

REPRODUCTIVE
MEDICINE

Central Asia
scientific and practical journal

РЕПРОДУКТИВНАЯ
МЕДИЦИНА

Центральная
Азия
научно-практический журнал

15 лет!



Юбилейный **60**-й выпуск



РЕПРОДУКТИВНАЯ МЕДИЦИНА Центральная Азия

Научно-практический журнал
Казахстанской Ассоциации репродуктивной медицины

Главный редактор

В.Н. Локшин, док. мед. наук, академик НАН РК, профессор

Заместители главного редактора

Т.М. Укыбасова, док. мед. наук, профессор; V. Snegovskikh, док. мед. наук

Редакционная коллегия

Р.Р. Аипов (Казахстан), М.К. Алчинбаев (Казахстан), Э. Амбарцумян (Армения), Г.У. Асымбекова (Кыргызстан), С.Б. Байкошкарпова (Казахстан), Г.Б. Бапаева (Казахстан), Г.Ж. Бодыков (Казахстан), Р.К. Валиев (Казахстан), L. Gianaroli (Италия), А.М. Дошанова (Казахстан), A. Ellenbogen (Израиль), И.А. Жабченко (Украина), С.Ш. Исенова (Казахстан), Г.А. Ихтиярова (Узбекистан), Д.Р. Кайдарова (Казахстан), Ш.К. Карибаева (Казахстан), М.В. Киселева (Россия), А.И. Коркан (Казахстан), В.С. Корсак (Россия), Т.К. Кудайбергенов (Казахстан), Н.М. Мамедалиева (Казахстан), V. Murozov (США), Т.С. Нургожин (Казахстан), Г.К. Омарова (Казахстан), М.Р. Оразов (Казахстан), М.К. Отарбаев (Казахстан), A. Polyakov (Австралия) А.А. Попов (Россия), Г.С. Святова (Казахстан), S. Sgargi (Италия), Т.Ф. Тагарчук (Украина), Г.Г. Уразбаева (Казахстан), Б.В. Шалекенов (Казахстан), О.В. Шурыгина (Россия)

Ответственный секретарь

А.Н. Рыбина, магистр медицины

Редакционный совет

А.Т. Аманов (Казахстан), А.А. Ахметова (Казахстан), М.Б. Аншина (Россия), M. Dimfeld (Израиль), Т.М. Джусубалиева (Казахстан), В.М. Здановский (Россия), В.Д. Зукин (Украина), А.И. Избасаров (Казахстан), Д.А. Иргашев (Узбекистан), Е.А. Калинина (Россия), Н.А. Каюпова (Казахстан), Р.С. Кузденбаева (Казахстан), V. Lunenfeld (Израиль), И.О. Маринкин (Россия), Т.А. Назаренко (Россия), А.И. Никитин (Россия), В.Е. Полумисков (Казахстан), В.Е. Радзинский (Россия), Е.Б. Рудакова (Россия), D. Felberg (Израиль), R. Frydman (Франция), А. Хомасуридзе (Грузия), М.А. Шахова (Россия), А.М. Юзько (Украина)

Учредитель

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

Соучредитель

Издательство «Медиа Сфера», Россия, Москва, Дмитровское шоссе, д. 46, корп. 2

Издатель / редакция

ТОО «КазМедПринт»
Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Ходжанова д. 55/9
Тел. +7 701 947 13 32
e-mail: kazmedprint@gmail.com



KAZMEDPRINT

Электронная версия журнала доступна на сайте www.repromed.kz

Выпускающий редактор Т. Васильева
Дизайнер Е. Варкентина

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 – Казахстан, Кыргызстан, Таджикистан, Узбекистан
Тираж – 500 экз.

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.
При перепечатке материалов ссылка на журнал «Репродуктивная медицина» обязательна.

ISSN 3078-5057



9 773078 505005 >

Журнал «Репродуктивная медицина» входит в Перечень изданий, рекомендуемых Комитетом по обеспечению качества в сфере науки и высшего образования Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан для публикации основных результатов научной деятельности.



РЕПРОДУКТИВТІ МЕДИЦИНА Орталық Азия

Қазақстандық Репродуктивті Медицина Қауымдастығының
ғылыми-практикалық журналы

Бас редактор

В.Н. Локшин, м.ғ.д., ҚР ҰҒА академигі, профессор

Бас редактордың орынбасарлары

Т.М. Укыбасова, м.ғ.д., профессор; V. Snegovskikh, м.ғ.д.

Редакциялық алқа

Р.Р. Аипов (Қазақстан), М.К. Алчинбаев (Қазақстан), Э. Амбарцумян (Армения), Г.У. Асымбекова (Қырғызстан), С.Б. Байкошқарова (Қазақстан), Г.Б. Бапаева (Қазақстан), Г.Ж. Бодыков (Қазақстан), Р.К. Валиев (Қазақстан), L. Gianpoli (Италия), А.М. Дошанова (Қазақстан), А. Ellenbogen (Израиль), И.А. Жабченко (Украина), С.Ш. Исенова (Қазақстан), Г.А. Ихтиярова (Өзбекстан), Д.Р. Кайдарова (Қазақстан), Ш.К. Қарибаева (Қазақстан), М.В. Киселева (Ресей), А.И. Коркан (Қазақстан), В.С. Корсаков (Ресей), Т.К. Қудайбергенов (Қазақстан), Н.М. Мамедалиева (Қазақстан), V. Mogozev (АҚШ), Т.С. Нургожин (Қазақстан), Г.К. Омарова (Қазақстан), М.Р. Оразов (Қазақстан), М.К. Отарбаев (Қазақстан), А. Роуаков (Австралия), А.А. Попов (Ресей), Г.С. Святова (Қазақстан), S. Sgargi (Италия), Т.Ф. Татарчук (Украина), Г.Г. Уразбаева (Қазақстан), Б.В. Шалекенов (Қазақстан), О.В. Шурыгина (Ресей)

Жауапты хатшы

А.Н. Рыбина, м.ғ.м.

Редакциялық кеңес

А.Т. Аманов (Қазақстан), А.А. Ахметова (Қазақстан), М.Б. Аншина (Ресей), М. Dimfeld (Израиль), Т.М. Джусубалиева (Қазақстан), В.М. Здановский (Ресей), В.Д. Зукин (Украина), А.И. Избасаров (Қазақстан), Д.А. Иргашев (Өзбекстан), 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), В.Е. Радзинский (Ресей), Е.Б. Рудакова (Ресей), D. Feldberg (Израиль), R. Frydman (Франция), А. Хомасуридзе (Грузия), М.А. Шахова (Ресей), А.М. Юзько (Украина).

Құрылтайшы

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

Тең құрылтайшы

«Медиа Сфера» баспасы, Ресей, Мәскеу, Дмитровское Шоссе, 46, бл. 2

Баспашы/редакция

«КазМедПринт» ЖШС,
Қазақстан Республикасы, Алматы қ., Ходжанова көш., 55/9
Тел. +7 701 947 13 32
e-mail: kazmedprint@gmail.com

Журналдың электрондық нұсқасы www.repromed.kz сайтында қолжетімді

Шығарушы редактор Т. Васильева
Дизайнер Е. Варкентина

2009 ж. бастап шығарылады.
Журнал ҚР Ақпарат және мәдениет министрлігінде тіркелген
Тіркеу туралы 2009 ж. 24.08 № 10329-Ж куәлік
Мерзімділігі – жылына 4 рет
Таралу аумағы – Қазақстан, Қырғызстан, Тәжікстан, Өзбекстан
Таралымы – 500 дана.

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.
Материалдарды қайта басып шығару кезінде «Репродуктивная медицина» журналына сілтеме жасау міндетті.



«Репродуктивті медицина» журналы Ғылыми еңбектің негізгі нәтижелерін жариялау үшін Қазақстан Республикасы ғылым және жоғары білім министрлігінің ғылым және жоғары білім саласындағы сапаны қамтамасыз ету комитеті ұсынатын ғылыми басылымдар тізбесі кіреді.



REPRODUCTIVE MEDICINE Central Asia

Scientific and practical journal
of the Kazakhstan Association of Reproductive Medicine

Editor-in-Chief

V.N. Lokshin, MD, Academician of the National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan, Professor

Deputy Chief Editors

T.M. Ukybasova, MD, Professor; V. Snegovskikh, MD

Editorial Team

R.R. Aipov (Kazakhstan), M.K. Alchinbaev (Kazakhstan), G.U. Asymbekova (Kyrgyzstan), S.B. Baikoshkarova (Kazakhstan), G.B. Bapaeva (Kazakhstan), G.Zh. Bodykov (Kazakhstan), A.M. Doschanova (Kazakhstan), A. Ellenbogen (Israel), L. Gianaroli (Italy), E. Hambartsoumian (Armenia), S.Sh. Issenova (Kazakhstan), G.A. Ikhtiyarova (Uzbekistan), D.R. Kaidarova (Kazakhstan), Sh.K. Karibaeva (Kazakhstan), M.V. Kiseleva (Russia), A.I. Korkan (Kazakhstan), V.S. Korsak (Russia), T. Kudaibergenov (Kazakhstan), N.M. Mamedalieva (Kazakhstan), V. Morozov (USA), T.S. Nurgozhin (Kazakhstan), G.K. Omarova (Kazakhstan), M.R. Orazov (Kazakhstan), M.K. Otarbaev (Kazakhstan), A. Polyakov (Australia), A.A. Popov (Russia), S. Sgargi (Italy), B.V. Shalekenov (Kazakhstan), O. V. Shurygina (Russia), G.S. Svyatova (Kazakhstan), T.F. Tatarчук (Ukraine), G.G. Urzbaeva (Kazakhstan), R.K. Valiev (Kazakhstan), I.A. Zhabchenko (Ukraine)

Executive Secretary

A.N. Rybina, MMed

Editorial Council

A.T. Amanov (Kazakhstan), A.A. Akhmetova (Kazakhstan), M.B. Anshina (Russia), M. Dirnfeld (Israel), T.M. Dzhusubalieva (Kazakhstan), D. Feldberg (Israel), R. Frydman (France), D.A. Irgashev (Uzbekistan), A.I. Izbasarov (Kazakhstan), 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), V.E. Radzinsky (Russia), E.B. Rudakova (Russia), M.A. Shakhova (Russia), A.M. Yuzko (Ukraine), V.M. Zdanovsky (Russia), V.D. Zukin (Ukraine)

Founder

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

Co-founder

Media Sphere Publishing Group, Dmitrovskoe Shosse 46, bldg. 2, Moscow, Russia

Publisher / editorial office

Kaz Med Print LLP,
Khodzhanov St. 55/9, Almaty 050060, the Republic of Kazakhstan.
Tel. +7 701 947 13 32
e-mail: kazmedprint@gmail.com

Online version of the journal: www.repromed.kz

Executive editor – T. Vasilieva
Designer – E. Varkentina

Published since 2009.

The journal is registered with the Ministry of Information and Culture of the Republic of Kazakhstan.

Certificate of registration No. 10329-Zh dated 24.08.2009.

Frequency – 4 times a year.

Territory of distribution – Kazakhstan, Kyrgyzstan, Tajikistan, Uzbekistan.

Circulation – 500 copies.

You can subscribe to the journal 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.

A reference to the Reproductive Medicine journal is mandatory when reprinting the journal material.

ISSN 3078-5057



9 773078 505005

The journal is included in the List of publications recommended by the Science and Higher Education Quality Assurance Committee of the Ministry of Science and Higher Education of the Republic of Kazakhstan for the publication of the main results of scientific activity.

Содержание

<i>От главного редактора</i>	7
<i>Обзоры литературы</i>	
Является ли эпигеном сперматозоидов диагностическим инструментом оценки мужского бесплодия? <i>В.Н. Локишин, К.Т. Нигметова, А.А. Бегимбаева, Ж.К. Сайлау, Е.Е. Аширбеков, А.Ш. Ермакова, В. Meiri-Ferber, Ш.К. Карибаева, К.О. Шарипов, N.G. Cassuto, J.Ph. Wolf</i>	9
Влияние микробиоты эндометрия на результаты экстракорпорального оплодотворения: обзор литературы <i>Д.Б. Махадиева, С.Б. Байкошкарлова, А.К. Ибрагимов, Ж.Р. Ажетова, М.Ж. Мынбаева, М.Терзич</i>	16
Влияние эндометриоза на ооциты и фертильность: обзор литературы <i>С.Б. Байкошкарлова, З.Б. Джантаева, С.Н. Кулбаева, Б.А. Сантаев</i>	23
Роль микронутриентов в прегравидарной подготовке женщин: обзор литературы <i>Ш.К. Карибаева, М.А. Маннапова</i>	29
Оптимизация алгоритма диагностики желтухи у детей в возрасте до 1 года на уровне первичной медико-санитарной помощи: обзор литературы <i>Г.А. Исаева, Р.Ж. Сейсебаева, Ж.Ж. Нурғалиева</i>	36
<i>Оригинальные исследования</i>	
Искусственный интеллект – ключ к развитию эмбриологической лаборатории <i>А.А. Бегимбаева, А.Н. Рыбина, К.Т. Нигметова, Ж.К. Сайлау, А.Ш. Ермакова, Ш.К. Карибаева, В.Н. Локишин</i>	42
Сравнительный анализ оплодотворения и формирования blastocysts в программах ЭКО со свежими и криоконсервированными донорскими ооцитами <i>Д.Б. Абуталипов, Д.Б. Махадиева, С.Б. Байкошкарлова, А.К. Ибрагимов, Ж.Р. Ажетова</i>	50
Спасательная интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида (Re-ICSI) на следующий день после неудачи стандартного экстракорпорального оплодотворения <i>Д.К. Сабина, Н.В. Сверкунова, К.Ю. Бобров, И.Б. Архангельская</i>	57
Второй эмбрион низкого качества на перенос: влияние на исход программы ВРТ <i>А.О. Полумискова, Н.М. Джусубалиев</i>	65
Абдоминальные роды после ЭКО: обоснованность и риски <i>С.Б. Байкошкарлова, М.К. Отарбаев, А.А. Сейтак, Г.Н. Бильтаева, А.К. Ахметова, А.Ю. Диброва</i>	73
Оценка параметров коагулограммы для прогнозирования потери беременности на ранних сроках <i>Д.Ж. Тайжанова, Д.В. Зубков, Э.В. Комличенко, И.Ш. Магалов, М.А. Сорокина, Ж.Т. Амирбекова, Г.С. Турдунова, Н.В. Беспалова, З.О. Майданова</i>	82
Оценка качества жизни женщин в периоде менопаузального перехода <i>Г.А. Гребенникова, А.П. Джамбетова, А.В. Рослякова</i>	92
<i>Случаи из практики</i>	
Особенности ведения беременности с тромбофилией: клинический случай <i>Ш.А. Турсынбаева, В.И. Медведь, И.И. Тянь, Л.Г. Баймурзаева</i>	101
Благоприятный исход хирургического лечения цистаденомы яичника у девочки-подростка: клинический случай <i>Ж.У. Султанова, Ж.С. Бегниязова, Ш.М. Садуакасова, Э.А. Махмутова, А.И. Юлдашева, А.Б. Бинали</i>	107
<i>Юбилей</i>	
К юбилею Айкерим Мжаверовны Дошановой	115



Contents

<i>A word of the editor-in-chief</i>	7
<i>Literature Reviews</i>	
Is spermatozoa epigenome a diagnostic tool for assessing male infertility? <i>V.N. Lokshin, K.T. Nigmatova, A.A. Begimbaeva, Zh.K. Sailau, E.E. Ashirbekov, A.Sh. Ermekova, B. Meiri-Ferber, Sh.K. Karibaeva, K.O. Sharipov, N.G. Cassuto, J.Ph. Wolf</i>	9
The impact of endometrial microbiota on in vitro fertilization outcomes: A literature review <i>D.B. Makhadiyeva, S.B. Baikoshkarova, A.K. Ibragimov, Zh.R. Azhetova, M.Zh. Mynbayeva, M.Terzic</i>	16
Effects of endometriosis on oocytes and fertilization: A literature review <i>S.B. Baikoshkarova, Z.B. Dzhantayeva, S.N. Kulbayeva, B.A. Santayev</i>	23
The role of micronutrients in the pre-pregnancy training of women: A literature review <i>Sh.K. Karibaeva, M.A. Mannapova</i>	29
Optimization of diagnostic algorithm for jaundice in infants at PHC level: A literature review <i>G.A. Issayeva, R.Zh. Seisebayeva, Zh.Zh. Nurgalieva</i>	36
<i>Original research</i>	
Artificial Intelligence – a key to the development of embryology laboratory <i>A.A. Begimbaeva, A.N. Rybina, K.T. Nigmatova, Zh.K. Saylau, A.Sh. Ermekova, Sh.K. Karibaeva, V.N. Lokshin</i>	42
Comparative analysis of fertilization and blastocyst formation in IVF programs with fresh and cryopreserved donor oocytes <i>D.B. Abutalipov, D.B. Makhadiyeva, S.B. Baikoshkarova, A.K. Ibragimov, Zh.R. Azhetova</i>	50
Rescue intracytoplasmic sperm injection (Re-ICSI) the day after failure of standard in-vitro fertilization <i>D.K. Sabinina, N.V. Sverkunova, K.Yu. Bobrov, I.B. Arkhangelskaya</i>	57
An additional poor-quality embryo for transfer: an impact on ART program outcome <i>A.O. Polumiskova, N.M. Jussubaliyev</i>	65
Abdominal delivery after IVF: Justifications and risks <i>S.B. Baikoshkarova, M.K. Otarbayev, A.A. Seitak, G.N. Biltayeva, A.K. Akhmetova, A.Y. Dibrova</i>	73
Evaluation of coagulogram parameters for predicting early pregnancy loss <i>D.J. Taizhanova, D.V. Zubkov, E.V. Komlichenko, I.Sh. Magalov, M.A. Sorokina, J.T. Amirbekova, G.S. Turdunova, N.V. Bepalova, Z.O. Mайдanova</i>	82
Assessment of the quality of life of women in the menopausal transition <i>G.A. Grebennikova, A.P. Jaimbetova, A.V. Roslyakova</i>	92
<i>Clinical Cases</i>	
The specifics of pregnancy management with thrombophilia: A clinical case <i>Sh.A. Tursynbayeva, V.I. Medved, I.I. Tyan, L.G. Baimurzayeva</i>	101
Favorable outcome of surgical treatment of ovarian cystadenoma in a teenage girl: A clinical case <i>Zh.U. Sultanova, Zh.S. Begniyazova, Sh.M. Saduakasova, E.A. Makhmutova, A.I. Yuldasheva, A.B. Binali</i>	107
<i>Jubilee</i>	
On the jubilee of Aikerim M. Doshchanova	115

Мазмұны

<i>Бас редактордан</i>	7
<i>Әдебиетке шолулары</i>	
Сперматозоид эпигеномы ер бедеулігін бағалаудың диагностикалық құралы болып табылады ма? <i>В.Н. Локин, К.Т. Нигметова, А.А. Бегимбаева, Ж.К. Сайлау, Е.Е. Аширбеков, А.Ш. Ермекова, В. Meiri-Ferber, Ш.К. Қарибаева, К.О. Шарипов, N.G. Cassuto, J.Ph. Wolf</i>	9
Эндометриялық микробиотаның экстракорпоралды ұрықтандыру нәтижелеріне әсері: әдебиеттерге шолу <i>Д.Б. Махадиева, С.Б. Байқошқарова, А.Қ. Ибрагимов, Ж.Р. Әжетова, М.Ж. Мынбаева, М.Терзич</i>	16
Эндометриоздың ооциттер мен ұрықтануға әсері: әдебиетке шолу <i>С.Б. Байқошқарова, З.Б. Джантаева, С.Н. Құлбаева, Б.А. Сантаев</i>	23
Әйелдердің прегравидальды дайындығындағы микроэлементтердің рөлі: әдебиетке шолу <i>Ш.К. Қарибаева, М.А. Маннапова</i>	29
1-жасқа дейінгі балалардағы сарғаю синдромының диагностикасын алғашқы медико-санитарлық көмек деңгейінде оңтайландыру: әдебиетке шолу <i>Г.А. Исаева, Р.Ж. Сейсебаева, Ж.Ж. Нурғалиева</i>	36
<i>Түпнұсқа зерттеулері</i>	
Жасанды интеллект – эмбриология зертханасының дамуының кілті <i>А.А. Бегимбаева, А.Н. Рыбина, К.Т. Нигметова, Ж.К. Сайлау, А.Ш. Ермекова, Ш.К. Қарибаева, В.Н. Локин</i>	42
Жаңа және криоконсервіленген донорлық ооциттермен ЭҚҰ бағдарламаларындағы ұрықтандыру және бластоциста қалыптасуының салыстырмалы талдауы <i>Д.Б. Абуталипов, Д.Б. Махадиева, С.Б. Байқошқарова, А.К. Ибрагимов, Ж.Р. Ажетова</i>	50
Стандартты экстракорпоралды ұрықтандыру сәтсіз аяқталғаннан кейінгі күні сперматозоидты құтқару интрацитоплазмалық инъекциясы (Re-ICSI) <i>Д.К. Сабина, Н.В. Сверкунова, К.Ю. Бобров, И.Б. Архангельская</i>	57
Төмен сападағы екінші эмбрионды көшіріп салу: КРТ бағдарламасының нәтижелілігіне тигізетін әсері <i>А.О. Полумискова, Н.М. Джусубалиев</i>	65
ЭҚҰ-дан кейінгі абдоминальды босану: негіздемесі мен қаупі <i>С.Б. Байқошқарова, М.Қ. Отарбаев, А.А. Сейтақ, Г.Н. Бильтаева, А.Қ. Ахметова, А.Ю. Диброва</i>	73
Жүктіліктің ерте жоғалуын болжау үшін коагулограмма параметрлерін бағалау <i>Д.Ж. Тайжанова, Д.В. Зубков, Э.В. Комличенко, И.Ш. Магалов, М.А. Сорокина, Ж.Т. Амирбекова, Г.С. Турдунова, Н.В. Беспалова, З.О. Майданова</i>	82
Менопаузальды ауысу кезеңіндегі әйелдердің өмір сүру сапасын бағалау <i>Г.А. Гребенникова, А.П. Жаимбетова, А.В. Рослякова</i>	92
<i>Тәжірибеден алынған жағдай</i>	
Тромбофилиямен жүктілікті жүргізу ерекшеліктері: клиникалық жағдай <i>Ш.А. Турсынбаева, В.И. Медведь, И.И. Тян, Л.Г. Баймурзаева</i>	101
Жасөспірім қыздағы аналық без цистаденомасын хирургиялық емдеудің қолайлы нәтижесі: клиникалық жағдай <i>Ж.Ө. Сұлтанова, Ж.С. Бегниязова, Ш.М. Сәдуақасова, Э.А. Махмұтова, А.И. Юлдашева, А.Б. Бинали</i>	107
<i>Мерейтойлар</i>	
Айкерим Мжаверовна Дошанованың мерейтойына	115

От Главного редактора

Уважаемые коллеги,



Локшин Вячеслав Нотанович
главный редактор,
президент КАРМ

В этом году Журнал Репродуктивная медицина отмечает свое 15-летие!

60 номеров, 820 статей 582 авторов из 12 стран мира. За этими цифрами – колоссальный редакторский труд, кропотливая работа авторов и рецензентов, поддержка спонсоров. Три года назад журнал вошел в список Министерства высшего образования и науки РК для публикации результатов научных исследований, диссертаций и грантовых проектов.

В последние годы порядок одобрения публикаций стал значительно сложнее, обязательным стало слепое рецензирование двумя независимыми экспертами. В нашем списке экспертов более 60 врачей и научных сотрудников из 8 стран мира. Членами редколлегии стали известные ученые из разных стран Европы, Азии, Северной Америки и Австралии. Роль журнала «Репродуктивная медицина» в развитии научных исследований в области репродуктивной медицины, внедрении достижений мировой науки в практику сложно переоценить.

Настоящий номер журнала выходит в преддверии XVI Международного конгресса КАРМ. В форуме примут участие практические врачи из 12 стран мира, в качестве спикеров зарегистрированы ведущие ученые и практики из 18 стран. Программа конгресса будет представлена более чем 100 докладами, 5 мастер-классами и конференцией молодых

ученых в КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова. В фокусе дискуссии будут самые актуальные вопросы акушерства и гинекологии, применения ВРТ для лечения бесплодия, онкофертильности, профилактики наследственных заболеваний, урологии и андрологии, репродуктивной генетики, клинической эмбриологии. Особое внимание будет уделено проблеме ведения беременности и родов у пациенток после программ ВРТ.

Одной из важных проблем является многоплодие в программах ВРТ. Многоплодие напрямую связано с эффективностью программ и сопряжено с материальными и моральными затратами. Наша активная работа привела к росту частоты переноса одного эмбриона и снижению многоплодия. Нормативное регулирование числа переносимых эмбрионов в пользу селективного переноса одного эмбриона нуждается в изменении.

В последние годы широко обсуждаются проблемы этики, взаимоотношений между клиниками и врачами. Обсуждение будет также продолжено на предстоящем конгрессе.

Ежегодная конференция КАРМ стала хорошей площадкой для мультидисциплинарного профессионального общения со своими коллегами.

Уверен, что наша новая профессиональная встреча станет новым важным шагом в развитии репродуктивной медицины в интересах казахстанского здравоохранения и наших пациентов.

Искренне желаю всем нашим авторам, читателям, членам редколлегии, всем участникам Конгресса творческих успехов, новых идей, благополучия и удачи!

С уважением,
академик НАН РК при Президенте Республики Казахстан, профессор В. Локшин,
главный редактор, президент Казахстанской Ассоциации Репродуктивной Медицины

A word of the editor-in-chief

Dear colleagues!

This year we celebrate the 15th anniversary of our Journal!

It covers 60 issues, 820 articles, 582 authors from 12 countries. Behind these figures is the colossal editorial work, the painstaking work of authors and reviewers, and sponsor support. Three years ago, the journal was included in the list of the Ministry of Higher Education and Science of the Republic of Kazakhstan for publishing the results of scientific research, dissertations, and grant projects!

In recent years, the procedure for approving publications has become more sophisticated, and blind peer review by two independent experts has become mandatory. Our list of experts includes more than 60 doctors and researchers from 8 countries. Well-known scientists from different countries of Europe, Asia, North America and Australia have joined our Editorial Board. The "Reproductive Medicine (Central Asia)" role in promoting scientific research in reproductive medicine and introducing the achievements of world science in practice is difficult to overestimate.

This issue is published on the eve of the XVI International Congress of the Kazakh Association of Reproductive Medicine (KARM) that will be attended by practicing doctors from 12 countries. Leading scientists and practitioners from 18 countries are registered as speakers. The agenda includes more than 100 reports, 5 master classes, and a conference of young scientists at Asfendiyarov Kazakh National Medical University. The discussion will touch the most pressing issues of obstetrics and gynecology, the use of ART for the treatment of infertility, oncofertility, prevention of hereditary diseases, urology and andrology, reproductive genetics, and clinical embryology, with a particular focus on pregnancy and childbirth management in patients after ART programs.

Multiple pregnancy in ART programs is a major problem. It is directly related to the program efficacy and associated with material and moral costs. We managed to increase the rate of one embryo transfer and decrease multiple pregnancies. The regulatory framework shall be changed in favor of selective transfer of one embryo.

In recent years, we have been widely discussing the problems of ethics and relationships between clinics and doctors. The discussion will continue at the upcoming congress.

The annual KARM conference has become a good platform for multidisciplinary professional communication between colleagues.

I am confident that our new professional meeting will become a new important step in the development of reproductive medicine to the benefit of Kazakhstan's healthcare and our patients.

I sincerely wish all our authors, readers, members of the editorial board, and all participants of the Congress creative success, new ideas, prosperity, and good luck!

Sincerely,

V. Lokshin,

**Editor-in-chief, Academician of the National Academy
of Sciences of the Republic of Kazakhstan under the President
of the Republic of Kazakhstan, Professor,
President of the Kazakhstan Association of Reproductive Medicine.**



УДК: 618.177-089.888.11

<https://doi.org/10.37800/RM.3.2024.9-15>

Is spermatozoa epigenome a diagnostic tool for assessing male infertility?

V.N. Lokshin¹, K.T. Nigmatova^{1,3}, A.A. Begimbaeva¹, Zh.K. Sailau¹,
E.E. Ashirbekov², A.Sh. Ermekova¹, B. Meiri-Ferber⁵, Sh.K. Karibaeva¹,
K.O. Sharipov², N.G. Cassuto⁴, J.Ph. Wolf^{6,7}

¹International Clinical Center for Reproductology "Persona," Almaty, the Republic of Kazakhstan;

²Institute of Molecular Biology and Biochemistry named after M.A. Aitkhozhina, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

³Kazakh National University named after Al-Farabi, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

⁴Laboratory Drouot Unit AMP, Paris, France;

⁵Andrologia MD - Cytobit, Tel Aviv, Israel;

⁶Université Paris Cité, Paris, France;

⁷Department of Reproductive Biology CECOS, AP-HP; Center-Université Paris Cité; Cochin Hospital, Paris, France.

ABSTRACT

Relevance: The sperm epigenome is essential in ensuring sperm quality, including maintaining chromatin integrity. However, despite its importance, a clear link between successful embryo development and clinical outcomes has not been established.

The study aimed to assess the influence of sperm epigenetics on the quality and development of the embryo and identify the molecular mechanisms involved in this process.

Materials and Methods: A search in the PubMed database and the World Health Organization documents for 2012-2023 was conducted using the following keywords: assisted reproductive technologies, in vitro fertilization, male infertility, sperm, spermatozoa, epigenome, and intracytoplasmic sperm injection.

Results: The analysis of current publications revealed that the relationship between the sperm epigenome and embryo development remains the subject of active research. The degree of influence of the sperm epigenome on the fertilization process, early embryo development, and the outcome of the IVF program continues to cause debate.

Conclusion: The study of epigenetic changes in spermatozoa of men who have infertility opens new horizons for understanding the mechanisms affecting fertility and embryo quality. Understanding the epigenetic processes affecting spermatogenesis and embryogenesis may contribute to improving the results of ART and may also offer new approaches to the treatment of male infertility. Future research in this area may provide new insights into the mechanisms underlying male infertility.

Keywords: assisted reproductive technologies (ART), in vitro fertilization (IVF), male infertility, sperm, spermatozoa, epigenome, intracytoplasmic sperm injection (ICSI).

How to cite: Lokshin V, Nigmatova K, Begimbaeva A, Sailau Zh, Ashirbekov E, Ermekova A, Meiri-Ferber B, Karibaeva Sh, Sharipov K, Cassuto N., Wolf J. Is spermatozoa epigenome a diagnostic tool for assessing male infertility? *Reproductive Medicine (Central Asia)*. 2024;3:9-15. <https://doi.org/10.37800/RM.3.2024.9-15>

Является ли эпигеном сперматозоидов диагностическим инструментом оценки мужского бесплодия?

В.Н. Лошкин¹, К.Т. Нигметова^{1,3}, А.А. Бегимбаева¹, Ж.К. Сайлау¹,
Е.Е. Аширбеков², А.Ш. Ермекова¹, В. Меири-Фербер⁵, Ш.К. Карibaева¹,
К.О. Шарипов², Н.Г. Кассуто⁴, Ж.Ф. Вольф^{6,7}

¹Международный клинический центр репродуктологии «Persona»,
Алматы, Республика Казахстан;

²Институт молекулярной биологии и биохимии имени М.А. Айтхожина,
Алматы, Республика Казахстан;

³Казахский Национальный университет им. Аль-Фараби, Алматы, Республика Казахстан;

⁴Laboratory Drouot Unit AMP, Париж, Франция;

⁵Andrologia MD - Cytobit, Тель-Авив, Израиль;

⁶Université Paris Cité, Париж, Франция;

⁷Department of Reproductive Biology CECOS, AP-HP. Center-Université Paris Cité. Cochin Hospital, Париж, Франция.

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Эпигеном сперматозоидов играет важную роль в обеспечении их качества, включая сохранение целостности хроматина. Тем не менее, несмотря на его значимость, не установлена четкая связь между успешным развитием эмбриона и клиническими результатами.

Цель исследования – оценка влияния эпигенетики сперматозоидов на качество и развитие эмбриона, а также выявление молекулярных механизмов, участвующих в этом процессе.

Материалы и методы: Поиск информации был проведен в базе данных Pubmed и документах Всемирной организации здравоохранения за период с 2012 по 2023 годы. Использовались следующие ключевые слова: вспомогательные репродуктивные технологии, экстракорпоральное оплодотворение, мужское бесплодие, сперма, сперматозоиды, эпигеном, интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида.

Результаты: На основе анализа актуальной литературы установлено, что связь между эпигеномом сперматозоидов и развитием эмбриона остается предметом активных исследований. Вопрос о степени влияния эпигенома сперматозоидов на процесс оплодотворения, раннее развитие эмбриона и исход программы ЭКО продолжает вызывать дискуссии.

Заключение: Исследование эпигенетических изменений в сперматозоидах мужчин, страдающих от бесплодия, открывает новые горизонты для понимания механизмов, влияющих на фертильность и качество эмбрионов. Осознание эпигенетических процессов, затрагивающих сперматогенез и эмбриогенез, может способствовать улучшению результатов применения ВРТ, а также предложить новые подходы к терапии мужского бесплодия. Будущие исследования в этой области могут предоставить новые знания о механизмах, стоящих за мужским бесплодием.

Ключевые слова: *вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ), экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО), мужское бесплодие, сперма, сперматозоиды, эпигеном, интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида (ИКСИ).*

Для цитирования: Локшин В., Нигметова К., Бегимбаева А., Сайлау Ж., Аширбеков Е., Ермакова А., Meiri-Ferber В., Карибаева Ш., Шарипов К., Cassuto N., Wolf J. Является ли эпигеном сперматозоидов диагностическим инструментом оценки мужского бесплодия? *Репродуктивная медицина (Центральная Азия)*. 2024;3:9-15. <https://doi.org/10.37800/RM.3.2024.9-15>

Сперматозоид эпигеномы ер бедеулігін бағалаудың диагностикалық құралы болып табылады ма?

**В.Н. Локшин¹, К.Т. Нигметова^{1,3}, А.А. Бегимбаева¹, Ж.К. Сайлау¹,
Е.Е. Аширбеков², А.Ш. Ермакова¹, В. Meiri-Ferber⁵, Ш.К. Карибаева¹,
К.О. Шарипов², N.G. Cassuto⁴, J.Ph. Wolf^{6,7}.**

¹ «Persona» халықаралық репродуктология клиникалық орталығы,
Алматы, Қазақстан Республикасы;

² М.А. Айтхожина атындағы Молекулалық биология және биохимия институты,
Алматы, Қазақстан Республикасы;

³ Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті, Алматы, Қазақстан Республикасы;

⁴Laboratory Drouot Unit AMP, Париж, Франция;

⁵Andrologia MD - Cytobit, Тель-Авив, Израиль;

⁶ Université Paris Cité, Париж, Франция;

⁷ Department of Reproductive Biology CECOS, AP-HP. Center-Université Paris Cite. Cochin Hospital, Париж, Франция.

АНДАТПА

Өзектілік: Сперматозоид эпигеномы шәует сапасында, соның ішінде хроматиннің тұтастығын сақтауда маңызды рөл атқарады. Дегенмен, оның маңыздылығына қарамастан, эмбрионның сәтті дамуы мен клиникалық нәтижелер арасындағы нақты байланыс орнатылмаған.

Зерттеудің мақсаты – Қазіргі заманғы әдебиеттердің қолда бар мәліметтерін қолданып, сперматозоид эпигеномының эмбрионның сапасы мен дамуына әсерін бағалау, сонымен қатар осы процеске қатысатын молекулалық механизмдерді анықтау.

Материалдар мен әдістері: PubMed деректер базасында және Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымының 2012-2023 жылдарға арналған құжаттарында іздеу келесі кілт сөздерді пайдалана отырып жүргізілді: көмекші репродуктивті технологиялар, *in vitro* ұрықтандыру, ер бедеулігі, сперматозоидтар, сперматозоидтар, эпигеном және интрацитоплазмалық шәует инъекциясы.

Нәтижелері: Заманауи әдебиеттерді талдау негізінде сперматозоид эпигеномы мен эмбрион дамуы арасындағы байланыс белсенді зерттеу нысаны болып қала беретіні анықталды. Шәует эпигеномының ұрықтандыру процесіне, эмбрионның ерте дамуына және ЭКО бағдарламасының нәтижесіне әсер ету дәрежесі туралы мәселе әлі де пікірталас тудыруда.

Қорытынды: Сперматозоидтың эпигенетикалық өзгерістерді зерттеу бедеуліктен зардап шегетін ерлердің фертильдікке және эмбрион сапасына әсер ететін механизмдерді түсіну үшін жаңа көзжиектерді ашады. Сперматогенезге және эмбриогенезге әсер ететін эпигенетикалық процестерді түсіну ҚРТ нәтижелерін жақсартуға көмектеседі, сондай-ақ ер бедеулігін емдеудің жаңа тәсілдерін ұсынады. Бұл саладағы болашақ зерттеулер ер бедеулігінің механизмдері туралы жаңа білім бере алады.

Түйінді сөздер: *көмекші репродуктивті технологиялар (КРТ), экстракорпоралдық ұрықтандыру (ЭКУ), ер бедеулігі, шәует, сперматозоидтар, эпигеном, интрацитоплазмалық сперматозоид инъекциясы (ИКСИ).*



Introduction: According to the definition made by the World Health Organization (WHO), infertility is a disease of the male or female reproductive system defined as the inability to achieve pregnancy after regular unprotected sexual intercourse for 12 months or more [1].

Infertility continues to be one of the key problems in modern medicine and society in recent decades. It is due to an increase in infertility cases, which in turn results in a decrease in the birth rate and, as a result, in a decrease in the population. Infertility affects millions of people of childbearing age on all continents. According to the data from the WHO, 48 million couples and 186 million people suffer from it [2].

The infertility incidence is growing in Kazakhstan, as in many countries of the world. In 2021, the number of Kazakhstanis registered due to lack of pregnancy increased by 21.8%, reaching 21.4 thousand married couples. Of these, 7.9 thousand patients are the so-called primary patients who came to medical institutions in connection with fertility problems for the first time. 19.9 thousand women who could not get pregnant due to health problems were registered in the country's medical institutions at the end of 2021 (plus 22.8% by 2020). More than 1500 thousand couples failed to become parents due to infertility in men (plus 10.4% compared to 2020) [3].

The study aimed to assess the influence of sperm epigenetics on the quality and development of the embryo and identify the molecular mechanisms involved in this process.

Materials and Methods: A search in the PubMed database and the World Health Organization documents for 2012-2023 was conducted using the following keywords: assisted reproductive technologies, in vitro fertilization, male infertility, sperm, spermatozoa, epigenome, and intracytoplasmic sperm injection.

Results: The analysis of current publications revealed that the relationship between the sperm epigenome and embryo development remains the subject of active research. The degree of influence of the sperm epigenome on the fertilization process, early embryo development, and the outcome of the IVF program continues to cause debate.

Female infertility is a multifaceted problem caused by many factors, including such anatomical disorders as fallopian tube obstruction, polycystic ovary syndrome, and menstrual irregularities. Such hormonal and endocrine diseases as endometriosis and chronic endometritis also play an important role. Besides, genetic factors, such as mutations in the ZP1 gene, can cause defects in oocyte maturation. Understanding these causes is key to successful diagnostics and effective treatment of infertility.

The epigenome of oocytes plays an important role in embryonic development, influencing various processes, from fertilization to early embryogenesis. Studies show that mitochondrial functions, epigenetic modifications, and environmental factors significantly affect this developmental trajectory. Mitochondrial ATP synthesis in oocytes is critical for correct epigenetic programming. Studies on cattle found that a decrease in ATP levels leads to a decrease in DNA methylation and a change in histone modifications, adversely affecting the embryo-splitting rate [4]. Impaired mitochondrial function in oocytes also negatively impacts DNA methylation and embryonic development [5].

Male infertility is registered in 7% of the male population, or 30 men over 18 years of age worldwide, and it is almost half of all infertility cases [5]. The cause of male infertility is associated with abnormal spermogram parameters [6-8]. Numerous studies report declining sperm quality over the past 60 years [9-12]. Poor sperm quality is due to the deterioration of male reproductive health and the associated testicular agenesis syndrome, including testicular cancer, impaired spermatogenesis, cryptorchidism, and hypospadias, which ultimately increases the need for modern treatments, primarily ART [13].

According to some researchers, the etiology of male infertility is complex and includes many potential causes, including anatomical defects, genetic disorders, endocrine imbalance, and immune system disorders [12, 14, 15]. The cause of almost half of cases of male infertility remains unknown [9]. Besides, many social and demographic factors, such as late childbearing and lifestyle, can affect men's reproductive health and be passed on to future generations [9, 12, 16, 17].

At least 2,000 genes are known to be associated with spermatogenesis, and they can be influenced by various factors such as lifestyle (such as tobacco, drugs, stress, diet, obesity) and environmental factors (such as toxic exposure, endocrine disruption, and aging) [18]. Several studies noted the effect of environmental factors on male fertility, especially the epigenome.

Toxins, environmental pollutants, solvents, plastics, oxidative reactions, and drugs alter the methylation profile. Sperm cells constantly receive signals from the environment that can cause changes in gene expression without affecting the DNA sequence. Currently, up to 50% of cases of male infertility remain unexplained. The reason for this remains unclear, and the identification of new genetic factors associated with idiopathic infertility is a serious problem in the field of genetics [19].

Routine semen analysis includes assessment of sperm volume, pH, concentration, motility, and morphology. A modern method of treating male infertility with impaired spermogram parameters is ICSI, conducted after the selection of spermatozoa with mobile and normal morphology. During ICSI, it is important to select morphologically normal sperm to improve implantation and pregnancy rates, as well as reduce the rate of miscarriage [20, 21]. Modern sperm selection methods, such as physiological intracytoplasmic sperm injection (PICSI) and intracytoplasmic morphologic sperm injection (IMSI), have been developed to select the best sperm quality to enhance the ART program's efficacy. The use of PICSI reduces the miscarriage rate but does not have a significant effect on the live birth rate [22]. The IMSI procedure for patients with two unsuccessful previous IVF programs did not show a significant improvement in outcomes compared to traditional ICSI, proving that sperm collection methods may not cope with this problem in full [23]. New methods for the preparation of sperm for the fertilization procedure - microfluidic technologies - have great potential, but additional validation is required to confirm their efficiency in clinical practice [24]. Changes in the sperm genome, chromatin structure, DNA fragmentation, and epigenetic profiles (e.g., DNA methylation and histone patterns) play an important role in normal embryonic development and healthy live births [25]. Therefore, it is extremely important to pay attention to sperm DNA fragmentation and chromatin quality, as these aspects significantly affect the efficiency of the IVF program [26, 27].

The sperm epigenome has unique and highly specialized properties due to its nature and function and the diverse requirements for successful fertilization. In order to ensure motility, sperm chromatin must be tightly packed and organized. Chromatin is compactly packed in the sperm head by replacing most histones with protamines during spermatogenesis. It protects DNA from unfavorable conditions in a woman's reproductive tract. The remaining histones can undergo chemical modifications to their protein tails, activating and inhibiting gene transcription. Epigenetic changes in sperm cells are key to regulating the activity of genes associated with the development of an organism, making them analogous to embryonic stem cells. The combination of activating and suppressing marks in the promoter regions of genes and the hypomethylation of DNA allows these cells to be in a state of "readiness" to activate important genes required for embryogenesis. Abnormalities in the epigenetic structure of spermatozoa can lead to various diseases, such as



male infertility and abnormalities in embryonic development [28].

Based on these data, we can agree that the epigenome plays an important role in the fertilization process and the early development of the embryo, leading to the successful outcome of the IVF program. However, the opinions of the authors on this issue are divided: some argue that there is no correlation between the epigenetics of male sperm and the efficiency of IVF programs, while others argue the opposite [28-31].

Some studies suggest no consistent or clear correlation between the sperm epigenome and embryonic quality. For example, although different patterns of sperm DNA methylation and other epigenetic markers have been found, their prognostic significance for embryonic development remains unclear. For example, Jenkins and Carrell reviewed the impact of paternal epigenetics on embryogenesis but noted that there was no convincing evidence to support a direct link between epigenetic changes in sperm and adverse embryonic outcomes in vitro fertilization [29].

However, according to M.M. Denomme et al., the epigenetic profile of sperm can have an impact on the quality of embryos. Men with high embryo quality had a mostly hypermethylated profile of CpG sites, while men with low embryo quality had significant abnormalities in methylation. These changes concerned genes associated with sperm-oocyte fusion, embryonic genome activation and implantation, and miRNA profiles that affected embryonic development [28].

On the other hand, according to F. Giacone et al., standard morphological parameters of sperm are not always a reliable indicator of successful fertilization, and it indicates that epigenetic factors may not be universal [32].

M. Hua et al. found differences in tsRNA, rsRNA, and miRNA expression in 87 men with normozoospermia who underwent the IVF procedure. Participants were divided into groups based on the incidence of good-quality embryos. As a result, 10 differentially expressed tsRNAs, 7 rsRNAs, and 5 miRNAs were found, and made it possible to classify sperm samples with high predictive accuracy (AUC 0.87–0.7), emphasizing their importance in predicting embryo quality [33].

N. Garrido et al. note the effect of epigenetic changes in sperm on reproduction, but their direct impact on embryonic quality remains unclear [34].

According to K.I. Aston et al., the epigenetic patterns of sperm DNA methylation in men are stable and may differ in patients with different fertility as well as those undergoing the IVF procedure. The study found more than 8500 CpG sites with different levels of methylation associated with embryogenesis outcomes and the likelihood of a successful pregnancy. It makes sperm methylation a potential biomarker for predicting IVF success [35].

N.G. Cassuto and colleagues also found an association between spermatozoid head morphology and DNA methylation levels. Sperm samples with different morphologies showed differential DNA methylation and changes in gene expression in men undergoing ICSI. Analysis of the expression of 10 genes related to spermatogenesis (such as HDAC4, AURKA, and CFAP46) showed that their levels were higher in samples with normal morphology, indicating their potential role as biomarkers of sperm morphology and possible therapeutic targets [36, 37].

Discussion: The analysis of modern literature highlighted the influence of the sperm epigenome on the quality of spermatozoa, including chromatin integrity. However, there is no convincing correlation between successful embryonic development and clinical outcomes. The link between the sperm epigenome and embryonic development remains an open topic, and further research is required to fully understand the molecular mechanisms involved. The debate about the extent to which the sperm epigenome influences fertilization

and early embryonic development is ongoing, with most researchers acknowledging it.

The study of epigenetic changes in the spermatozoa of men with infertility opens up new perspectives for understanding the mechanisms that affect fertility and embryo quality. Understanding the epigenetic mechanisms affecting spermatogenesis and embryogenesis can not only improve the results of ART (IVF, ICSI) but also offer new therapeutic strategies for the treatment of male infertility. Further research in this area may provide new knowledge about the mechanisms of male infertility.

Conclusion: The study of epigenetic changes in the spermatozoa of men suffering from infertility opens up new horizons for understanding the mechanisms affecting fertility and embryo quality. Understanding the epigenetic processes affecting spermatogenesis and embryogenesis can contribute to the improvement of ART results and offer new approaches to the therapy of male infertility. Future research in this area may provide new insights into the mechanisms behind male infertility.

The Republic of Kazakhstan has accumulated considerable experience in improving the population's reproductive health. However, a comprehensive analysis of modern factors affecting public fertile health, especially male health, is required, considering the rapidly changing social and economic conditions. In this regard, the development of new strategies for assessment, monitoring, and implementation of comprehensive measures aimed to strengthen the reproductive health of infertile couples, in particular men's health, as well as raising awareness of the importance of preventing infertility.

Получено/Received/Жіберілді: 16.09.2024

Одобрено/Approved/Мақұлданған: 27.09.2024

Опубликовано на сайте/Published online/Сайтта жарияланған: 01.10.2024



REFERENCES/СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. World Health Organization. Multiple definitions of infertility [Internet]. Updated 2020 Feb 04; cited 2024 Sep 26. Available from: <https://www.who.int/news/item/04-02-2020-multiple-definitions-of-infertility>
2. World Health Organization. Infertility [Internet]. Updated 2024 May 22; cited 2024 Sep 25. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/infertility>
3. Хан Ж.В. Психоэмоциональное состояние женщин в программах вспомогательных репродуктивных технологий. В: *Сб. Матер. XVIII Междунар. Науч. Конф. Студентов и Мол. Учен. «GYLYM JÁNE BILIM-2023»*; 2023; Астана. Астана: ЕНУ имени Л.Н. Гумилева, 2023. [Интернет].
Khan LV. Psycho-emotional state of women in assisted reproductive technology programs. In: Collection of materials of the XVIII Int Sci Conf Students and Young Sci "GYLYM JÁNE BILIM-2023"; 2023; Astana. Astana: L.N. Gumilev Eurasian National University; 2023. (In Russ.).
[https://www.vegu.ru/about_the_university/news/Секция%209.%20Социальные%20науки%20\(1\).pdf](https://www.vegu.ru/about_the_university/news/Секция%209.%20Социальные%20науки%20(1).pdf)
4. Meulders B, Jo L, Leroy MR, Xhonneux I, Bols P, Waleed FA. Marei. In vitro, reducing bovine oocyte ATP production with oligomycin affects embryo epigenome. *Reproduction*. 2023;167(2):230271.
<https://doi.org/10.1530/REP-23-0271>
5. Adhikari D, Lee IW, Al-Zubaidi U, Lu J, Zhang QH, Yuen WS, He L, Winstanley YE, Sesaki H, Mann JR, Robker RL, Carroll JB. Depletion of oocyte dynamin-related protein 1 shows maternal-effect abnormalities in embryonic development. *Science Advances*. 2023;8(24).
<https://doi.org/10.1126/sciadv.abl8070>
6. Agarwal A, Mulgund A, Hamada A, Chyatte MR. A unique view on male infertility around the globe. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2015;13(37).
<https://doi.org/10.1186/s12958-015-0032-1>
7. Sharlip ID, Jarow JP, Belker AM, Lipshultz LI, Sigman M, Thomas AJ, Schlegel PN, Howards SS, Nehra A, Damewood MD, Overstreet JW, Sadovsky R. Best practice policies for male infertility. *Fertility Sterility*. 2002;77(5):873-882.
[https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(02\)03105-9](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(02)03105-9)
8. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile male: a committee opinion. *Fertility Sterility*. 2015;103(3):18-25.
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.12.103>
9. Agarwal A, Baskaran S, Parekh N, Cho CL, Henkel R, Vij S, Arafa M, Panner Selvam M. K, Shah R. Male infertility. *Lancet*. 2021;397(10271):319-333.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32667-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32667-2)
10. Levine H, Jørgensen N, Martino-Andrade A, Mendiola J, Weksler-Derri D, Mindlis I, Pinotti R, Swan SH. Temporal trends in sperm count: a systematic review and meta-regression analysis. *Human Reproduction Update*. 2017;23(6):646-659.
<https://doi.org/10.1093/humupd/dmx022>
11. Salonia A, Bettocchi C, Boeri L, Capogrosso P, Carvalho J, Cilesiz NC, Cocci A, Corona G, Dimitropoulos K, Gül M, Hatzichristodoulou G, Jones TH, Kadioglu A, Salamanca JIM, Milenkovic U, Modgil V, Russo GI, Serefoglu EC, Tharakan T, Verze P, Minhas S. EAU Working Group on Male Sexual and Reproductive Health. European Association of Urology Guidelines on Sexual and Reproductive Health-2021 Update: Male Sexual Dysfunction. *Eur Urol*. 2021;80(3):333-335.
<https://doi.org/10.1016/j.eururo.2021.06.007>
12. Tiegs AW, Landis J, Garrido N, Scott R, Hotaling J. Total motile sperm count trend across two continents: evaluation of semen analyses from 119,972 infertile men. *Fertility Sterility*. 2018;110(4):27.
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.07.093>
13. Skakkebaek NE, Jørgensen N, Andersson AM, Juul A, Main KM, Jensen TK, Toppari J. Populations, decreasing fertility, and reproductive health. *The Lancet*. 2019;393(10180):1500-1501.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30690-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30690-7)
14. Salonia A, Bettocchi C, Capogrosso P, Carvalho J, Corona G, Hatzichristodoulou G, Jones TH, Kadioglu A, Martinez-Salamanca JI, Minhas S, Serefoglu EC, Verze P. EAU Guidelines. Edn. Presented at the EAU Annual Congress Milan 2023 Arnhem, The Netherlands.
<https://doi.org/10.1016/j.eururo.2021.06.007>
15. Minhas S, Bettocchi C, Boeri L, Capogrosso P, Carvalho J, Cilesiz NC, Cocci A, Corona G, Dimitropoulos K, Gül M, Hatzichristodoulou G, Jones TH, Kadioglu A, Salamanca JIM, Milenkovic U, Modgil V, Russo GI, Serefoglu EC, Tharakan T, Verze P, Minhas S. EAU Working Group on Male Sexual and Reproductive Health. European Association of Urology Guidelines on Sexual and Reproductive Health-2021 Update: Male Sexual Dysfunction. *Eur Urol*. 2021;80(5):603-620.
<https://doi.org/10.1016/j.eururo.2021.08.014>
16. Sharma R, Biedenharn KR, Fedor JM, Agarwal A. Lifestyle factors and reproductive health: taking control of your fertility. *Reprod Biol Endocrinol*. 2013;16(11):66.
<https://doi.org/10.1186/1477-7827-11-66>
17. Balawender K, Orkisz S. The impact of selected modifiable lifestyle factors on male fertility in the modern world. *Central Eur J Urology*. 2020;73(4):563-568.
<https://doi.org/10.5173/cej.2020.1975>
18. Eisenberg ML, Esteves SC, Lamb DJ, Hotaling JM, Giwercman AI, Hwang K, Cheng YS. Male infertility. *Nature Rev Primers*. 2023;9(1):49.
<https://doi.org/10.1038/s41572-023-00459-w>
19. Krausz C, Riera-Escamilla A. Genetics of male infertility. *Nature Rev Urol*. 2018;15:384.
<https://doi.org/10.1038/s41585-018-0003-3>
20. Knez K, Tomazevic T, Zorn B, Vrtacnik-Bokal E, Virant-Klun I. Intracytoplasmic morphologically selected sperm injection improves development and quality of preimplantation embryos in teratozoospermia patients. *Reproductive Biomedicine Online*. 2012;24(2):168-179.
<https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2012.03.011>
21. Greco E, Scarselli F, Fabozzi G, Colasante A, Zavaglia D, Alviggi E, Litwicka K, Varricchio MT, Minasi MG, Tesarik J. Sperm vacuoles negatively affect outcomes in intracytoplasmic morphologically selected sperm injection in terms of pregnancy, implantation, and live-birth rates. *Fertil Steril*. 2013;100(2):379-385.
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.04.033>

22. Martin C, Woodland E. Sperm Selection Technology in ART. *Semin Reprod Med.* 2021;39(05/06):200-206.
<https://doi.org/10.1055/s-0041-1732313>
23. Lukaszuk K, Jakiel G, Potocka IW, Kiewisz J, Olszewska J, Sieg Wl, Podolak A, Pastuszek E, Wdowiak A. IMSI—Guidelines for Sperm Quality Assessment. *Diagnostics.* 2022;12(1):192.
<https://doi.org/10.3390/diagnostics12010192>
24. Calvert J, Patel D, Hotaling JM. Optimal sperm selection in the ICSI era. In: *Men's Reproductive and Sexual Health Throughout the Lifespan.* Cambridge, England: Cambridge University Press; 2023. p. 210-217.
<https://doi.org/10.1017/9781009197533.028>
25. Colaco S, Sakkas D. Paternal factors contributing to embryo quality. *J Assist Rep Genet.* 2018;35(11):1953-1968.
<https://doi.org/10.1007/s10815-018-1304-4>
26. Cabello Y, Belchin P, González-Martínez M, López-Fernández C, Johnston S, Gosálvez J. The efficacy of novel centrifugation-free sperm selection (Io-Lix) on sperm parameters and ICSI reproductive outcomes. *Reprod Biomed Online.* 2022;46(2):267-273.
<https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2022.11.002>
27. Albertini DF. The problem with being choosy regarding sperm selection. *J Assist Rep Genet.* 2019;36:1297-1298.
<https://doi.org/10.1007/s10815-019-01518-6>
28. Denomme MM, McCallie BR, Parks JC, Schoolcraft WB, Katz-Jaffe MG. Alterations in the sperm histone-retained epigenome are associated with unexplained male factor infertility and poor blastocyst development in donor oocyte IVF cycles. *Hum Reprod.* 2017;32(12):2443-2455.
<https://doi.org/10.1093/humrep/dex317>
29. Jenkins TG, Carrell DT. The Sperm Epigenome and Potential Implications for the Developing Embryo. *Genet Male Infertil.* 2012;143(6):727-734.
<https://doi.org/10.1530/REP-11-0450>
30. Stupia L, Franzago M, Ballerini P, Gatta V, Antonucci I. Epigenetics and male reproduction: the consequences of paternal lifestyle on fertility, embryo development, and children's lifetime health. *Clin Epigenet.* 2015;11(7):120.
<https://doi.org/10.1186/s13148-015-0155-4>
31. Долгушина Н.В., Ратушняк С.С., Сокур С.А., Глинкина Ж.И., Калинина Е.А. Риск анеуплоидии эмбрионов в программах вспомогательных репродуктивных технологий у мужчин с патозооспермией (мета-анализ). *Акушерство и гинекология.* 2012;7:4-13.
Dolgushina NV, Ratushnyak SS, Sokur SA, Glinkina ZhI, Kalinina EA. Risk of embryo aneuploidy in assisted reproductive technology programs in men with pathozoospermia (meta-analysis). *Akusherstvo i genekologiya.* 2012;7:4-13. (In Russ.).
<https://elibrary.ru/item.asp?id=18201943>
32. Giacone F, Cannarella R, Mongioi LM, Alamo A, Condorelli RA, Calogero AE, La Vignera S. Epigenetics of Male Fertility: Effects on Assisted Reproductive Techniques. *World J Mens Health.* 2019;37(2):148-156.
<https://doi.org/10.5534/wjmh.180071>
33. Hua M, Liu W, Chen Y, Zhang F, Xu B, Liu S, Chen G, Shi H, Wu L. Identification of small non-coding RNAs as sperm quality biomarkers for in vitro fertilization. *Cell Discov.* 2019;5:20.
<https://doi.org/10.1038/s41421-019-0087-9>
34. Garrido N, Boitrelle F, Saleh RA, Durairajanayagam D, Colpi GM, Agarwal A. Sperm epigenetics landscape: correlation with embryo quality, reproductive outcomes, and offspring's health. *Panminerva Medica.* 2023;65(2):166-178.
<https://doi.org/10.23736/S0031-0808.23.04871-1>
35. Aston KI, Uren PJ, Jenkins TG, Horsager A, Cairns BR, Smith AD, Carrell DT. Aberrant sperm DNA methylation predicts male fertility status and embryo quality. *Fertil Steril.* 2015;104:1388-1397.
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.08.019>
36. Cassuto NG, Montjean D, Siffroi JP, Bouret D, Marzouk F, Copin H, Benkhalifa M. Different levels of DNA methylation detected in human sperms after morphological selection using high magnification microscopy. *BioMed Research Int.* 2016;1-7.
<http://dx.doi.org/10.1155/2016/6372171>
37. Cassuto NG, Piquemal D, Boitrelle F, Larue L, Lédée N, Hatem G, Ruoso L, Bouret D, Siffroi JP, Rouen A, Assou S. Molecular Profiling of Spermatozoa Reveals Correlations between Morphology and Gene Expression: A Novel Biomarker Panel for Male Infertility. *BioMed Res Int.* 2021;2021:1434546.
<https://doi.org/10.1155/2021/1434546>

Информация об авторах:

Локшин В.Н. – доктор медицинских наук, профессор, академик НАН РК, главный репродуктолог МЗРК, Генеральный директор Международный клинический центр репродуктологии «PERSONA», Алматы, Республика Казахстан, тел. 87017558209, e-mail: v_lokshin@persona-ivf.kz, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4792-5380>.

Нигметова К.Т. (корреспондирующий автор) – заведующий эмбриологической лабораторией, Международный клинический центр репродуктологии «PERSONA», PhD докторант Казахского Национального университета им. Аль-Фараби, Алматы, Республика Казахстан, тел. 87081166608, e-mail: kamshat.nt@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1643-7293>;

Бегимбаева А.А. – магистр, старший эмбриолог, цитогенетик, Международный клинический центр репродуктологии «PERSONA», Алматы, Республика Казахстан, тел. 87771903865, e-mail: aimira.beimbayeva@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7686-3828>.

Сайлау Ж.К. – эмбриолог ТОО «Международный клинический центр репродуктологии «PERSONA», Алматы, Республика Казахстан, тел. 87017060050, e-mail: zhuldyz.kz@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-6409-4290>.

Аширбеков Е.Е. – PhD, философских наук, заведующий лабораторией структурной и функциональной геномики, Институт молекулярной биологии и биохимии имени М.А. Айтхожина, Алматы, Республика Казахстан, тел. 87775186423, e-mail: eldarasher@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2265-9717>.

Ермекова А.Ш. – магистр, эмбриолог, Международный клинический центр репродуктологии «PERSONA», Алматы, Республика Казахстан, тел. 87775 8197120, e-mail: shamshadinovna.a1@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-0439-8820>.

Wolf J.Ph. – профессор кафедры репродуктивной биологии SECOS, АП-ХП. Парижского университета Сите; Больница Кочин, Париж, Франция, Meiri-Ferber B. – магистр наук, старший эмбриолог и заведующая отделением андрологии, Медицинский центр Assuta, Тель-Авив, Израиль, тел. +97252-365-6549, e-mail: meiriba@zahav.net.il, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7072-5010>.



Карибаева Ш.К. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии, Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, репродуктолог, акушер-гинеколог, директор по стратегическому развитию, Международный клинический центр репродуктологии «PERSONA», Алматы, Республика Казахстан, тел. 87017550675, e-mail: sh.karibaeva@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5691-8652>,

Шарипов К.О. – доктор биологических наук, профессор, генеральный директор Институт молекулярной биологии и биохимии имени М.А. Айтхожина, Алматы, Республика Казахстан, тел. 87016165452, e-mail: Shkamalidin@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5946-552>.

Cassuto N.G. – доктор, медицинский биолог, руководитель Laboratory Drouot Unit AMP, Париж, Франция, тел. 33(0)145231045, e-mail: guycassuto@labodrouot.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4586-4369>.

Вклад авторов:

Разработка концепции, Административное руководство исследовательским проектом, Написание рукописи – рецензирование и редактирование – Нигметова К.Т., Локшин В.Н., Cassuto N.G., Meiri-Ferber B., Шарипов К.О., J.Ph. Wolf

Проведение исследования – Нигметова К.Т., Бегимбаева А.А., Карибаева Ш.К.

Валидация результатов – Нигметова К.Т., Сайлау Ж.К., Ермекова А.Ш., J.Ph. Wolf

Написание черновика рукописи – Нигметова К.Т., Локшин В.Н., Cassuto N.G., Шарипов К.О., Аширбеков Е.Е.

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность исследования: Авторы несут полную ответственность за содержание данной статьи.

Information about the authors:

V.N. Lokshin – D.Sc. in Medicine, Professor, Academician of the National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan, Chief Reproductologist of the Ministry of Reproductive Medicine, General Director of the International Clinical Center of Reproductology “PERSONA”, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel. +77017558209, e-mail: v_lokshin@persona-ivf.kz, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4792-5380>.

K.T. Nigmatova (corresponding author) – Head of the Embryology Laboratory, International Clinical Center of Reproductology “PERSONA”, PhD student of the Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel. +77081166608, e-mail: kamshat.nt@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1643-7293>;

A.A. Begimbaeva – Master, Senior Embryologist, Cytogeneticist International Clinical Center of Reproductology “PERSONA”, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel. +77771903865, e-mail: aimira.beimbayeva@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7686-3828>.

Zh.K. Sailau – an embryologist at International Clinical Center of Reproductology “PERSONA” LLP, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel. +77017060050, e-mail: zhuldyz.kz@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-6409-4290>.

E.E. Ashirbekov – Ph.D., Ph.D. in Philosophy, Head of the Laboratory of Structural and Functional Genomics, M.A. Aitkhozhin Institute of Molecular Biology and Biochemistry, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel. +77775186423, e-mail: eldarasher@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2265-9717>.

A.Sh. Yermekova – Master of Medicine, Embryologist, International Clinical Center of Reproductology “PERSONA”, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel. +77775 8197120, e-mail: shamshadinovna.al@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-0439-8820>.

J.Ph. Wolf – Professor, Université Paris Cité, Department of Reproductive Biology CECOS, AP-HP. Center-Université Paris Cité. Cochin Hospital, Paris, France, tel. 0158411553, e-mail: secretariat.diagnostic.cch@cch.aphp.fr, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6604-9534>.

B. Meiri-Ferber – MSc, Senior Embryologist and Head of the Department of Andrology, Assuta Medical Center, Tel Aviv, Israel, tel. +97252-365-6549, e-mail: meiriba@zahav.net.il, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7072-5010>.

Sh.K. Karibayeva – Ph.D. in Medicine, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University, reproductive specialist, obstetrician-gynecologist, Director for Strategic Development, International Clinical Center of Reproductology “PERSONA”, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel. +77017550675, e-mail: sh.karibaeva@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5691-8652>,

K.O. Sharipov – D.Sc. in Biological Sciences, Professor, General Director of the M.A. Aitkhozhin Institute of Molecular Biology and Biochemistry, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel. +77016165452, e-mail: Shkamalidin@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5946-552>.

N.G. Cassuto – Ph.D., Medical Biologist, Head of the Laboratory Drouot Unit AMP, Paris, France, tel. +33(0)145231045, e-mail: guycassuto@labodrouot.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4586-4369>.

Authors Contribution:

Conceptualization, Project Administration, Writing – Review & Editing – K.T. Nigmatova, V.N. Lokshin, N.G. Cassuto, B. Meiri-Ferber, K.O. Sharipov, J.Ph. Wolf

Investigation – K.T. Nigmatova, A.A. Begimbaeva, Sh.K. Karibayeva

Validation – K.T. Nigmatova, Zh.K. Sailau, Ермекова А.Ш., J.Ph. Wolf

Writing – Original Draft Preparation – K.T. Nigmatova, V.N. Lokshin, N.G. Cassuto, K.O. Sharipov, E.E. Ashirbekov

Funding: Authors declare no financing of the study.

Conflict of interests: The authors declare no relevant conflict of interests.

Transparency of the study: All authors are fully responsible for the content of this article.

Влияние микробиоты эндометрия на результаты экстракорпорального оплодотворения: обзор литературы

Д.Б. Махадиева^{1,2}, С.Б. Байкошкарлова³, А.К. Ибрагимов¹, Ж.Р. Ажетова^{3,4},
М.Ж. Мынбаева¹, М. Терзич²

¹Экомед Плюс, Астана, Республика Казахстан

²Назарбаев Университет, Астана, Республика Казахстан

³Ecomed Medical Group, Астана, Республика Казахстан

⁴Медицинский университет Астана, Астана, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Несмотря на значительные достижения в области вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), процент неудач в лечении бесплодия остаётся достаточно высоким, что подчеркивает необходимость дальнейшего изучения факторов, влияющих на успешность процедуры экстракорпорального оплодотворения (ЭКО).

Современные исследования в области репродуктивной медицины, связанные с успешностью лечения бесплодия все чаще признают критическую роль микробиоты эндометрия.

Цель исследования – обобщение данных по взаимосвязи между микробиотой эндометрия и результатами лечения бесплодия методом ЭКО.

Материалы и методы: Для проведения литературного обзора были проанализированы опубликованные научные исследования на английском и русском языках, посвящённые влиянию микробиоты эндометрия на результаты ЭКО. Поиск литературы осуществлялся в базах данных PubMed, Scopus, Web of Science и Google Scholar за период с 2014 по 2024 год.

Результаты: Существующие данные свидетельствуют о сложных взаимоотношениях между специфическими профилями микробиоты и репродуктивным здоровьем, при этом важную роль играют виды лактобактерий, которые рассматриваются как потенциальные маркеры здоровой среды эндометрия. Однако отсутствие стандартизированной характеристики микробиоты и вариабельность методов отбора проб подчеркивают трудности в установлении окончательных ассоциаций. Кроме того, анализ показывает, что текущие исследования часто страдают от небольших размеров выборки, что ограничивает возможность обобщения полученных результатов.

Заключение: Данный обзор подчеркивает необходимость проведения более масштабных перспективных исследований со строгими методологическими стандартами для лучшего понимания роли микробиоты эндометрия в прогнозировании исходов лечения ЭКО. Глубокое понимание роли микробиоты в имплантации обещает революционизировать стратегии профилактики, диагностики и лечения в репродуктивной медицине, прокладывая путь к персонализированным методам лечения.

Ключевые слова: микробиота, эндометрий, бесплодие, экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО), вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ).

Для цитирования: Махадиева Д., Байкошкарлова С., Ибрагимов А., Ажетова Ж., Мынбаева М., Терзич М. Влияние микробиоты эндометрия на результаты экстракорпорального оплодотворения: обзор литературы. *Репродуктивная медицина (Центральная Азия)*. 2024;3:16-22. <https://doi.org/10.37800/RM.3.2024.16-22>

The impact of endometrial microbiota on in vitro fertilization outcomes: A literature review

D.B. Makhadiyeva^{1,2}, S.B. Baikoshkarova³, A.K. Ibragimov¹, Zh.R. Azhetova^{3,4},
M.Zh. Mynbayeva¹, M. Terzic²

¹Ecomed Plus, Astana, the Republic of Kazakhstan;

²Nazarbayev University, Astana, the Republic of Kazakhstan;

³Ecomed Medical Group, Astana, the Republic of Kazakhstan;

⁴Astana Medical University, Astana, the Republic of Kazakhstan

ABSTRACT

Relevance: Despite significant advancements in assisted reproductive technologies (ART), the failure rate of infertility treatments remains relatively high, highlighting the need for further investigation into factors affecting the success of in vitro fertilization (IVF) procedures. Current research in reproductive medicine increasingly recognizes the endometrial microbiota's critical role in infertility treatment success.

The study aimed to summarize the data on the relationship between endometrial microbiota and infertility treatment outcomes using IVF.

Materials and Methods: We conducted a literature review by analyzing published research studies in English and Russian, focusing on the impact of endometrial microbiota on IVF outcomes. The literature search was carried out in databases such as PubMed, Scopus, Web of Science, and Google Scholar, covering the period from 2014 to 2024.

Results: Existing data indicate complex relationships between specific microbiota profiles and reproductive health, with particular emphasis on Lactobacillus species, considered potential markers of a healthy endometrial environment. However, the lack of standardized microbiota



characterization and variability in sampling methods underscore the challenges in establishing definitive associations. Furthermore, the analysis shows that current studies often suffer from tiny sample sizes, limiting the generalizability of the findings.

Conclusion: This review highlights the need for larger-scale prospective studies with stringent methodological standards to understand better the role of endometrial microbiota in predicting IVF outcomes. A deeper understanding of the role of microbiota in implantation promises to revolutionize preventive, diagnostic, and therapeutic strategies in reproductive medicine, paving the way for personalized treatment approaches.

Keywords: *microbiota, endometrium, infertility, in vitro fertilization (IVF), assisted reproductive technologies (ART).*

How to cite: Makhadiyeva D, Baikoshkarova S, Ibragimov A, Azhetova Zh, Mynbayeva M, Terzic M. The impact of endometrial microbiota on in vitro fertilization outcomes: A literature review. *Reproductive Medicine (Central Asia)*. 2024;3:16-22.

<https://doi.org/10.37800/RM.3.2024.16-22>

Эндометриялық микробиотаның экстракорпоралды ұрықтандыру нәтижелеріне әсері: әдебиеттерге шолу

Д.Б. Махадиева^{1,2}, С.Б. Байқошқарова³, А.Қ. Ибрагимов¹, Ж.Р. Әжсетова^{3,4},
М.Ж. Мынбаева¹, М.Терзич²

¹Экомед Плюс, Астана, Қазақстан Республикасы.

²Назарбаев Университеті, Астана, Қазақстан Республикасы.

³Ecomed Medical Group, Астана, Қазақстан Республикасы

⁴Астана медициналық университеті, Астана, Қазақстан Республикасы

АҢДАТПА

Өзектілігі: Қосалқы репродуктивті технологиялар (ҚРТ) саласындағы елеулі жетістіктерге қарамастан, бедеулікті емдеудегі сәтсіздіктердің пайызы әлі де жоғары болып отыр, бұл экстракорпоралды ұрықтандыру (ЭҚҰ) процедурасының табыстылығына әсер ететін факторларды одан әрі зерттеудің қажеттілігін көрсетеді. Бедеулікті емдеудің табыстылығына қатысты репродуктивті медицина саласындағы қазіргі зерттеулер эндометрий микробиотасының маңызды рөлін жиі мойындайды.

Зерттеудің мақсаты – эндометрий микробиотасы мен ЭКО арқылы бедеулікті емдеу нәтижелері арасындағы байланыстың деректерін жинақтау.

Материалдар мен әдістері: Әдеби шолу жүргізу үшін эндометрий микробиотасының ЭҚҰ нәтижелеріне әсерін зерттеуге арналған ағылшын және орыс тілдерінде жарияланған ғылыми зерттеулер талданды. Әдебиеттерді іздеу PubMed, Scopus, Web of Science және Google Scholar дерекқорларында 2014-2024 жылдар аралығында жүргізілді.

Нәтижелері: Қолданыстағы деректер микробиотаның белгілі бір профильдері мен репродуктивті денсаулық арасындағы күрделі қарым-қатынастарды көрсетеді, бұл жерде лактобактериялардың түрлері эндометрийдің сау ортасының әлеуетті маркерлері ретінде маңызды рөл атқарады. Дегенмен, микробиотаның стандартталған сипаттамасының болмауы және үлгілерді іріктеу әдістерінің өзгермелілігі түпкілікті қауымдастықтарды орнатуға қиындықтарды көрсетеді. Сонымен қатар, талдау қазіргі зерттеулер көбінесе таңдаманың кішкентай көлемінен зардап шегетінін, бұл алынған нәтижелерді жалпылау мүмкіндігін шектейтінін көрсетеді.

Қорытынды: Бұл шолу ЭҚҰ емдеу нәтижелерін болжауда эндометрий микробиотасының рөлін жақсырақ түсіну үшін қатаң әдістемелік стандарттары бар ауқымды болашақ зерттеулер жүргізу қажеттілігін көрсетеді. Имплантациядағы микробиотаның рөлін терең түсіну репродуктивті медицинадағы алдын алу, диагностика және емдеу стратегияларын өзгертіп, жеке емдеу әдістеріне жол ашады.

Түйінді сөздері: *микробиота, эндометрий, бедеулік, экстракорпоралды ұрықтандыру (ЭҚҰ), қосалқы репродуктивті технологиялар (ҚРТ).*

Введение: Бесплодие было успешно преодолено у многих пар, испытывающих трудности с зачатием, с момента начала эпохи вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) в 1978 году с рождением первого ребенка, зачатого методом экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) [1]. Успех лечения методом ЭКО определяется различными факторами, которые постоянно исследуются. Существует множество этапов, связанных с лечением методом ЭКО, определяющих его результат в достижении беременности и рождении ребенка, включая стимуляцию яичников, манипуляции с гаметатами, культивирование эмбрионов и процедуру переноса эмбрионов [2]. Прекоцепционные характеристики пациентов также рассматриваются как основные предикторы успешности лечения методом ЭКО, такие как возраст, овариальный

резерв и анамнез бесплодия [3]. Достигнув определенного уровня успеха в лечении бесплодия методом ЭКО благодаря новейшим лабораторным и техническим инновациям, исследователи продолжают изучать факторы, влияющие на прогнозирование и улучшение результатов данного вида лечения бесплодия. Микробный состав женского полового тракта является одной из интересных областей в репродуктивной медицине, вызывающей интерес к определению его воздействия на фертильность и зачатие [4].

Традиционно считалось, что женская репродуктивная система делится на два отдела в отношении микробной стерильности: нижний половой тракт от влагалища до наружного зева шейки матки считался основной областью микробной флоры, тогда как все, что находи-

лось выше внутреннего зева, считалось стерильным [5]. Однако недавние исследования показали, что полость матки обладает уникальной микробиотой, что ставит под сомнение прежнее представление о её стерильности [6, 7]. Микробиота эндометрия определяется бактериями, населяющими внутренний слой матки, эндометрий, и считается, что она обладает более широким микробным разнообразием и меньшей бактериальной нагрузкой по сравнению с органами нижнего полового тракта [5]. Микробиота, доминируемая лактобактериями, ассоциируется с лучшими репродуктивными исходами, тогда как дисбиоз может привести к различным состояниям, включая хронический эндометрит, неудачи имплантации и выкидыши [6, 8]. Исследования показали, что эндометриальный дисбиоз характеризуется сниженным количеством бактерий вида *Lactobacillus* и увеличением присутствия других бактерий, таких как *Proteobacteria*, *Bacteroidetes* и *Actinobacteria* [7]. Схожие изменения характерны для дисбиоза вагинальной микробиоты, predisposing к частым урогенитальным инфекциям [9]. Исследование по составу эндометриальной микробиоты при хроническом эндометрите у пациенток с бесплодием демонстрирует высокое бактериальное разнообразие со значительным замещением лактобактерий такими видами как *Ralstonia* и *Gardnerella* и значительные различия в бета-разнообразии по сравнению со здоровыми индивидами [10].

Определение истинного микробного состава эндометрия остается сложной задачей, несмотря на обширные текущие исследования, из-за сложного взаимодействия между двумя ранее "разделенными" микробными зонами в женском половом тракте, которые в настоящее время считаются единым континуумом.

Цель исследования – обобщение данных по взаимосвязи между микробиотой эндометрия и результатами лечения бесплодия методом ЭКО.

Материалы и методы: Для выполнения литературного обзора были исследованы опубликованные научные статьи на английском и русском языках, касающиеся воздействия микробиоты эндометрия на результаты экстракорпорального оплодотворения. Поиск литературы проводился в базах данных PubMed, Scopus, Web of Science и Google Scholar за период с 2014 по 2024 год. Критерии включения в обзор включали полнотекстовые оригинальные исследования, обзоры и метаанализы рассматривающие взаимосвязь микробиоты эндометрия с исходами ЭКО, включая имплантацию и вынашивание беременности. Рассматривались работы, опубликованные на русском, казахском и английском языках. В обзор не включались исследования, фокусирующиеся на микробиоте других частей репродуктивной системы.

Результаты: Влагалищная флора, доминируемая видами *Lactobacilli*, исторически считалась золотым стандартом нормальной микробной среды нижнего полового тракта, однако, вопреки этому, некоторые исследования показали также и вагинальные культуры, не доминируемые лактобактериями [4]. В свете непрерывного континуума полового тракта микробиота эндометрия была описана как обладающая аналогичным составом с меньшей биомассой по сравнению с вагинальной флорой. Помимо семейства *Lactobacilli* в микробиоте эндометрия были выявлены и другие организмы, такие как *Gardnerella*, *Prevotella*, *Atopobium* и *Sneathia* [11]. Ранние исследования микробного состава эндометрия в основном основывались на тестировании методом количественной полимеразной цепной реакции (qPCR) извлеченных культур, что в основном определяет присутствие определенного белка в культуре, относящегося к бактериальному виду [4]. qPCR — это метод количественного определения специфических нуклеиновых кислотных последовательностей в образце. Он включает

производство флуоресцентного сигнала, который возрастает пропорционально концентрации целевой ДНК и преимущественно используется для оценки уровня экспрессии генов [12]. Поскольку половой тракт является непрерывным, существует высокая вероятность контаминации верхнего полового тракта бактериями, обитающими в нижнем тракте. Современный подход к диагностике микробного состава включает генетическое тестирование без культивации флоры с использованием секвенирования следующего поколения (next generation sequencing, NGS) 16S рибосомальной РНК (16S rRNA), что позволяет определить более широкий спектр видов микробных обитателей [4]. NGS 16S rRNA обеспечивает точное и комплексное профилирование бактериальных сообществ путем экстракции ДНК из образца, а затем амплификации гена 16S rRNA с использованием ПЦР и секвенирования ампликонов с использованием технологий NGS [13]. Другим методом, используемым для этой цели, является полное геномное секвенирование (whole genome sequencing, WGS), которое позволяет создать детальную и точную картину микробиоты, но требует значительных ресурсов, что ограничивает его применение в исследованиях [14]. WGS нацелено на картирование полной последовательности ДНК генома организма путем анализа, кодирующих и некодирующих областей хромосомной и митохондриальной ДНК [15]. Сдвиг в преобладании других видов, не относящихся к *Lactobacilli*, был связан с заболеваниями эндометрия. Хронический эндометрит был ассоциирован с обилием *Porphyromonas* и *Escherichia*, тогда как гиперпластические состояния эндометрия были связаны с *Peptostreptococcus*, *Pseudomonas* и *Staphylococcus* [16]. Исследования эндометриальной микробиоты связанной с бесплодием, выявили преобладание *Chlamydia*, *Gardnerella*, *Mycobacterium tuberculosis* и *E. Coli* у пораженных женщин [17].

Основные результаты лечения методом ЭКО включают частоту наступления беременности, частоту выкидышей и частоту живорождений, которые могут зависеть от гетерогенности и богатства микробиоты генитального тракта. Существуют данные, подтверждающие положительное влияние низкого микробного разнообразия во влагалище на зачатие у пациентов, проходящих ЭКО, однако другие исследования противоречат этому, показывая отсутствие эффекта [14].

Частота наступления беременности, связанная с микробиотой генитального тракта, была выше у пациентов, проходящих лечение методом ЭКО, с высоким содержанием лактобактерий и низкой нагрузкой патогенных бактерий, как в эндометрии, так и в вагинальных образцах, определяемых как отличные от *Lactobacilli spp.*, с учетом до зачатия медицинских и терапевтических характеристик пациентов [18]. Исследование влияния микробиома генитального тракта на результаты ЭКО показало, что отсутствие *Lactobacilli spp.* отрицательно связано с вероятностью наступления беременности при лечении методом ЭКО [8, 19]. Кроме того, разнообразие видов *Lactobacilli* играет решающую роль в прогнозировании исходов ЭКО. Этот результат подчеркивает не только защитную роль лактобактерий, но и пагубное влияние патогенных бактерий на имплантацию, и успех беременности.

Методологический подход, использованный в исследовании М. Miyagi и соавторов, характеризуется тщательной дезинфекцией влагалища и установлением отрицательного контроля для уменьшения риска контаминации [18]. Патологический механизм, лежащий в основе влияния микробного преобладания в эндометрии, связан с иммунологическими изменениями, происходящими во время имплантации. Бактерии, обитающие в эндометрии, определяют толерантность эндометриальной оболочки к эмбриону в период перимплантационной фазы через регуляторные пути лимфоцитов, тем самым влияя на вероятность успешной беременности [20].



Интересное наблюдение было сделано в исследовании, изучавшем различия в составе микробиоты эндометрия в зависимости от метода сбора образцов — эндометриальной жидкости и биопсии эндометрия — и их влияние на частоту живорождений. Наличие лактобактерий в эндометриальной жидкости имело более высокую прогностическую ценность для достижения беременности по сравнению с образцом биопсии эндометрия. Кроме того, была отмечена разница в присутствии патологических бактерий, специфичных для каждого из источников образцов [5].

Это подчеркивает сложность микробиоты эндометрия, играющей роль в результатах лечения методом ЭКО. Виды *Bifidobacterium* хорошо известны как маркеры нормальной микрофлоры влагалища, однако их наличие в микробиоте эндометрия было связано с понижением шансов на успех ЭКО у бесплодных пациенток по необъяснимым причинам [5, 14]. Также было предложено, что микробиота эндометрия может играть роль в развитии ранних осложнений беременности, включая выкидыши у пациенток с высоким микробным разнообразием и низким доминированием лактобактерий в собранных образцах [21].

Т. Hashimoto и соавторы не обнаружили существенных различий в частоте наступления беременности или выкидышей между пациентками с эубиотическим и дисбиотическим эндометрием, проходивших программы ЭКО. Более того было отмечено, что некоторые пациентки успешно вынашивали беременность, даже если в образцах эндометрия полностью отсутствовали *Lactobacilli*, что предполагает, что микробиота, не включающая *Lactobacilli*, не всегда оказывает негативное влияние [22].

Однако другая группа исследователей, изучавшее состав микробиоты эндометрия и его влияния на результаты ЭКО, продемонстрировала, что род *Lactobacillus*, в частности при высокой относительной численности вида *L. Crispatus* в образцах эндометрия, был ассоциирован с увеличением частоты живорождений после ЭКО. У женщин с мужским фактором бесплодия и первичным бесплодием наблюдалось более высокое содержание *L. Crispatus* по сравнению с другими группами женщин с бесплодием [23].

Стоит отметить, что у женщин с историей повторных неудач имплантации, несмотря на отсутствие значительных различий в микробиоте влагалища и эндометрия между беременными и небеременными женщинами после ЭКО, отмечалось пониженное альфа-разнообразие в вагинальных образцах и повышенное альфа-разнообразие в эндометриальных образцах по сравнению с женщинами без повторных неудач имплантации [24]. Однако V. Cela и соавторы установили, что дисбиоз эндометрия был связан с более высокими уровнями воспалительных маркеров и снижением противовоспалительных факторов по сравнению с эубиотическим эндометрием у женщин с повторными неудачами имплантации. Они также обнаружили отрицательную корреляцию между долей *Lactobacillus* и концентрацией воспалительных молекул. Примечательно, что количество попыток ЭКО было напрямую связано с уровнем воспалительных факторов в группе с эубиозом [25].

Исследования показывают, что хронический эндометрит и измененная микробиота матки могут отрицательно влиять на успех лечения методом ЭКО [26]. В группах с хроническим эндометритом и отсутствием беременности наблюдалось большее количество *Gardnerella* в образцах эндометрия, что предполагает возможную связь с отрицательными результатами ЭКО [25, 26]. Однако у пациенток, не забеременевших после ЭКО, наблюдалось меньшее количество *Lactobacillus* и большее количество потенциально патогенных бактерий, таких как *Prevotella* и *Gardnerella* [27].

P. Foteinidou и соавторы указали на то, что ограниченность данных о влиянии микробиоты эндометрия на веро-

ятность беременности при лечении бесплодия частично обусловлена однородностью имеющихся исследований, поскольку они в основном проводились в определенных регионах мира, таких как азиатские страны и Южная Европа; это ограничивает возможность применения этих результатов в более широком контексте [8].

Противоречивые результаты относительно связи между богатством микробиоты гениталий и успехом ЭКО могут быть связаны с различиями в популяциях исследуемых, включая возраст, этническую принадлежность и сопутствующие заболевания участников исследования; а также с различиями в методологиях оценки микробного богатства и состава, включая выбор подходов к секвенированию. Другие факторы, такие как особенности пациентов, включая образ жизни, диету, использование антибиотиков и историю гинекологических заболеваний, также могут влиять на результаты исследования микробиома гениталий. Кроме того, временная изменчивость исследуемого микробиома, связанная с менструальным циклом, является важным фактором, который следует учитывать при интерпретации представленных результатов.

Обсуждение: несмотря на растущие доказательства того, что микробиота эндометрия играет определенную роль в исходах лечения методом ЭКО, существуют несколько препятствий для ее применения в текущей клинической практике, что требует дальнейших исследований. Отсутствие стандартизации анализа микробиома является одним из основных препятствий, так как методы 16S рРНК и WGS требуют обработки сложных данных о микробиоме с использованием сложных инструментов биоинформатики и соответствующей экспертизы для проведения клинически значимой интерпретации результатов, что дорогостояще и не широко доступно [28]. Различия между наличием микробов и их влиянием на репродукцию является еще одним препятствием для клинического применения в прогнозировании исходов лечения ЭКО. Известно, что микробная флора подвержена изменениям под воздействием множества факторов, включая диету, образ жизни, медикаментозную и антибиотикотерапию. Учитывая, что лечение ЭКО включает несколько этапов, существует высокий риск смешения факторов при определении патофизиологического влияния микробиоты эндометрия на исходы лечения.

Актуальность темы и широкий охват современных исследований в области изучения микробиоты эндометрия представляет сильную сторону данного обзора, нацеленного на повышение эффективности лечения методом ЭКО. Однако ограниченный размер выборок снижает обобщаемость выводов, а отсутствие стандартизированных методов исследования микробиоты эндометрия во включенных научных публикациях затрудняет сопоставление результатов.

Заключение: Исследования, посвященные значимости микробиоты эндометрия в области репродуктивной медицины, продолжают активно развиваться, но имеющиеся результаты на небольших выборках требуют проведения более масштабных исследований. Множество аспектов этой темы остаются неясными и требуют дальнейшего уточнения для достижения научного консенсуса. Нормативный состав микробиоты еще не установлен окончательно, особенно в отношении взаимодействия *Lactobacilli* и патогенных бактерий.

Кроме того, методы отбора образцов нуждаются в стандартизации и совершенствовании для снижения риска контаминации. Были разработаны передовые технические методологии для преодоления таких проблем. Также рекомендуется использование секвенирования нового поколения, а не традиционных методов, основанных на культуральных исследованиях, чтобы обеспечить полное выявление всех бактериальных видов, присутствующих в исследуемом материале. Существенным ограничением

современных исследований является относительно ограниченный масштаб выборок исследуемой популяции. В связи с этим существует острая необходимость в проведении проспективных исследований с участием более крупных когорт, придерживающихся строгих критериев отбора, чтобы исследовать различные области применения с прочной клинической позиции. Глубокое понимание динамического взаимодействия между микробиотой

эндометрия и репродуктивными исходами обещает открыть новые пути для прогнозирования результатов лечения методом ЭКО.

Получено/Received/Жиберілди: 28.08.2024

Одобрено/Approved/Маққұлданган: 19.09.2024

Опубликовано на сайте/Published online/Сайтта жарияланган: 01.10.2024

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Fishel S. First in vitro fertilization baby—this is how it happened. *Fertil Steril*. 2018;110:5-11. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.03.008>
2. Shingshetty L, Cameron NJ, McLernon DJ, Bhattacharya S. Predictors of success after in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2024;5(121):742-751. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2024.03.003>
3. Ribeiro S, Sousa M. In vitro fertilisation and intracytoplasmic sperm injection predictive factors: A review of the effect of female age, ovarian reserve, male age, and male factor on IVF/ICSI treatment outcomes. *JBRA Assist Reprod*. 2023;1(27):97. <https://doi.org/10.5935/1518-0557.20220000>
4. Moreno I, Fransiak JM. Endometrial microbiota—new player in town. *Fertil Steril*. 2017;108:32-39. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.05.034>
5. Moreno I, Garcia-Grau I, Perez-Villaroya D, Gonzalez-Monfort M, Bahçeci M, Barrionuevo MJ, Taguchi S, Puente E, Dimattina M, Lim MW, Meneghini G, Aubuchon M, Leondires M, Izquierdo A, Perez-Olgati M, Chavez A, Seethram K, Bau D, Gomez C, Valbuena D, Simon C. Endometrial microbiota composition is associated with reproductive outcome in infertile patients. *Microbiome*. 2022;10:1. <https://doi.org/10.1186/s40168-021-01184-w>
6. Bodurska T, Konova E, Pachkova S, Yordanov A. Endometrial microbiome and women's reproductive health – review of the problem endometrial microbiome and reproductive health. *J Pure Appl Microbiol*. 2021;4(15):1727-1734. <https://doi.org/10.22207/jpam.15.4.03>
7. Medina-Bastidas D, Camacho-Arroyo I, García-Gómez E. Current findings in endometrial microbiome: impact on uterine diseases. *Reproduction*. 2022;5(163). <https://doi.org/10.1530/REP-21-0120>
8. Foteinidou P, Exindari M, Chatzidimitriou D, Gioula G. Endometrial microbiome and its correlation to female infertility: A systematic review and meta-analysis. *Acta Microbiol Hell*. 2024;69:14-28. <https://doi.org/10.3390/amh69010004>
9. Бахарева И.В. Роль вагинальной микробиоты в сохранении женского репродуктивного здоровья: обзор литературы (часть 1). *Репрод мед*. 2022;1(50):52-59. Bakhareva IV. The role of the vaginal microbiota in the preservation of female reproductive health: literature review (part 1). *Reprod Med*. 2022;1(50):52-59. (In Russ.). <https://doi.org/10.37800/RM.1.2022.52-59>
10. Lozano FM, Bernabeu A, Lledo B, Morales R, Diaz M, Aranda FI, Llacer J, Bernabeu R. Characterization of the vaginal and endometrial microbiome in patients with chronic endometritis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2021;263:25-32. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2021.05.045>
11. Mitchell CM, Haick A, Nkwopara E, Garcia R, Rendi M, Agnew K, Fredricks DN, Eschenbach D. Colonization of the upper genital tract by vaginal bacterial species in nonpregnant women. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;212:611.e1-611.e9. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2014.11.043>
12. Miller JR, Andre R. Quantitative polymerase chain reaction. *Br J Hosp Med*. 2014;75. <https://doi.org/10.12968/hmed.2014.75.sup12.c188>
13. Sanschagrín S, Yergeau E. Next-generation sequencing of 16S ribosomal RNA gene amplicons. *JoVE*. 2014. <https://doi.org/10.3791/51709>
14. Dube R, Kar SS. Genital microbiota and outcome of assisted reproductive treatment – A systematic review. *Life*. 2022;12:1867. <https://doi.org/10.3390/life12111867>
15. Park ST, Kim J. Trends in next-generation sequencing and a new era for whole genome sequencing. *Int Neurol J*. 2016;20. <https://doi.org/10.5213/inj.1632742.371>
16. Liang J, Li M, Zhang L, Yang Y, Jin X, Zhang Q, Lv T, Huang Z, Liao Q, Tong X. Analysis of the microbiota composition in the genital tract of infertile patients with chronic endometritis or endometrial polyps. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023;13. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1125640>
17. Wee BA, Thomas M, Sweeney EL, Frentiu FD, Samios M, Ravel J, Gajer P, Myers G, Timms P, Allan JA, Huston WM. A retrospective pilot study to determine whether the reproductive tract microbiota differs between women with a history of infertility and fertile women. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2018;58:341-348. <https://doi.org/10.1111/ajo.12754>



18. Miyagi M, Mekaru K, Tanaka SE, Arai W, Ashikawa K, Sakuraba Y, Nakamura R, Oishi S, Akamine K, Aoki Y. Endometrial and vaginal microbiomes influence assisted reproductive technology outcomes. *JBRA Assist Reprod.* 2023;27:267-281. <https://doi.org/10.5935/1518-0557.20220040>
19. Vitale SG, Ferrari F, Ciebiera M, Zgliczyńska M, Rapisarda AMC, Vecchio GM, Pino A, Angelico G, Knafel A, Riemma G, De Franciscis P, Cianci S. The role of genital tract microbiome in fertility: A systematic review. *Int J Mol Sci.* 2022;23:180. <https://doi.org/10.3390/ijms23010180>
20. Benner M, Ferwerda G, Joosten I, van der Molen RG. How uterine microbiota might be responsible for a receptive, fertile endometrium. *Hum Reprod Upd.* 2018;24:393-415. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmy012>
21. Odendaal J, Black N, Bennett PR, Brosens J, Quenby S, MacIntyre DA. The endometrial microbiota and early pregnancy loss. *Hum Reprod.* 2024;dead274. <https://doi.org/10.1093/humrep/dead274>
22. Hashimoto T, Kyono K. Does dysbiotic endometrium affect blastocyst implantation in IVF patients? *J Assist Reprod Genet.* 2019;12(36):2471-2479. <https://doi.org/10.1007/s10815-019-01630-7>
23. Bui BN, Van Hoogenhuijze N, Viveen M, Mol F, Teklenburg G, de Bruin JP, Besselink D, Brentjens LS, Mackens S, Rogers MR, Steba GS. The endometrial microbiota of women with or without a live birth within 12 months after a first failed IVF/ICSI cycle. *Sci Rep.* 2023;1(13):3444. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-30591-2>
24. Diaz-Martinez MD, Bernabeu A, Lledó B, Carratalá-Munuera C, Quesada JA, Lozano FM, Ruiz V, Morales R, Llácer J, Ten J, Castillo JC. Impact of the vaginal and endometrial microbiome pattern on assisted reproduction outcomes. *J Clin Med.* 2021;10(18):4063. <https://doi.org/10.3390/jcm10184063>
25. Cela V, Daniele S, Obino ME, Ruggiero M, Zappelli E, Ceccarelli L, Papini F, Marzi I, Scarfò G, Tosi F, Franzoni F. Endometrial dysbiosis is related to inflammatory factors in women with repeated implantation failure: a pilot study. *J Clin Med.* 2022;9(11):2481. <https://doi.org/10.3390/jcm11092481>
26. Chen W, Wei K, He X, Wei J, Yang L, Li L, Chen T, Tan B. Identification of uterine microbiota in infertile women receiving in vitro fertilization with and without chronic endometritis. *Front Cell Dev Biol.* 2021;9:693267. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021>
27. Vajpeyee M, Tiwari S, Yadav LB, Tank P. Assessment of bacterial diversity associated with assisted reproductive technologies through next-generation sequencing. *Middle East Fertil Soc J.* 2022;1(27):28. <https://doi.org/10.1186/s43043-022-00117-3>
28. Kaluanga Bwanga P, Tremblay-Lemoine PL, Timmermans M, Ravet S, Munaut C, Nisolle M, Henry L. The endometrial microbiota: challenges and prospects. *Medicina (Mex).* 2023;59:1540. <https://doi.org/10.3390/medicina59091540>

Информация об авторах:

Махадиева Д.Б. (корреспондирующий автор) – докторант, Назарбаев Университет, магистр общественного здравоохранения (МРН), врач репродуктолог, Экомед Плюс, Астана, Республика Казахстан, тел. 87783546227, e-mail: dishamb@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0288-4108>.

Байкошкарлова С.Б. – доктор биологических наук, профессор, научный руководитель, Ecomed Medical Group, Астана, Республика Казахстан, тел. 87750070700, e-mail: ecomed_sb@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9428-489X>.

Ибрагимов А.К. – магистр медицины, директор Экомед Плюс, Астана, Республика Казахстан, тел. 87750070700, e-mail: ecomedast@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-5083-9354>.

Ажетова Ж.Р. – кандидат медицинских наук, ассоциированный профессор, доцент кафедры акушерства и гинекологии №1, Медицинский университет Астана, медицинский директор, Ecomed Medical Group, Астана, Республика Казахстан, тел. 87750070700, e-mail: azhetova@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8266-1720>.

Мынбаева М.Ж. – эмбриолог, Экомед Плюс, Астана, Республика Казахстан, тел. 87750070700, e-mail: maryana.81@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-4539-1666>.

Терзич М. – профессор, руководитель отделения хирургии Школы медицины, Назарбаев Университет Астана, Астана, Республика Казахстан, тел. 87172706688, e-mail: milan.terzic@nu.edu.kz, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3914-5154>.

Вклад авторов:

Разработка концепции, Административное руководство исследовательским проектом, Написание рукописи – рецензирование и редактирование – Махадиева Д.Б., Байкошкарлова С.Б., Ибрагимов А.К.

Проведение исследования – Махадиева Д.Б., Ажетова Ж.Р., Мынбаева М.Ж.

Валидация результатов – Махадиева Д.Б., Ажетова Ж.Р., Терзич М.

Написание черновика рукописи – Махадиева Д.Б., Байкошкарлова С.Б., Терзич М.

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность исследования: Авторы несут полную ответственность за содержание данной статьи.



Information about the authors:

D.B. Makhadiyeva (corresponding author) – Doctoral Candidate at Nazarbayev University AEO, Master of Public Health (MPH), Reproductive Physician at Ecomed Plus, Astana, the Republic of Kazakhstan, tel. +77783546227, e-mail: dishamb@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0288-4108>.

S.B. Baikoshkarova – Doctor of Biological Sciences, Professor, Scientific Director of Ecomed Medical Group, Astana, the Republic of Kazakhstan, tel. +77750070700, e-mail: ecomед_sb@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9428-489X>.

A.K. Ibragimov – Master of Medicine, Director of Ecomed Plus, Astana, the Republic of Kazakhstan, tel. +77750070700, e-mail: ecomедast@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-5083-9354>.

Zh.R. Azhetova – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 1, Astana Medical University, Medical Director at Ecomed Medical Group, Astana, the Republic of Kazakhstan, tel. +77750070700, e-mail: azhetova@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8266-1720>.

M.Zh. Mynbayeva – Embryologist at Ecomed Plus, Astana, the Republic of Kazakhstan, tel. +77750070700, e-mail: maryana.81@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-4539-1666>.

M. Terzic – Professor, Head of the Department of Surgery, School of Medicine at Nazarbayev University, Astana, the Republic of Kazakhstan, tel. +77172706688, e-mail: milan.terzic@nu.edu.kz, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3914-5154>.

Authors Contribution:

Conceptualization, Project Administration, Writing – Review & Editing – D.B. Makhadiyeva, S.B. Baikoshkarova, A.K. Ibragimov

Investigation – D.B. Makhadiyeva, Zh.R. Azhetova, M.Zh. Mynbayeva

Validation – D.B. Makhadiyeva, Zh.R. Azhetova, M. Terzic

Writing – Original Draft Preparation – D.B. Makhadiyeva, S.B. Baikoshkarova, M. Terzic

Funding: Authors declare no funding of the study.

Conflict of interest: Authors declare no conflict of interest.

Transparency of the study: All authors take full responsibility for the content of this manuscript.



УДК: 618.14-002-06

<https://doi.org/10.37800/RM.3.2024.23-28>

Влияние эндометриоза на ооциты и фертильность: обзор литературы

С.Б. Байкошкарлова¹, З.Б. Джантаева², С.Н. Кулбаева^{2,3}, Б.А. Сантаев²

¹Южно-Казахстанская медицинская академия, Шымкент, Республика Казахстан;

²Клиника ECOMED Шымкент, Шымкент, Республика Казахстан;

³Группа ECOMED clinic, Алматы, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Эндометриоз – это гинекологическое заболевание, характеризующееся развитием стромы эндометрия и желез за пределами полости матки, что приводит к различным видам поражения и хронической воспалительной реакции. Частота и распространенность бесплодия составляет 40-50%. Распространенность этой патологии среди женщин репродуктивного возраста составляет до 15%. Патогенез этого заболевания на сегодняшний день до конца не изучен и требует тщательного изучения. В нескольких исследованиях сообщалось о негативных последствиях экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) после того, как репродуктивные результаты женщин были сопряжены с эндометриозом, но при этом не обнаружено расхождение с другими болезнями. Причины этих различий, влияние эндометриоза на качество яйцеклеток и частота эмбрионального невынашивания при эндометриозных поражениях, пока не установлены.

Цель исследования – определение влияния эндометриоза на ооциты и фертильность.

Материалы и методы: Нами был проведен поиск статей, опубликованных на английском языке в период с 2014 по 2024 годы, в базах данных PubMed, Web of Science, Embase и Google Scholar, в своей работе мы использовали такие ключевые слова как: «эндометриоз», «ооциты», «бесплодие», «экстракорпоральное оплодотворение», «вспомогательные репродуктивные технологии» и «оплодотворение».

Результаты: Результаты нашего анализа показывают влияние эндометриоза на ооциты, качество ооцитов, формирование фолликулов и оплодотворение. Результаты этого научного анализа могут быть применены для управления, диагностики и лечения женщин с эндометриозом, что позволит решить проблему бесплодия у этих женщин.

Заключение: Эффективными методами лечения являются вспомогательные репродуктивные терапии, такие как супер овуляция с экстракорпоральным оплодотворением и внутриматочная инсеминация. У женщин с этим заболеванием снижен овариальный резерв, поэтому им требуется тщательный подбор вариантов лечения и своевременная помощь с помощью высокотехнологичных репродуктивных технологий и индивидуального подхода.

Ключевые слова: эндометриоз, ооциты, бесплодие, экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО), вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ), фертильность.

Для цитирования: Байкошкарлова С., Джантаева З., Кулбаева С., Сантаев Б. Влияние эндометриоза на ооциты и фертильность: обзор литературы. *Репродуктивная медицина (Центральная Азия)*. 2024;3:23-28. <https://doi.org/10.37800/RM.3.2024.23-28>

Effects of endometriosis on oocytes and fertilization: A literature review

S.B. Baikoshkarova¹, Z.B. Dzhantayeva², S.N. Kulbayeva^{2,3}, B.A. Santayev²

¹ECOMED Clinic Group, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

²ECOMED Shymkent Clinic, Shymkent, the Republic of Kazakhstan;

³South Kazakhstan Medical Academy, Shymkent, the Republic of Kazakhstan

ABSTRACT

Relevance: Endometriosis is a gynecological disease characterized by developing endometrial stroma and glands outside the uterine cavity, leading to various lesions and a chronic inflammatory reaction. The frequency and prevalence of infertility is 40-50%. The prevalence of this pathology among women of reproductive age is up to 15%. The pathogenesis of this disease has not been thoroughly studied to date and requires careful study. Several studies have reported adverse effects of in vitro fertilization (IVF) after the reproductive results of women were associated with endometriosis, but no discrepancy with other diseases was found. The reasons for these differences, whether endometriosis affects the quality of eggs and whether embryonic miscarriage is a frequently diagnosed gynecological condition in endometriosis lesions, have not been clarified.

The study aimed to determine the effect of endometriosis on oocytes and fertilization.

Materials and Methods: We conducted a search and study of articles published in English in the period from 2014 to 2024 in the databases PubMed, Web of Science, Embase, and Google Scholar. Our study

Results: The analysis revealed the effect of endometriosis on oocytes, egg quality, folliculogenesis, and fertilization. The results of this scientific analysis can be applied to the management of women with different localizations of endometriosis, diagnostic and therapeutic measures, and the solution of infertility in this contingent of women.

Conclusion: Assisted reproduction methods, including superovulation with in vitro fertilization or intrauterine insemination, are effective treatment alternatives. In women with this pathology, there is a decrease in ovarian reserve, which requires careful selection of therapy and timely assistance with the help of high-tech reproductive technologies and an individual approach.

Keywords: endometriosis, oocytes, infertility, in vitro fertilization (IVF), assisted reproductive technologies (ART), fertilization.

How to cite: Baikoshkarova S, Dzhantayeva Z, Kulbayeva S, Santayev B. Effects of endometriosis on oocytes and fertilization: A literature review. *Reproductive Medicine (Central Asia)*. 2024;3:23-28.

<https://doi.org/10.37800/RM.3.2024.23-28>

Эндометриоздың ооциттер мен ұрықтануға әсері: әдебиетке шолу

С.Б. Байкошкарова¹, З.Б. Джантаева², С.Н. Кулбаева^{2,3}, Б.А. Сантаев²

¹ECOMED clinic тобы, Алматы, Қазақстан Республикасы;

²ECOMED Шымкент клиникасы, Шымкент, Қазақстан Республикасы;

³Оңтүстік-Қазақстан медицина академиясы, Шымкент, Қазақстан Республикасы

АҢДАТПА

Өзектілігі: Эндометриоз – бұл эндометриялық строманың дамуымен сипатталатын гинекологиялық ауру және жатыр қуысынан тыс бездер, нәтижесінде әртүрлі зақымданулар мен созылмалы қабыну реакциясы пайда болады. Бедеуліктің жиілігі мен таралуы 40-50% құрайды. Бұл патологияның репродуктивті жастағы әйелдер арасында кездесуі 15% дейін жетеді. Бұл аурудың патогенезі бүгінгі күнге дейін толық түсіндірілмеген және мұқият зерттеуді қажет етеді. Бірнеше зерттеулер әйелдердің репродуктивті нәтижелері эндометриозбен байланысты болғаннан кейін экстракорпоральды ұрықтандырудың (ЭҚҰ) жағымсыз әсерлері туралы хабарлаған, бірақ басқа аурулармен ешқандай айырмашылық жоқ екендігін айтып кеткен. Бұл айырмашылықтардың себептері, эндометриоз аналық жыныс жасушасы сапасына әсер ете ме және эмбрионалды түсік эндометриозды зақымдануларда жиі диагноз қойылған гинекологиялық жағдай ма екендігі анықталмаған.

Зерттеудің мақсаты – эндометриоздың ооциттер мен ұрықтануға әсерін анықтау.

Материалдар мен әдістері: Біз 2014-2024 жылдар аралығында ағылшын тілінде жарияланған мақалаларды PubMed, Web of Science, Embase және Google Scholar дерекқорларында іздедік, өз жұмысымызда біз «эндометриоз», «ооциттер», «бедеулік», «экстракорпоральды ұрықтандыру», «көмекші репродуктивті технологиялар» және «ұрықтандыру» сияқты кілтті сөздерді қолдандық.

Нәтижелері: жүргізілген талдау нәтижелері бойынша эндометриоздың ооциттерге, жұмыртқа сапасына, фолликулогенезге, сондай-ақ ұрықтандыруға әсері анықталды. Осы ғылыми талдаудың нәтижелерін эндометриоздың әртүрлі локализациясы бар әйелдерді басқаруда, диагностикалық және терапевтік шараларда қолдануға болады және әйелдердің осы контингентіндегі бедеулік мәселесін шешуге болады.

Қорытынды: Экстракорпоральды ұрықтандыру суперовуляциясын немесе жатыршілік ұрықтандыруды қамтитын көмекші көбею әдістері емдеудің тиімді баламалары болып табылады. Осы патологиясы бар әйелдерде аналық без резервінің төмендеуі байқалады, бұл терапияны мұқият таңдауды және жоғары технологиялық репродуктивті технологиялар мен жеке тәсілдің көмегімен уақтылы көмек көрсетуді талап етеді.

Түйінді сөздер: эндометриоз, ооциттер, бедеулік, экстракорпоральды ұрықтандыру (ЭҚҰ), көмекші репродуктивті технологиялар (КРТ), ұрықтандыру.

Введение: Эндометриоз – один из самых распространенных гинекологических заболеваний у женщин, страдающих бесплодием, и вероятность бесплодия у женщин с диагнозом эндометриоз примерно в два раза выше [1]. Патология развития, приводящая к бесплодию при эндометриозе, еще не до конца изучена. Существуют три типа классификации этого заболевания: перитонеальный, яичниковый и глубоко внедрившийся в ткань эндометрия [2]. В ряде исследований было отмечено, что женщины с эндометриозом оказывают негативное влияние на проведение ЭКО. При этом влияние патогенеза эндометриоза на женские половые клетки и качество мужских половых клеток до конца не изучено.

Хотя считается, что существует тесная связь между стадией эндометриоза и его влиянием на качество эмбрионов, наблюдаемые клинические данные довольно неоднородны и противоречивы [3]. При бесплодии, связанном с эндометриозом, низкое качество ооцитов и последующее низкое качество эмбрионов были предложены в качестве двух важных параметров, заслуживающих исследования [4].

Экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) является основным методом лечения бесплодия, связанного с эндометриозом [4]. Согласно некоторым исследованиям эндометриоз оказывает негативное влияние на репродуктивные результаты женщин, перенесшие ЭКО [4, 5]. Влияет ли эндометриоз на качество ооцитов и эмбрионов, а также причины наблюдаемых различий еще предстоит выяснить. В данном обзоре мы оценили современную литературу по эндометриозу и стратегии его лечения с точки зрения качества ооцитов и эмбрионов.

Цель исследования – определение влияния эндометриоза на ооциты и фертильность.

Материалы и методы: Нами был проведен поиск статей, опубликованных на английском языке в период с 2014 по 2024 годы, в базах данных PubMed, Web of Science, Embase и Google Scholar, в своей работе мы использовали такие ключевые слова как: «эндометриоз», «ооциты», «бесплодие», «экстракорпоральное оплодотворение», «вспомогательные репродуктивные технологии» и «оплодотворение». На основе выбранных ключевых слов было выбрано 255 источников. Нами были проверены ссылки на выбранные статьи, чтобы определить соответствующие исследования.

Критериям включения в исследование соответствовали: А, В результаты научных исследований на современном уровне: мета-анализы, систематические обзоры, когортные и поперечные исследования.

Результаты: На развитие эмбриона человека напрямую влияет ядерная и цитоплазматическая зрелость ооцита. Морфология ооцитов является рекомендуемым маркером качества ооцитов, и ее оценка основана на интрацитоплазматические особенности ооцита, такие как однородность цитоплазмы, наличие вакуолей, агрегация гладкого эндоплазматического ретикулаума и первая полярная морфология тела, перивителлиновое пространственное измерение, экстрацитоплазматические особенности, такие как дефекты пеллюцидной зоны и аномалии формы [8]. Атлас эмбриологии человека ESHRE предоставляет справочные изображения развития ооцитов и эмбрионов [5].

Недавнее проспективное когортное исследование, включающее 503 цикла ЭКО, показало, что нет никакой



разницы в среднем показателе фертильности. Кроме того, у женщин, страдающих этим заболеванием, было проведено исследование бесплодия в маточных трубах при неопределенном генезе без каких-либо возрастных различий [9], результаты которого совпали с предыдущими наблюдениями [10-12]. Можно выделить несколько причин, приводящих к изменению качества ооцитов. Было рассмотрено несколько механизмов снижения качества ооцитов у женщин с эндометриозом. Кроме того, фолликулярная среда бесплодных женщин с эндометриозом демонстрирует низкую антиоксидантную способность и повышенный окислительный стресс при масс-спектрометрии [13].

Окислительное повреждение окружающих фолликулов, опосредованное железом, связано с наличием эндометриоза яичников, при этом уровень железа в жидкости фолликулов, образующихся рядом с эндометриоидной кистой, выше, чем в контралатеральных здоровых яичниках [14]. Кроме того, секвенирование РНК ооцитов у женщин с эндометриозом яичников и здоровыми ооцитами показало, что женщины с эндометриозом имеют дифференциальный транскриптомный профиль, связанный со снижением качества ооцитов [15].

Сравнение результатов между исследованиями и могут объяснить противоречивые данные в литературе. Большинство исследований изучали ограниченное количество различных морфологических аномалий. Несколько исследований в литературе обеспечивают косвенную у женщин с эндометриозом. Другие использовали качество эмбриона как показатель качества ооцитов, на которое влияет партнер-мужчина [16].

Разработка обновленного консенсуса по параметрам оценки качества ооцитов и эмбрионов направлена на решение этой проблемы для будущих научных исследований. Авторы отмечают необходимость универсальных критериев и терминологий, для оценки эмбрионов, чтобы снизить значительную изменчивость между исследованиями [10, 11, 17].

Исследование человеческих ооцитов у женщин с эндометриозом III/IV стадии показало негативное влияние на морфологию эмбрионов с избыточной фрагментацией клеток, что указывает на то, что увеличение фрагментации клеток связано с нарушением развития эмбриона в результате индукции или изменения апоптоза в окружающих blastomeres (расщепление blastomeres) [18]. Сообщалось также, что женщины с эндометриозом чаще имели повышенную частоту аномального развития эмбрионов, более частые ядерные и цитоплазматические нарушения, фрагментацию цитоплазмы и неравномерное распределение в группе эндометриоза [19].

В исследовании, оценивающем влияние эндометриоза на эмбриональную анеуплоидию, анализ 25 000 blastocysts женщин с эндометриозом и без него, прошедших ЭКО с помощью преимплантационного генетического скрининга (ПГС), не показал никакой разницы в показателях анеуплоидии при стратификации с возрастом [20].

Анализ 347 185 циклов ЭКО показал, что женщины с эндометриозом имели значительно более низкий выход яйцеклеток и более низкие показатели ЭКО [21]. Некоторые исследователи показали, что у пациенток с таким заболеванием, которые принимали диеногест, беременность наступила в 44,7% случаев (против 16,7%), а выживаемость составила 36,8% (против 11,1%), т.е. выживаемость была выше, чем в контрольной группе [22].

Назначение диеногеста и трипторелина в качестве агониста гонадотропин-рилизинг гормона пациенткам после лапароскопической операции и перед стимуляцией яичников в циклах ЭКО значительно увеличило количество и качество полученных ооцитов и эмбрионов по сравнению с пациентками, которые не получали этого лечения [22]. В нескольких исследованиях, авторами было изу-

чено влияние диеногеста на качество ооцитов и эмбрионов у женщин с эндометриозом, и результаты были не однозначными. В одном из исследований, беременность наступила у женщин, которым был назначен диеногест (44,7% против 16,7%), и наблюдалась пролонгированная беременность (36,8% против 11,1%), что указывает на высокую эффективность данного лечения [23]. Так же было обнаружено в количестве ооцитов метафазы II или качестве эмбрионов между группами, хотя лечение диеногестом у женщин с большими эндометриозами значительно увеличило количество полученных ооцитов, двухъядерных эмбрионов и blastocysts [24]. Недавно было сделано предположение о негативном влиянии диеногеста на репродуктивные результаты. При этом было отмечено, что пентоксифиллин обладает антиангиогенным действием и может приводить к регрессии поражения эндометриоза [25].

Некоторые исследования показали, что пентоксифиллин может улучшить качество ооцитов, скорость оплодотворения и развитие эмбрионов у женщин с эндометриозом, в то время как другие препараты не оказали благотворного влияния на качество ооцитов и эмбрионов [26]. Эффекты пентоксифиллина были недавно оценены в систематическом обзоре Кохран, основанном на трех рандомизированных контролируемых исследованиях, проведенных на 285 пациентках, которые показали, что все высокие показатели эффективности пентоксифиллина в клинических показателях беременности неизвестны, и что нет зарегистрированных испытаний влияния пентоксифиллина на показатели живорождений [27].

В нескольких исследованиях изучалась роль хирургического лечения у женщин с эндометриозом, перенесших ЭКО, хотя рандомизированных контролируемых испытаний не проводилось. В целом данные о влиянии метформина на качество ооцитов у женщин с эндометриозом разнообразны, и необходимы дополнительные исследования, чтобы полностью оценить его влияние.

Обсуждение: Воспалительная среда наряду с выделяющимися цитокинами способствуют ухудшению физиологии вплоть до развития эндометриоза и бесплодия. Одним из серьезных последствий вызывающее эндометриоз и истощение яичникового резерва это вызвавшего воспалением токсическое влияние окружающей среды [28]. За счет этого процесса может развиваться фиброз, аномалии васкуляризации и снижению наружной оболочки стромы, в дальнейшем приводящие к нарушению созревания фолликулов и усилению атрезии, наблюдаемой в фолликулах [29]. В дополнение к ограничениям, отмеченным в современной литературе, следует отметить, что данные о механизмах, ухудшающих качество яйцеклеток и эмбрионов, в основном полученных в результате исследований на животных. Это является существенным ограничением при изучении эндометриоза. Исследователи обращают внимание на биоэтические дилеммы, возникающие при манипулировании генетическим материалом человека, и отмечают этические ограничения, при манипулировании человеческими эмбрионами [30]. В рекомендациях Национального института передового опыта в области здравоохранения (НИПОЗ, Великобритания) авторы отмечают, что рекомендуется лапароскопическое иссечение или абляция очагов эндометриоза, а также адгезиолизис, поскольку такая практика увеличивает шансы на самопроизвольную беременность [31]. Более того, эксперты НИПОЗ дают рекомендации, аналогичные пересмотренным рекомендациям Американского общества репродуктивной медицины (США), относительно лечения эндометриоза яичников, подчеркивая, что лапароскопическая цистэктомия яичников с иссечением стенки кисты должна быть предложена женщинам с эндометриозом, поскольку такая практика повышает шансы на самопроизвольную беременность [31]. В рекомендациях НИПОЗ не комментируется польза лапароскопиче-

ской хирургии перед процедурой ЭКО для улучшения результатов ЭКО [31].

Другие исследователи также говорили о важности социально-культурных уровней здоровья, связанных с бесплодием, и о социальной поддержке, принятой женщинами для выбора стратегий выживания, которые полезны для разработки и адаптации стратегий и вмешательств по консультированию пар. По данным исследователей, выявление факторов социокультурного здоровья позволяет парам, страдающим бесплодием, учитывать эти факторы, при решении проблемы бесплодия и расширять осведомленность пар о репродуктивном здоровье и прегравидарной подготовке на уровне первичной медико-санитарной помощи [32].

Заключение: Таким образом, результаты этих исследований создают основу для улучшения здоровья женщин репродуктивного возраста, страдающих бесплодием, вызванным эндометриозом. Таким образом, можно сво-

евременно подобрать и провести эффективные методы лечения, такие как суперовуляция с экстракорпоральным оплодотворением или вспомогательная репродуктивная терапия, например внутриматочная инсеминация. У женщин с этим заболеванием снижен овариальный резерв, поэтому они нуждаются в тщательном подборе вариантов лечения и своевременной помощи с помощью высокотехнологичных репродуктивных технологий и индивидуального подхода. Женщины с этим заболеванием могут сохранить свою репродуктивную функцию и улучшить качество жизни женщин детородного возраста.

Получено/Received/Жіберілді: 10.08.2024

Одобрено/Approved/Мақұлданган: 24.09.2024

Опубликовано на сайте/Published online/Сайтта жарияланган: 01.10.2024

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Prescott J, Farland L, Tobias D, Gaskins A, Spiegelman D, Chavarro J, Rich-Edwards J, Barbieri R, Missmer S. A prospective cohort study of endometriosis and subsequent risk of infertility. *Hum Reprod.* 2016;31:1475-1482. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew085>
2. Zondervan K, Becker C, Missmer S. Endometriosis. *N Engl J Med.* 2020;382:1244-1256. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1810764>
3. Sanchez AM, Vanni VS, Bartiromo L, Papaleo E, Zilberberg E, Candiani M, Orvieto R, Viganò P. Is the oocyte quality affected by endometriosis? A literature review. *J Ovarian Res.* 2017;10:43. <https://doi.org/10.1186/s13048-017-0341-4>
4. Kim JH, Kim JW, Lee J, Yang M, Kim M, Kim SK. Oocyte cryopreservation for fertility preservation in women with ovarian endometriosis. *Reproductive Healthcare.* 2020;6:824-834. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2020.01.028>
5. ESHRE Endometriosis Guideline Development Group. *Hum Reprod.* 2022;1:1-26. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoac009>
6. Ghai V, Jan H, Shakir F, Haines P, Kent A. Diagnostic delay for superficial and deep endometriosis in the United Kingdom. *J Obstet Gynaecol.* 2020;40(1):83-89. <https://doi.org/10.1080/01443615.2019.1603217>
7. Somigliana E, Viganò P, Benaglia L, Busnelli A, Berlanda N, Vercellini P. Management of Endometriosis in the Infertile Patient. *Semin Reprod Med.* 2017;35:31-37. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1597125>
8. Murta M, Machado RC, Zegers-Hochschild F, Checa MA, Sampaio M, Geber S. Endometriosis does not affect live birth rates of patients submitted to assisted reproduction techniques: Analysis of the Latin American Network Registry database from 1995 to 2011. *J Assist Reprod Genet.* 2018;35:1395-1399. <https://doi.org/10.1007/s10815-018-1214-5>
9. Metzemaekers J, Lust E, Rhemrev J, Van Geloven N, Twijnstra A, Van Der Westerlaken L, Jansen F. Prognosis in fertilisation rate and outcome in IVF cycles in patients with and without endometriosis: A population-based comparative cohort study with controls. *Facts Views Vis Obgyn.* –2021;13:27-34. <https://doi.org/10.52054/FVVO.13.1.007>
10. Filippi F, Benaglia L, Paffoni A, Restelli L, Vercellini P, Somigliana E, Fedele L. Ovarian endometriomas and oocyte quality: Insights from in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril.* 2014;101:988-993. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.01.008>
11. Demirel C, Bastu E, Aydogdu S, Donmez E, Benli H, Tuysuz G, Keskin G, Buyru F. The Presence of Endometrioma Does Not Impair Time-Lapse Morphokinetic Parameters and Quality of Embryos: A Study on Sibling Oocytes. *Reprod Sci.* 2016;23:1053-1057. <https://doi.org/10.1177/1933719116630426>
12. Hamdan M, Dunselman G, Li TC, Cheong Y. The impact of endometrioma on IVF/ICSI outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2015;21:809-825. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmv035>
13. Regiani T, Cordeiro FB, Costa LD, Salgueiro J, Cardozo K, Carvalho VM, Perkel KJ, Zylbersztejn DS, Cedenho AP, Lo Turco EG. Follicular fluid iterations in endometriosis: Label-free proteomics by MS (E) as a functional tool for endometriosis. *Syst Biol Reprod Med.* 2015;61:263-276. <https://doi.org/10.3109/19396368.2015.1037025>
14. Sanchez AM, Papaleo E, Corti L, Santambrogio P, Levi S, Viganò P, Candiani M, Panina-Bordignon P. Iron availability is increased in individual human ovarian follicles in close proximity to an endometrioma compared with distal ones. *Hum Reprod.* 2014;29:577-583. <https://doi.org/10.1093/humrep/det466>
15. Ferrero H, Corachán A, Aguilar A, Quiñonero A, Carbajo-García MC, Alamá P, Tejera A, Taboas E, Muñoz E, Pellicer A. Single-cell RNA sequencing of oocytes from ovarian endometriosis patients reveals a differential transcriptomic profile associated with lower quality. *Hum Reprod.* 2019;34:1302-1312. <https://doi.org/10.1093/humrep/dez053>



16. Anifandis G, Bounartzis T, Messini CI, Dafopoulos K, Markandona R, Sotiriou S, Tzavella A, Messinis IE. Sperm DNA fragmentation measured by Halosperm does not impact on embryo quality and ongoing pregnancy rates in IVF/ICSI treatments. *Andrologia*. 2014;47:295-302.
<https://doi.org/10.1111/and.12259>
17. Ashrafi M, Fakheri T, Kiani K, Sadeghi M, Akhoond MR. Impact of The Endometrioma on Ovarian Response and Pregnancy Rate in In Vitro Fertilization Cycles. *Int J Fertil Steril*. 2014;8:29-34.
<https://doi.org/10.1007/s10067-023-06605-9>
18. Paffoni A, Bolis V, Ferrari S, Benaglia L, Vercellini P, Somigliana E. The Gametotoxic Effects of the Endometrioma Content: Insights from a Parthenogenetic Human Model. *Reprod Sci*. 2018;26:573-579.
<https://doi.org/10.1177/1933719118777637>
19. Sanchez AM, Pagliardini L, Cermisoni GC, Privitera L, Makieva S, Alteri A, Corti L, Rabellotti E, Candiani M, Viganò P. Does Endometriosis Influence the Embryo Quality and/or Development? Insights from a Large Retrospective Matched Cohort Study. *Diagnostics*. 2020;10:83.
<https://doi.org/10.3390/diagnostics10020083>
20. Juneau C, Kraus E, Werner M, Franasiak J, Morin S, Patounakis G, Molinaro T, Ziegler D, Scott RT. Patients with endometriosis have aneuploidy rates equivalent to their age-matched peers in the in vitro fertilization population. *Fertil Steril*. 2017;108:284-288.
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.05.038>
21. Senapati S, Sammel MD, Morse C, Barnhart KT. Impact of endometriosis on in vitro fertilization outcomes: An evaluation of the Society for Assisted Reproductive Technologies Database. *Fertil Steril*. 2016;106:164-171.e1.
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.03.037>
22. Muller V, Kogan I, Yarmolinskaya M, Niauri D, Gzgyan A, Aylamazyan E. Dienogest treatment after ovarian endometrioma removal in infertile women prior to IVF. *Gynecol Endocrinol*. 2017;33:18-21.
<https://doi.org/10.1080/09513590.2017.1415676>
23. Faure M, Bertoldo MJ, Khoueir R, Bongrani A, Brion F, Giulivi C, Dupont J, Froment P. Metformin in Reproductive Biology. *Front Endocrinol*. 2018;9:675.
<https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00675>
24. Kim JH, Kim JW, Lee J, Yang M, Kim M, Kim SK. Oocyte cryopreservation for fertility preservation in women with ovarian endometriosis. *Reproductive Healthcare*. 2020;6:824-834.
<https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2020.01.028>
25. Pellicer N, Galliano D, Herraiz S, Bagger YZ, Arce JC, Pellicer A. Use of dopamine agonists to target angiogenesis in women with endometriosis. *Hum Reprod*. 2020;36:850-858.
<https://doi.org/10.1093/humrep/deaa337>
26. Grammatas AL, Georgiou EX, Becker CM. Pentoxifylline for the treatment of endometriosis-associated pain and infertility. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2021;8:7677.
<https://doi.org/10.1002/14651858.cd007677.pub4>
27. Faure M, Bertoldo MJ, Khoueir R, Bongrani A, Brion F, Giulivi C, Dupont J, Froment P. Metformin in Reproductive Biology. *Front Endocrinol*. 2018;9:675.
<https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00675>
28. Scutiero G, Iannone P, Bernardi G, Bonaccorsi G, Spadaro S, Volta CA, Greco P, Nappi L. Oxidative Stress and Endometriosis: A Systematic Review of the Literature. *Oxid Med Cell Longev*. 207:7265238
<https://doi.org/10.1155/2017/7265238>
29. Kitajima M, Dolmans M, Donnez O, Masuzaki H, Soares M, Donnez J. Enhanced Follicular Recruitment and Atresia in Cortex Derived from Ovaries with Endometriomas. *Fertil Steril*. 2014;101:1031-1037.
<https://doi.org/10.1155/2015/2F204792>
30. Barbosa MAP, Teixeira DM, Navarro PAAS, Ferriani RA, Natri CO, Martins WP. Impact of Endometriosis and Its Staging on Assisted Reproduction Outcome: Systematic Review and Meta-Analysis. *Ultrasound Obstet. Gynecol*. 2014;44:261-278.
<https://doi.org/10.1002/uog.13366>
31. Kuznetsov L, Dworzynski K, Davies M, Overton C. Guideline Committee Diagnosis and Management of Endometriosis: Summary of NICE Guidance *BMJ*. 2017;358.
<https://doi.org/10.1136/bmj.j3935>
32. Кулбаева СН, Manish Yadav, Салимбаева БТ, Штобза ОС, Джантаева ЗБ., Борибаяева ДА. Современный взгляд на проблему бесплодного брака: обзор литературы. *Репрод Мед (Центр Азия)*. 2024;1(58):147-157.
Kulbaeva SN, Manish Yadav, Salimbaeva BT, Shtobza OS, Dzhantayeva ZB, Boribayeva DA. Modern view on the problem of infertile marriage: a literature review. *Reprod Med (Central Asia)*. 2024;1(58):147-157. (In Russ.)
<https://doi.org/10.37800/RM.1.2024.147-157>

Данные авторов:

Кулбаева С.Н. (корреспондирующий автор) – PhD, ассоциированный профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии, Южно-Казахстанская медицинская академия, Шымкент, Республика Казахстан, тел. 87015717933, e-mail: saltanat_phd@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4348-715X>

Джантаева З.Б. – магистр медицинских наук, гинеколог-репродуктолог, главный врач, Клиника ECOMED Шымкент, Шымкент, Республика Казахстан, тел. 87016334541, e-mail: dzhantayeva85@mail.ru, OCID: <https://orcid.org/0009-0008-7852-8258>;

Байкошкарлова С.Б. – доктор биологических наук, эмбриолог, Группа ECOMED Clinic Group, Алматы, Республика Казахстан, тел. 87750070700, e-mail: ecomed_sb@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9428-489X>;

Сантаев Б.А. – помощник врача, Клиника ECOMED Шымкент, Шымкент, Республика Казахстан, тел. 87713228322, e-mail: bakdaulet050699@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-3722-3939>.

Вклад авторов:

Разработка концепции, Административное руководство исследовательским проектом, Написание рукописи – рецензирование и редактирование – Кулбаева С.Н., Джантаева З.Б., Байкошкарлова С.Б.

Проведение исследования – Джантаева З.Б., Байкошкарлова С.Б.

Валидация результатов – Кулбаева С.Н., Сантаев Б.А.

Написание черновика рукописи – Кулбаева С.Н., Сантаев Б.А.

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность исследования: Авторы несут полную ответственность за содержание данной статьи.

Information about the authors:

S.N. Kulbayeva (corresponding author) – PhD, Associate Professor at the Obstetrics and Gynecology Department, South Kazakhstan Medical Academy, Shymkent, the Republic of Kazakhstan, tel. +77015717933, e-mail: saltanat_phd@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4348-715X>;

Z.B. Dzhantayeva – Master of Medical Sciences, Gynecologist-Reproductologist, Chief Physician at ECOMED Shymkent Clinic, Shymkent, the Republic of Kazakhstan, tel. +77016334541, e-mail: dzhantayeva85@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-7852-8258>;

S.B. Baikoshkarova – Doctor of Biological Sciences, Embryologist at ECOMED Clinic Group, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel. +77750070700, e-mail: ecomed_sb@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9428-489X>;

B.A. Santayev – Assistant Doctor ECOMED Shymkent Clinic, Shymkent, the Republic of Kazakhstan, tel. +77713228322, e-mail bakdaulet050699@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-3722-3939>

Authors Contribution:

Conceptualization, Project Administration, Writing – Review & Editing – S.N. Kulbayeva, Z.B. Dzhantayeva, S.B. Baikoshkarova

Investigation – Z.B. Dzhantayeva, S.B. Baikoshkarova

Validation – Z.B. Dzhantayeva, S.B. Baikoshkarova

Writing – Original Draft Preparation – S.N. Kulbayeva, B.A. Santayev

Funding: Authors declare no funding of the study.

Conflict of interest: Authors declare no conflict of interest.

Transparency of the study: All authors take full responsibility for the content of this manuscript.



УДК: 618.2-089.163

<https://doi.org/10.37800/RM.3.2024.29-34>

Роль микронутриентов в прегравидарной подготовке женщин: обзор литературы

Ш.К. Карибаева¹, М.А. Маннапова¹

¹Международный клинический центр репродуктологии «PERSONA», Алматы, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Беременность представляет собой сложный и многогранный биологический процесс, связанный с началом формирования нового организма. Этот период включает множество физиологических, гормональных и метаболических изменений, которые способствуют поддержанию и развитию плода до рождения. Планирование беременности является ключевым этапом, требующим комплексного подхода к подготовке организма. Важную роль в этом процессе играют микронутриенты — витамины и минералы, необходимые для нормального функционирования организма и подготовки его к беременности. Важно уделять особое внимание рациону и питательным веществам, чтобы создать оптимальные условия для вынашивания.

Цели исследования — анализ данных о влиянии различных витаминов и минералов на фертильность и общее здоровье, а также их потенциальная эффективность в профилактике осложнений беременности.

Материалы и методы: Для исследования использовались международные обзоры последних 10 лет с 2015 по 2024 гг. из баз данных PubMed, MedLine и Cochrane, включая исследования по случаям и регистрационные данные, относящиеся к профилактике основных осложнений беременности.

Результаты: В статье анализируется роль микронутриентов в подготовке женщин к беременности. Рассматриваются данные о влиянии различных витаминов и минералов на фертильность и общее здоровье, а также их потенциальная эффективность в профилактике осложнений беременности.

Заключение: Результаты данного обзора могут послужить основой для разработки более точных рекомендаций, направленных на успешную подготовку к материнству.

Ключевые слова: беременность, фолиевая кислота, витамин Д, железо, фолин, полиненасыщенные жирные кислоты, йод, вынашивание, пороки развития.

Для цитирования: Карибаева Ш., Маннапова М. Роль микронутриентов в прегравидарной подготовке женщин: обзор литературы. *Репродуктивная медицина (Центральная Азия)*. 2024;3:29-34. <https://doi.org/10.37800/RM.3.2024.29-34>

The role of micronutrients in the pre-pregnancy training of women: A literature review

Sh.K. Karibaeva¹, M.A. Mannapova¹

¹International Clinic of Reproductive Health “PERSONA,” Almaty, the Republic of Kazakhstan

ABSTRACT

Relevance: Pregnancy is a complex and multifaceted biological process associated with the beginning of the formation of a new organism. This period includes many physiological, hormonal, and metabolic changes that contribute to the maintenance and development of the fetus before birth. Pregnancy planning is a critical stage that requires a comprehensive approach to body preparation, including attention to diet and the intake of essential micronutrients. These vitamins and minerals are necessary for the body's normal functioning and preparation for pregnancy and are critical to creating optimal conditions for gestation.

The study aimed to analyze data on the role of micronutrients in women's pre-pregnancy preparation and their potential effectiveness in preventing pregnancy complications, underscoring the practical benefits of our research.

Materials and Methods: The study used international reviews of the last 10 years, from 2015 to 2024, from PubMed, MedLine, and Cochrane databases, including case studies and registration data related to preventing major pregnancy complications.

Results: The article examines data on the effects of various vitamins and minerals on fertility and general health and their potential effectiveness in preventing pregnancy complications.

Conclusion: This review's results can serve as a basis for developing more precise recommendations on successfully preparing for motherhood.

Keywords: pregnancy, folic acid, vitamin D, iron, folin, polyunsaturated fatty acids, iodine, gestation, malformations.

How to cite: Karibaeva Sh, Mannapova M. The role of micronutrients in the pre-pregnancy training of women: A literature review. *Reproductive Medicine (Central Asia)*. 2024;3:29-34. <https://doi.org/10.37800/RM.3.2024.29-34>

Әйелдердің прегравидальды дайындығындағы микроэлементтердің рөлі: әдебиетке шолу

Ш.К. Қарибаева¹, М.А. Маннапова¹

«PERSONA» Халықаралық репродуктология клиникалық орталығы, Алматы, Қазақстан Республикасы

АҢДАТПА

Өзектілігі: Жүктілік-бұл жаңа ағзаның пайда болуының басталуымен байланысты күрделі және көп қырлы биологиялық процесс. Бұл кезең ұрықтың туылғанға дейін сақталуы мен дамуына ықпал ететін көптеген физиологиялық, гормоналды және метаболикалық өзгерістерді қамтиды. Жүктілікті жоспарлау-бұл денені дайындаудың кешенді тәсілін қажет ететін негізгі кезең. Бұл процесте микроэлементтер – ағзаның қалыпты жұмыс істеуі және оны жүктілікке дайындау үшін қажетті дәрумендер мен минералдар маңызды рөл атқарады. Жүктіліктің оңтайлы жағдайларын жасау үшін диета мен қоректік заттарға ерекше назар аудару маңызды.

Зерттеудің мақсаты – әйелдердің прегравидальды дайындығындағы микроэлементтердің рөлі туралы деректерді талдау, сондай-ақ олардың жүктіліктің асқынуларының алдын алуға алуға алуға қатысты тиімділігі.

Материалдар мен әдістері: Зерттеу үшін PubMed, MedLine және Cochrane дерекқорларынан 2015 жылдан 2024 жылға дейінгі соңғы 10 жылдағы халықаралық шолулар, соның ішінде жүктіліктің негізгі асқынуларының алдын алуға қатысты жағдайларды зерттеу және тіркеу деректері пайдаланылды.

Нәтижелер: Мақалада әртүрлі дәрумендер мен минералдардың құнарлылық пен жалпы денсаулыққа әсері, сондай-ақ олардың жүктіліктің асқынуының алдын алуға әлеуетті тиімділігі туралы мәліметтер қарастырылады.

Қорытынды: Осы шолудың нәтижелері аналыққа сәтті дайындалуға бағытталған дәлірек ұсыныстарды әзірлеуге негіз бола алады.

Түйінді сөздер: жүктілік, фоллий қышқылы, Д дәрумені, темір, фолин, полиқаньқаған май қышқылы, йод, жүктілік, ақаулар.

Введение: Период прегравидарной подготовки играет критическую роль в обеспечении здоровья будущей матери и оптимального развития плода. Важность этого этапа обусловлена необходимостью создания благоприятных условий для наступления беременности и предотвращения возможных осложнений. Одним из ключевых аспектов прегравидарной подготовки является корректировка питания и, в частности, использование микронутриентов. Современные исследования подтверждают, что адекватное потребление витаминов и минералов может существенно повлиять на фертильность, здоровье репродуктивной системы и успешное течение беременности [1].

Микронутриенты, представляющие собой комплексное сочетание необходимых микро- и макроэлементов, призваны компенсировать возможные дефициты питательных веществ, которые могут возникать из-за особенностей питания или индивидуальных физиологических особенностей. Витамины группы В, в частности фолиевая кислота, витамин D, полиненасыщенные кислоты и минералы, такие как железо и йод, играют ключевую роль в поддержании гормонального баланса, нормализации обменных процессов и поддержании общего состояния здоровья женщин, планирующих беременность [2].

Несмотря на существующие рекомендации по приему поливитаминов, результаты исследований в этой области демонстрируют неоднозначные данные, что вызывает необходимость более глубокого анализа их роли и эффективности [3]. Введение поливитаминов в режим прегравидарной подготовки требует систематического подхода и персонализированного подхода, учитывающего индивидуальные потребности и медицинскую историю пациенток.

Цели исследования – анализ данных о влиянии различных витаминов и минералов на фертильность и общее здоровье, а также их потенциальная эффективность в профилактике осложнений беременности.

Материалы и методы: Для исследования использовались международные обзоры последних 10 лет из баз дан-

ных PubMed, MedLine и Cochrane, включая исследования по случаям и регистрационные данные, относящиеся к профилактике основных осложнений беременности.

Результаты:

Роль фолиевой кислоты при беременности. Фолиевая кислота (также известная как витамин В9) — это водорастворимый витамин, который участвует в метилировании ДНК. Данное ее свойство имеет решающее значение для правильной экспрессии генов и сохранения генетической стабильности [4].

С начала 1990-х годов были выявлены новые потенциальные функции фолиевой кислоты, включая профилактику врожденных аномалий, таких как дефект нервной трубки, различные неврологические расстройства, а также снижение риска преждевременных родов и недостаточной массы тела новорожденного [5].

Врожденные пороки развития центральной нервной системы являются ведущими причинами перинатальной и детской смертности во многих странах, включая Казахстан, что делает их профилактику крайне важной для акушеров-гинекологов.

По данным Всемирной организации здравоохранения, врожденные дефекты встречаются у примерно 1 из 33 новорожденных, что соответствует около 3,2 миллиона случаев инвалидизирующих врожденных дефектов и примерно 270 тысячам случаев смертей новорожденных ежегодно [6]. Дефекты нервной трубки представляют собой группу врожденных пороков центральной нервной системы плода, возникающих из-за нарушений процесса нейруляции (закрытия нервной трубки) между 21 и 28 днями после зачатия. Эти дефекты могут быть обусловлены как генетическими, так и негенетическими факторами, такими как недостаточное питание матери, воздействие токсичных веществ и применение определенных медикаментов во время беременности [7].

Еще одной из ключевых функций фолата является участие в метаболизме гомоцистеина. Недостаток фолата приводит к повышению уровня гомоцистеина в крови,



что связано с увеличением риска сердечно-сосудистых заболеваний. В организме она существует в нескольких формах, наиболее активной из которых является тетрагидрофолат. Эта форма фолата участвует в различных метаболических процессах, таких как синтез пуринов и пиримидинов, которые необходимы для формирования ДНК и РНК [8].

В ряде исследований была выявлена связь между генетическими полиморфизмами, влияющими на фолатный метаболизм, и уровнями общего гомоцистеина. Наиболее подробно изученным полиморфизмом является вариант C677T в гене, отвечающем за синтез метилентетрагидрофолатредуктазы — фермента, играющего ключевую роль в метаболизме фолата. У носителей этого полиморфизма отмечается снижение активности фермента, что требует увеличения суточной дозы фолиевой кислоты. Частота этого полиморфизма изменяется в зависимости от этнической группы и географического региона [9].

Фолиевая кислота присутствует в разных продуктах питания, таких как зелёные листовые овощи, бобовые, орехи и цитрусовые фрукты. Следует отметить, что фолиевая кислота из синтетических добавок и обогащённых продуктов усваивается лучше, чем фолаты из натуральных источников. Рекомендуемая суточная доза фолата варьируется в зависимости от возраста, пола и физиологического состояния. Для женщин, планирующих беременность, рекомендуемая доза составляет 400-800 мкг фолата в день [10].

Также важно помнить о передозировке: избыточное потребление фолата может нарушить метаболизм, вызывая развитие таких состояний, как гиперметилирование. Это может привести к увеличению риска онкологических заболеваний, поскольку избыток фолата может способствовать росту предраковых клеток. В исследовании 2019 года сообщалось, что рациональное употребление фолатов во время подготовки к беременности и вынашивания, ассоциировалось с снижением риска расстройств аутистического спектра (РАС). В случаях потребления добавок выше нормы было связано с увеличением риска РАС. Очень высокие уровни фолиевой кислоты в плазме матери при рождении ($\geq 60,3$ нмоль/л) были связаны с увеличением риска РАС в 2,5 раза и аналогично, очень высокие уровни витамина B12 ($\geq 536,8$ пмоль/л) также ассоциировались с повышением риска РАС в 2,5 раза [11].

Роль железа при беременности. Железо играет многогранную роль в поддержании здоровья человека, особенно в период беременности. Его основная функция заключается в транспортировке кислорода к тканям и органам, а также в поддержании общего метаболизма и иммунной системы. Во время беременности потребность в железе увеличивается, что связано с изменениями в организме женщины и потребностями развивающегося плода.

Всемирная организация здравоохранения признала дефицит железа наиболее распространённым нарушением питания на мировом уровне и важным фактором, способствующим возникновению анемии. По данным, железодефицитной анемией страдают 40% детей в возрасте от 6 до 59 месяцев, 37% беременных женщин и 30% женщин в возрасте от 15 до 49 лет по всему миру [12].

Железо участвует в регуляции менструального цикла. Недостаток железа может привести к гормональному дисбалансу и анемии, что, в свою очередь, влияет на кровоснабжение яичников и регулярность овуляции. Кроме того, дефицит железа может ухудшить восприимчивость эндометрия к имплантации эмбриона [13].

В недавнем исследовании у женщин, принимавшие добавки железа, реже рождались дети с низким весом при рождении ли раньше срока, хотя эти данные не достигли статистической значимости. Результаты также свидетельствуют о том, что дети, рожденные от матерей, получавших железо, реже появлялись на свет раньше 34 недель беременности. Что касается исходов у матерей, то

женщины, получавшие железо, гораздо меньше страдали анемией во время беременности (13,06% против 35,71%) и были менее склонны к дефициту железа (28,50% против 51,33%) [14]. Авторами было отмечено явное положительное влияние на гематологический статус матери, в то время как влияние на исходы у младенцев было неопределённым.

Железо в пище встречается в двух основных формах: «гемовой» и «негемовой». Гемовое железо содержится в продуктах животного происхождения, таких как мясо, и имеет более высокую биодоступность по сравнению с негемовым железом, которое можно найти как в растительных, так и в животных источниках. Компоненты пищи могут либо улучшать, либо препятствовать усвоению железа. Например, мясные белки и органические кислоты способствуют лучшему усвоению железа, в то время как кальций и полифенолы могут его снижать.

Ежедневный приём пероральных добавок железа в период беременности может снизить уровень анемии у матери и дефицит железа у доношенного ребёнка. Однако, касаясь других исходов для матери и ребёнка, различий между группами почти не наблюдается, либо данные являются недостоверными. Необходимы дальнейшие исследования для оценки влияния добавок железа на другие аспекты здоровья матери и младенца, такие как уровень железа в крови, рост и развитие ребёнка [15].

Роль витамина D при беременности. Витамин D — это жирорастворимый витамин, который можно получать двумя способами: как из пищи, так и через синтез в коже под воздействием солнечного света. Он необходим для поддержания нормального уровня кальция и фосфора в организме, а также для поддержания иммунной системы.

Влияние витамина D на женскую фертильность:

1. Витамин D играет роль в регуляции менструального цикла и овуляции. Исследования показывают, что женщины с дефицитом витамина D могут сталкиваться с нарушениями цикла, что затрудняет зачатие. Например, было установлено, что нехватка витамина D связана с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ), который может вызывать нарушения овуляции и снижать фертильность.

2. Витамин D также может оказывать влияние на качество яйцеклеток и успешную имплантацию эмбриона. Недавние исследования свидетельствуют о том, что достаточные уровни витамина D могут улучшить качество яйцеклеток и увеличить вероятность успешной имплантации, что особенно актуально при использовании вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [16].

Уровень витамина D может также влиять на качество спермы и уровень тестостерона. Дефицит витамина D связан с нарушениями морфологии сперматозоидов и снижением их подвижности. Кроме того, витамин D может поддерживать оптимальные уровни тестостерона, что важно для нормального функционирования мужской репродуктивной системы [17].

Витамин D способствует формированию костей и зубов у плода, а также поддерживает его иммунную систему. Дефицит витамина D у беременных женщин может привести к нехватке этого витамина у плода, что увеличивает риск рахита и других проблем с развитием.

Недостаток витамина D может быть связан с повышенным риском различных осложнений беременности, таких как преэклампсия, гестационный диабет и преждевременные роды. Витамин D помогает регулировать воспалительные процессы и поддерживать нормальное функционирование иммунной системы, что может быть важно для предотвращения этих состояний.

Для поддержания адекватного уровня витамина D рекомендуется включать в рацион продукты, богатые этим витамином, такие как жирная рыба, яичные желтки и обогащенные продукты. В некоторых случаях может потребоваться приём добавок витамина D, особенно в регионах с недостатком солнечного света [18].

Роль полиненасыщенных жирных кислот при беременности. Полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК), такие как омега-3 и омега-6, играют ключевую роль в поддержании здоровья и нормальном функционировании организма. К омега-3 относятся альфа-линоленовая кислота, эйкозапентаеновая кислота (ЭПК) и докозагексаеновая кислота (ДГК), а к омега-6 — линолевая кислота. В последние десятилетия накоплено много данных, подчеркивающих их важность в подготовке к беременности.

Влияние ПНЖК на развитие плода:

1. Омега-3 жирные кислоты, особенно ДГК, имеют решающее значение для развития мозга и нервной системы плода. ДГК является основным компонентом клеточных мембран нейронов и участвует в формировании синапсов и нейронных связей. Исследования показывают, что адекватное потребление ДГК в период беременности связано с улучшением когнитивных функций и зрения у ребенка.

2. Профилактика преждевременных родов. Некоторые исследования демонстрируют, что потребление омега-3 жирных кислот может снижать риск преждевременных родов. Омега-3 жирные кислоты оказывают противовоспалительное действие, что может способствовать снижению воспалительных процессов, связанных с преждевременными родами [19].

Рекомендуется включать в рацион продукты, богатые ПНЖК, такие как жирная рыба (лосось, скумбрия, сардины), орехи, семена льна и чиа, а также растительные масла. Эти продукты обеспечивают организм необходимыми жирными кислотами для поддержания здоровья и подготовки к беременности.

В случаях, когда получение достаточного количества ПНЖК из пищи затруднено, могут потребоваться добавки, содержащие омега-3 жирные кислоты. Рекомендуемая доза омега-3 жирных кислот для женщин, планирующих беременность, составляет около 250-500 мг ЭПК и ДГК в день (9). Однако прием добавок должен обязательно назначить лечащий врач [20].

Роль холина при подготовке к беременности. Одной из основных функций холина является синтез фосфатидилхолина, который является ключевым компонентом клеточных мембран. Это особенно необходимо во время беременности, когда клетки активно делятся и развиваются, формируя основы для роста и развития плода. Исследования показывают, что холин способствует развитию мозга и нервной системы плода. Он помогает в формировании и поддержке мембран клеток нервной системы, что может влиять на когнитивное развитие ребенка. В сочетании с фолиевой кислотой холин может снизить риск возникновения дефектов нервной трубки [21]. Также он участвует в метаболизме жиров и предотвращает накопление жира в печени, что может быть особенно полезно при подготовке к беременности, когда организм подвержен дополнительным нагрузкам.

Рекомендуемое дневное количество холина варьируется в зависимости от возраста и состояния здоровья. Для женщин детородного возраста рекомендуется потребление около 440-480 мг холина в день. Важно учитывать, что потребности могут изменяться в зависимости от индивидуальных особенностей, поэтому консультация с врачом или диетологом поможет определить оптимальное количество холина для каждой женщины.

Включение продуктов, богатых холином, в свой рацион и консультация с медицинским специалистом помогут обеспечить адекватное потребление этого нутриента и способствовать здоровой беременности и развитию ребенка.

Холин можно получить из различных пищевых источников - яичные желтки, мясо, рыба, орехи, бобовые, соевые фрукты и зелень [22].

Роль йода при подготовке к беременности. Йод имеет решающее значение для синтеза тиреоидных гормонов, необходимых для нормального роста и развития орга-

низма. Недостаток йода может вызвать гипотиреоз, что, в свою очередь, может нарушать менструальный цикл и овуляцию, снижая шансы на зачатие. Также йод важен для поддержания гормонального баланса. У женщин с дефицитом йода могут наблюдаться изменения в уровнях половых гормонов, что может негативно сказываться на репродуктивном здоровье женщины [23].

Также йод участвует в развитии нервной системы плода. Дефицит йода в ранние сроки беременности может приводить к нарушению развития мозга и когнитивных функций у ребенка, что может проявляться в виде умственной отсталости и других неврологических нарушений. Кроме того, дефицит йода может быть связан с повышенным риском преждевременных родов, низкой массой тела при рождении и другими осложнениями. Адекватное потребление йода до и во время беременности помогает снизить вышеперечисленные риски [24].

Для обеспечения адекватного уровня йода рекомендуется включать в рацион продукты, богатые этим микроэлементом, такие как морепродукты, молочные продукты и йодированная соль. В некоторых случаях, особенно в регионах с низким содержанием йода в почве и пище, может потребоваться прием добавок йода. Регулярный контроль функций щитовидной железы может помочь выявить дефицит йода на ранней стадии и скорректировать его с помощью диеты или микронутриентов [25].

Обсуждение: Анализ литературы подчеркивает, что дефицит данных микронутриентов может негативно сказаться на фертильности, увеличивая риск бесплодия и осложнений в период беременности. Исследования демонстрируют, что женщины, получающие достаточное количество фолиевой кислоты перед зачатием, имеют более высокие шансы на успешное зачатие. Витамин D, в свою очередь, влияет на гормональный баланс и овуляцию: его нехватка может быть связана с ухудшением фертильности и повышенным риском заболеваний.

Минералы, такие как железо и йод, также играют немаловажную роль. Железо необходимо для предотвращения анемии, что может привести к осложнениям во время беременности, а йод способствует поддержанию гормонального баланса. Кроме того, следует учитывать индивидуальные потребности женщин, обусловленные их образом жизни, состоянием здоровья и диетой. Недостаток необходимых микронутриентов может негативно сказаться как на здоровье женщины, так и на развитии будущего ребенка.

Заключение: Обзор литературы и анализ клинических данных подтверждают, что адекватное потребление витаминов и минералов может оказывать положительное влияние на гормональный баланс и общее состояние репродуктивной системы, а также на развитие плода.

Тем не менее, несмотря на общее признание пользы микронутриентов, результаты обзора указывают на необходимость индивидуализированного подхода в их применении. Не все женщины могут получить одинаковую пользу от стандартных поливитаминных комплексов, что требует определенных исследований, учета индивидуальных особенностей питания и потребностей каждой пациентки.

Данные результаты подчеркивают важность дальнейших исследований в этой области для уточнения оптимальных дозировок и комбинаций витаминов и минералов, необходимых для эффективной прегравидарной подготовки. Разработка более точных рекомендаций и протоколов позволит улучшить качество медицинского сопровождения женщин на этапе подготовки к беременности, повысить шансы успешного исхода беременности.

Получено/Received/Жіберілді: 23.09.2024

Одобрено/Approved/Мақұлдандан: 27.09.2024

Опубликовано на сайте/Published online/Сайтта жарияланган: 01.10.2024



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

- Goeltzke J, Buyken AE, Louie JC, Moses RG, Brand-Miller JC. Dietary micronutrient intake during pregnancy is a function of carbohydrate quality. *Am J Clin Nutr*. 2015;102(3):626-632.
<https://doi.org/10.3945/ajcn.114.104836>
- Groth SW, Stewart PA, Ossip DJ, Block RC, Wixom N, Fernandez ID. Micronutrient Intake Is Inadequate for a Sample of Pregnant African-American Women. *J Acad Nutr Diet*. 2017;117(4):589-598.
<https://doi.org/10.1016/j.jand.2016.11.011>
- Bailey RL, West KP, Black RE. The epidemiology of global micronutrient deficiencies. *Ann Nutr Metab*. 2015.
<https://doi.org/10.1159/000371618>
- Crawford SA, Brown AR, Teruel Camargo J, Kerling EH, Carlson SE, Gajewski BJ, Sullivan DK, Valentine CJ. Micronutrient Gaps and Supplement Use in a Diverse Cohort of Pregnant Women. *Nutrients*. 2023;15(14):3228.
<https://doi.org/10.3390/nu15143228>
- Raghavan R, Riley AW, Volk H, Caruso D, Hironaka L, Sices L, Hong X, Wang G, Ji Y, Brucato M, Wahl A, Stivers T, Pearson C, Zuckerman B, Stuart EA, Landa R, Fallin MD, Wang X. Maternal Multivitamin Intake, Plasma Folate and Vitamin B12 Levels and Autism Spectrum Disorder Risk in Offspring. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2018;32(1):100-111.
<https://doi.org/10.1111/ppe.12414>
- Birth Defect Rates by Country 2024. World Population Review. [Internet]. Date of access: 2024 Sept 16.
<https://worldpopulationreview.com/country-rankings/birth-defect-rates-by-country>
- Keats EC, Haider BA, Tam E, Bhutta ZA. Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;3(3):CD004905.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD004905.pub6>
- Ferrazzi E, Tiso G, Di Martino D. Folic acid versus 5- methyl tetrahydrofolate supplementation in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2020.
<https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.06.012>
- Hiraoka M, Kagawa Y. Genetic polymorphisms and folate status. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2017;57(5):142-149.
<https://doi.org/10.1111/cga.12232>
- Singh MD, Thomas P, Owens J, Hague W, Fenech M. Potential role of folate in pre-eclampsia. *Nutr Rev*. 2015;73(10):694-722.
<https://doi.org/10.1093/nutrit/nuv028>
- Raghavan R, Riley AW, Volk H, Caruso D, Hironaka L, Sices L, Hong X, Wang G, Ji Y, Brucato M, Wahl A, Stivers T, Pearson C, Zuckerman B, Stuart EA, Landa R, Fallin MD, Wang X. Maternal Multivitamin Intake, Plasma Folate and Vitamin B12 Levels and Autism Spectrum Disorder Risk in Offspring. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2018;32(1):100-111.
<https://doi.org/10.1111/ppe.12414>
- Finkelstein JL, Cuthbert A, Weeks J, Venkatramanan S, Larvie DY, De-Regil LM, Garcia-Casal MN. Daily oral iron supplementation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2024;8(8):CD004736.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD004736.pub6>
- Kapper C, Oppelt P, Ganhör C, Gyunes AA, Arbeitshuber B, Stelzl P, Rezk-Füreder M. Minerals and the Menstrual Cycle: Impacts on Ovulation and Endometrial Health. *Nutrients*. 2024;16(7):1008.
<https://doi.org/10.3390/nu16071008>
- Da Silva Lopes K, Yamaji N, Rahman MO, Suto M, Takemoto Y, Garcia-Casal MN, Ota E. Nutrition-specific interventions for preventing and controlling anemia throughout the life cycle: an overview of systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;9(9):CD013092.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD013092.pub2>
- Ruan S, Li J, Xiong F, Qie D, Lu Y, Yang S, Tang Z, Yang F. The effect of iron supplementation in preterm infants at different gestational ages. *BMC Pediatr*. 2024;24(1):530.
<https://doi.org/10.1186/s12887-024-04996-5>
- Fernando M, Ellery SJ, Marquina C, Lim S, Naderpoor N, Mousa A. Vitamin D-Binding Protein in Pregnancy and Reproductive Health. *Nutrients*. 2020;12(5):1489.
<https://doi.org/10.3390/nu12051489>
- Макушин ДГ, Белкина ЛВ, Трухан ДИ. Роль и место нутрицевтиков в комплексной терапии идиопатического мужского бесплодия. *Consilium Medicum*. 2020;6.
Makushin DG, Belkina LV, Trukhan DI. The role and place of nutraceuticals in the complex therapy of idiopathic male infertility. *Consilium Medicum*. 2020;6. (in Russ).
<https://doi.org/10.26442/20751753.2020.6.20025418>
- Maugeri A, Barchitta M, Blanco I, Agodi A. Effects of Vitamin D Supplementation During Pregnancy on Birth Size: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients*. 2019;11(2):442.
<https://doi.org/10.3390/nu11020442>
- Zou R, El Marroun H, Voortman T, Hillegers M, White T, Tiemeier H. Maternal polyunsaturated fatty acids during pregnancy and offspring brain development in childhood. *Am J Clin Nutr*. 2021;114(1):124-133.
<https://doi.org/10.1093/ajcn/nqab049>
- Wahab RJ, Jaddoe VWV, Mezzouiouso AG, Gaillard R. Maternal polyunsaturated fatty acid concentrations during pregnancy and childhood liver fat accumulation. *Clin Nutr*. 2022;41(4):847-854.
<https://doi.org/10.1016/j.clnu.2022.02.012>
- Heras-Sola J, Gallo-Vallejo JL. Importancia de la colina durante el embarazo y lactancia. Una revisión sistemática. *Semergen*. 2024;50(1):102089.
Heras-Sola J, Gallo-Vallejo JL. Importance of choline during pregnancy and lactation: A systematic review. *Semergen*. 2024;50(1):102089. (in Spanish).
<https://doi.org/10.1016/j.semerg.2023.102089>
- Громова ОА, Торшин ИЮ, Тетруашвили НК. Новые подходы к нутрициальному сопровождению беременности: фокус на холин. *Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения*. 2023;4(42):60-75.
Gromova OA, Torshin IY, Tetrushvili NK. New approaches to nutritional support of pregnancy: focus on choline. *Akusherstvo i*

- ginekologija: Novosti. Mnenija. Obuchenija*. 2023;4(42):60-75. (Russian).
<https://doi.org/10.33029/2303-9698-2023-11-4-60-75>
23. Keats EC, Oh C, Chau T, Khalifa DS, Imdad A, Bhutta ZA. Effects of vitamin and mineral supplementation during pregnancy on maternal, birth, child health, and development outcomes in low- and middle-income countries: A systematic review. *Campbell Syst Rev*. 2021;17(2):e1127.
<https://doi.org/10.1002/cl2.1127>
24. Croce L, Chiovato L, Tonacchera M, Petrosino E, Tanda ML, Moleti M, Magri F, Olivieri A, Pearce EN, Rotondi M. Iodine status and supplementation in pregnancy: an overview of the evidence provided by meta-analyses. *Rev Endocr Metab Disord*. 2023
<https://doi.org/10.1007/s11154-022-09760-7>
25. Dineva M, Fishpool H, Rayman MP, Mendis J, Bath SC. Systematic review and meta-analysis of the effects of iodine supplementation on thyroid function and child neurodevelopment in mildly-to-moderately iodine-deficient pregnant women. *Am J Clin Nutr*. 2020;112(2):389-412.
<https://doi.org/10.1093/ajcn/nqaa071>

Информация об авторах:

Карибаева Ш.К. – кандидат медицинских наук, акушер-гинеколог высшей категории, Международный клинический центр репродуктологии «PERSONA», Алматы, Республика Казахстан, тел. 87017550675, e-mail: sh.karibaeva@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5691-8652>

Маннапова М.А. (корреспондирующий автор) – акушер-гинеколог, Международный клинический центр репродуктологии «PERSONA», Алматы, Республика Казахстан, тел. 87089086567, e-mail: ma_lika96@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-8703-978>.

Вклад авторов:

Разработка концепции, Административное руководство исследовательским проектом, Написание черновика рукописи, Написание рукописи – рецензирование и редактирование – Карибаева Ш.К., Маннапова М.А.

Проведение исследования – Карибаева Ш.К.

Валидация результатов – Маннапова М.А.

Финансирование: Статья написана при поддержке компании Solgar.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность исследования: Авторы несут полную ответственность за содержание данной статьи.

Information about the authors:

Sh.K. Karibaeva – Candidate of Medical Sciences, Obstetrician-gynecologist, International Clinic of Reproductive Health “PERSONA,” Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel. +77017550675, e-mail: sh.karibaeva@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5691-8652>;

M.A. Mannapova (corresponding author) – Obstetrician-gynecologist, International Clinic of Reproductive Health “PERSONA,” Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel. +77089086567, e-mail: ma_lika96@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-8703-978>

Authors Contribution:

Conceptualization, Project Administration, Writing – Original Draft Preparation, Writing – Review & Editing – Sh.K. Karibaeva, M.A. Mannapova

Investigation – Sh.K. Karibaeva

Validation – M.A. Mannapova

Funding: This study was conducted with the support of Solgar.

Conflict of interest: Authors declare no conflict of interest.

Transparency of the study: All authors take full responsibility for the content of this manuscript.



ҰРПАҚ ЖАЛҒАСТЫРАТЫН ЖАСТАҒЫ
НАУҚАСТАРДЫ ҚОРЕКТІК ҚОЛДАУ
НУТРИЕНТНАЯ ПОДДЕРЖКА ЗДОРОВЬЯ ЖЕНЩИН
РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА



- Фолат 400 мкг «Метафолин»
- Железо 27 мг в ферментированной культуре Коджи
- Тройная Омега-3 950 мг ЭПК и ДГК
- Легкодоступное железо Джентл Айрон
- Витамин D3 600 МЕ
- Йод из бурых водорослей и йодида калия

ООО «СОЛГАР Витамин»

+7 (727) 311 14 44 www.solgar.kz [SolgarKazakhstan](https://www.facebook.com/SolgarKazakhstan) [Solgar.kz](https://www.instagram.com/Solgar.kz)



Қарсы көрсетілімдері бар. Қолданар алдында маманмен кеңесу керек.
Имеются противопоказания. Перед применением необходимо проконсультироваться со специалистом.
ББК, ДӘРІЛІК ЗАТ БОЛЫП ТАБЫЛМАЙДЫ
БАД, НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

1-жасқа дейінгі балалардағы сарғаю синдромының диагностикасын алғашқы медико-санитарлық көмек деңгейінде оңтайландыру: әдебиетке шолу

Г.А. Исаева¹, Р.Ж. Сейсебаева¹, Ж.Ж. Нурғалиева¹

¹С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Медицина Университеті, Алматы, Қазақстан Республикасы

АНДАТПА

Өзектілігі: Жаңа туған нәрестелер мен жаңа туған нәрестелер өмірінің алғашқы тәуліктерінде кездесетін сарғыштық синдромын зерттеу өте маңызды. 1-жасқа дейінгі балалардағы сарғаю синдромын уақытылы диагностикалау көптеген асқинулардың алдын алады. Жаңа туған нәрестелер мен жалпы нәрестелердің алғашқы айларында сарғаю синдромы табиғи физиологиялық (толық туған нәрестелерде 2 аптаға дейін және шала туылған нәрестелерде 3 аптаға дейін) және патологиялық (туған кезден бастап алғашқы екі күннен бір айдан астам уақытқа дейін). Сарғаюды дер кезінде диагностикалап, емдеу өскелең ұрпақтың дені сау болып өсуінің кепілі.

Зерттеудің мақсаты – ерте балалық шақтағы сарғаю синдромының қауіп факторлары мен диагностикалық маңыздылығы туралы ағымдағы деректерді жинақтау.

Материалдар мен әдістер: NCBI (PubMed), Scopus, Medline, Google Scholar, CyberLeninka және eLibrary дерекқорларындағы 2014-2024 жылдар аралығындағы отандық және шетелдік басылымдарға шолу жүргізілді. Ғылыми зерттеу нәтижелерін іздеуде мындай түйінді сөздер қолданылды: «сарғаю», «неонатальді сарғаю», «гипербилирубинемия», «холестаз», «гепатит», «жаңа туған нәресте». Іздеу кілт сөздерді қолдана отырып, MESH іздеу құралы арқылы жүргізілді.

Нәтижелері: Кішкентай балалардағы сарғаю ауыр асқинулардың алдын алу үшін ерте анықтауды және тиісті емдеуді қажет етеді. Жалпы біздің ғылыми әдебиеттерден жинақтағанмыз жаңа туған нәрестелер мен ерте жастағы балалар арасындағы сарғаю синдромының қауіп факторлары: жүкті әйелдің жүктілік кезеңіндегі қосалқы аурулары (ЖРВИ, гестационды диабет, қаназдық), бо-сану барысында жүргізілген эпизиотомия, сусыз кезеңнің ұзаққа созылуы, баланың ана сүтінің сары уызымен алғашқы тәуліктерде жеткілікті дәрежеде қоректенуі сияқты себептер тікелей әсер етеді. Жаңа туған нәрестелер мен нәресте өмірінің алғашқы айларында кездесетін сарғаюдың ерте жастағы балалардағы сарғаюдың себеп-салдарын, диагностикасын дер кезінде емдеу әдістерін қолдану медицина мамандары соның ішінде участкілік дәрігерлер мен медбикелердің жұмысын едәуір оңтайландырады.

Қорытынды: Соңғы зерттеулер сарғаю синдромы бір жасқа дейінгі балаларда, әсіресе жаңа туған нәрестелерде жиі кездесетінін көрсетеді. Сарғаюды ерте анықтау ықтимал ұзақ мерзімді асқинулардың алдын алады. Сары ауруды диагностикалау мен емдеуді жақсарту және зардап шеккен балаларда ұзақ мерзімді асқинулардың жиілігін азайту үшін қосымша зерттеулер қажет.

Түйінді сөздер: неонатальды сарғаю, жаңа туған нәрестелер, гипербилирубинемия, билирубин, фототерапия, биохимиялық қан анализі, емшек сүтінен болған сарғаю.

Оптимизация алгоритма диагностики желтухи у детей в возрасте до 1 года на уровне первичной медико-санитарной помощи: обзор литературы

Г.А. Исаева¹, Р.Ж. Сейсебаева¹, Ж.Ж. Нурғалиева¹

¹Казахстанский Национальный Медицинский Университет им. С. Д. Асфендиярова, Алматы, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Актуальность изучения синдрома желтухи у детей раннего возраста определяется его частым проявлением у новорожденных и в первые месяцы жизни. Своевременная диагностика желтухи у детей младше одного года позволяет предотвратить серьезные осложнения. Желтуха может быть физиологической (до 2 недель у доношенных новорожденных и до 3 недель у недоношенных) или патологической (от первых двух дней до более месяца от рождения). Раннее выявление и лечение имеют решающее значение для здорового развития ребенка.

Цель исследования – обобщение современных данных о факторах риска и диагностической значимости синдрома желтухи в раннем детстве.

Материалы и методы: Нами проведен обзор отечественных и зарубежных публикаций в базах данных NCBI (PubMed), Scopus, Medline, Google Scholar, CyberLeninka и eLibrary за период с 2014 по 2024 год. В поиске использовались ключевые слова: «желтуха», «неонатальная желтуха», «гипербилирубинемия», «холестаз», «гепатит», «новорожденный».

Результаты: Желтуха у детей раннего возраста требует раннего выявления и адекватного лечения для предотвращения тяжелых осложнений. Определены факторы риска: заболевания матери во время беременности (ОРВИ, гестационный диабет, анемия), эпизиотомия, длительный безводный период и недостаточное кормление в первые дни. Понимание этих факторов позволяет участковым врачам предоставлять родителям эффективную информацию и обеспечивать своевременное лечение для пострадавших новорожденных.



Заключение: Последние исследования показывают, что синдром желтухи часто встречается у детей до одного года, особенно у новорожденных. Раннее обнаружение желтухи предотвращает возможные долгосрочные осложнения. Необходимы дополнительные исследования для улучшения диагностики и лечения желтухи и снижения частоты долгосрочных осложнений у пострадавших детей.

Ключевые слова: неонатальная желтуха, новорожденные, гипербилирубинемия, билирубин, фототерапия, биохимический анализ крови, желтуха от грудного молока.

Для цитирования: Исаева Г., Сейсебаева Р., Нурғалиева Ж. Оптимизация алгоритма диагностики желтухи у детей в возрасте до 1 года на уровне первичной медико-санитарной помощи: обзор литературы. *Репродуктивная медицина (Центральная Азия)*. 2024;3:36-41. <https://doi.org/10.37800/RM.3.2024.36-41>

Optimization of diagnostic algorithm for jaundice in infants at PHC level: A literature review

G.A. Issayeva¹, R.Zh. Seisebayeva¹, Zh.Zh. Nurgalieva¹

¹Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, the Republic of Kazakhstan

ABSTRACT

Relevance: Jaundice syndrome in young children is determined by its frequent manifestation in newborns and in the first months of life. Timely diagnosis of jaundice in children under one year of age helps prevent serious complications. Jaundice can be physiological (up to 2 weeks in full-term newborns and up to 3 weeks in premature babies) or pathological (from the first two days to more than a month after birth). Early detection and treatment are crucial for the healthy development of the child.

The study aimed to summarize current data on the risk factors and diagnostic significance of jaundice syndrome in early childhood.

Materials and Methods: This review included domestic and foreign publications in the NCBI (PubMed), Scopus, Medline, Google Scholar, CyberLeninka, and eLibrary databases published from 2014 to 2024. Search terms included “jaundice,” “neonatal jaundice,” “hyperbilirubinemia,” “cholestasis,” “hepatitis,” and “newborn,” using the MESH search tool.

Results: Jaundice in early childhood requires early detection and appropriate treatment to prevent severe complications. Risk factors identified include maternal illnesses during pregnancy (ARI, gestational diabetes, anemia), episiotomy during delivery, prolonged oligohydramnios, and insufficient early feeding in the first days. Understanding these factors allows healthcare professionals to provide parents with adequate information and ensure timely treatment for affected newborns.

Conclusion: Recent studies show that jaundice syndrome is common in children under one year of age, especially in newborns. Early detection of jaundice prevents possible long-term complications. Further research is needed to enhance the diagnosis and treatment of jaundice and reduce the incidence of long-term complications in affected children.

Keywords: neonatal jaundice, newborns, hyperbilirubinemia, bilirubin, phototherapy, biochemical blood analysis, breastfeeding jaundice.

How to cite: Issayeva G, Seisebayeva R, Nurgalieva Zh. Optimization of infant jaundice diagnosis algorithm at PHC level: A literature review. *Reproductive Medicine (Central Asia)*. 2024;3:36-41. <https://doi.org/10.37800/RM.3.2024.36-41>

Кіріспе: Сарғаю синдромы ерте жастағы балаларда, әсіресе жаңа туған нәрестелерде ең жиі кездесетін симптом болып табылады. Соңғы деректерге сүйенетін болсақ, сарғаю синдромы дені сау нәрестелерде 60-80% жағдайда кездеседі [1, 2]. Басым көпшілік жағдайда педиатр-дәрігер жаңа туған нәрестенің физиологиялық сарғаюы және табиғи емшек сүтінен болған сарғаюымен бетпе-бет келеді. Әдетте ол баланың дамуына кері әсерін тигізбейді [1]. Кез-келген сарғаюдың негізінде билирубиннің түзілуі мен бөлінуі арасындағы тепе-теңдіктің бұзылысы жатыр [3]. Ерте неонатальды кезеңде билирубин деңгейі 80 мкмоль/л-ден жоғары болған жағдайда, ерте жастағы балаларда билирубин деңгейі 55 мкмоль/л-ден жоғары болған жағдайда терінің көзге көрінетін сарғаюын байқауға болады. Склераның сарғаюы билирубин деңгейінің 34 мкмоль/л ден 51 мкмоль/л аралығында байқалады [4]. Осыған байланысты сарғаюдың А.Ф. Блюгер ұсынған патогенетикалық жіктелуі бар. Онда сарғаюды бауырүстілік (гемолитикалық) және бауырастылық (механикалық) деп бөледі. Ескеретін жайт, әдетте сарғаюдың таза формасы кездеспейді. Гемолитикалық сарғаю кезінде өттің қоюлану себебінен өт жолдары бітеліп, механи-

калық компонент қосылады. Ал механикалық сарғаюда, бауыр жасушаларының зақымдалуынан ол паренхиматозды сипатқа ие болады [3]. 2,4% дан 15%-ға дейін жаңа туған нәрестелерде 14 күннен кейінде айқын сарғыштық сақталады, бірақ соның 0.04-0.2% ғана неонатальді холестатикалық ауру дамиды [5]. Билирубиннің уытты әсерінің дәрежесі билирубиннің қандағы концентрациясы және гипербилирубинемияның ұзақтығына байланысты. Сол себепті сарғаюдың ерте диагностикасы өте маңызды [6]. Ары қарай толықтай осы мақалада қамтылатын болады.

Зерттеудің мақсаты – ерте балалық шақтағы сарғаю синдромының қауіп факторлары мен диагностикалық маңыздылығы туралы ағымдағы деректерді жинақтау.

Материалдар мен әдістері: Отандық және шетелдік ғылыми зерттеулердің нәтижелерінен әдеби шолу жасау. NCBI (Pub Med), Scopus, Medline, Google Scholar, Cyberleninka.ru, elibrary.ru сияқты мәліметтер базасынан 10 жылдық мерзім аралықтағы зерттеу нәтижелері алынды (2014-2024). Ғылыми зерттеу нәтижелерін іздеуде мындай түйінді сөздер қолданылды: «сарғаю», «неона-

таьдi сарғаю», «гипербилирубинемия», «холестаз», «гепатит», «жаңа туған нәресте». Іздеу кілт сөздерді қолдана отырып, MESH іздеу құралы арқылы жүргізілді.

Нәтижелері: Дені сау нәрестенің сарғаюы (физиологиялық және табиғи емшек сүтінен болатын сарғаю) жаңа туған нәрестелер мен ерте жастағы балалардың өмірі мен денсаулығына қауіп төндірмейді. Сарғаюдың осы нұсқалары негізінде билиарлы бауыр клиренсінің ерекшеліктері жатыр, ол нәрестенің неонатальды кезеңі мен алғашқы айларына тән. Алайда, емшек сүтінен болатын табиғи ұзаққа созылған (пролонгирленген) сарғаю, диагностикалық қателіктерді болдырмау үшін билирубин және оның фракцияларының деңгейін анықтауды қажет етеді [1]. 1986 жылы А.Ф. Блюгер ұсынған патогенетикалық жіктелу бойынша сарғаю бауырүстілік, бауырлық және бауырастылық болып бөлінеді. Қан сарысуындағы жалпы билирубиннің қалыпты көрсеткіштері 3,4-20,4 мкмоль/л, тікелей емес (конъюгацияланбаған, бос) билирубин 16,5 мкмоль/л дейінгі мәндермен ұсынылған, тікелей (конъюгацияланған, байланысқан) билирубин – 0-ден 5,1 мкмоль/л-ге дейін. Сарғаю синдромы пациентті объективті тексеру кезінде 40-70 мкмоль/л деңгейіндегі билирубин мәндері аралығында анықтауға болады. Айқын сарғыштық билирубин деңгейі 120 мкмоль/л-ден жоғары болғанда байқалады [3]. Ресейлік ғылыми мақалаларда ең жоғары билирубин деңгейі дені сау нәрестелердің арасында табиғи емшек сүтін еметін және туылғаннан соң үлкен салмақ жоғалту көрсеткіші бар ($\geq 8\%$) нәрестелерде, қант диабеті бар анадан туылған балаларда, гестациялық жасы төмен, босануды медикаментозды окситоцинмен ынталандырған кезде, түрлі геморагиялар, Азия ұлтының арасында әсіресе ұл балаларда жиі кездесетінін анықтаған [4]. Сарғаю нәресте өмірінің алғашқы аптасында 60-80% жағдайда кездеседі [2]. Дегенмен гипербилирубинемия бауыржетіспеушілігінің себебінен болуы мүмкін екендігінде естен шығармау қажет. Ресейлік ғылыми мақалаларда 2,4 дан 15% дейін жаңа туған нәрестелерде өмірінің 14-ші күнінен асқанда айқын сарғыштық болса да, олардың 0,04 - 0,2%-да ғана холестатикалық неонатальді ауру болуы мүмкін [5]. Кисельниковтың зерттеуі бойынша кейбір жағдайларда ультрадыбыстық зерттеуде балаларда жиырылған өт қабынан дұрыс диагноз қойылмай қалады. Егер аш қарынға зерттеу жүргізгенде тікелей гипербилирубинемиясы бар пациенттерде өт жолдарының ақауын көруге болады [6]. Билирубин деңгейін биохимиялық әдіспен, билиметрмен немесе транскутанды билирубинометрмен тексеруге болады. Билирубинді бағалаудың алтын стандарты-Ван ден Берг реакциясына негізделген жалпы және конъюгацияланған билирубинді бағалау [7].

Өзіміздің отандық авторлардың бірі Қуанышпаеваның зерттеуінде конъюгациялық сарғаюдың себептеріне ұзақ босану кезінде дамыған көгеру, ұрықтың вакуумдық экстракциясын қолдану және т.б. – жағдайлар 37,5%; құрсақішілік инфекция (босану кезіндегі хориоамнионит, ұзақ сусыз аралық) — 27,5%; окситоцинмен босануды ынталандырған кезде – 17,5%; полицитемия – 12,5%; басқа себептер – 5%. Қауіп факторларының қатарына плацентарлы қан ағымының бұзылуы, жүктілік кезіндегі жұқпалы аурулар, кіндіктің кешіктірілген қысылуы кірді. Неонатальді сарғаюы бар балалар медициналық түсік түсіру, түсік, жүктіліктің ерте үзілуі бар аналарда жиі анықталды. 16,6% жағдайда алдыңғы балаларда сарғаю синдромы болған [8]. Ирандық ғалымдардың ғылыми мақаласына сүйенсек сарғаюдың ең жиі кездесетін қауіп факторінің бірі жүктілік барысындағы жүкті әйелдің артериалық гипертензиясы 11,85% жағдайда кездеседі. Тағы бір себептерінің бірі анасының жасының 30 жастан үлкен болуы. Босқабади және тағы авторластарының зерттеуі бойынша 30 жастан асқан аналардан туылған туылған балаларда, билирубин деңгейі едәуір жоғары болды [9]. Ал, үнді ғалымдарының ғылыми зерт-

теуінде авторлары Айшвария және т.б. сарғаюдың қауіп факторлеріне ерте босану, төмен салмақпен туылған нәрестелер, гипоксия (қысқа мерзімді тахипноз, туылған кездегі асфиксия) және т.б. жатады [10]. Иорданиялық ғалымдардың кейс-бақылау зерттеуінде сарғаю қауіпінің жоғарылауымен байланысты аналық факторларға жоғары білімнің болуы, жұмысқа орналасу және кесар тілігі жатады. Сарғаюдың жоғары қауіпмен байланысты неонатальды факторларға шала туылу, күніне <5 тамақтандыру және АВО жүйесіндегі үйлесімсіздік жатады. Сарғаюдың қарқындылығын визуалды бағалау нақты диагностика болып табылмайды. Сарғаю дәрежесі мен қандағы жалпы билирубин концентрациясы арасындағы байланыс келесідей анықталады: беттің сарғаюымен шамамен 5 мг/дл (85,5 мкмоль/л) концентрациясы, іштің ортасы — 15 мг/дл (250 мкмоль/л), табаны — 20 мг/дл (340 мкмоль/л). Жалпы билирубин концентрациясын инвазивті емес транскутанды билирубинометрмен өлшеу қандағы билирубин құрамын оның концентрациясы 257 мкмоль/л-ден аспайтын немесе 100-ден 255 мкмоль/л-ге дейінгі диапазонда сенімді анықтауға мүмкіндік береді [7]. Сондықтан клиникалық шешімдер әрқашан қан сарысуындағы жалпы билирубин мен оның фракцияларының концентрациясының мәндеріне негізделуі керек [11]. Холестазды алғашқы зерттеу кезінде инфекциялық этиологияны жоққа шығару маңызды. Сепсис пен холестаз арасындағы байланыс патофизиологиялық механизмдермен жақсы зерттелген. Бауыр инфекцияға жауап ретінде өмірлік маңызды аминқышқылдарды, липидтер, комплемент, С-реактивті ақуыз және басқада секреторлық заттардың өндірісін арттырады [12]. 1963 жылы Ньюман мен Гросс алғаш сипаттаған емшек сүтінің себебінен болған сарғаю дені сау нәрестелерде конъюгацияланбаған гипербилирубинемияның қауіпсіз түрі ретінде танылды. Қызықтысы, ugt1a1 полиморфты мутациялары (әсіресе GS мутациялары) емшек сүтінің сарғаюымен байланысты. Шығыс Азиялық сәбилерге жүргізілген зерттеулер емшек сүтінің сарғаюымен G71R мутациясы арасындағы байланыстың бар екенін көрсетті [13].

Отандық тағы бір зерттеулердің бірінде авторы Нургалимовтің жазуы бойынша конъюгирленген сарғаюы бар пациентте өт жолдарының атрезиясы патологиясының себебі жатыршылық инфекция болып табылған. Ұзаққа созылған сарғаюы бар балаларда міндетті түрде жатыршылық инфекцияны жоққа шығару маңызды [14]. Ең қауіптісі билирубиннің орталық жүйке жүйесіне уыты әсерінің болуы. Орталық жүйке жүйесінің зақымдануы билирубин деңгейінің уақытына жетіп туылған нәрестелерде 342 мкмоль/л-ден жоғары болған жағдайда, шала туылған нәрестелерде 220 ден 270 мкмоль/л –ге дейінгі көрсеткіште, ал терең шала туылған нәрестелерде 170 тен 205 мкмоль/л аралығында болады. Дегенмен орталық жүйке жүйесінің зақымдануы тек қана тікелей емес билирубиннің көрсеткішіне ғана байланысты емес, оның ми тіндеріндегі экспозиция ұзақтығына да тікелей байланысты [15].

Отандық ғалымдардың автор Божбанбаеваның зерттеуі бойынша Қазақстанда соңғы жылдары неонатальді сарғаюдың салдарынан болған жүйке жүйесінің аурулары, соның ішінде церебральды дискинетикалық формасының қалыптасуымен сал ауруына шалдыққан балалар саны артуда. Осылайша, соңғы 3 жылда балалардың церебральды сал ауруы бар балалардың пайызы 3-4 есе өсті [16]. Арнайы қызығушылықты 2018 жылы Julia Ballester-Plane жариялаған деректер тудырады. Автор дискинетикалық формадағы ДЦП бар балалар мен ересектердің нейрофизиологиялық профилін Барселона қаласындағы ауруханада зерттеді. Julia Ballester-Plane егжей-тегжейлі әдеби шолу жүргізді: дискинетикалық ДЦП-ның таралуы 15% құрайды, бұл форманың дамуына ГИЭ мен керниктерус себеп болуы мүмкін, мұндай пациенттерде есту қабілетінің төмендеуі мен интеллектінің азаюы мүмкін



екендігі атап өтілген. Сонымен қатар, моторлық бұзылыстар мен нейропсихологиялық дамудың арасындағы корреляция анықталған [17].

Билирубиннің жасуша ішіне енуі митохондриялардың тыныс алу ферменттерін блоктайды, аденилатциклаза мен K^+/Na^+ АТФазаны қатысатын реакцияларды тежейді, жасушаның мембранасының функционалды жағдайын бұзады және нейрондардың өлуіне әкеледі. Бұл кезде бас миының ядролары билирубиннің жинақталуынан тән сары түсті болады, бұл «ядролық сарғаю» терминін қолдануға негіз болады. Сонымен қатар «билирубиндік энцефалопатия» термині де қолданылады [18]. Патологиялық сарғаю вакцинацияға медициналық уақытша тоқтатуға көрсеткіш болып табылады, себебі бала организміндегі билирубиннің артық мөлшерінен интоксикацияға ұшырайды және онымен күресуге тырысады. Сарғаю кезеңінде дәрігер вакцинациядан босатады. Вакцинация тек жалпы билирубин деңгейі 40–60 мкмоль/л-ге түскеннен кейін ғана жасалады [19].

Талқылау: Осы әдеби шолудың нәтижесі сарғаю синдромы жаңа туған нәрестелер мен нәресте өмірінің алғашқы айларында өте жиі кездесетінін бірнеше ғылыми зерттеу нәтижелерінің қорытындысы арқылы нақты көрсетті. 1-жасқа дейінгі балалардағы сарғаю синдромын балаға ешқандай зияны жоқ табиғи емшек сүтінің әсерінен болатын сарғаюдан, тіпті мүгедектікке дейін

алып келетін мидың зақымдалуымен сипатталатын, ядролық сарғаюға дейін болуы мүмкін. Жаңа туған нәресте өмірінің алғашқы тәуліктері, яғни нәрестенің босану үйінен шыққаннан кейінгі жағдайы жіті қадағалауда болуын қажет етеді. Жалпы біздің әдеби шолуымыздың қорытындысы 1-жасқа дейінгі балалардағы сарғаю синдромының қаншалықты қауіптілігін және оның уақытылы диагностиканың маңыздылығын айқындап көрсетеді.

Қорытынды: Бүгінгі күнге дейін сарғаю синдромының диагностикасында дерліктей аса құнды тәжірибелер жинақталған. Заманауи озық диагностика әдістерін, ажырату әдістерін қолдана отырып, сарғаю синдромының уақытылы және нақты диагностикасына қол жеткізе аламыз. Сондада кейбір жағдайларда дер кезінде диагностикаланбаған және қажетінше ем шаралары қолданылмаған нәрестелерде, сарғаюдың ұзақ мерзімдегі асқынулары әлі де зерттеуді қажет етеді. Участкілік педиатрдың тәжірибесіне әліде толық диагностикалық нақты алгоритмдердің қажеттілігі бар екенін көрсетеді.

Получено/Received/Жіберілді: 04.08.2024

Одобрено/Approved/Мақұлданған: 29.09.2024

Опубликовано на сайте/Published online/Сайтта жарияланған: 01.10.2024

ӘДЕБИЕТТЕР/REFERENCES:

1. Горьяинова А.Н., Анцупова М.А., Захарова И.Н. Желтухи здорового новорожденного: причины, течение, прогноз. *Мед совет.* 2017;19:120-125
Goryainova AN, Antsupova MA, Zakharova IN. Jaundice of a healthy newborn: causes, course, prognosis. *Med sovet.* 2017;19:120-125. (In Russ.).
<https://cyberleninka.ru/article/n/zheltuhi-zdorovogo-novorozhdennogo-prichiny-techenie-prognoz>
2. Володин Н.Н., Дегтярев Д.Н. Тактика ведения доношенных и недоношенных новорожденных с непрямой гипербилирубинемией (клинические рекомендации). *Неонатология: Новости. Мнения. Обучение.* 2017;2(16):113-132.
Volodin NN, Degtyarev DN. Tactics of management of full-term and premature newborns with indirect hyperbilirubinemia (clinical guidelines). *Neonatologiya: Novosti. Mneniya. Obucheniye.* 2017;2(16):113-132. (In Russ.).
<https://doi.org/10.24411/2308-2402-2017-00035>
3. Мохова О.Г., Канкасова М.Н., Поздеева О.С. Синдром желтухи в практике педиатра. *Практ мед.* 2018;16(8):43-49.
Mokhova OG, Kankasova MN, Pozdeeva OS. Jaundice syndrome in pediatric practice. *Pract Med.* 2018;16(8):43-49. (In Russ.).
<https://doi.org/10.32000/2072-1757-2018-8-43-49>
4. Захарова И.Н., Горьяинова А.Н., Холодова И.Н., Майкова И.Д., Беленович Е.В. Дифференциальный диагноз желтух у детей раннего возраста. *Мед совет.* 2016;7:56-65.
Zakharova IN, Goryainova AN, Kholodova IN, Maikova ID, Belenovich EV. Differential diagnosis of jaundice in young children. *Med. sovet.* 2016;7:56-65.
<https://cyberleninka.ru/article/n/differentsialnyy-diagnoz-zheltuh-u-detey-rannego-vozrasta>
5. Волянюк Е.В. Алгоритм диагностики и лечения пролонгированной желтухи у детей первых месяцев жизни. *Вестник соврем клин мед.* 2016;9(2):42-46.
Volyanyuk EV. Algorithm for diagnosis and treatment of prolonged jaundice in children in the first months of life. *Vestnik sovrem klin med.* 2016;9(2):42-46. (In Russ.).
[https://doi.org/10.20969/VSKM.2016.9\(2\).42-46](https://doi.org/10.20969/VSKM.2016.9(2).42-46)
6. Гурина Л.Н., Ерохина И.А., Юсевич Н.С., Денисик Н.И. Гипербилирубинемия у новорожденных. *Медицина: теория и практика.* 2018;3(1):27-28.
Gurina LN, Erokhina IA, Yusevich NS, Denisik NI. Hyperbilirubinemia in newborns. *Medicine: theory and practice.* 2018;3(1):27-28. (In Russ.).
<https://cyberleninka.ru/article/n/giperbilirubinemii-u-novorozhdennyh>
7. Беляева И.А., Бомбардинова Е.П., Курнатовская Е.О. Желтуха грудного молока. *Вопр соврем педиатр.* 2023;22(6):498-505.
Belyaeva IA, Bombardirova EP, Kurnatovskaya EO. Breast milk jaundice. *Vopr sovrem pediatr.* 2023;22(6):498-505. (In Russ.).
<https://doi.org/10.15690/vsp.v22i6.2656>
8. Ullah S., Rahman K., Hedayati M. Hyperbilirubinemia in neonates: types, causes, clinical examinations, preventive measures and treatments: A narrative review article. *Iranian J Public Health.* 2016;5(45):558-568.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4935699>
9. Куанышпаева Г.Д., Сартаева Л.Е., Кизатова С.Т. Неонатальные желтухи у новорождённых детей. *Росс Педиатр Журн.* 2022;25(4):268.
Kuanyshpaeva GD, Sartaeva LE, Kizatova ST. Neonatal'nye zheltuhi u novorozhdyonnyh detej. *Ross Pediat Zhurn.* 2022;25(4):268. (In Russ.).
<https://doi.org/10.46563/1560-9561-2022-25-4-242-292>

10. Boskabadi H, Rakhshanizadeh F, Zakerihamidi M. Evaluation of maternal risk factors in neonatal Hyperbilirubinemia. *Arch Iran Med.* 2020;23(2):128-140.
https://www.researchgate.net/publication/339298060_Evaluation_of_Maternal_Risk_Factors_in_Neonatal_Hyperbilirubinemia
11. Aiswarya AT, Sajeeth CI. The incidence, risk factors and management of neonatal jaundice in a government hospital, Palakkad district, Kerala. *Int J Health Sci Res.* 2016;6(6):123-129.
http://www.ijhsr.org/IJHSR_Vol.6_Issue.6_June2016/22.pdf
12. Mohammad KIS, Al-Shefdat M., Halasa S., Joseph R., Alafi M., ALBashtawy M., Alkhalwaldeh A., Abdalrahim A., Malak M., Creedy D., Gamble J. Maternal and neonatal factors associated with neonatal jaundice in Jordan: a case-control study. *BJM.* 2024;32(3):126-134.
<https://doi.org/10.12968/bjom.2024.32.3.126>
13. Khalaf R, Phen K, Karjoo S. Cholestasis beyond the neonatal and infancy periods. *Pediatric gastroenterol hepatol nutrit.* 2016;1(19):1-11.
<https://doi.org/10.5223/pghn.2016.19.1.1>
14. Нурғалимов М.К., Абдрахманова А.К., Бакирова Н.А. Эпидемиология желтушного синдрома у детей раннего возраста с врожденными пороками развития желчевыводящих путей. *Мол учен.* 2020;9(89-92).
Nurgalimov MK, Abdrahmanova AK, Bakirova NA. Epidemiology of icteric syndrome in young children with congenital malformations of the biliary tract. *Mol uchen.* 2020;9:89-92. (In Russ.).
<https://moluch.ru/archive/299/67792/>
15. IMemon N, Bari I, Thomas H. Inherited disorders of bilirubin clearance. *Pediatr Res.* 2016;79(3):378-386.
<https://doi.org/10.1038/pr.2015.247>
16. Божбанбаева Н.С., Умешева К.А., Мустафазаде Т.Ш. К проблеме пролонгированных неонатальных желтух. *West Kazakhstan Med J.* 2015;2(46):32-35.
Bozhanbaeva NS, Umeshova KA, Mustafazade TSh. On the problem of prolonged neonatal jaundice. *West Kazakhstan Med J.* 2015;2(46):32-35. (In Russ.).
<https://cyberleninka.ru/article/n/k-probleme-prolongirovannyh-neonatalnyh-zheltuh>
17. Ракишева Ж.В., Лепесова М.М. Влияние затяжной желтухи неонатального периода на психомоторное развитие детей первого года жизни. Обзор литературы. *Наука и здравоохранение.* 2019;3:45-53.
Rakisheva ZhV, Lepesova MM. Vliyanie zatyazhnoj zheltuhi neonatal'nogo perioda na psiho-motornoe razvitie detej pervogo goda zhizni. *Obzor literatury. Nauka i zdravooxranenie.* 2019;3:45-53. (In Russ.).
<https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-zatyazhnoj-zheltuhi-neonatalnogo-perioda-na-psiho-motornoe-razvitie-detey-pervogo-goda-zhizni-obzor-literatury>
18. Дегтярева А.В., Дегтярев Д.Н. Современные принципы диагностики и лечения негемолитической гипербилирубинемии у доношенных и поздних недоношенных детей в раннем неонатальном периоде. *Неонатология: Новости. Мнения. Обучение.* 2014;3(5):67-76.
Degtyareva AV, Degtyarev DN. Sovremennye principy diagnostiki i lecheniya negemoliticheskoy giperbilirubinemii u donoshennyh i pozdnyh nedonoshennyh detej v rannem neonatal'nom periode. *Neonatologiya: Novosti. Mneniya. Obuchenie.* 2014;3(5):67-76. (In Russ.).
<https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-printsipy-diagnostiki-i-lecheniya-negemoliticheskoy-giperbilirubinemii-u-donoshennyh-i-pozdnyh-nedonoshennyh-detey>
19. Тожибоева Д. Желтуха у детей: от младенцев до подростков. *Образование, наука и инновационные идеи в мире.* 2023;28(1):90-96.
Tozhiboeva D. Jaundice in children: from infants to adolescents. *Obrazovanie nauka i innovacionnye idei v mire.* 2023;28(1):90-96. (in Russ.).
<https://www.newjournal.org/index.php/01/article/view/8590>

Авторлар туралы мәліметтер:

Исаева Г.А. (хат жазушы автор) – 1 курс магистранты, С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Медицина Университеті, Алматы, Қазақстан Республикасы, тел. 87472179097, 87785746464, e-mail: gulnurdzemmi@gmail.com,
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-2596-3738>.

Сейсебаева Р.Ж. – Медицина ғылымдарының докторы, амбулаторлық педиатрия кафедрасының меңгерушісі, С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Медицина Университеті, Алматы, Қазақстан Республикасы, тел. 8712729176,
e-mail: seisebaeva_68@mail.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9849-0981>

Нурғалиева Ж.Ж. – Медицина ғылымдарының кандидаты, амбулаторлық педиатрия кафедрасының профессоры,
С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Медицина Университеті, Алматы, Қазақстан Республикасы, тел. 87014099602,
email: Nurgaliyeva.z@kaznmu.kz, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0490-80000>

Авторлардың қосқан үлесі:

Тұжырымдаманы әзірлеу, ғылыми жобаны әкімшілік басқару, Зерттеуді жүргізу, Нәтижелерді растау, Қолжазба жобасын жазу – Түпнұсқа жобасын дайындау, Қолжазба жазу – қарау және редакциялау – Исаева Г.А., Сейсебаева Р.Ж., Нурғалиева Ж.Ж.

Қаржыландыру: Авторлар ешқандай қаржыландыру жоқ деп мәлімдейді.

Мүдделер қақтығысы: Авторлар ешқандай мүдделер қақтығысы жоқ деп мәлімдейді.

Зерттеудің ашықтығы: Авторлар осы мақаланың мазмұнына толық жауап береді.



Information about the authors:

G.A. Issayeva (corresponding author) – 1st year graduate student, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel. +77472179097, +77785746464, e-mail: gulfurdzemmi@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-2596-3738>.

R.Zh. Seisebayeva – Doctor of Medical Sciences, Head of the Outpatient Pediatrics Department, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel. +7712729176, e-mail: seisebaeva_68@mail.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9849-0981>.

Zh.Zh. Nurgalieva – Candidate of Medical Sciences, Professor of the Outpatient Pediatrics Department, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel. +77014099602, email: Nurgaliyeva.z@kaznmu.kz, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0490-80000>.

Authors Contribution:

Conceptualization, Project Administration, Investigation, Validation, Writing – Original Draft Preparation, Writing – Review & Editing – G.A. Issayeva, R.Zh. Seisebayeva, Zh.Zh. Nurgalieva

Funding: Authors declare no funding of the study.

Conflict of interest: Authors declare no conflict of interest.

Transparency of the study: All authors take full responsibility for the content of this manuscript.

Искусственный интеллект – ключ к развитию эмбриологической лаборатории

А.А. Бегимбаева¹, А.Н. Рыбина¹, К.Т. Нигметова¹, Ж.К. Сайлау¹,
А.Ш. Ермекова¹, Ш.К. Карибаева¹, В.Н. Локишин¹

¹Международный клинический центр репродуктологии «PERSONA», Алматы, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Внедрение искусственного интеллекта (ИИ) во вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) является актуальной темой. Несмотря на потенциальный успех использования ИИ, вопросы о корректности его использования требуют дальнейших выяснений.

Цель исследования — оценка возможности использования искусственного интеллекта для прогнозирования вероятности выхода blastocyst, их плоидности и частоты наступления беременности с помощью искусственного интеллекта и time-laps технологии в программах вспомогательных репродуктивных технологий.

Материалы и методы: Нами было проведено поперечное ретроспективное исследование 655 программ супружеских пар с диагнозом бесплодие. Пациенты были разделены на 2 возрастные группы: 1 группа – до 38 лет, 2 группа – 39 лет и старше. Эмбрионы были поделены на 2 группы в зависимости от оценки ИИ на 5 сутки развития: 1 группа с оценкой 0-5 баллов, 2 группа – 6-10 баллов. По морфологическому качеству эмбрионы были разделены на 2 группы: 1 группа – эмбрионы с оценкой blastocyst отличного качества $\geq 2BC$ по Гарднеру, 2 группа – это blastocyst хорошего качества и ниже $< 2BC$.

Результаты: Корреляционный анализ оценки ИИ эмбрионов на 3 сутки развития выявил статистически значимую умеренную положительную корреляцию и между оценкой эмбрионов на 5 сутки развития и морфологическим качеством blastocyst. Прогнозирование euploidного эмбриона с помощью ИИ достигает 90,9%. Согласно полученным данным, вне зависимости от возраста женщины эмбрионы с низкой оценкой ИИ на 5 сутки развития статистически значимо реже приводят к беременности ($p < 0,001$). Чувствительность полученной модели составила 79,6%, специфичность – 47,1%.

Заключение: Полученные результаты демонстрируют высокий потенциал применения ИИ для увеличения эффективности исхода программ ВРТ, в том числе в качестве неинвазивной преимплантационной диагностики. Необходимо дальнейшее изучение возможностей применения ИИ в клиниках ВРТ.

Ключевые слова: искусственный интеллект, эмбрионы, оценка развития, плоидность, blastocyst, преимплантационной диагностики.

Для цитирования: Бегимбаева А., Рыбина А., Нигметова К., Сайлау Ж., Ермекова А., Карибаева Ш., Локишин В. Искусственный интеллект — ключ к развитию эмбриологической лаборатории. *Репродуктивная медицина (Центральная Азия)*. 2024;3:42-49. <https://doi.org/10.37800/RM.3.2024.42-49>

Artificial Intelligence – a key to the development of embryology laboratory

А.А. Begimbaeva¹, А.Н. Rybina¹, К.Т. Nigmatova¹, Zh.K. Saylau¹,
А.Ш. Ermekova¹, Sh.K. Karibayeva¹, V.N. Lokshin¹

¹International Clinical Center of Reproduction "PERSONA," Almaty, the Republic of Kazakhstan

ABSTRACT

Relevance: Introducing artificial intelligence (AI) in assisted reproductive technologies (ART) is a relevant and exciting topic. While the potential success of AI is evident, there are still questions about its correctness that require the collective effort of our research community to address.

The study aimed to underscore the immense potential of using artificial intelligence to predict blastocyst yield, ploidy, and pregnancy frequency in assisted reproductive technology programs using noninvasive diagnostics. If harnessed, this potential could revolutionize the field of ART.

Materials and Methods: We conducted a cross-sectional retrospective study of 655 programs of married couples diagnosed with infertility. The patients were divided into 2 age groups: Group 1 – up to 38 years old, Group 2 – 39 years and older. The embryos were categorized into 2 groups based on the AI assessment on the 5th day of development: Group 1 with an evaluation of 0-5 points, and Group 2 – 6-10 points. According to the morphological quality, the embryos were divided into 2 groups: Group 1 – embryos with an assessment of excellent blastocyst quality $\geq 2BC$ according to Gardner, and Group 2 – blastocysts of good quality and below $< 2BC$.

Results: We revealed a statistically significant moderate positive correlation between the AI assessment of embryos on the 5th day of development and the morphological quality of blastocysts. Prediction of a euploid embryo using AI reaches 90.9%. Regardless of the woman's age, embryos with a low AI score on the 5th day of development are statistically significantly less likely to result in pregnancy ($p < 0,001$). The sensitivity of the obtained model was 79.6%, and the specificity was 47.1%.

Conclusion: The obtained results demonstrate the high potential for artificial intelligence to increase the effectiveness of ART programs' outcomes, including as a non-invasive preimplantation diagnosis. Further study of the possibilities of using artificial intelligence in ART clinics is necessary.

Keywords: artificial intelligence, embryos, developmental assessment, ploidy, blastocyst, preimplantation diagnosis.

How to cite: Begimbaeva A, Rybina A, Nigmatova K, Saylau Zh, Ermekova A, Karibayeva Sh, Lokshin V. Artificial Intelligence – a key to the development of embryology laboratory. *Reproductive Medicine (Central Asia)*. 2024;3:42-49. <https://doi.org/10.37800/RM.3.2024.42-49>



Жасанды интеллект – эмбриология зертханасының дамуының кілті

*А.А. Бегимбаева¹, А.Н. Рыбина¹, К.Т. Нигметова¹, Ж.К. Сайлау¹,
А.Ш. Ермекова¹, Ш.К. Карибаева¹, В.Н. Локшин¹*

¹«PERSONA» халықаралық репродуктология клиникалық орталығы, Алматы, Қазақстан Республикасы

АНДАТПА

Өзектілігі: Қосалқы репродуктивті технологияларға (КРТ) жасанды интеллект (АИ) енгізу өзекті тақырып болып табылады. Жасанды интеллектті пайдаланудың табыстылығына қарамастан, оны пайдаланудың дұрыстығы туралы сұрақтар қосымша нақтылауды талап етеді.

Зерттеудің мақсаты – қосалқы репродуктивті технологиялар бағдарламаларында инвазивті емес диагностика мен жүктілік көрсеткіштерін пайдалана отырып, бластоцисттердің шығымдылығын болжау үшін жасанды интеллектті пайдалану мүмкіндіктерін бағалау.

Материалдар мен әдістері: Біз бедеулік диагнозы бар ерлі-зайыптыларға арналған 655 бағдарламаға көлденең ретроспективті зерттеу жүргіздік. Пациенттер 2 жас тобына бөлінді: 1 топ – 38 жасқа дейін, 2 топ – 39 жас және одан жоғары. Эмбриондар дамудың 5-ші күнінде АИ баллына байланысты 2 топқа бөлінді: 1-топ – 0-5 ұпай, 2-топ – 6-10 ұпай. Морфологиялық сапасы бойынша эмбриондар 2 топқа бөлінді: 1-топ – Гарднер бойынша $\geq 2BC$ тамаша сапалы бластоцист баллы бар эмбриондар, 2-топ – сапалы және $< 2BC$ төмен бластоцисталар.

Нәтижелері: Дамудың 3-ші күніндегі эмбриондардың АИ бағалауының корреляциялық талдауы дамудың 5-ші күніндегі эмбриондарды бағалау мен бластоцисталардың морфологиялық сапасы арасында статистикалық маңызды орташа оң корреляцияны анықтады. АИ көмегімен зүплоидты эмбрионды болжау 90,9% жетеді. Алынған деректерге сәйкес, әйелдің жасына қарамастан, дамудың 5-ші күнінде АИ көрсеткіші төмен эмбриондардың жүктілікке әкелу ықтималдығы статистикалық тұрғыдан айтарлықтай төмен ($p < 0,001$). Алынған модельдің сезімталдығы 79,6%, ерекшелігі – 47,1% болды.

Қорытынды: Алынған нәтижелер КРТ бағдарламалары нәтижесінің тиімділігін арттыру үшін, оның ішінде инвазивті емес преимплантация диагностикасы ретінде жасанды интеллектті пайдаланудың жоғары әлеуетін көрсетеді. КРТ клиникаларында жасанды интеллект қолдану мүмкіндіктерін одан әрі зерттеу қажет.

Түйінді сөздер: жасанды интеллект, эмбриондар, дамуды бағалау, плоидия, бластоцист, имплантацияға дейінгі диагностика.

Введение: В последние годы искусственный интеллект (ИИ) активно внедряется во всех областях современного здравоохранения. Нейросети и ИИ стали неотъемлемой составляющей многих современных цифровых диагностических аппаратов. Первые исследования об успешном применении ИИ в эмбриологии появились более 5 лет назад [1-3]. Идет интенсивное накопление и осмысление опыта.

Современные вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) широко применяют для лечения бесплодия [4]. Ключевым этапом программы экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) является оценка качества эмбрионов, которая традиционно проводится эмбриологами на стереомикроскопе. Однако субъективность такой оценки может влиять на неточность прогнозирования дальнейшего развития эмбриона.

Успех программы ЭКО во многом зависит от качества эмбрионов, которые в дальнейшем будут перенесены в полость матки. Оценка эмбрионов на разных стадиях их развития является важным этапом в работе лаборатории ВРТ, поскольку позволяет выбрать наиболее жизнеспособные эмбрионы для переноса [5]. Традиционно оценка эмбрионов проводится эмбриологами-экспертами на основании морфологических критериев, однако этот подход имеет ряд ограничений, связанных с субъективностью оценки эмбриолога [6].

В последние годы все большее внимание уделяется использованию метода ИИ для объективной оценки качества эмбрионов [7, 8]. Алгоритмы ИИ способны анализировать большие объемы данных, выявлять скрытые закономерности и предоставлять более точные прогнозы по сравнению с традиционными подходами [9, 10].

Применение ИИ в эмбриологической лаборатории может стать ключевым фактором повышения эффективности программ ВРТ и улучшения исходов лечения бесплодия.

Цель исследования — оценка возможности использования искусственного интеллекта для прогнозирования вероятности выхода бластоцист, их плоидности и частоты наступления беременности с помощью искусственного интеллекта и time-laps технологии в программах вспомогательных репродуктивных технологий.

Материалы и методы: На базе Международного клинического центра репродуктологии «PERSONA» нами было проведено поперечное ретроспективное исследование 655 программ супружеских пар с диагнозом бесплодие, проходивших программу ЭКО с мая 2023 года по август 2024 года. Пациенты были поделены на 2 возрастные группы до 38 лет и старше 39 лет. Стимуляция начиналась со 2-3 дня менструального цикла. Рост фолликулов контролировался при помощи трансвагинального ультразвукового исследования и гормонального мониторинга. При достижении минимум трех фолликулов диаметра 19 – 20 мм, вводился триггер овуляции (ХГЧ 10000 МЕ или агонисты гонадотропин-рилизинг гормона 0,2 мг), трансвагинальная пункция фолликулов и забор ооцитов проводили через 34-36 часов. Оплодотворение выполняли через 39 часов после введения триггера. Оплодотворение осуществляли методом ИКСИ и классического ЭКО. После оплодотворения методом ИКСИ клетки сразу перемещали в специализированную чашку CultureCoin® - Embryo Culture Dish for the MIRI TL, после классического ЭКО перемещали через 16-18 часов после очистки в ту же чашку соответственно.



Культивирование проводили в инкубаторе MIRI TIME LAPSE 12. В качестве ИИ выступало программное обеспечение CHLOE™ (Cultivating Human Life through Optimal Embryos, Israel). ПГТ-А исследование проводили на сканере SureScan Microarray Scanner Agilent Technologies, на программном обеспечении Agilent CytoGenomics software, методом array CGH.

Оплодотворение оценивали через 16–20 часов, наличие двух пронуклеусов считали нормальной оплодотворенной зиготой. Эмбрионы культивировали в микрокаплях объемом 23 мкл (Sage 1-STEP; Origio, Denmark) под минеральным маслом (Liquid paraffin; Origio, Denmark) в чашках CultureCoin® - Embryo Culture Dish for the MIRI TL. Оценку эмбрионов производили на первый, третий и пятые дни культивирования. В исследование входили переносы только одного эмбриона на 5 сутки развития в крио и свежих циклах. Оставшиеся эмбрионы, после получения информированного согласия пациентов, замораживали методом витрификации.

Современные пакеты статистического анализа MS Excel на PC использовали для проведения анализа вычислений. Данные, полученные при исследовании, были подвергнуты статистической обработке методом вариационной статистики с использованием IBM SPSS, версия 29.0.2. Проверку на нормальность проводили методом Шапиро-Уилка.

Для определения взаимосвязи оценки морфокинетики эмбрионов ИИ на 3 и 5 сутки развития, оценкой ИИ на 3 сутки развития и морфологического качества бластоцисты по Гарднеру был проведен корреляционный анализ Спирмена.

По морфологическому качеству эмбрионы были разделены на 2 группы: 1 группа – эмбрионы с оценкой бластоцисты хорошего качества $\geq 2BC/2CB$ (AA, AB, BB, BA с фрагментацией меньше 20%) по Гарднеру, 2 группа – это бластоцисты низкого качества и ниже $2BC/2CB$ — (с фрагментацией более 25%, ранние бластоцисты, с небольшим количеством клеток внутриклеточной массы и трофэктодермы) по Гарднеру.

Для определения зависимости результата ПГТ-А (плоидности эмбриона) от оценки морфокинетики эмбрионов ИИ на 3 и 5 сутки развития, применялся дискриминантный анализ. Для которого использовалась бальная оценка от 0 до 10, выставленная ИИ эмбрионам 3 и 5 суток развития. Результат ПГТ-А принимался как эуплоидный, анеуплоидный, мозаичный. В исследование включены результаты преимплантационного скрининга 71 пациента и 130 эмбрионов.

Для определения зависимости наступления беременности от возраста женщины, оценки ИИ на 5-7 сутки развития эмбрионов, цикла переноса - свежий или крио были использованы деревья решений, метод CHAID. В исследование включено 338 пациентов и 431 перенос. Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от возраста: 1 группа – до 38 лет, 2 группа – 39 лет и старше. Эмбрионы были поделены на 2 группы в зависимости от оценки ИИ на 5 сутки развития: 1 группа с оценкой 0-5 баллов, 2 группа – 6-10 баллов.

Результаты: Корреляционный анализ оценки ИИ эмбрионов на 3 и 5 сутки развития (142 пациента и 604 эмбриона.) выявил статистически значимую ($p < 0,001$) умеренную положительную корреляцию ($r = 0,572$) и статистически значимую ($p < 0,001$) умеренную положительную корреляцию ($r = 0,321$) между оценкой эмбри-

она на 3 сутки развития и морфологическим качеством бластоцист.

В исследовании прогнозирования результатов преимплантационного скрининга по оценке ИИ эмбрионов 3 и 5 суток развития вошли 71 пациент и 130 эмбрионов. Для прогнозирования была получена дискриминантная модель, представляющая собой систему из уравнений (1) и (2):

$$F1 = -2,62 - 0,019 * X_{3сут} + 0,43 * X_{5сут} \quad (1)$$

$$F2 = -1,87 + 0,365 * X_{3сут} + 0,009 * X_{5сут} \quad (2)$$

где:

F1 – значение дискриминантной функции 1;

F2 – значение дискриминантной функции 2;

X_{3сут} – балл ИИ на 3 сутки;

X_{5сут} – балл ИИ на 5 сутки.

В соответствии с полученными значениями центров, константа дискриминации для функции F1, разделяющая эуплоидные и анеуплоидные эмбрионы, составляла -0,005, а константа дискриминации, разделяющая патологичные и мозаичные эмбрионы, составляла -1,042. Таким образом, в случае значения F1 выше -0,005 предполагался эуплоидный эмбрион, при значении F1 в диапазоне от -0,005 до -1,042 – патологичный эмбрион, а при значениях F1 ниже -1,042 – мозаичный эмбрион. Константа дискриминации для функции F2, разделяющая эуплоидные и анеуплоидные эмбрионы, составляла -0,117, а константа дискриминации, разделяющая эуплоидные и мозаичные эмбрионы, составляла 0,222. Таким образом, в случае значения F2 ниже -0,117 предполагалась анеуплоидия эмбрионов, при значении F2 в диапазоне от -0,117 до 0,222 – эуплоидия, а при значениях F2 выше 0,222 – мозаицизм. Взаимосвязь функций F1 и F2 с признаком плоидности эмбрионов была статистически значимой ($p = 0,020$ в обоих случаях). Доля дисперсии зависимой переменной, объясняемая функцией F1, составляла 94,3%, а функцией F2 – 5,7%. Для более точной и наглядной классификации эмбрионов по плоидности была построена территориальная карта, представленная на рисунке 1. Алгоритм использования территориальной карты следующий: после расчета значений дискриминантных функций F1 и F2, исходя из значений баллов, выставленных ИИ на 3 и 5 сутки развития эмбрионов, с помощью уравнений (1) и (2), определяется положение точки на территориальной карте с координатами (F1; F2). При ее нахождении в правом секторе, делали предположение об эуплоидности эмбриона, в левом верхнем секторе – об анеуплоидии эмбриона, в левом нижнем секторе – о мозаицизме.

Чувствительность при прогнозировании эуплоидного эмбриона составила 90,9%, при прогнозировании анеуплоидного эмбриона – 33,3%, при прогнозировании мозаицизма – 33,3%. Для определения прогностической устойчивости модели была проведена перекрестная проверка, по результатам которой чувствительность при прогнозировании I стадии ХСН снизилась до 81,8%, чувствительность при прогнозировании патологии и мозаицизма осталась на прежнем уровне. Незначительное снижение чувствительности модели при перекрестной проверке позволяет сделать вывод об ее устойчивости, адекватности, обуславливает возможность практического применения на новых выборках исследуемых.

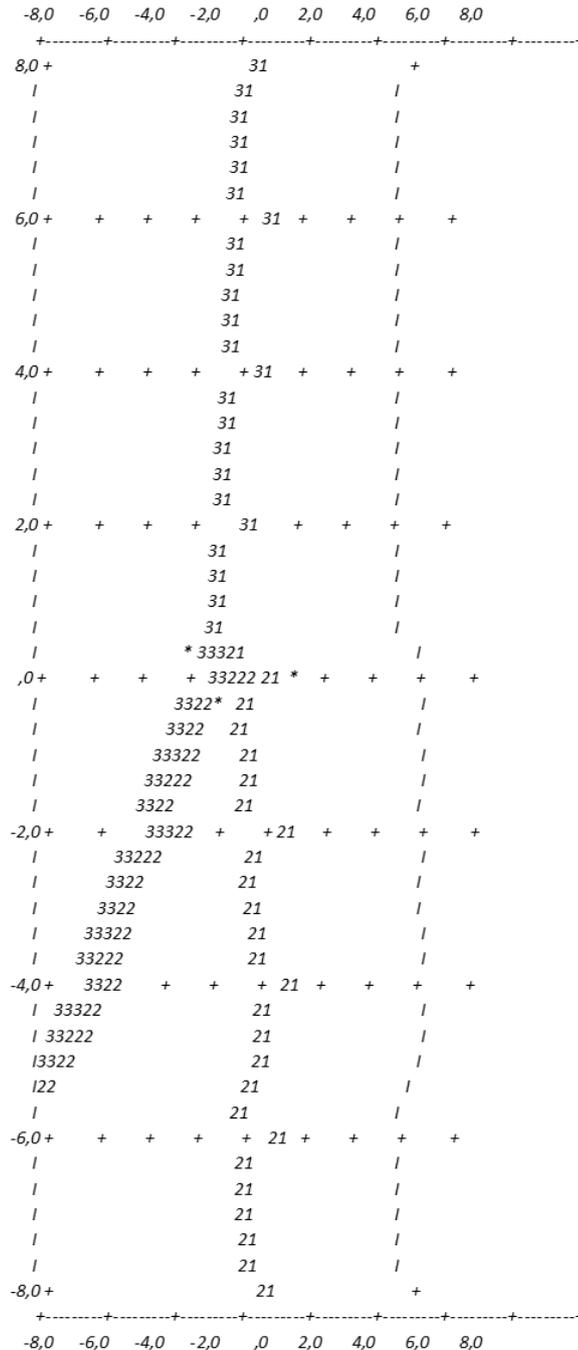


Рисунок 1 – Территориальная карта прогнозирования ploидности эмбриона
 Figure 1 – Territorial map of embryo ploidy prediction

Для определения вероятности наступления беременности в зависимости от возраста женщины и оценки морфокинетики эмбриона ИИ нами было построено дерево решений с помощью метода CHAID. В результате была получена следующая модель (рисунок 2). В полученном дереве решений наблюдались 5 терминальных узла, характеристики которых представлены в таблице 1.

Согласно представленным данным, у женщин до 38 лет с высокой оценкой эмбриона с помощью ИИ на 5 сутки развития (6-10) вероятность беременности в криопереносе составляет 61,4%, в свежем переносе - 45,1%,

$p=0,011$. У женщин до 38 лет с низкой оценкой эмбриона с помощью ИИ на 5 сутки развития (0-5) вероятность беременности составляет 10% ($p=0,001$). У женщин 39 лет и старше при оценке эмбриона с помощью ИИ на 5 сутки развития (0-5) вероятность беременности составляет 29,5%. У женщин 39 лет и старше при оценке эмбриона с помощью ИИ на 5 сутки развития (6-10) вероятность беременности составляет 54,7% ($p<0,001$). Чувствительность полученной модели составила 79,6%, специфичность – 47,1%. Общий процент верно предсказанных значений зависимой переменной – $61,5\pm 2,3\%$.



Table 1 – Characteristics of the terminal nodes of the decision tree

Presence of risk factors	Number of patients		Response, %	Index, %
	Total	with positive outcome		
Woman's age ≤ 38 years, AI score 6-10, cryotransfer	145	89	61.4	138.5
Woman's age ≥ 39 years, AI score 6-10	32	17	53.1	119.1
Woman's age ≤ 38 years, AI score 6-10, fresh transfer	102	46	45.1	101.8
Woman's age ≤ 38 years, AI score 0-5	122	36	29.5	66.6
Woman's age ≥ 39 years, AI score 0-5	30	3	10	22.6

Обсуждение: Как показало наше исследование, более высокая оценка эмбриона на 3 сутки развития умеренно ассоциирована с более высоким морфологическим качеством blastocyst на 5 сутки. Это может быть важно для выбора тактики персонализированного ведения пациентов в программах вспомогательных репродуктивных технологий.

Результаты данного анализа демонстрируют, что оценка морфологического развития эмбрионов на 3 сутки культивирования может быть использована в качестве предиктора качества blastocyst, формирующихся на 5 сутки. Это имеет важное клиническое значение, поскольку позволяет врачам репродуктологам более эффективно отбирать эмбрионы для переноса в полость матки или криоконсервации на стадии blastocyst.

Оценка качества эмбрионов на ранних стадиях развития является ключевым этапом в программах ЭКО. Она позволяет прогнозировать вероятность успешного развития эмбриона до стадии blastocyst, которая является оптимальным сроком для переноса в полость матки или криоконсервации. Таким образом, результаты нашего исследования могут быть использованы для совершенствования алгоритмов принятия решений при ведении пациентов в циклах ВРТ и повышения эффективности данных программ. Наши данные были подтверждены исследованиями других ученых о связи более высокой оценки, выставленной ИИ и имплантации [11].

Полученные результаты дискриминантного анализа демонстрируют высокий потенциал применения ИИ в качестве неинвазивной преимплантационной диагностики. Данный подход может существенно повысить точность определения ploidy и уменьшить использование преимплантационной генетической диагностики.

Несмотря на внимание исследователей в изучении темы внедрения ИИ в работу лаборатории ВРТ [12] необходимо дальнейшее изучение и валидация данного метода для

более успешного его внедрения в клиническую практику вспомогательных репродуктивных технологий.

Нами было обнаружено, что при высокой оценке ИИ эмбрионов на 5 сутки развития частота наступления беременности не зависела от возраста женщины. При низкой оценке ИИ результаты у молодых женщин достигали 29,5%. Полученные результаты свидетельствуют о высокой прогностической ценности оценки эмбриона с помощью ИИ в прогнозировании вероятности наступления беременности, особенно у женщин до 38 лет. Дальнейшее совершенствование модели прогнозирования может способствовать повышению ее клинической эффективности в практике вспомогательных репродуктивных технологий. Аналогичные данные, подтверждающие эффективность оценки ИИ были получены в других исследованиях [13]. И вместе с тем эмбрионы с низкой оценкой ИИ давали беременность. Это означает, что у каждого эмбриона есть шанс на имплантацию и его не следует упускать, полагаясь только на оценку ИИ.

Заключение: Таким образом, наше исследование показало эффективность применения ИИ для прогнозирования выхода blastocyst, выявления их ploidy и частоты наступления беременности в программах вспомогательных репродуктивных технологий. Вместе с тем, необходимы дальнейшие исследования частоты имплантации, процента живорождения, валидности и экономических аспектов использования ИИ в современных лабораториях ВРТ.

Получено/Received/Жиберилди: 16.09.2024

Одобрено/Approved/Маққудланган: 27.09.2024

Опубликовано на сайте/Published online/Сайтта жарияланган: 01.10.2024

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

- Salih M, Austin C, Warty RR, Tiktin C, Rolnik DL, Momeni M, Rezaatofghi H, Reddy S, Smith V, Vollenhoven B, Horta F. Embryo selection through artificial intelligence versus embryologists. *Human Reproduction Open*. 2023;2023(3). <https://doi.org/10.1093/hropen/hoad031>
- Diakiw SM, Hall JMM, Vermilyea MD, Amin J, Aizpurua J, Giardini L, Briones YG, Lim AXX, Dakka MA, Nguyen TV, Perugini D, Perugini M. Development of an artificial intelligence model for predicting the likelihood of human embryo euploidy based on blastocyst images from multiple imaging systems during IVF. *Human Reproduction*. 2022;30(37(8)):1746-1759. <https://doi.org/10.1093/humrep/deac131>
- Chavez-Badiola A, Flores-Saiffe-Farías A, Mendizabal-Ruiz G, Drakeley AJ, Cohen J. Embryo Ranking Intelligent Classification Algorithm (ERICA): artificial intelligence clinical assistant predicting embryo ploidy and implantation. *Reprod Biomed Online*. 2020;41(4):585-593. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2020.07.003>

4. Zegers-Hochschild F, David Adamson G, Dyer S, Racowsky C, De Mouzon J, Sokol R, Rienzi L, Sunde A., Schmidt L, Cooke ID, Simpson JL, Van der Poel S. The International Glossary on Infertility and Fertility Care. *Human Reproduction*. 2017;32(9):1786-1801. <https://doi.org/10.1093/humrep/dex234>
5. Gardner DK, Balaban B. Assessment of human embryo development using morphological criteria in an era of time-lapse, algorithms and 'OMICS': is looking good still important? *Molecular Human Reproduction*. 2016;22(10):704-718. <https://doi.org/10.1093/molehr/gaw057>
6. Desai NN, Goldstein J, Rowland DY, Goldfarb JM. Morphological evaluation of human embryos and derivation of an embryo quality scoring system specific for day 3 embryos: a systematic review. *Human Reproduction Update*. 2014;20(3):413-426. <https://doi.org/10.1093/humrep/15.10.2190>
7. Tran D, Cooke S, Illingworth PJ, Gardner DK. Deep learning as a predictive tool for fetal heart pregnancy using electronic health records. *Human Reproduction*. 2019;34(6):1011-1018. <https://doi.org/10.1093/humrep/dez064>
8. Khosravi P, Kazemi E, Zhan Q, Toschi M, Malmsten JE, Hickman C, Meseguer M, Rosenwaks Z, Elemento O, Zaninovic N, Hajirasouliha I. Robust automated assessment of human blastocyst quality using deep learning. *NPJ Digit Me*. 2019;2:21. <https://doi.org/10.1038/s41746-019-0096-y>
9. Curchoe CL, Bormann CL. Artificial intelligence and machine learning for human reproduction and embryology. *J Assisted Reproduction Genetics*. 2019;36(4):591-600. <https://doi.org/10.1007/s10815-019-01408-x>
10. Zaninovic N, Rosenwaks Z. Artificial intelligence for embryo assessment: a perspective on the commercial application of this technology in IVF. *Fertility and Sterility*. 2021;42(1):5-15. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.09.157>
11. Fruchter-Goldmeier Y, Kantor D, Ben-Meir A, Wainstock T, Erlich I, Levitas E, Shufaro Y, Sapir O, Har-Vardi I. An artificial intelligence algorithm for automated blastocyst morphometric parameters demonstrates a positive association with implantation potential. *Scientific Reports*. 2023;13(1):14617. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-40923-x>
12. Kragh MF, Karstoft H. Embryo selection with artificial intelligence: how to evaluate and compare methods? *J Assisted Reproduction Genetics*. 2021;38(7):1675-1689. <https://doi.org/10.1007/s10815-021-02254-6>
13. Wang X, Wei Q, Huang W, Yin L, Ma T. Can time-lapse culture combined with artificial intelligence improve ongoing pregnancy rates in fresh transfer cycles of single cleavage stage embryos? *Front Endocrinol*. 2024;29(15):1449035. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1449035>

Информация об авторах:

Бегимбаева А.А. – эмбриолог, цитогенетик, магистр, Казахский национальный университет им. Аль-Фараби; Международный клинический центр репродуктологии «PERSONA», Алматы, Республика Казахстан, тел. 87771903865, e-mail: aimira.beimbayeva@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7686-3828>;

Рыбина А.Н. – репродуктолог, акушер-гинеколог, Международный клинический центр репродуктологии «PERSONA», докторант, Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, Алматы, Республика Казахстан, тел. 87772636715, e-mail: oedema@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9368-66837>;

Ермекова А.Ш. – эмбриолог, магистр, Казахский национальный университет им. Аль-Фараби, Международный клинический центр репродуктологии «PERSONA», Алматы, Республика Казахстан, тел. 87758197120, e-mail: shamshadinovna.a1@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-0439-8820>;

Нигметова К.Т. (корреспондирующий автор) – заведующая лабораторией ВРТ, Международный клинический центр репродуктологии «PERSONA»; Докторант, Казахский национальный университет им. Аль-Фараби, Алматы, Казахстан, тел. 87081166608, e-mail: kamshat.nt@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1643-7293>.

Сайлау Ж.К. – эмбриолог, аспирант СПбГУ, Международный клинический центр репродуктологии «PERSONA», Алматы, Республика Казахстан, тел. 87017060050, e-mail: zhuldyz.kz@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-6409-4290>.

Карибаева Ш.К. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерство и гинекологии, Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, репродуктолог, акушер-гинеколог, директор по стратегическому развитию, Международный клинический центр репродуктологии «PERSONA», Алматы, Республика Казахстан, тел. 87017550675, e-mail: sh.karibaeva@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5691-8652>.

Локшин В.Н. – академик НАН РК, профессор, главный репродуктолог МЗПК, президент Казахстанской Ассоциации Репродуктивной Медицины, Генеральный директор Международный клинический центр репродуктологии «PERSONA», Алматы, Республика Казахстан, тел. 87017558209, e-mail: v_lokshin@persona-ivf.kz, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4792-5380>.

Вклад авторов:

Разработка концепции, Административное руководство исследовательским проектом, Написание рукописи – рецензирование и редактирование – Бегимбаева А.А., Нигметова К.Т., Рыбина А.Н., Карибаева Ш.К., Локшин В.Н.

Проведение исследования, Валидация результатов – Бегимбаева А.А., Нигметова К.Т., Рыбина А.Н., Карибаева Ш.К.

Написание черновика рукописи – Бегимбаева А.А., Нигметова К.Т., Сайлау Ж.К., Ермекова А.Ш., Рыбина А.Н.

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность исследования: Авторы несут полную ответственность за содержание данной статьи.



Information about the authors:

A.A. Begimbaeva – embryologist, cytogeneticist, master, Al-Farabi Kazakh National University; International Clinical Center of Reproduction "PERSONA," Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel. +77771903865, e-mail: aimira.beimbayeva@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7686-3828>

A.N. Rybina – reproductive specialist, obstetrician-gynecologist, International Clinical Center of Reproduction "PERSONA," Almaty, the Republic of Kazakhstan, Doctoral student, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel. +77772636715, e-mail: oedema@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9368-66837>

A.Sh. Ermekova – embryologist, master, Al-Farabi Kazakh National University; the International Clinic of Reproductive Health "PERSONA," Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel. +77758197120, e-mail: shamshadinovna.a1@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-0439-8820>

K.T. Nigmatova (corresponding author) – Head of the ART laboratory, the International Clinic of Reproductive Health "PERSONA," Doctoral student, Al-Farabi Kazakh National University; Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel. +77081166608, e-mail: kamshat.nt@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1643-7293>

Zh.K. Saylau – postgraduate student at St. Petersburg State University, embryologist at the International Clinic of Reproductive Health "PERSONA," Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel. +77017060050, e-mail: zhuldyz.kz@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-6409-4290>

Sh.K. Karibayeva – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, reproductologist, obstetrician-gynecologist, Director of strategic development at the International Clinic of Reproductive Health "PERSONA," Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel. +77017550675, e-mail: sh.karibaeva@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5691-8652>

V.N. Lokshin – Doctor of Medical Sciences, Professor, Scientific Supervisor of a PhD doctoral student, Academician of the National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan, General Director of the International Clinic of Reproductive Health "PERSONA," Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel. +77017558209, e-mail: v_lokshin@persona-ivf.kz, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4792-5380>

Authors Contribution:

Conceptualization, Project Administration, Writing – Review & Editing – A.A. Begimbaeva, A.N. Rybina, Sh.K. Karibayeva, V.N. Lokshin

Investigation, Validation – A.A. Begimbaeva, A.N. Rybina, K.T. Nigmatova, Sh.K. Karibayeva

Writing – Original Draft Preparation – A.A. Begimbaeva, A.N. Rybina, K.T. Nigmatova, Zh.K. Saylau, A.Sh. Ermekova

Funding: Authors declare no funding of the study.

Conflict of interest: Authors declare no conflict of interest.

Transparency of the study: All authors take full responsibility for the content of this manuscript.

Сравнительный анализ оплодотворения и формирования бластоцист в программах ЭКО со свежими и криоконсервированными донорскими ооцитами

Д.Б. Абуталипов¹, Д.Б. Махадиева^{1,2}, С.Б. Байкошкарлова³, А.К. Ибрагимов¹,
Ж.Р. Ажетова^{3,4}

¹Экомед Плюс, Астана, Республика Казахстан;
²Назарбаев Университет, Астана, Республика Казахстан;
³Ecomed Medical Group, Астана, Республика Казахстан;
⁴Медицинский университет Астана, Астана, Казахстан

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Сравнение результатов применения свежих и криоконсервированных ооцитов в циклах вспомогательных репродуктивных технологий остается актуальной темой в современной репродуктивной медицине. Однозначного ответа на абсолютное преимущество использования свежих гамет в программах донорства ооцитов не существует на данный момент.

Цель исследования – сравнение результатов оплодотворения и формирования бластоцист между свежими и криоконсервированными донорскими ооцитами в программах экстракорпорального оплодотворения.

Материалы и методы: Данное проспективное исследование было проведено нами на базе клиники «Экомед» в г. Астана с июня по август 2024 года. Программы ЭКО с применением донорских ооцитов у супружеских пар с нормозооспермией (согласно ВОЗ 2010) были включены в исследование. По завершению гормональной стимуляции яичников донора, ооцит-кумулюсные комплексы извлекали через 36 часов после введения хорионического гонадотропина человека. При наличии не менее 12 зрелых ооцитов на стадии МП, половину из них подвергали криоконсервации методом витрификации, в то время как оставшиеся ооциты возвращали в культуральную среду для дальнейшего культивирования. Оплодотворение свежих и размороженных ооцитов проводили методом интрацитоплазматической инъекции сперматозоида (ИКСИ) с последующим культивированием эмбрионов в системе Embryoscope Plus (Vitrolife, Швеция) до стадии бластоцисты.

Результаты: В исследование включены результаты по 58 программам ЭКО с донорскими ооцитами, с общим количеством гамет в 938 ооцитов, включающих 510 свежих ооцитов и 428 криоконсервированных ооцитов. Средний возраст доноров ооцитов составил 26,5 лет. Основные параметры оценки оплодотворения включали наличие двух пронуклеусов на 18-й час после оплодотворения (2PN) и частота формирования бластоцист. Статистический анализ не выявил значимых различий в уровнях оплодотворения и формирования бластоцист между свежими и криоконсервированными донорскими ооцитами.

Заключение: Данное исследование подтверждает гипотезу о том, что криоконсервация донорских ооцитов не ухудшает их способности к оплодотворению и формированию бластоцист. Полученные результаты демонстрируют, что криоконсервация не оказывает негативного влияния на развитие эмбрионов до стадии бластоцисты, что подтверждает потенциал использования криоконсервированных ооцитов в программах ЭКО с донорскими ооцитами.

Ключевые слова: вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ), эмбриология, криоконсервация, витрификация, донорские ооциты, разморозка.

Для цитирования: Абуталипов Д., Махадиева Д., Байкошкарлова С., Ибрагимов А., Ажетова Ж. Сравнительный анализ оплодотворения и формирования бластоцист в программах ЭКО со свежими и криоконсервированными донорскими ооцитами. *Репродуктивная медицина (Центральная Азия)*. 2024;3:48-54;2024;3:50-56. <https://doi.org/10.37800/RM.3.2024.50-56>

Comparative analysis of fertilization and blastocyst formation in IVF programs with fresh and cryopreserved donor oocytes

D.B. Abutalipov¹, D.B. Makhadiyeva^{1,2}, S.B. Baikoshkarova³, A.K. Ibragimov¹,
Zh.R. Azhetova^{3,4}

¹Ecomed Plus, Astana, the Republic of Kazakhstan;
²Nazarbayev University, Astana, the Republic of Kazakhstan;
³Ecomed Medical Group, Astana, the Republic of Kazakhstan;
⁴Astana Medical University, Astana, the Republic of Kazakhstan

ABSTRACT

Relevance: The comparison of outcomes using fresh and cryopreserved oocytes in assisted reproductive technology (ART) cycles remains a relevant topic in modern reproductive medicine. There is no consensus regarding the absolute superiority of using fresh gametes in oocyte donation programs.

The study aimed to compare fertilization and blastulation outcomes between fresh and cryopreserved donor oocytes in in vitro fertilization (IVF) programs.

Materials and Methods: This prospective study was conducted at the Ecomed Clinic in Astana from June 2024 to August 2024. IVF programs using donor oocytes from couples with normozoospermia were included in the study. After the completion of ovarian stimulation,



the oocyte-cumulus complexes were retrieved 36 hours after human chorionic gonadotropin administration. If at least 12 mature oocytes at the MII stage were obtained, half of them were cryopreserved using the vitrification method. In contrast, the remaining oocytes were returned to the culture medium for further cultivation. Fertilization of fresh and thawed oocytes was performed using intracytoplasmic sperm injection, followed by cultivating embryos in the Embryoscope Plus system until the blastocyst stage.

Results: The study, which included data from 58 IVF programs with donor oocytes, revealed no significant differences in fertilization and blastulation rates for fresh and cryopreserved oocytes. This supports the hypothesis that cryopreserved donor oocytes possess comparable reproductive potential to fresh oocytes.

Our data analysis was conducted using Stata software, version 18 (StataCorp, 2023).

Conclusion: This study supports the hypothesis that cryopreservation of donor oocytes does not impair their ability to fertilize and form blastocysts. The results demonstrate that cryopreservation does not negatively affect embryo development to the blastocyst stage, confirming the potential use of cryopreserved oocytes in donor oocyte IVF programs.

Keywords: assisted reproductive technology (ART), embryology, cryopreservation, vitrification, donor oocytes, thawing.

How to cite: Abutalipov D, Makhadiyeva D, Baikoshkarova S, Ibragimov A, Azhetova Zh. Comparative analysis of fertilization and blastocyst formation in IVF programs with fresh and cryopreserved donor oocytes. *Reproductive Medicine (Central Asia)*. 2024;3:50-56. <https://doi.org/10.37800/RM.3.2024.50-56>

Жаңа және криоконсервіленген донорлық ооциттермен ЭҚҰ бағдарламаларындағы ұрықтандыру және бластоциста қалыптасуының салыстырмалы талдауы

Д.Б. Абуталипов¹, Д.Б. Махадиева^{1,2}, С.Б. Байкошкарлова³, А.К. Ибрагимов¹,
Ж.Р. Ажетова^{3,4}

¹Экомед Плюс, Астана, Қазақстан Республикасы;

²Назарбаев Университеті, Астана, Қазақстан Республикасы;

³Ecomed Medical Group, Астана, Қазақстан Республикасы;

⁴Астана медициналық университеті, Астана, Қазақстан Республикасы

АНДАТПА

Өзектілігі: Қосалқы репродуктивті технологиялар (ҚРТ) циклдарында криоконсервацияланған және жаңа алынған ооциттерді қолдану бойынша нәтижелерді салыстыру, репродуктивті медицинада өзекті тақырыптардың біреуі болып табылады. Қазіргі таңда донорлық ооциттерге жүгінетін бағдарламаларда жаңа алынған ұрықтарды қолданудың сөзсіз артықшылығына нақты жауап жоқ.

Зерттеудің мақсаты – денеден тыс ұрықтандыру (ДТҰ) бағдарламаларында криоконсервацияланған және жаңа алынған донорлық ооциттер арасындағы ұрықтану деңгейімен мен олардың бластоциста қалыптасу көрсеткішінің нәтижелерін салыстыру.

Материалдар мен әдістері: Бұл проспективті зерттеу 2024 жылдың маусым айынан бастап тамыз айларының аралығында Астана қаласындағы «Экомед» клиникасының негізінде жүргізілді. Зерттеуге енгізілген талаптардың бірі ДТҰ бағдарламаларында донорлық ооциттерді қолданатын жұптардың ер азаматында нормоспермия болуы. Донордың аналық безін гормоналды ынталандыру аяқталғаннан кейін, ооцит-кумуляус кешендері (ОКК) адамның хорионикалық гонадотропині (АХГ) енгізілгеннен кейін 36 сағаттан соң алынды. МІІ сатысында кемінде 12 жетілген ооцит болған жағдайда, олардың жартысы витрификация әдісімен криоконсервацияланды, ал қалған ооциттер әрі қарай өсіру үшін қоректік ортаға қайтарылды. Ерітілген және жаңа алынған ооциттердің ұрықтандыруы сперматозоидты интрацитоплазмалық инъекция (ИКСИ) әдісімен жүргізілді, содан кейін эмбриондар бластоциста сатысына дейін Embryoscope Plus жүйесінде өсірілді.

Біздің зерттеуіміздегі деректерді талдау үшін Stata бағдарламасының 18 нұсқасы қолданылды (StataCorp, 2023).

Нәтижелері: Зерттеуге донорлық ооциттермен 58 ЭҚҰ бағдарламасының нәтижелері енгізілді, жалпы гаметалар саны 938 ооцитты құрады, оның ішінде 510 жаңа алынған ооцит және 428 криоконсервацияланған ооцит болды. Ооцит донорларының орташа жасы 26,5 жасты құрады. Ұрықтануды бағалаудың негізгі параметрлеріне ұрықтандырудан кейін 18-ші сағатта екі пронуклеус (2PN) болуы және бластуляция жиілігі кірді. Статистикалық талдау жаңа және криоконсервацияланған ооциттер арасында ұрықтану және бластуляция деңгейлерінде айтарлықтай айырмашылықтар анықтаған жоқ.

Қорытынды: Бұл зерттеу криоконсервіленген донорлық ооциттердің ұрықтандыру және бластоцисталарды қалыптастыру қабілетін нашарлатпайды деген гипотезаны қолдайды. Нәтижелер криоконсервацияның бластоциста сатысына дейін эмбриондардың дамуына теріс әсер етпейтінін көрсетеді, бұл донорлық ооциттермен ЭҚҰ бағдарламаларында криоконсервацияланған ооциттерді пайдалану әлеуетін растайды.

Түйінді сөздер: қосалқы репродуктивті технологиялар (ҚРТ), эмбриология, криоконсервация, витрификация, донорлық ооциттер, еріту.



Введение: Со времени первого успешного экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) в 1978 году, сфера вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) претерпела множество инновационных разработок, включая технологию криоконсервации тканей и половых гамет [1]. В свою очередь данная технология, предоставив возможность отсроченного применения полученного в рамках программы ЭКО материала, позволила улучшить эффективность лечения бесплодия методами ВРТ [1]. Путь развития криоконсервации ооцитов человека был тернистым на протяжении последних 30 лет, берущий свое начало от медленного замораживания биоматериала к методам витрификации и быстрого замораживания [2, 3].

Сравнение результатов применения свежих и криоконсервированных ооцитов в циклах вспомогательных репродуктивных технологий остается актуальной темой в современной репродуктивной медицине. Одни исследователи, такие как S. Crawford и соавторы, не выявили значимых различий в исходах ЭКО между циклами со свежими и криоконсервированными аутологичными ооцитами [4], в то время как другие указывают на снижение частоты оплодотворения и успешного культивирования эмбрионов при использовании размороженных ооцитов [5, 6].

Более того, применение свежих ооцитов было связано с более высокой частотой развития бластоцист высокого качества и частотой криоконсервации избыточных эмбрионов в сравнении с оплодотворением размороженных ооцитов в программах ЭКО [6]. С каждым годом необходимость в применении донорских ооцитов растет повсеместно, требуя создания банка донорского материала, подразумевающим криоконсервацию гамет для длительного хранения [7]. В свою очередь данный банк позволяет проводить программы ЭКО с донорскими ооцитами в удобное время, вне зависимости от присутствия донора, как результат ускоряет достижение результата лечения методом ВРТ и снижает затраты на проведение подобных ЭКО программ для пациентов. В связи, с чем изучение применения размороженных ооцитов в сравнении со свежими ооцитами требует дальнейшего исследования.

Цель исследования – сравнение результатов оплодотворения и формирования бластоцист свежих и криоконсервированных ооцитов в донорских программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

Материалы и методы: В данное проспективное когортное исследование были включены программы ЭКО с донорскими ооцитами, проведенных в период с июня по август 2024 года на базе клиники «Экомед» в г. Астана. Критериями исключения были программы, проводимые у супружеских пар с мужским бесплодием. Доноры, отобранные согласно действующему законодательству применения донорских гамет в Республике Казахстан, были гормонально протимулированы по короткому протоколу стимуляции яичников с применением рекомбинантных и менопаузальных гонадотропинов на фоне препаратов прогестерона для контроля преждевременной лютеинизации. Извлечение ооцит-кумулюсного комплекса проводилось через 36 часов после введения хорионического гонадотропина человека. После извлечения ооциты культивировались в среде G-IVF Plus (Vitrolife, Швеция). Через два часа после извлечения ооцит-кумулюсного комплекса проводилась денудация ооцитов в гиалуронидазе Hyase (Vitrolife).

После денудации оценивали зрелость ооцитов. Если количество зрелых ооцитов на стадии МII составляло не менее 12, половина их возвращалась в культуральную среду, а другая половина отправлялась на криоконсервацию методом витрификации с использованием набора сред Ready to Vitri (Cryotec, Айова, США). Процесс витрификации проводился согласно протоколу Ready to Vitri. По завершению витрификации ооциты помещались в соломинку и замораживались в жидком азоте в среднем на период от 15 до 30 мин. Процедура размораживания осуществлялась в соответствии с протоколом размораживания набора сред Ready to Warm (Cryotec). Размороженные ооциты возвращались в культуральную среду в отдельную лунку от свежих ооцитов. Через 40 часов после введения хорионического гонадотропина человека проводилось оплодотворение свежих и размороженных ооцитов методом ИКСИ одним оператором. Ооциты культивировались в Embryoscope Plus (Vitrolife) при 37°C, 5% O₂ и 6% CO₂.

Все лабораторные процедуры были произведены опытными старшими эмбриологами клиники со стажем в области эмбриологии не менее 7 лет. Исследование проведено в соответствии с этическими принципами, с получением информированного согласия от участников и одобрением локального этического комитета клиники «Экомед» (протокол №11 от 2024 г.).

Для анализа данных в нашем исследовании использовалась программа Stata, версия 18 (StataCorp, США, 2023). Описательный анализ включал вычисление таких показателей, как среднее значение, стандартное отклонение, медиана и интерквартильный размах. Сравнительный анализ проводился с использованием параметрического критерия Стьюдента и непараметрического критерия хи-квадрат Пирсона. Статистическая значимость отличия считалась при уровне $p < 0,05$.

Результаты: Были проанализированы результаты оплодотворения донорских ооцитов в 58 программах ЭКО. Средний возраст доноров составил $26,5 \pm 3,5$ лет. Количество забранных ооцитов варьировалось от 12 до 23 ооцитов, что в среднем достигало 16 ± 3 ооцитов на донора. Всего в окончательный анализ включены 932 ооцитов, из которых 510 ооцитов были оплодотворены в свежем виде и 422 ооцитов после криоконсервации. При размораживании криоконсервированных ооцитов в 6 программах имелись единичные дегенеративные ооциты не подлежащих оплодотворению, данные ооциты были исключены из дальнейшего анализа оплодотворения. Частота выживаемости ооцитов после размораживания составила 98,6%.

Частота оплодотворения в программах ЭКО между двумя группами донорских ооцитов незначительно различалась, составив в среднем 77,1% в группе свежих ооцитов и 78,8% в группе размороженных ооцитов ($p > 0,05$). Однако если обратить внимание на распределение результатов оплодотворения в каждой группе детальнее по средствам диаграммы размаха данных (рис. 1), то частота оплодотворения донорских ооцитов показала различие между свежими и размороженными ооцитами. Медиана частоты оплодотворения свежих ооцитов была выше по сравнению с размороженными. Более того, межквартильный размах был больше для свежих ооцитов, указывая на большую вариативность в частоте оплодотворения в данной группе. Возраст доноров не влиял на частоту оплодотворения в обеих группах.

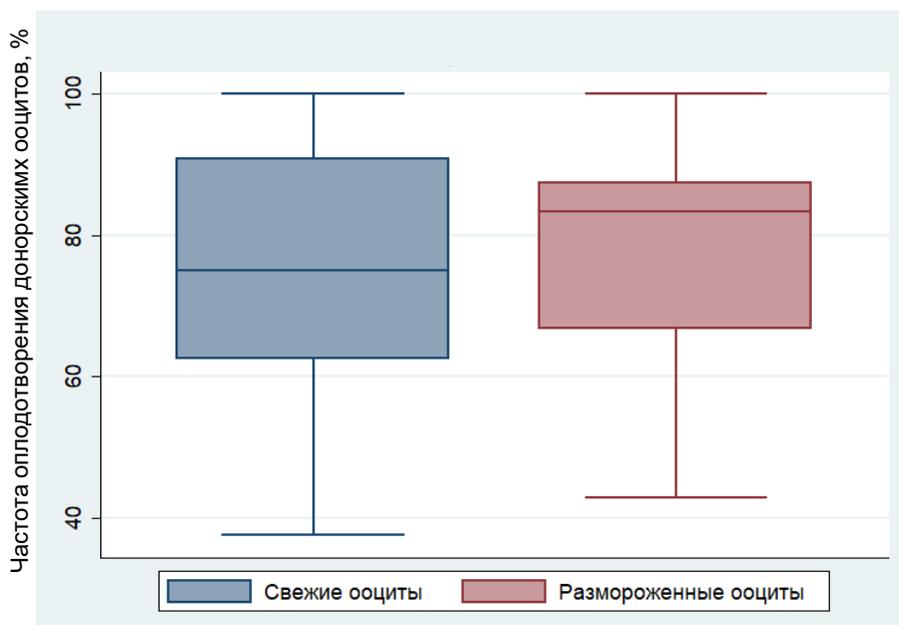


Рисунок 1 – Диаграмма размаха частоты оплодотворения донорских ооцитов в программах ЭКО

Figure 1 – Diagram of the range of fertilization rates of donor oocytes in IVF programs.

Notes (to Fig. 1-3): свежие ооциты – fresh oocytes, размороженные ооциты – frozen-thawed oocytes

Частота формирования бластоцист на каждую проведенную программу ЭКО также статистически значимо не отличалась в обеих группах ооцитов и в среднем составила 59,8% со свежими ооцитами и 61,3% с размороженными ооцитами ($p > 0,05$). Анализ распределения данных в исследуемых группах (Рис.2), как и в случае с частотой оплодотворения медиана частоты формиро-

вания бластоцист у свежих ооцитов оказалась ниже, чем у размороженных. Размороженные ооциты показали более широкий межквартильный размах, свидетельствуя о большей вариативности исходов оплодотворения в данной группе. Возраст донора никоим образом не повлиял на частоту формирования бластоцист в обеих группах.

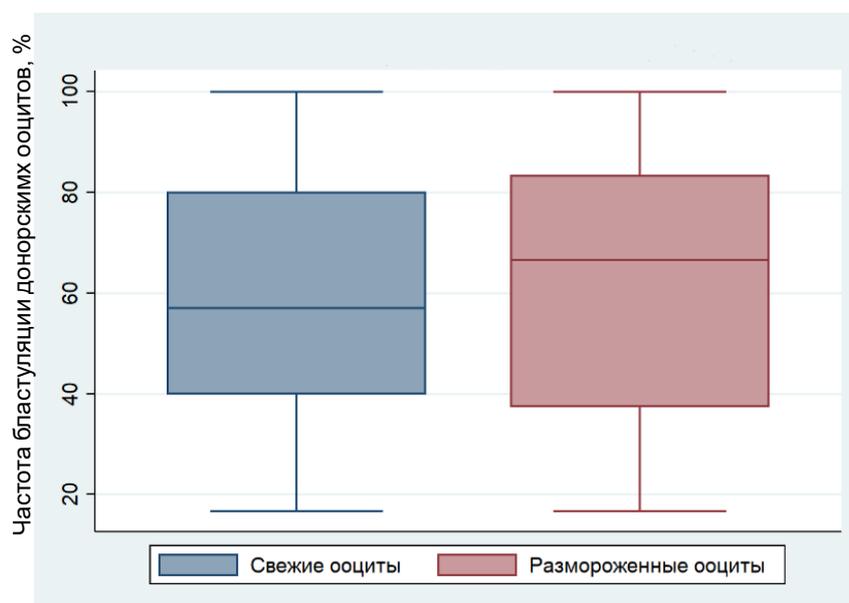


Рисунок 2 – Диаграмма размаха частоты бластуляции эмбрионов с донорскими ооцитами в программах ЭКО

Figure 2 – Diagram of the range of blastulation rates of embryos with donor oocytes in IVF programs

Оценка качества формирования бластоцист эмбрионов со свежими и размороженными донорскими ооцитами продемонстрировала схожие результаты со средними баллами шкалы iDAScore (intelligent Data Analysis Score) $7,8 \pm 1,8$ и $7,6 \pm 1,8$. Данные наблюдения указывают на высокое качество эмбрионов в проведенном исследовании, независимо от состояния оплодотворенных ооцитов.

Разделив результаты iDAScore на три категории качества культивированных эмбрионов получены следующие результаты, которые представлены в таблице 1. В группе эмбрионов, полученных из свежих ооцитов, отмечен более высокий процент отличного качества в сравнении с группой эмбрионов, полученных с размороженными ооцитами.

Таблица 1 – Качество эмбрионов согласно iDAScore в группах со свежими и донорскими ооцитами

Категория качества эмбриона согласно iDAScore	Группа со свежими ооцитами (n=254)	Группа с размороженными ооцитами (n=202)
Отличного качества (iDAScore \geq 8)	57,5% (146)	50,5% (102)
Хорошего качества (iDAScore от 7,5 до 8)	9,4% (24)	12,4% (25)
Слабого качества (iDAScore < 7,5)	33,1% (84)	37,1% (75)
Хи-квадрат Пирсона = 1,0049 p > 0,05		

Table 1 – Embryo quality according to iDAScore in groups with fresh and donor oocytes

Embryo quality category according to iDAScore	Fresh oocyte group (n=254)	Frozen-thawed oocyte group (n=202)
Excellent quality (iDAScore \geq 8)	57.5% (146)	50.5% (102)
Good quality (iDAScore from 7.5 to 8))	9.4% (24)	12.4% (25)
Poor quality (iDAScore < 7.5)	33.1% (84)	37.1% (75)
Pearson Chi-Square = 1.0049 p > 0.05		

При анализе размаха значений в каждой группе, представленным на рисунке 3, диапазон значений iDAScore для свежих ооцитов был несколько шире, с минимальными значениями около 2, демонстрируя большой разброс iDAScore в данной группе. В то время как, группа с размороженными ооцитами имела более узкий диапазон

значений, с присутствием единичных эмбрионов крайне низкого качества. Регрессионный анализ влияния возраста донора на значение iDAScore не выявил статистически значимой взаимосвязи в обеих группах эмбрионов (p=0,377).

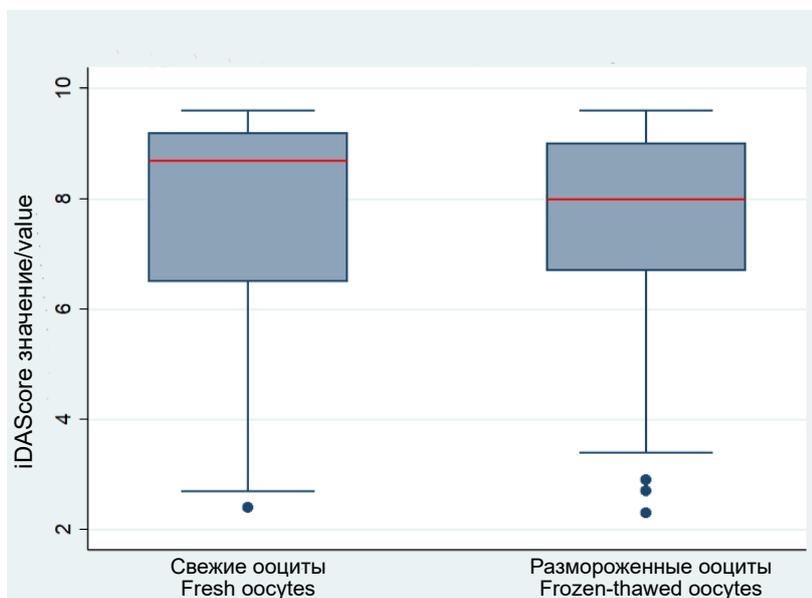


Рисунок 3 – Диаграмма размаха iDAScore оценки бластуляции эмбрионов с донорскими ооцитами в системе Embryoscope Plus

Figure 3 – iDAScore diagram of blastulation assessment of embryos with donor oocytes in the Embryoscope Plus system

Обсуждение: Результаты данного исследования демонстрируют, что использование криоконсервированных донорских ооцитов в программах ЭКО не приводит к значительному снижению показателей оплодотворения и формирования бластоцист по сравнению со свежими ооцитами. Наши данные подтверждают выводы предыдущих исследований, которые подчеркивают эффективность витрификации как метода криоконсервации, обеспечивающего высокую выживаемость и оплодотворяемость ооцитов после размораживания. В исследо-

вании D. Talreja и соавторов также было показано, что частота оплодотворения криоконсервированных ооцитов составляет 86,2%, что сопоставимо с 83,4% для свежих ооцитов, при этом качество полученных эмбрионов практически не отличалось [8].

Несмотря на то, что наши результаты подтверждают высокую эффективность криоконсервации, следует отметить, что некоторые исследования указывают на преимущество использования свежих ооцитов в контексте лучшего качества эмбрионов и высокого процента избы-



точных эмбрионов для криоконсервации в программах ЭКО [9]. Это может быть связано с меньшей степенью воздействия внешних факторов на свежие ооциты, влияющие на качество и репродуктивный потенциал гамет. В то же время исследования, подобные нашему, подтверждают, что при строгом соблюдении техники витрификации криоконсервированные ооциты способны давать эмбрионы сопоставимые по качеству со свежими ооцитами, что делает данный метод хорошей альтернативой в программах донорства и ВРТ.

Важным аспектом нашего исследования является анализ показателей формирования бластоцист. Хотя статистически значимых различий между свежими и размороженными ооцитами выявлено не было, медианные значения частоты формирования бластоцист и оценки качества эмбрионов демонстрируют, что свежие ооциты могут обладать небольшими преимуществами. Однако эти различия не критичны и, скорее всего, обусловлены природной вариабельностью биологического материала, что также было подтверждено в раннее опубликованных исследованиях [5, 6].

Наше исследование основывается на проспективно собранных данных об оплодотворении ооцитов и формировании бластоцист, что позволяет делать обоснованные выводы. Однако короткий период проведения исследования и отсутствие долгосрочных данных могут ограничить масштабируемость и применение представленных результатов.

Таким образом, наши результаты поддерживают гипотезу о том, что криоконсервированные донорские ооциты могут использоваться с такой же эффективностью, как и свежие, что расширяет возможности их применения в ВРТ и способствует оптимизации процессов лечения

бесплодия. Это особенно актуально в условиях растущего спроса на донорские программы и необходимости увеличения доступности репродуктивных технологий для пациентов. Однако для полного понимания всех аспектов использования криоконсервированных ооцитов необходимо проведение дальнейших исследований, в особенности долгосрочного дизайна, с целью выявления потенциальных рисков.

Заключение: Таким образом, можно заключить, что криоконсервация ооцитов является надёжным и эффективным методом, который не оказывает значимого влияния на результаты оплодотворения и формирования бластоцист в программах ЭКО с донорскими ооцитами.

Статистический анализ не выявил значимых различий ни в частоте оплодотворения, ни в коэффициенте формирования бластоцист между свежими и криоконсервированными ооцитами (p -value>0.05). Эти данные могут способствовать улучшению подходов в донорских программах ВРТ и снижению уровня стресса пациентов, связанных с использованием криоконсервированных ооцитов.

В будущем потребуется проведение дополнительных исследований для уточнения возможных нюансов и оптимизации методов криоконсервации, но на текущем этапе полученные результаты подкрепляют уже имеющиеся положительные данные об её эффективности.

Получено/Received/Жіберілді: 02.09.2024

Одобрено/Approved/Мақұлданған: 24.09.2024

Опубликовано на сайте/Published online/Сайтта жарияланған: 01.10.2024

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

- Rodriguez-Wallberg KA, Waterstone M, Anastácio A. Ice age: Cryopreservation in assisted reproduction—An update. *Reprod Biol.* 2019;2(19):119-126.
<https://doi.org/10.1016/j.repbio.2019.04.002>
- Ali J, Al Harbi NH, Ali N. Chapter 1 Historical background on gamete and embryo cryopreservation. In: *Cryopreservation of Mammalian Gametes and Embryos: Methods and Protocols.* 2017;3-20.
https://doi.org/10.1007/978-1-4939-6828-2_1
- Gook DA. History of oocyte cryopreservation. *Reprod Biomed Online.* 2011;3(23):281-289.
<https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2010.10.018>
- Crawford S, Boulet SL, Kawwass JF, Jamieson DJ, Kissin DM. Cryopreserved oocyte versus fresh oocyte assisted reproductive technology cycles, United States, 2013. *Fertil Steril.* 2017;1(107):110-118.
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.10.002>
- Gala A, Ferrières-Hoa A, Loup-Cabaniols V, Fournier A, Anav M, Brunet C, Bringer-Deutsch S, Ranisavljevic N, Brouillet S, Hamamah S. Closed vitrification system and egg donation: Predictive factors of oocyte survival and pregnancy. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2020;3(49):101687.
<https://doi-org.ezproxy.nu.edu.kz/10.1016/j.jogoh.2020.101687>
- Setti AS, Braga DP, Iaconelli A, Borges E. Fresh oocyte cycles yield improved embryo quality compared with frozen oocyte cycles in an egg-sharing donation program. *Zygote.* 2021;3(29):234-238.
<https://doi.org/10.1017/S0967199420000842>
- Kool EM, Bos AM, Van Der Graaf R, Fauser BC, Bredenoord AL. Ethics of oocyte banking for third-party assisted reproduction: a systematic review. *Hum Reprod Upd.* 2018;5(24):615-635.
<https://doi.org/10.1093/humupd/dmy016>
- Talreja D, Gupta C, Pai H, Palshetkar N. Oocyte vitrification: A comparative analysis between fresh and cryopreserved oocytes in an oocyte donation program. *Fertil Reprod.* 2020;1(2):9-13.
<https://doi.org/10.1142/S2661318220500024>
- Setti AS, Braga DP, De Castro Azevedo M, Iaconelli A, Borges E. Fresh oocyte cycles yield improved embryo quality and surplus embryo cryopreservation rates compared to frozen oocyte cycles in an egg-sharing donation program. *Fertil Steril.* 2019;3(112):e120-e121.
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.07.435>

Информация об авторах:

Абуталипов Д.Б. (автор для корреспонденции) – магистр технических наук, эмбриолог, Экомед Плюс, Астана, Республика Казахстан, тел. 87761099922, e-mail: baytasuly@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-2549-6566>;

Махадиева Д.Б. – докторант Назарбаев Университет, магистр общественного здравоохранения (МРН), врач репродуктолог, Экомед Плюс, Астана, Республика Казахстан, тел. 87783546227, e-mail: dishamb@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0288-4108>;

Байкошкарлова С.Б. – доктор биологических наук, профессор, научный руководитель Ecomed Medical Group, Астана, Республика Казахстан, тел. 87750070700, e-mail: ecomed_sb@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9428-489X>.

Ибрагимов А.К. – магистр медицины, директор Экомед Плюс, Астана, Республика Казахстан, тел. 87750070700, e-mail: ecomedast@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-5083-9354>;

Ажетова Ж.Р. – кандидат медицинских наук, ассоциированный профессор, доцент кафедры акушерства и гинекологии №1, Медицинский университет Астана, медицинский директор, Ecomed Medical Group, Астана, Республика Казахстан, тел. 87750070700, e-mail: azhetova@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8266-1720>

Вклад авторов:

Разработка концепции, Административное руководство исследовательским проектом, Написание рукописи – рецензирование и редактирование – Абуталипов Д.Б., Байкошкарлова С.Б., Махадиева Д.Б., Ибрагимов А.К.

Проведение исследования – Абуталипов Д.Б., Ажетова Ж.Р.

Валидация результатов – Махадиева Д.Б.

Написание черновика рукописи – Махадиева Д.Б.

Финансирование: Исследование профинансировано за счёт средств научного гранта ТОО «Академии инновационных репродуктивных технологий Экомед».

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность исследования: Авторы несут полную ответственность за содержание данной статьи.

Information about the authors:

D.B. Abutalipov (corresponding author) – Master of Engineering Sciences, Embryologist at Ecomed Plus, Astana, the Republic of Kazakhstan, tel. +77761099922, e-mail: baytasuly@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-2549-6566>.

D.B. Makhadiyeva – PhD student of Nazarbayev University, Astana, the Republic of Kazakhstan, Reproductive doctor at Ecomed Plus, Astana, the Republic of Kazakhstan, tel. +77783546227, e-mail: dishamb@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0288-4108>.

S.B. Baikoshkarova – Doctor of Biological Sciences, Professor, Scientific supervisor, Ecomed Medical Group, Astana, the Republic of Kazakhstan, tel. +77750070700, e-mail: ecomed_sb@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9428-489X>.

A.K. Ibragimov – Master of Medicine, Director at Ecomed Plus, Astana, the Republic of Kazakhstan, tel. +77750070700, e-mail: ecomedast@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-5083-9354>.

Zh.R. Azhetova – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor at the Obstetrics and Gynecology Department No. 1, Astana Medical University, Medical Director at Ecomed Medical Group, Astana, the Republic of Kazakhstan, tel. +77750070700, e-mail: azhetova@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8266-1720>.

Authors Contribution:

Conceptualization, Project Administration, Writing – Review & Editing – D.B. Abutalipov, S.B. Baikoshkarova, D.B. Makhadiyeva, A.K. Ibragimov

Investigation – D.B. Abutalipov, Zh.R. Azhetova

Validation – D.B. Makhadiyeva

Writing – Original Draft Preparation – D.B. Makhadiyeva

Funding: The study was funded by a scientific grant from the Ecomed Academy of Innovative Reproductive Technologies.

Conflict of interest: Authors declare no conflict of interest.

Transparency of the study: All authors take full responsibility for the content of this manuscript.



УДК: 618-089.163

<https://doi.org/10.37800/RM.3.2024.57-64>

Спасательная интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида (Re-ICSI) на следующий день после неудачи стандартного экстракорпорального оплодотворения

Д.К. Сабинина¹, Н.В. Сверкунова¹, К.Ю. Бобров¹, И.Б. Архангельская¹

¹АВА-ПЕТЕР, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Полная неудача оплодотворения (total fertilization failure, TFF) в циклах с оплодотворением методом стандартного экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) по литературным данным происходит в 2,3-3,5% от всех выполненных программ. После TFF проводят позднюю спасательную интрацитоплазматическую инъекцию сперматозоида (rescue intracytoplasmic sperm injection, Re-ICSI). В изученной литературе нет единого мнения о целесообразности проведения Re-ICSI.

Цель исследования – анализ собственных данных по Re-ICSI и определение тактики ведения таких пациентов.

Материал и методы: Данное ретроспективное, когортное, наблюдательное, одноцентровое исследование было проведено в клинике «АВА ПЕТЕР» (Санкт-Петербург, Россия) с 2009 по первое полугодие 2023 года. Анализировались циклы с полным отсутствием оплодотворения после проведения стандартного ЭКО. В исследовании пациентки были разделены на две возрастные группы: первая группа младше 35 лет, вторая группа 35 лет и старше. Возрастной диапазон пациенток 21-45 лет (средний возраст – 34,3 года).

Результаты: Доля циклов с TFF в программах со стандартным ЭКО, составила в первой группе 1,9%, во второй группе 3,9%. Количество эмбрионов доступных для переноса или криоконсервации в программах с Re-ICSI составляло 30,8%. В первой группе 69,5% программ заканчивались переносом или криоконсервацией, во второй группе – 42,9% (p < 0,05).

Частота наступления клинической беременности (ЧНБ) после проведения Re-ICSI составила 27,1% и 8,2% для первой и второй групп, соответственно (p < 0,05). Частота живорождения на 108 выполненных Re-ICSI составила 13%, в том числе 18,6% и 6,1% для первой и второй групп, соответственно (p < 0,05). При переносе в свежих циклах ЧКБ – 24%, при переносе в крио циклах ЧКБ – 37,5% (p < 0,05).

Заключение: Re-ICSI может быть рекомендовано в случае TFF при оплодотворении методом ЭКО. Полученные зиготы следует культивировать до стадии бластоцисты, замораживать и переносить в криоциклах. Эффективность процедуры зависит от возраста пациентки и значительно снижается для группы 35 лет и старше.

Ключевые слова: ЭКО, спасательное ICSI, TFF, криоконсервация, бластоциста.

Для цитирования: Сабинина Д., Сверкунова Н., Бобров К., Архангельская И. Спасательная интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида (Re-ICSI) на следующий день после неудачи стандартного экстракорпорального оплодотворения. *Репродуктивная медицина (Центральная Азия)*. 2024;3:57-64. <https://doi.org/10.37800/RM.3.2024.57-64>

Rescue intracytoplasmic sperm injection (Re-ICSI) the day after failure of standard in-vitro fertilization

D.K. Sabinina¹, N.V. Sverkunova¹, K.Yu. Bobrov¹, I.B. Arkhangelskaya¹

¹AVA-Peter Clinic LLC, St. Petersburg, Russia

ABSTRACT

Relevance: According to the literature, total fertilization failure (TFF) in cycles with standard in vitro fertilization (IVF) occurs in 2.3-3.5% of all completed programs. After TFF, late rescue intracytoplasmic sperm injection (Re-ICSI) is performed. There is no consensus in the reviewed literature on the advisability of Re-ICSI.

The study aimed to analyze the received data on Re-ICSI and determine how to manage patients after TFF.

Materials and Methods: This retrospective, cohort, observational, single-center study was conducted in the AVA PETER clinic (St. Petersburg, Russia) from 2009 to the first half of 2023 – cycles with a complete absence of fertilization after standard IVF were analyzed. The study divided patients into two age groups: the first group under 35 and the second group 35 years and older. The age range of patients was 21-45 years (average age – 34.3 years).

Results: The proportion of cycles with TFF in programs with standard IVF was 1.9% in the first group and 3.9% in the second group. The number of embryos available for transfer or cryopreservation in programs with Re-ICSI was 30.8%. In the first group, 69.5% of the programs ended in transfer or cryopreservation. In the second group – 42.9% (p < 0.05).

The clinical pregnancy rate (CPR) after Re-ICSI was 27.12% and 8.16% for the first and second groups, respectively (p < 0.05). The live birth rate in 108 Re-ICSI procedures was 13%, including 18.2% and 6.1% for the first and second groups, respectively (p < 0.05). When transferred in fresh CPR cycles – 24%, and in cryocycles, CPR – 37.5% (p < 0.05).

Conclusion: Re-ICSI can be recommended in cases of TFF during fertilization by IVF. The resulting zygotes should be cultured to the blastocyst stage, frozen, and transferred in cryocycles. The procedure's effectiveness depends on the patient's age and is significantly reduced for those 35 years and older.

Keywords: Re-ICSI, TFF, blastocyst, IVF, frozen embryo.

How to cite: Сабинина Д., Сверкунова Н., Бобров К., Архангельская И. Спасательная интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида (Re-ICSI) на следующий день после неудачи стандартного экстракорпорального оплодотворения. *Репродуктивная медицина (Центральная Азия)*. 2024;3:57-64.

<https://doi.org/10.37800/RM.3.2024.57-64>

Стандартты экстракорпоральды ұрықтандыру сәтсіз аяқталғаннан кейінгі күні сперматозоидты құтқару интрацитоплазмалық инъекциясы (Re-ICSI)

Д.К. Сабина¹, Н.В. Сверкунова¹, К.Ю. Бобров¹, И.Б. Архангельская¹

¹АВА-ПЕТЕР, Санкт-Петербург, Россия

АНДАТПА

Өзектілігі: Әдеби деректерге сәйкес стандартты экстракорпоральды ұрықтандыруды (ЭКҰ) қолданатын ұрықтандыру циклдеріндегі жалпы ұрықтандыру сәтсіздігі (TFF) барлық аяқталған бағдарламалардың 2,3-3,5%-ында кездеседі. TFF кейін кеш құтқару интрацитоплазмалық шәует инъекциясы (Re-ICSI) орындалады. Қаралған әдебиеттерде Re-ICSI сәйкестігі туралы консенсус жоқ. **Зерттеудің мақсаты** – Re-ICSI бойынша өз деректерімізді талдау және мұндай науқастарды басқару тактикасын анықтау.

Материалдар мен әдістері: Бұл ретроспективті, когорттық, обсервациялық, бір орталықты зерттеу АВА PETER клиникасында (Санкт-Петербург, Ресей) 2009 жылдан 2023 жылдың бірінші жартыжылдығына дейін жүргізілді. Стандартты ЭКҰ-дан кейін ұрықтандырудың толық болмауы бар циклдар талданды. Зерттеу барысында науқастар екі жас тобына бөлінді: бірінші топ 35 жасқа дейінгілер, екінші топ 35 жастан асқандар болды. Науқастардың жас аралығы 21-45 жас (орта жасы – 34,3 жас).

Нәтижелері: Стандартты ЭКҰ бар бағдарламалардағы TFF бар циклдердің үлесі бірінші топта 1,9%, екінші топта 3,9% құрады. Re-ICSI бар бағдарламаларда тасымалдау немесе криоконсервациялау үшін қолжетімді эмбриондар саны 30,8% құрады. Бірінші топта бағдарламалардың 69,5% трансфермен немесе криоконсервациямен аяқталды, екінші топта – 42,9% ($p < 0,05$).

Бірінші және екінші топтар үшін Re-ICSI-ден кейінгі клиникалық жүктілік деңгейі (CPR) тиісінше 27,12% және 8,2% құрады ($p < 0,05$). Орындалған 108 Re-ICSI үшін тірі туу көрсеткіші 13% құрады, оның ішінде бірінші және екінші топтар үшін тиісінше 18,6% және 6,1% ($p < 0,05$). Жаңа циклдерде тасымалданғанда, PCI – 24%, криоциклдерде тасымалданғанда, PCI – 37,5% ($p < 0,05$).

Қорытынды: ЭКҰ ұрықтандыру кезінде TFF жағдайында қайта ICSI ұсынылуы мүмкін. Алынған зиготаларды бластоциста сатысына дейін өсіріп, мұздатып, криоциклдерге көшіру керек. Процедурамыздың тиімділігі науқастың жасына байланысты және 35 жастан асқан топ үшін айтарлықтай төмендейді.

Түйінді сөздер: ЭКҰ, құтқару ICSI, TFF, криоконсервация, бластоцист.

Введение: В настоящее время при лечении бесплодия методами вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) общепризнано, что выбор метода оплодотворения должен основываться, прежде всего, на качестве спермы в сочетании с предыдущим анамнезом пациентки [1]. Для пар, у которых отсутствует мужской фактор бесплодия и в программе не используются витрифицированные ооциты, в первом цикле лечения рекомендуется проводить оплодотворение методом стандартного экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) [2]. Однако в таких циклах возможна полная неудача оплодотворения (total fertilization failure, TFF), которая по литературным данным происходит в 2,3-3,5% случаях [3, 4]. В некоторых клиниках проводят спасательную интрацитоплазматическую инъекцию сперматозоида (rescue intracytoplasmic sperm injection, Re-ICSI) через 18-24 часа после стандартного ЭКО на ооцитах, у которых отсутствуют морфологические признаки оплодотворения [5]. К сожалению, результативность в таких циклах не велика. В научной литературе нет единого мнения о целесообразности проведения Re-ICSI.

Цель исследования – анализ собственных данных по Re-ICSI и определение тактики ведения таких пациентов.

Материалы и методы: Ретроспективное, когортное, обсервационное, одноцентровое исследование было проведено в клинике “АВА ПЕТЕР” (Санкт-Петербург, Россия) с 2009 по первое полугодие 2023 года.

Критерий не включения: все формы мужского бесплодия, при которых показано проведение оплодотворения

методом ICSI, программы с использованием донорских ооцитов, программы с проведением предимплантационной генетической диагностики. В исследовании пациентки были разделены на две возрастные группы: первая группа младше 35 лет, вторая группа 35 лет и старше. Возрастной диапазон пациенток 21-45 лет (средний возраст – 34,3 года).

Контрольная группа включала в себя циклы, проведенные в тот же период времени с оплодотворением методом стандартного ICSI. В контрольную группу вошли пациентки возрастного диапазона 20-47 лет (средний возраст – 34 года). Критерий не включения: программы с использованием донорских ооцитов, программы с проведением предимплантационной генетической диагностики, программы с использованием витрифицированных ооцитов.

Контролируемую овариальную стимуляцию (КОС) проводили препаратами рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона (рФСГ) в протоколах с антагонистами Гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) и в длинном протоколе с агонистами ГнРГ. Стартовая и суммарная доза препаратов определялись показателями овариального резерва (количество антральных фолликулов, выявленных при УЗ-исследовании перед началом КОС, уровень АМГ, ФСГ, ЛГ на 2-4-й день цикла), возрастом пациенток и ответом на КОС в предшествующих программах ВРТ (если таковые были). Стартовая и суммарная дозы рФСГ, количество дней КОС достоверно не различались во всех используемых протоколах стимуляции у пациенток в соответствующих возрастных

группах. В качестве триггера овуляции применялись препараты рекомбинантного хорионического гонадотропина человека (р-ХГЧ). Трансвагинальную пункцию фолликулов выполняли через 36 часов после введение триггера овуляции. Культивировали полученные ооциты в средах Origio. Через 3-5 часов после пункции ооциты оплодотворяли стандартным методом ЭКО.

Re-ICSI проводили после оценки отсутствия оплодотворения через 16-18 часов после стандартного оплодотворения методом ЭКО. Повторному оплодотворению подвергались ооциты без наличия пронуклеусов и второго направительного тельца и только в циклах с TFF. Использовали сперму, собранную накануне для ЭКО оплодотворения. Для манипуляции с ооцитами вне инкубатора использовали среды с буфером HEPES. Культивирование проводили в инкубаторах MINC-1000 (Cook Medical, IN, USA) при газовой фазе 6% CO₂, 5% O₂ и 89% N₂ и температуре 37С. Культивирование продолжали до 5 суток с момента повторного оплодотворения. Крíoохрану проводили методом витрификации на средах и криотопках KITAZATO (Шизуока, Япония). Крíoохрану подвергались только эмбрионы достигшие стадии бластоцисты. Переносы осуществляли в свежих циклах на 3-й, 4-й и 5-й дни культивирования после Re-ICSI. Переносили только те эмбрионы, у которых стадия развития соответствовала дню развития. В крíoохрану, переносили размороженные после витрификации бластоцисты.

При статистическом анализе рассматривались клинические беременности, подтвержденные УЗИ контролем на наличие плодного яйца и сердцебиения (через 4 недели после переноса эмбрионов в полость матки). Частоту

наступления клинической беременности (ЧНБ) рассчитывали кумулятивно, то есть как сумму результатов в свежих и крíoохранах на программу или на перенос, а также отдельно в свежих и крíoохранах.

Статистическая обработка данных выполнена с помощью электронных таблиц Microsoft Excel. Параметрические данные проанализированы при помощи t-критерия Стьюдента, не параметрические данные проанализированы при помощи критерия хи-квадрат. Достоверными считались отличия $p < 0,05$.

Результаты: За указанный период проанализировано 17766 программ со стандартным ЭКО оплодотворением, выявлено 478 программ с TFF. В 108 программах было проведено Re-ICSI. Инъекцировано 911 ооцитов. В первой группе из 59 программ Re-ICSI выполнено на 592 ооцитах, во второй группе было проведено 49 программ и Re-ICSI выполнено на 319 ооцитах. В первой группе выполнен 41 перенос эмбрионов в полость матки, во второй группе – 21 перенос. В контрольную группу с оплодотворением методом стандартного ICSI вошли 13983 программ. Был инъекцирован 132 781 ооцит.

Доля TFF в программах со стандартным ЭКО составляла 2,7%. В первой группе – 1,9% из 10702 выполненных программ, во второй группе – 3,9% из 7064 выполненных программ.

В результате проведенного Re-ICSI, количество зигот с двумя пронуклеусами составило 54,8% от всех инъекцированных ооцитов, в первой и второй группах было 54,1% и 56,1%, соответственно ($p > 0,05$). Результативность оплодотворения в контрольной группе после проведения процедуры стандартного ICSI была достоверно выше и составила 78% ($p < 0,05$) (рисунок 1)

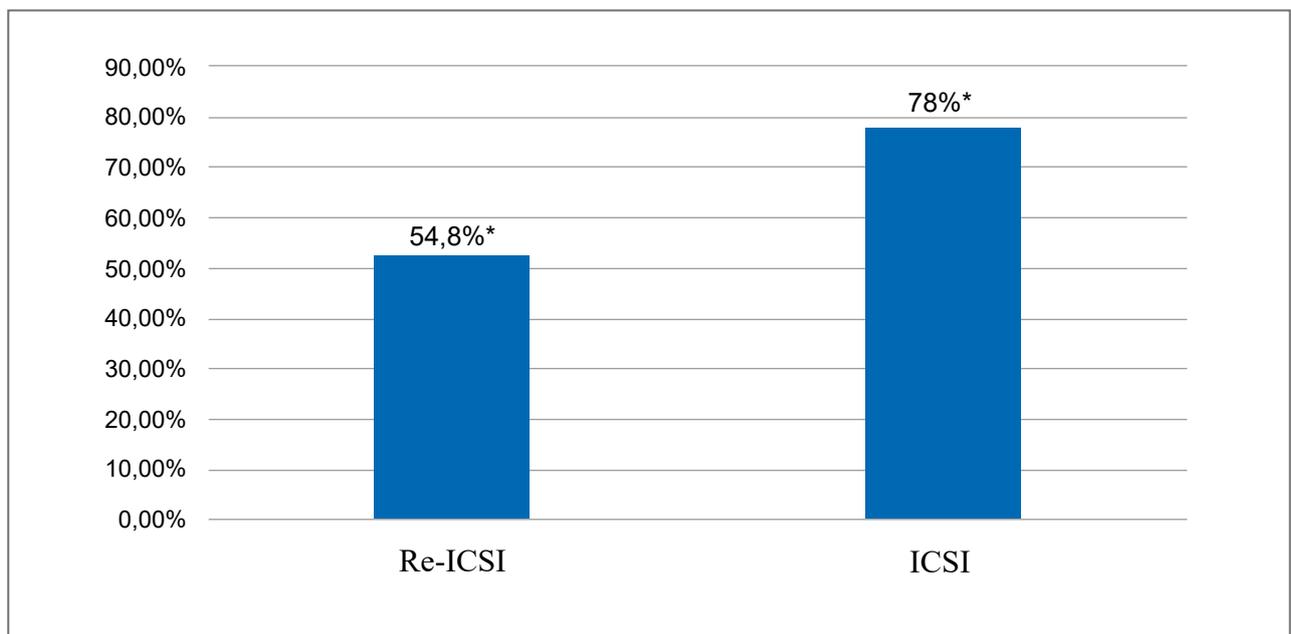


Рисунок 1 – Частота оплодотворения в процедурах с Re-ICSI на инъекцированный ооцит (* – значения имеют достоверные отличия, $p < 0,05$).

Figure 1 – The effectiveness of the Re-ICSI on an injected oocyte (* – The values are reliably different, $p < 0,05$).

При культивировании зигот после Re-ICSI в течение 120 часов были получены эмбрионы доступные для переноса или витрификации. Количество таких эмбрионов на инъекцированный ооцит составило 16,6%, в контрольной группе 40,1% ($p > 0,05$). Количество таких эмбрионов от всех полученных в результате проведения Re-ICSI зигот составляло 30,8% в контрольной группе после выполнения ICSI 52% ($p < 0,05$) (рисунок 2).

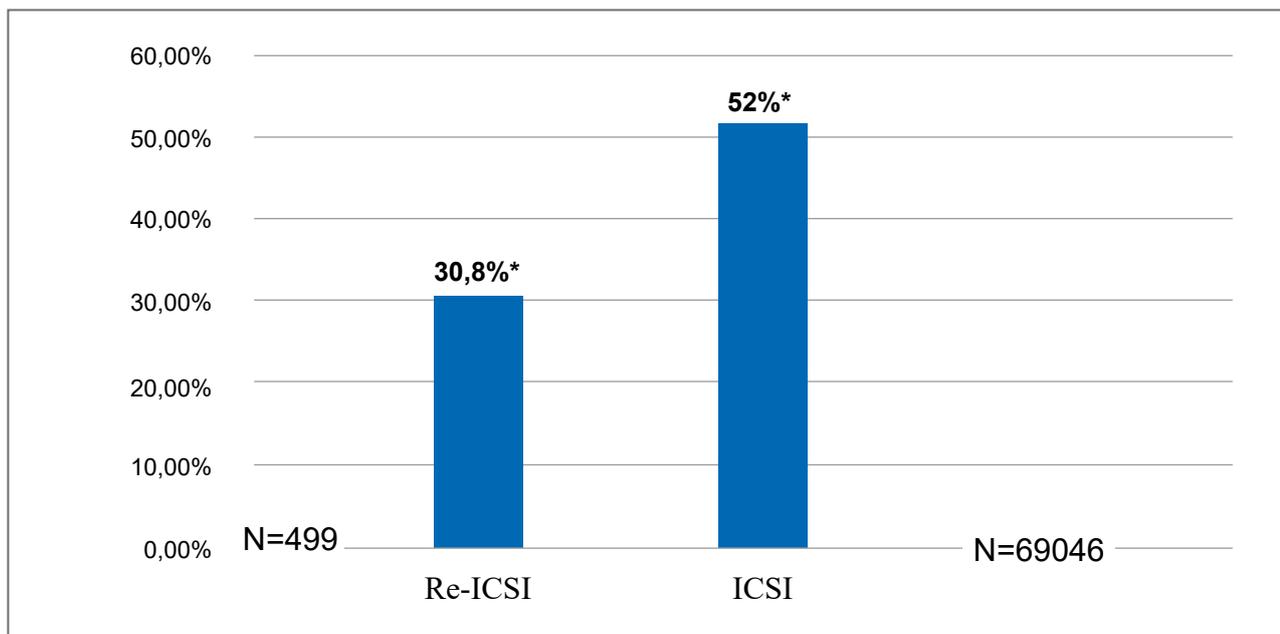


Рисунок 2 – Количество эмбрионов, пригодных для переноса и криоконсервации, из полученных после оплодотворения зигот (* – значения имеют достоверные отличия, $p < 0,05$).

Figure 2 – Number of embryos suitable for transfer and cryopreservation from zygotes obtained after fertilization (* – The values are reliably different, $p < 0.05$).

Все полученные эмбрионы распределялись следующим образом: 13,4% были заморожены, 1,8% перенесены на стадии бластоцисты, 15,6% были перенесены на стадиях дробления и морулы. 69,2%, полученных в результате Re-ICSI зигот, остановились в развитии (рисунок 3).

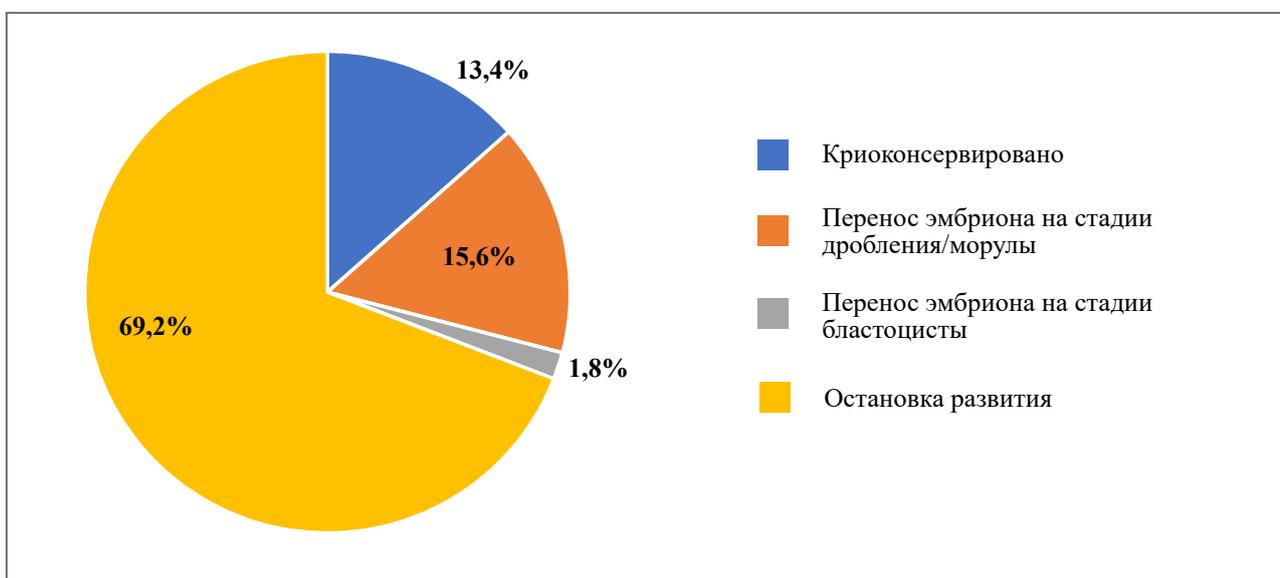


Рисунок 3 – Судьба зигот, полученных в протоколах Re-ICSI

Figure 3 – The future of zygotes obtained in Re-ICSI protocols

В первой группе – 69,5% от всех выполненных программ с Re-ICSI закончились переносом или криоконсервацией, а во второй группе – 42,9% таких программ ($p < 0,05$).

ЧНБ при переносе эмбрионов суммарно в свежих и криоциклах после Re-ICSI на выполненную программу составляла 18,5%, в том числе для первой группы – 27,1%, для второй группы – 8,2% ($p < 0,05$). Живорождение на выполненную программу составляло 13%, в том числе для первой группы – 18,6%, для второй группы – 6,1% ($p < 0,05$) (рисунок 4).

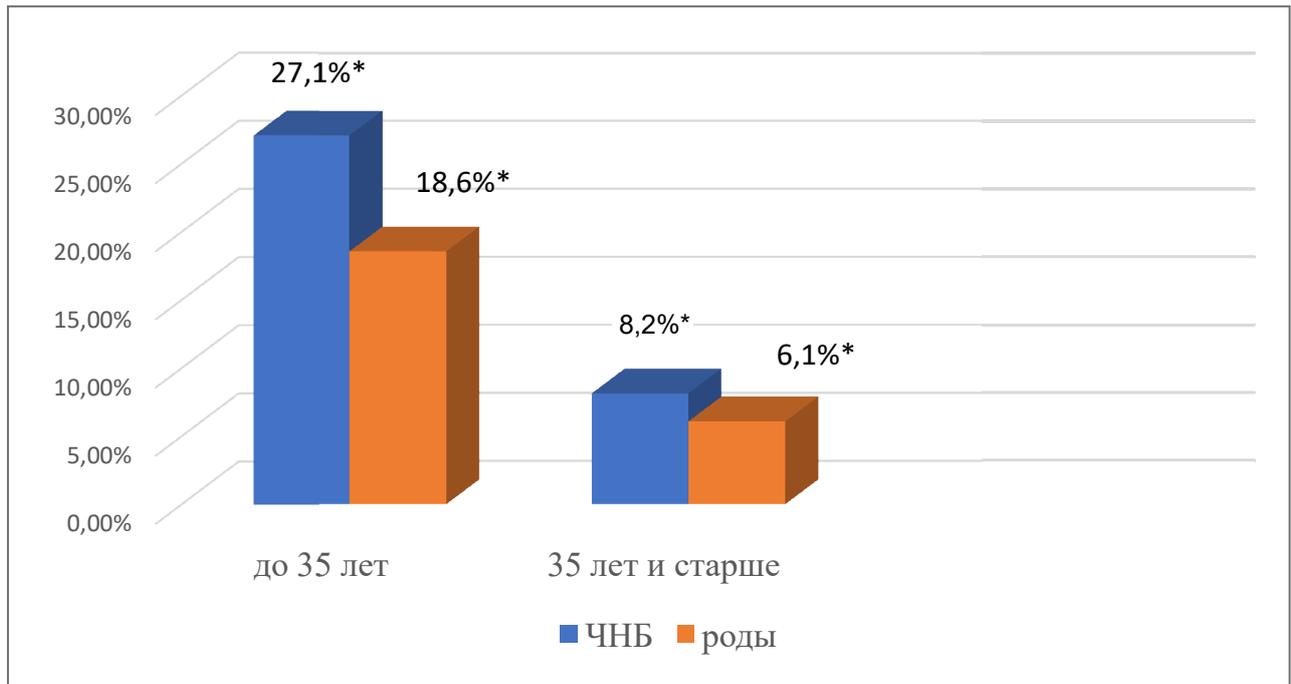


Рисунок 4 – Кумулятивная частота наступления клинической беременности на выполненную программу в разных возрастных группах (* – значения имеют достоверные отличия, $p < 0,05$).

Figure 4 – Cumulative pregnancy rate per completed program (* – The values are reliably different ($p < 0.05$)).

Так как из-за отсутствия качественных эмбрионов не все программы заканчивались переносами, проведен расчет ЧНБ и живорождения на выполненный перенос. Так, ЧНБ составила 32,3% от всех выполненных переносов, а живорождение – 22,6%, в том числе для первой группы – 39% и 26,8%, соответственно, а для второй группы – 19% и 14,3%, соответственно. Различия между группами достоверны ($p < 0,05$).

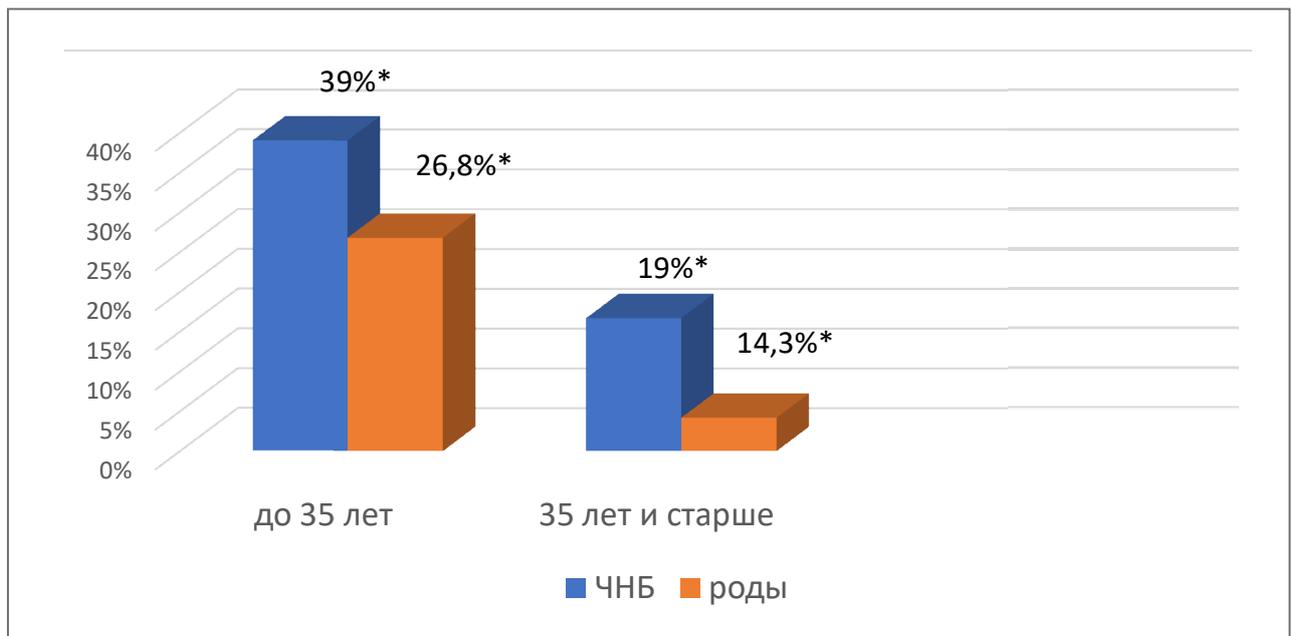


Рисунок 5 – Кумулятивная частота наступления клинической беременности на выполненный перенос в разных возрастных группах (* – значения имеют достоверные отличия, $p < 0,05$).

Figure 5 - Cumulative pregnancy rate per completed transfer (* – The values are reliably different, $p < 0.05$).

Беременность закончилась рождением здорового ребенка в 14 из 108 проведенных программ с Re-ICSI, причем в первой группе рождено 11 детей на 59 программ, а во второй группе – 3 ребенка на 49 программ (таблица 1). 30% клинических беременностей прервались и не завершились рождением здорового ребенка.

Таблица 1 – Статистика выполненных программ с Re-ICSI, абс. значения

Параметры	Первая группа рожениц (младше 35 лет)	Вторая группа рожениц (35 лет и старше)
Программ/ET	59/41	49/21
Инъецировано ооцитов	592	319
Получено зигот 2PN	320	179
Использовано эмбрионов	103	48
Частота наступления клинической беременности	16	4
Роды	11	3

Table 1 – Statistics of executed programs with Re-ICSI, abs. figures

Parameters	The first group of women in labor (under 35 years old)	The second group of women in labor (35 years old and older)
Program/ET	59/41	49/21
Oocytes injected	592	319
Zygotes 2PN obtained	320	179
Embryos used	103	48
Clinical pregnancy rate	16	4
Labors	11	3

Проведено сравнение ЧНБ при переносе свежих эмбрионов и blastocysts после криоконсервации. ЧНБ на перенос равнялась 24% в свежих циклах и 37,50% в криоциклах ($p < 0,05$). В контрольной группе ЧНБ на перенос составила 47,14% и 45,90%, соответственно, различия не достоверны ($p > 0,05$) (рисунок 6).

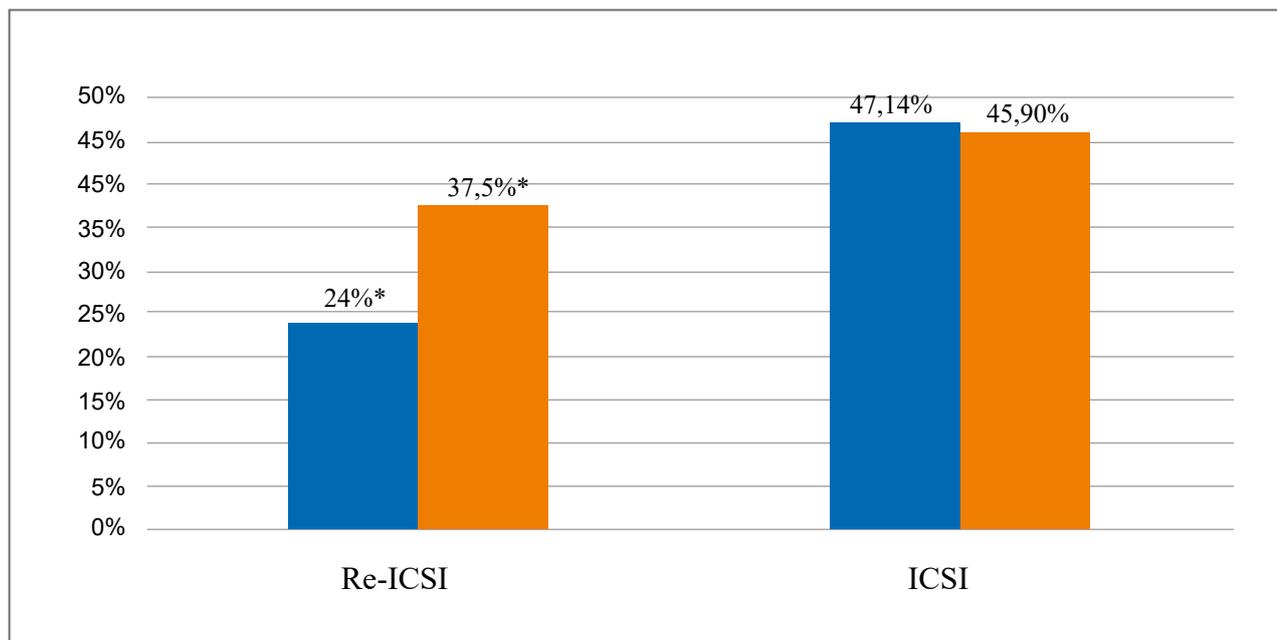


Рисунок 6 – Частота наступления клинической беременности при переносе в свежих и крио циклах (* – значения имеют достоверные отличия, $p < 0,05$).

Figure 6 – Clinical pregnancy rate after transfer in fresh and cryocycles (* – The values are reliably different, $p < 0.05$).



Обсуждение: Выполнение Re-ICSI позволяет сократить неудачи в программах ВРТ и может привести к рождению здорового ребенка. Клинические данные не указывают на повышенную частоту пороков развития, хотя количество их ограничено и требуется дальнейшее накопление данных по исходам беременностей после Re-ICSI [5-7]. Следует отметить, что в литературе отсутствуют рандомизированные клинические исследования.

По литературным данным, после проведения Re-ICSI получение диплоидных зигот колеблется от 30 до 75% [3, 5]. Наши результаты укладываются в эту вилку, причем различия между первой и второй группами не достоверны.

Достоверные различия между группами выявляются при анализе качества полученных в результате культивирования эмбрионов. Для первой группы большинство программ после Re-ICSI заканчивались получением эмбрионов для переноса или криоконсервации. Для второй группы в половине программ отсутствовали пригодные для использования эмбрионы.

Наши данные согласуются с литературными данными. ЧНБ на перенос по литературным данным невелика и в среднем составляет от 10 до 30% [5, 6]. По нашим данным, ЧНБ составила 32,3% на перенос. Частота живорождения в нашем исследовании составила 22,6% на перенос, в литературе она колеблется от 5,5 до 26,9% [3].

В группах выявлены различия по ЧНБ и живорождению. Во второй группе эти значения значительно снижены.

Наши результаты согласуются также с работами, в которых перенос размороженных после криоконсервации

бластоцист дает более высокие результаты в ЧНБ по сравнению с переносами в свежих циклах [3, 5]. Более низкая результативность в свежих циклах может быть связана с тем, что переносы осуществляли как на стадии бластоцисты, так и на стадиях дробления или компактизации, в то время как в крио циклах переносили эмбрионы только на стадии бластоцисты.

Также это может быть связано с отсутствием синхронизации между эндометрием и эмбрионом, так как продолжительность развития *in vitro* увеличена за счет временной задержки при повторном оплодотворении [8].

Заключение: Таким образом, Re-ICSI может быть рекомендовано в случае неудачи при оплодотворении методом ЭКО. При этом полученные эмбрионы следует культивировать до стадии бластоцисты, криоконсервировать и переносить в крио циклах.

Эффективность проведения процедуры также зависит от возраста пациентки. Большая вероятность не получить качественный эмбрион после выполнения Re-ICSI и низкая частота живорождения характерна для пациенток возраста 35 лет и старше.

Получено/Received/Жіберілді: 29.08.2024

Одобрено/Approved/Мақұлдандан: 24.09.2024

Опубликовано на сайте/Published online/Сайтта жарияланган: 01.10.2024

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказания и ограничения к их использованию. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 31 июля 2020 года, N803н. *On the procedure for using assisted reproductive technologies, contraindications, and restrictions to their use.* Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of July 31, 2020, N803n. (In Russ.) http://zdrav36ru/files/1607614651_prikaz-803n-mz-vrt-eco.pdf
2. Intracytoplasmic sperm injection (ICSI) for non-male factor infertility: a committee opinion. Practice Committees of the American Society for Reproductive Medicine for Assisted Reproductive Technology. *Fertil Steril.* 2020;114(2):239-245. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.05.032>
3. Batha S, Ardestani G, Ocali O, Jarmuz P, Vaughan DA, Barrett CB, Sakkas D. Day after ICSI: eliminating total fertilization failure after conventional ЭКО with high birth rates following cryopreserved blastocyst transfer. *Hum Reprod.* 2023;38(7):1277-1283. <https://doi.org/10.1093/humrep/dead097>
4. Jiang Y, Yuan JC, Song G, Zhang XH, Miao SB, Wu XH. Comparing the pregnancy outcomes of Re ICSI and ICSI embryos in fresh ET and FET cycles. *Biomed Rep.* 2023;19(4):66. <https://doi.org/10.3892/br.2023.1648>
5. Paffoni A, Reschini M, Pisaturo V, Guarneri C, Palini S, Vigano P. Should rescue ICSI be re-evaluated considering the deferred transfer of cryopreserved embryos in vitro fertilization cycles? A systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol.* 2021;19(1):121. <https://doi.org/10.1186/s12958-021-00784-4>
6. Beck-Fruchter R., Lavee M., Weiss A., Geslevich Y., Shalev E. Rescue intracytoplasmic sperm injection: a systematic review. *Fertil Steril.* 2014;101(3):690-698. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.12.004>
7. Ильмуратова СХ, Манжуова ЛН, Локшин ВН. Особенности состояния здоровья детей, родившихся в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий. *Репрод мед.* 2022;2(50):15-20. P'lmuratova SH, Manzhuvova LN, Lokshin VN. Osobennosti sostojanija zdorov'ja detej, rodivshih'sja v rezul'tate primeneni'ja vspomogatel'nyh reproduktivnyh tehnologij. *Reprod med.* 2022;2(50):15-20. (In Russ.) <https://doi.org/10.37800/RM.1.2022.15-22>
8. Нигматов К.Т., Карибаева Ш.К., Абшекенова А.Т., Рыбина А.Н., Бегимбаева А.А., Джансугурова Л.Б., Локшин В.Н. Сравнительный анализ программ с использованием нативных и витрифицированных ооцитов в процедурах экстракорпорального оплодотворения. *Репрод Мед.* 2020;1(42):14-17. Nigmatov KT, Karibaeva ShK, Abshekenova AT, Rybina AN, Begimbaeva AA, Dzhanugurova LB, Lokshin VN. Comparative analysis of programs using native and cryopreserved oocytes in -vitrto fertilization procedures. *Reprod Med.* 2020;1(42):14-17. (In Russ.) <https://doi.org/10.37800/rm2020-1-6>

Информация об авторах:

Сабинина Д.К. (корреспондирующий автор) – эмбриолог, Клиника АВА-Петер, Санкт Петербург, Россия, тел. 8(922)1711944, e-mail: gavrilo-dk@avaclinic.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-2751-426X>

Сверкунова Н.В. – старший эмбриолог, Клиника АВА-Петер, Санкт Петербург, Россия, тел.8(910)3623243, e-mail: sverkunova-nv@avaclinic.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-3108-6332>.

Бобров К.Ю. – кандидат медицинских наук, заведующий отделением репродукции, Клиника АВА-Петер, Санкт- Петербург, Россия, тел. 8(981)8333000, e-mail: bobrov-KY@avaclinic.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-1057-6676>.

Архангельская И.Б. – кандидат биологических наук, научный консультант лаборатории эмбриологии, Клиника АВА-Петер, Санкт-Петербург, Россия, тел. 8(921)9928091, e-mail: arkhangel'skaya-ib@avaclinic.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-9255-7778>;

Вклад авторов:

Разработка концепции, Административное руководство исследовательским проектом, Написание рукописи – рецензирование и редактирование – Архангельская И.Б., Сабинина Д.К.

Проведение исследования – Сабинина Д.К., Сверкунова Н.В.

Валидация результатов – Бобров К.Ю.

Написание черновика рукописи – Архангельская И.Б.

Финансирование: Исследование профинансировано на средства Клиники АВА-Петер (Санкт-Петербург, Россия),

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность исследования: Авторы несут полную ответственность за содержание данной статьи.

Information about the authors:

D.K. Sabinina (corresponding author) – embryologist, AVA-Peter Clinic Ltd, St. Petersburg, Russia, tel. 8(922)1711944, e-mail: gavrilo-dk@avaclinic.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-2751-426X>

N.V. Sverkunova – senior embryologist, AVA-Peter Clinic Ltd, St. Petersburg, Russia, tel. 8(910)3623243, e-mail: sverkunova-nv@avaclinic.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-3108-6332>.

K.Yu. Bobrov – Candidate of Medical Sciences, Head of the Reproduction Department, AVA-Peter Clinic Ltd, St. Petersburg, Russia, tel. 8(981)8333000, e-mail: bobrov-KY@avaclinic.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-1057-6676>.

I.B. Arkhangel'skaya – Ph.D., Embryology Laboratory Scientific Consultant, AVA-Peter Clinic Ltd, St. Petersburg, Russia, tel. 8(921)9928091, e-mail: arkhangel'skaya-ib@avaclinic.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-9255-7778>;

Authors Contribution:

Conceptualization, Project Administration, Writing – Review & Editing – I.B. Arkhangel'skaya, D.K. Sabinina

Investigation – D.K. Sabinina, N.V. Sverkunova

Validation – K.Yu. Bobrov

Writing – Original Draft Preparation – I.B. Arkhangel'skaya

Funding: The study was funded by the AVA-Peter Clinic (St. Petersburg, Russia).

Conflict of interest: Authors declare no conflict of interest.

Transparency of the study: All authors take full responsibility for the content of this manuscript.



УДК: 618.177-089.888.11

<https://doi.org/10.37800/RM.3.2024.65-72>

Второй эмбрион низкого качества на перенос: влияние на исход программы ВРТ

А.О. Полумискова¹, Н.М. Джусубалиев¹

¹Институт репродуктивной медицины, Алматы, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ

Актуальность: На сегодняшний день успех программы ВРТ определяется, как рождение одного здорового ребенка. Многоплодная беременность рассматривается как неблагоприятный исход, связанный с ВРТ, что приводит к высоким показателям материнской и перинатальной смертности и заболеваемости. В целях сокращения рисков наступления многоплодной беременности, нужно уменьшить количество эмбрионов на перенос. Учитывая высокую частоту живорождения после переноса blastocyst, многие клиники по лечению бесплодия отказываются от применения переноса двух эмбрионов (double embryo transfer, DET) в пользу переноса одного эмбриона (single embryo transfer, SET).

Цель исследования – установление влияния blastocyst низкого качества и отстающих эмбрионов в развитии, при переносе вместе с blastocyst хорошего качества на исходы беременности.

Материалы и методы: В настоящем исследовании были проанализированы данные пациенток возрастом до 34 лет, прошедших программу ЭКО-ИКСИ с января 2015 года по декабрь 2020 года. Сравнивались исходы «свежих» переносов на пятый день развития: 1 blastocyst хорошего качества (SET-БХК), 1 blastocyst хорошего качества + 1 blastocyst низкого качества (БХК+БНК), 1 blastocyst хорошего качества + 1 ранняя blastocyst или морула (БХК+РБМ), 2 blastocyst хорошего качества (DET-БХК) – контрольная группа.

Результаты: Достоверной разницы в частоте наступления клинической, прогрессирующей беременности и живорождения при сравнении группы SET-БХК с группами БХК+БНК, БХК+РБМ не обнаружено. Частота многоплодия (2 и более плодов на 6 недель беременности) была достоверно ниже в группе SET-БХК в сравнении с группами БХК+БНК, БХК+РБМ.

Заключение: Перенос дополнительного эмбриона низкого качества (blastocyst низкого качества, ранняя blastocyst или морула пятого дня развития) не позволяет повысить частоту наступления клинической беременности и живорождения, однако значительно увеличивает частоту многоплодных беременностей.

Ключевые слова: перенос одного эмбриона (SET), многоплодие (DET), blastocyst, вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ).

Для цитирования: Полумискова А., Джусубалиев Н. Второй эмбрион низкого качества на перенос: влияние на исход программы ВРТ. *Репродуктивная медицина (Центральная Азия)*. 2024;3:65-72. <https://doi.org/10.37800/RM.3.2024.65-72>

An additional poor-quality embryo for transfer: an impact on ART program outcome

A.O. Polumiskova¹, N.M. Jussubaliyev¹

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

ABSTRACT

Relevance: Nowadays, multiple pregnancies are considered an adverse outcome associated with ART (Assisted Reproductive Technology), leading to high rates of maternal and perinatal mortality and morbidity. The number of embryos transferred should be minimized to reduce the risks of multiple pregnancies. Given the high frequency of live births after blastocyst transfer, many ART clinics are moving away from using DET (Double Embryo Transfer) in favor of SET (Single Embryo Transfer).

In clinical practice, there are cases where two blastocysts are transferred, one of good quality and one of poor quality. This approach may increase the live birth rate (LBR) at a low frequency of multiple pregnancies.

The study aimed to determine the impact of transferring a poor-quality blastocyst and slow-growing embryos alongside a good-quality blastocyst on pregnancy outcomes.

Materials and Methods: This study analyzed data from patients under 34 years old who underwent IVF-ICSI programs from January 2015 to December 2020. The outcomes of "fresh" transfers on the fifth day of development were compared among the following groups: 1 good-quality blastocyst (SET-GQ), 1 good-quality blastocyst + 1 poor-quality blastocyst (GQ+PQ), 1 good-quality blastocyst + 1 early blastocyst or morula (GQ+EBM), and 2 good-quality blastocysts (DET-GQ) – the control group.

Results: No significant difference was found in LBR when comparing the SET-GQ group with the GQ+PQ and GQ+EBM groups. The frequency of multiple pregnancies (2 or more fetuses at 6 weeks) was significantly lower in the SET-GQ group compared to the GQ+PQ and GQ+EBM groups.

Conclusion: Adding a poor-quality embryo does not increase the LBR but significantly increases the multiple pregnancies rate.

Keywords: Single embryo transfer (SET), double embryos transfer (DET), blastocyst, Assisted Reproductive Technology (ART).

How to cite: Polumiskova A, Jussubaliyev H. An additional poor-quality embryo for transfer: an impact on ART program outcome. *Reproductive Medicine (Central Asia)*. 2024;3:65-72. <https://doi.org/10.37800/RM.3.2024.65-72>

Төмен сападағы екінші эмбрионды көшіріп салу: ҚРТ бағдарламасының нәтижелілігіне тигізетін әсері

А.О. Полумискова¹, Н.М. Джусубалиев¹

¹Репродуктивтік медицина институты, Алматы, Қазақстан Республикасы

АҢДАТПА

Өзектілігі: Бүгінгі таңда ҚРТ бағдарламасының сәттілігі дені сау бір баланың дүниеге келуімен анықталады. Көпұрықты жүктілік ҚРТ-мен байланысты жағымсыз нәтиже ретінде қарастырылады, бұл ана мен перинаталдық өлім мен аурушаңдықтың жоғары көрсеткіштеріне әкеледі. Көпұрықты жүктіліктің пайда болу қаупін азайту үшін көшіріп салатын эмбриондардың санын азайту керек. Бластицисталарды салғаннан кейін тірі туудың жоғары жиілігін ескере отырып, бедеулікті емдейтін көптеген клиникалар бір эмбрионды (SET – single embryo transfer) салуды жөн көріп, екі эмбрионды (DET – double embryo transfer) салуды қолданудан бас тартады.

Зерттеудің мақсаты – жақсы сападағы бластоцистамен бірге сапасы төмен бластоцисталар мен дамуда артта қалған эмбриондарды салған кезде жүктілік нәтижелеріне әсерін анықтау.

Материалдар мен әдістер: Осы зерттеуде 2015 жылғы қаңтардан 2020 жылғы желтоқсанға дейін ЭКО-ИКСИ бағдарламасынан өткен 34 жасқа дейінгі пациенттердің деректері талданды. Дамудың бесінші күніндегі «жаңа» салынған эмбриондардың нәтижелері салыстырылды: 1 сапасы жақсы бластоциста (SET-БХК), 1 сапасы жақсы бластоциста + 1 сапасы төмен бластоциста (БХК+БНК), 1 сапасы жақсы бластоциста + 1 ерте бластоциста немесе морула (БХК+РБМ), 2 сапасы жақсы бластоциста (DET-БХК) – бақылау.

Нәтижелері: SET-БХК тобын БХК+БНК, БХК+РБМ топтарымен салыстырған кезде клиникалық, прогрессивті жүктілік және тірі туылу жиілігінде айқын айырмашылық табылмады. Көп ұрықтылық жиілігі (жүктіліктің 6-шы аптасында 2 не одан көп ұрық) БХК+БНК, БХК+РБМ топтарымен салыстырғанда SET-БХК тобында шынымен төмен болды.

Қорытынды: Сапасы төмен қосымша эмбрион (сапасы төмен бластоциста, ерте бластоциста немесе дамудың бесінші күндік моруласы) клиникалық жүктілік пен тірі туылу жиілігін арттыруға мүмкіндік бермейді, алайда көпұрықты жүктіліктің жиілігін едәуір арттырады.

Түйінді сөздер: Жалғыз эмбриондарды тасымалдау (SET), қос эмбриондарды тасымалдау (DET), бластоцист, көмекші репродуктивті технология (КРТ).

Введение: Непрерывное совершенствование культуральных сред и технического оснащения лабораторий вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) позволило применять продленное культивирование эмбрионов до пятого, шестого дня развития до стадии экспандированной бластоцисты. Во многих опубликованных исследованиях было продемонстрировано, что частота живорождения выше при переносе бластоцист, чем при переносе дробящихся эмбрионов третьего дня развития [1, 2]. Продленное культивирование эмбрионов до стадии бластоцисты, позволяет улучшить селекцию эмбрионов, повысить эффективность программы ВРТ и уменьшить количество эмбрионов на перенос [3].

Выбор эмбриона на перенос – это один из важнейших этапов, в программе ВРТ. Качество и количество, выбранных эмбрионов на перенос, определяют исход программы. В связи с более высокой частотой наступления клинической беременности и живорождения после переноса бластоцисты, стратегия переноса одного эмбриона (single embryo transfer, SET) приобретает популярность в клиниках ВРТ [4].

Несмотря на то, что перенос двух эмбрионов (double embryos transfer, DET) демонстрирует более высокие показатели наступления клинической беременности и живорождения по сравнению с SET, частота многоплодных беременностей значительно выше при DET [5]. В настоящее время многоплодная беременность рассматривается как осложнение, связанное с ВРТ, что приводит к высоким показателям материнской и перинатальной смертности и заболеваемости [6, 7].

В клинической практике иногда выполняются переносы двух бластоцист, где одна бластоциста хорошего качества, а другая низкого. Предполагается, что при данном подходе, можно увеличить частоту живорождения, при этом частота многоплодия останется на низком уровне, как при проведении SET.

С другой стороны, в нескольких исследованиях было показано, что бластоцисты низкого качества имеют высокий уровень анеуплоидии и низкую частоту имплантации [8]. Есть предположения, что эндометрий может отличить сигналы от компетентного эмбриона и аномального [9, 10]. Бластоциста низкого качества может индуцировать определенные сигналы в эндометрии, что может привести к низкой имплантации или отторжению бластоцисты эндометрием. В свою очередь, это может повлиять на имплантацию бластоцисты хорошего качества, если она будет перенесена с бластоцистой низкого качества.

С аналогичной целью выполняются переносы одной бластоцисты хорошего качества и ранней бластоцисты или морулы пятого дня развития [3]. Данный подход применяется в «свежих» циклах, когда на пятый день развития в одной когорте эмбрионов пациента можно наблюдать разные стадии развития эмбрионов от морулы до бластоцисты. Известно, что в одних и тех же условиях культивирования эмбрионы развиваются с разной скоростью и могут достичь стадии экспандированной бластоцисты на шестой и даже седьмой день развития. Перенос медленно растущих эмбрионов приводит к более низким показателям имплантации, клинической беременности и живорождения по сравнению с экспандированными бластоцистами пятого дня развития [11, 12]. Эти результаты можно объяснить асинхронностью стадии развития эмбриона и эндометрия. Однако эффективность переносов бластоцисты хорошего качества и медленно развивающегося эмбриона неясна.

Цель исследования – установление влияния бластоцист низкого качества и отстающих эмбрионов при переносе с бластоцистой хорошего качества на исходы беременности.

Материалы и методы:

Дизайн исследования и пациенты: Данная работа описывает ретроспективное когортное исследование, в ко-



тором анализировали следующие параметры: возраст пациенток, количество полученных ооцитов на трансвагинальной пункции фолликулов (ТВПФ), частота дробления. Чтобы исключить возможное влияние возраста женщины на эффективность программ ВРТ, в исследование были включены пациентки до 34 лет, прошедшие программу ЭКО-ИКСИ с января 2015 по декабрь 2020 года, с переносом эмбрионов в свежем цикле на 5 день развития.

Критерии исключения: программы с использованием донорских ооцитов и донорской спермы; циклы с сурrogатным материнством; программы с переносом эм-

брионов после преимплантационного генетического тестирования на анеуплоидию; программы с отсроченным переносом эмбрионов; программы с использованием витрифицированных ооцитов; пациенты с тяжелым мужским фактором бесплодия: олигоастенотератозооспермией, криптозооспермией, обструктивной и необструктивной азооспермией.

Выбранные циклы ВРТ были распределены на четыре группы в зависимости от количества и качества перенесенных эмбрионов (таблица 1). Выбранные циклы ВРТ были распределены на четыре группы в зависимости от количества и качества перенесенных эмбрионов (таблица 1).

Таблица 1 – Описание групп исследования

Параметры	Группы				Значение P
	SET-БХК	DET-БХК	БХК+РБМ	БХК+БНК	
Параметры переноса	Перенос одной бластоцисты хорошего качества	Перенос бластоцисты хорошего и низкого качества	Перенос бластоцисты хорошего качества + ранней бластоцисты или морулы	Перенос двух бластоцист хорошего качества	–
Число циклов	707	248	326	72	–
Возраст женщины	29,9 ± 2,9*	30,2 ± 3,0	30,5 ± 2,7	30,3 ± 3,0	0,054
Возраст мужчины	33,0 ± 4,5	33,1 ± 4,4	33,6 ± 4,7	33,3 ± 3,9	0,199
Количество полученных ооцитов на ТВПФ	11,6 ± 5,3**	9,7 ± 4,1	9,4 ± 4,3	9,2 ± 3,8	< 0,001
Количество дробящихся эмбрионов	7,9 ± 4,0a	6,9 ± 3,0	6,3 ± 3,0	6,25 ± 2,7	< 0,001

Примечания: * Данные в таблице 1 указаны в формате среднее значение ± среднее отклонение; ** SET-БХК отличалась от других групп по данному показателю, P < 0,001.

Table 1 – Description and distribution of selected groups

Parameters	Groups				P – value
	SET-GQB	DET-GQB	GQB + EBM	GQB+BQB	
Transfer options	Transfer of one good quality blastocyst	Transfer of excellent and poor-quality blastocyst	Transfer of good quality blastocyst + early blastocyst or morula	Transfer of two good-quality blastocysts	–
Number of cycles	707	248	326	72	–
Age of woman	29.9 ± 2.9*	30.2 ± 3.0	30.5 ± 2.7	30.3 ± 3.0	0.054
Age of man	33.0 ± 4.5	33.1 ± 4.4	33.6 ± 4.7	33.3 ± 3.9	0.199
Number of oocytes obtained by TVFP	11.6 ± 5.3**	9.7 ± 4.1	9.4 ± 4.3	9.2 ± 3.8	< 0.001
Number of dividing embryos	7.9 ± 4.0a	6.9 ± 3.0	6.3 ± 3.0	6.25 ± 2.7	< 0.001

Notes: * Data in Table 1 are presented in the format mean value ± standard deviation; ** SET-BHC differed from other groups in this indicator, P < 0.001.

Ограничения исследования: В представленном исследовании детальную разбивку по группам по методу оплодотворения не проводили, так как количество пациентов в группах сильно разнилось, поэтому в группах с небольшим количеством участников разделение на подгруппы (ЭКО/ИКСИ/50:50) количество участников было бы слишком низким для достоверной оценки эффективности. На начальном этапе исследования была проанализирована эффективность методов оплодотворения, чтобы

понимать, будет ли распределение методов оплодотворения влиять на результат. В выбранных группах ЧКБ (ЭКО) составило 51,8%, частота живорождения (ЭКО) – 40,8%, ЧКБ (ИКСИ) – 48,3%, частота живорождения (ИКСИ) – 39,6%, ЧКБ (50/50) – 49,1%, частота живорождения (50/50) – 40,1%. Также достоверную эффективность оплодотворения 50/50 посчитать не представляется возможным, так как нет данных, какой именно переносился эмбрион – после ИКСИ или после ЭКО.

Показатели эффективности программ ВРТ: Для оценки эффективности программы ВРТ анализировали следующие показатели: частота наступления клинической беременности, частота прогрессирующей беременности (после 12 недель беременности), частота ранних потерь беременности (до 12 недель беременности), частота живорождения, частота имплантации и частота многоплодных беременностей. Многоплодную беременность определяли как количество пациенток с двумя и более плодами при ультразвуковом (УЗ) скрининге на 6 неделе беременности.

Статистический анализ: Статистический анализ данных проводили с помощью программы STATISTICA v.10.0 для Windows. Нормальность выборки оценивали при помощи теста Шапиро-Уилка. Оценку достоверной разницы между двумя параметрическими выборками проводили с помощью одностороннего дисперсионного анализа с использованием апостериорного критерия наименьшей значимой разницы. Для оценки достоверности между двумя непараметрическими выборками использовали тест χ^2 Пирсона. При значении P ниже 0,05 разница между сравниваемыми данными считалась достоверной.

Оплодотворение и культивирование эмбрионов: Всем женщинам проводили контролируемую гормональную стимуляцию яичников, рост фолликулов отслеживали с помощью трансвагинального УЗ исследования. Применяли протоколы с агонистами гонадотропин-рилизинг гормона и препараты, содержащие фолликулостимулирующий гормон и лютеинизирующий гормон – фоллитропины и менотропины. Дозировку назначали исходя из возраста, количества антральных фолликулов, антимюллера гормона (АМГ) и индекса массы тела пациентки. ТВПФ проводили через 36 ± 1 час после инъекции рекомбинантного хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) под трансвагинальным УЗ контролем. В зависимости от анамнеза пациентов оплодотворение проводили

методами ЭКО, ИКСИ или сплит – ЭКО/ИКСИ – через 3 ± 1 час после сбора ооцит-кумулюсных комплексов или через 39 ± 1 час после инъекции ХГЧ. Оплодотворение оценивали через 16-18 часов после инсеминации/инъекции, зиготы, имевшие 2 пронуклеуса и 2 полярных тельца, культивировали до пятых, шестых суток в группах, в культуральной среде SAGE™ (ORIGIO, Дания) в мини-инкубаторах PLANER (Великобритания) при 37° . С, 6,0% CO₂, 5% O₂ и 89% N₂. Перенос бластоцисты в полость матки осуществляли в среде SAGE™ (Origio, Дания) под УЗ контролем.

Морфологическая оценка бластоцист и перенос эмбрионов

Морфологическую оценку качества бластоцисты проводили на пятый день развития согласно классификации Гарднера [13]. Данная классификация, предложенная Дэвидом Гарднером ещё в 1999 году, не теряет своей актуальности и сегодня, большинство клиник ВРТ по всему миру используют её в рутинной практике для оценки бластоцист. Классификация Гарднера учитывает степень экспансии, качество внутриклеточной массы (ВКМ) и трофэктодермы. Бластоцисты с оценкой AA, AB, BA, BB и степенью экспансии ± 3 классифицировались как бластоцисты хорошего качества (рисунок 1), тогда как бластоцисты с оценкой BC, CB, CC и степенью экспансии ± 3 классифицировались как бластоцисты низкого качества (рисунок 2). Бластоцисты со степенью экспансии 1 были классифицированы как ранние бластоцисты (рисунок 3).

Решение о количестве и качестве эмбрионов на перенос принимали в день планируемого переноса. Учитывая критерии отбора пациентов в исследуемых группах, можно сказать, что это – пациенты с хорошим прогнозом [14, 15]. Предполагалось, что дополнительный эмбрион позволит увеличить шансы на наступление беременности.

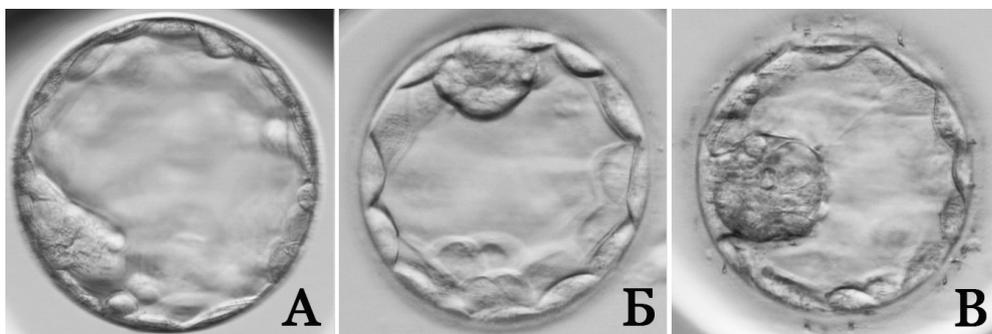


Рисунок 1 – Экспандированные бластоцисты хорошего качества, А-В (фото лаборатории ВРТ, ИРМ, Алматы, Казахстан)

Figure 1 – Expanded blastocysts of good quality, A-B (photo of the ART laboratory, IRM, Almaty, Kazakhstan)

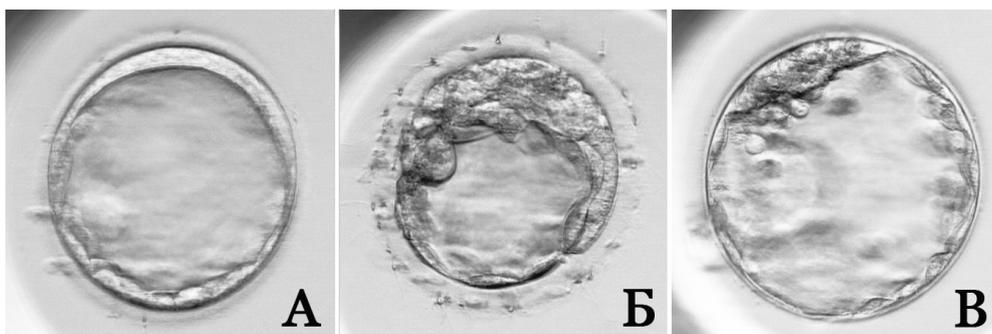


Рисунок 2 – Бластоцисты низкого качества, А-В (фото лаборатории ВРТ, ИРМ, Алматы, Казахстан)

Figure 2 – Low-quality blastocysts, A-B (photo of the ART laboratory, IRM, Almaty, Kazakhstan)

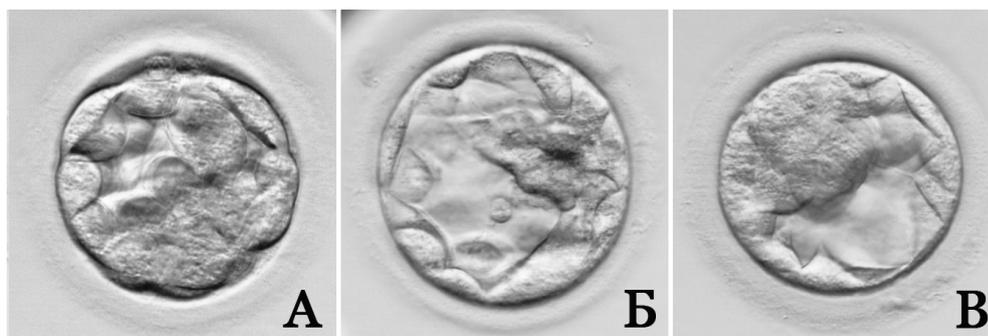


Рисунок 3 – Морулы и ранние бластоцисты, А-В (фото лаборатории ВРТ, ИРМ, Алматы, Казахстан)
 Figure 3 – Morulas and early blastocysts, A-B (photo by the ART laboratory, IRM, Almaty, Kazakhstan)

Результаты: На первом этапе исследования было проведено сравнение клинических характеристик и эмбриологических показателей между четырьмя группами. Исследуемые группы были сопоставлены по среднему возрасту женщин и мужчин, количеству полученных ооцитов на ТВПФ, количеству дробящихся эмбрионов на третьи сутки. В группе SET-БХК средний возраст женщин был ниже, чем в других группах. Однако учитывая, что пациентки во всех группах были младше 34 лет, они все относились к пациентам с хорошим прогнозом, которым можно рекомендовать перенос 1 эмбриона [14, 15].

В группе SET-БХК среднее количество полученных ооцитов на ТВПФ и дробящихся эмбрионов было выше в сравнении с другими группами. Это можно объяснить тем, что при получении большего числа ооцитов на ТВПФ увеличивается риск синдрома гиперстимуляции яичников, поэтому было принято решение о переносе только 1 эмбриона. Между остальными показателями статистически значимой разницы не обнаружено (таблица 1).

На втором этапе исследование проводилось сравнение эффективности программ ВРТ четырех групп. Согласно данным представленным в таблице 2, достоверной раз-

ницы в частоте наступления клинической, прогрессирующей беременности и живорождения при сравнении группы SET-БХК с группами БХК+БНК, БХК+РБМ не обнаружено. Частота имплантации была достоверно выше в группе SET-БХК в сравнении с группами БХК+БНК, БХК+РБМ. Частота ранних потерь беременности была на одном уровне во всех трех группах: SET-БХК, БХК+БНК, БХК+РБМ, статистически достоверной разницы в значениях не обнаружено. Частота многоплодных беременностей (2 и более плодов на 6 неделях беременности) была достоверно ниже в группе SET-БХК в сравнении с группами БХК+БНК, БХК+РБМ.

При сравнении контрольной группы DET-БХК с группой SET-БХК, частота наступления клинической, прогрессирующей беременности и частота живорождения были достоверно выше в группе DET-БХК. Частота имплантации и ранних потерь беременности была на одном уровне в двух группах DET-БХК и SET-БХК. В группах БХК+РБМ и БХК+БНК частота имплантации была достоверно ниже, чем в группе SET-БХК. Частота многоплодия была достоверно выше в группе DET-БХК в сравнении с группой SET-БХК.

Таблица 2 – Эффективность программ ВРТ в зависимости от количества и качества эмбрионов на перенос

Параметры	SET-БХК	DET-БХК	Р – значение	БХК+РБМ	Р – значение	БХК+БНК	Р – значение
Число циклов	707	248		326		72	
Частота наступления клинической беременности, %	46,9% 332/707	66,1% 164/248	< 0,001	52,1% 170/326	0,121	50,0% 36/72	0,622
Частота прогрессирующей беременности, %	41,1% 291/707	58,4% 145/248	< 0,001	42,6% 139/326	0,654	43,0% 31/72	0,755
Частота живорождения, %	40,4% 286/707	56,8% 141/248	< 0,001	40,5% 132/326	0,990	41,6% 30/72	0,841
Частота имплантации, %	47,3% 335/707	44,5% 221/496	0,333	30,6% 200/652	< 0,001	29,8% 43/144	< 0,001
Частота ранних потерь беременности, %	12,2% 41/335	9,0% 20/221	0,239	16,0% 32/200	0,220	11,6% 5/43	0,908
Частота многоплодных беременностей, %	0,9% 3/332	32,3% 53/164	< 0,001	14,7% 25/170	< 0,001	19,4% 7/36	< 0,001

Table 2 – Effectiveness of ART programs depending on the number and quality of embryos for transfer

Parameters	SET-GQB	DET- GQB	P – value	BGQ+EBM	P – value	GQB+BQB	P – value
Number of cycles	707	248		326		72	
Clinical pregnancy rate, %	46.9% 332/707	66.1% 164/248	< 0.001	52.1% 170/326	0.121	50.0% 36/72	0.622
Progressive pregnancy rate, %	41.1% 291/707	58.4% 145/248	< 0.001	42.6% 139/326	0.654	43.0% 31/72	0.755
Live birth rate, %	40.4% 286/707	56.8% 141/248	< 0.001	40.5% 132/326	0.990	41.6% 30/72	0.841
Implantation rate, %	47.3% 335/707	44.5% 221/496	0.333	30.6% 200/652	< 0.001	29.8% 43/144	< 0.001
Early pregnancy loss rate, %	12.2% 41/335	9.0% 20/221	0.239	16.0% 32/200	0.220	11.6% 5/43	0.908
Multiple pregnancy rate, %	0.9% 3/332	32.3% 53/164	< 0.001	14.7% 25/170	< 0.001	19.4% 7/36	< 0.001

Обсуждение: На сегодняшний день успешным завершением программы ВРТ считается рождение одного здорового ребенка. Единственный способ этого достичь – это SET. Данное исследование подтверждает, что SET может обеспечить высокую частоту наступления клинической беременности и живорождения у пациенток в возрасте до 34 лет.

Очевидно, что при DET-БХК наблюдается более высокая частота наступления клинической беременности и живорождения чем при SET-БХК. Как и ожидалось, частота многоплодных беременностей была значительно выше в группе DET-БХК. Аналогичные результаты были получены в исследованиях О.М. Abuzeid и др. [16], E. Theodorou и др. [17], а также в мета-анализе Z. Pandian и др. [18].

В нашем исследовании достоверной разницы в частоте наступления клинической беременности и живорождения между группами SET-БХК и БХК+БНК не обнаружено: 40,4% и 41,6%. Однако частота многоплодных беременностей была достоверно выше в группах БХК+БНК, чем в SET-БХК: 19,4% и 0,9%, соответственно. В аналогичном исследовании M.J. Hill и др., напротив, отмечается увеличение частоты живорождения при переносе blastocyst смешанного качества. Так, в группе до 38 лет частота живорождения при переносе blastocyst смешанного качества увеличилась на 7%, а частота многоплодия увеличилась на 18% [19].

В исследовании E. Theodorou и др. также отмечается небольшое увеличение частоты живорождения при переносе двух blastocyst смешанного качества, в сравнении с переносом одной blastocyst хорошего качества: 47% и 40%, соответственно. Однако частота многоплодных беременностей была значительно выше в группе, где переносили две blastocyst смешанного качества в сравнении с группой, где переносили одну blastocyst хорошего качества: 28,7% и 1,7%, соответственно [17].

Также есть исследования, где частота живорождения при переносе blastocyst смешанного качества снижается. Например, в исследовании A. Richardson и др. дополнительная blastocyst низкого качества на перенос снижала частоту живорождения, в сравнении с переносом одной blastocyst хорошего качества с 26,7% до 17,7% [20]. Аналогичные данные были представлены в исследовании S.J.A. Dobson и др.: частота живорождения снизилась с 33,7% до 26,6%, когда вместе с blastocyst хорошего качества переносили blastocyst низкого качества [21]. Здесь также следует обратить внимание, что представленная частота живорождения в данных исследованиях значительно ниже, чем в нашем исследовании: 40,4%, 40,5% и 41,6%, соответственно. Это можно объяснить, в том числе, различиями в клинических и лабораторных протоколах.

Также не было обнаружено достоверной разницы в частоте живорождения, когда в качестве дополнительного эмбриона на перенос использовали раннюю blastocyst или морулу. В нашем исследовании частота живорождения составила 40,4% в группе SET-БХК и 40,5% в группе БХК-РБМ. При этом частота многоплодных беременностей была достоверно выше в группе БХК-РБМ, чем в SET-БХК: 14,7% и 0,9% ($p < 0,001$), соответственно.

Снижение частоты имплантации в группах БХК-РБМ и БХК-БНК в сравнении с группой SET-БХК объясняется тем, что к blastocyste хорошего качества был добавлен неперспективный эмбрион. Blastocysty низкого качества и эмбрионы, отстающие в развитии (ранние blastocysty и морулы пятого дня развития), демонстрируют низкую частоту имплантации, клинической беременности и живорождения при самостоятельном переносе [8, 11, 12].

В исследовании M.J. Hill и др. отмечается, что перенос blastocysty хорошего качества вместе с ранней blastocystой увеличивал частоту живорождения с 49% до 57%, что также сопровождалось увеличением частоты многоплодия с 1% до 22%. Когда дополнительным эмбрионом на перенос была морула, увеличения частоты живорождения не наблюдалось (49% против 50%), однако частота многоплодия увеличилась с 1% до 12% [19].

Подобные противоречивые результаты можно объяснить субъективностью морфологической оценки качества blastocyst, а также разницей в классификации blastocyst хорошего и низкого качества между исследователями. Однако, во всех исследованиях отмечалось значительное увеличение частоты многоплодных беременностей при переносе двух эмбрионов.

Заключение: Дополнительный эмбрион низкого качества (blastocysta низкого качества, ранняя blastocysta или морула пятого дня развития) на перенос не позволяет повысить частоту наступления клинической беременности и живорождения, однако значительно увеличивает частоту многоплодных беременностей. Таким образом, при наличии у пациента в день переноса blastocyst хорошего качества, рекомендуется перенести одну, а остальные криоконсервировать. Ранние blastocysty и морулы, рекомендуется культивировать до шестого или седьмого дня развития, с последующей криоконсервацией в зависимости от качества эмбриона.

Получено/Received/Жіберілдi: 10.07.2024

Одобрено/Approved/Маққұлданган: 20.09.2024

Опубликовано на сайте/Published online/Сайтта жарияланган: 01.10.2024



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Maheshwari A, Hamilton M, Bhattacharya S. Should we be promoting embryo transfer at blastocyst stage? *Reprod Biomed Online*. 2016;32(2):142-146.
<https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2015.09.016>
2. Glujovsky D, Quinteiro R, Alvarez Sedo C, Ciapponi A, Cornelisse S, Blake D. Cleavage-stage versus blastocyst-stage embryo transfer in assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;19(5):CD002118.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD002118.pub6>
3. Полумискова А.О., Тевкин С.И., Шишиморова М.С., Джусубалиева Т.М. Переносы медленно растущих эмбрионов: «свежие» морулы/ранние бластоцисты 5-го дня или размороженные бластоцисты 6-го дня развития? Пробл Репрод. 2022;5(28):46-54. Polumiskova AO, Tevkin SI, Shishimorova MS, Dzhusubalieva TM. Transfers of slow-growing embryos: “fresh” day 5 morulas/early blastocysts or frozen-thawed day 6 blastocysts? *Probl Reprod*. 2022;5(28):46–54. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/repro20222805146>
4. Локшин В, Сулейменова М, Карибаева Ш, Байкошкарова С, Ибрагимов А, Ажетова Ж, Джусубалиев Н, Яхьярова М, Мухамедьяров Д, Ахметова А, Ковалева Н, Нигматова Н, Чалова Л, Арипова Р, Имтосими Д, Лапина Е, Отарбаев М, Басарова Г, Бегайдарова А. Вспомогательные репродуктивные технологии в Казахстане (данные Национального регистра ВРТ за 2020 г.). *Репрод мед (Центр Азия)*. 2024;1:8-16. Lokshin V, Suleimenova M, Karibaeva SH, Baikoshkarova C, Ibragimov A, Azhetova ZH, Dzhusubaliyev N, Yakhyarova M, Mukhamedyarov D, Akhmetova A, Kovaleva N, Nigmatova N, Chalova LI, Aripova R, Imtosimi D, Lapina E, Otarbaev M, Basarova G, Begaidarova A. Assisted Reproductive Technologies in Kazakhstan (2020 National ART Registry data). *Reprod Med (Central Asia)*. 2024;1:8-16. (In Russ.).
<https://doi.org/10.37800/RM.1.2024.8-16>
5. Kamath MS, Mascarenhas M, Kirubakaran R, Bhattacharya S. Number of embryos for transfer following in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;8:CD003416.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD003416.pub5>
6. Prados N, Quiroga R, Caligara C. Elective single versus double embryo transfer: live birth outcome and patient acceptance in a prospective randomized trial. *Reprod Fertil Dev*. 2015;27:794-800.
<https://doi.org/10.1071/RD13412>
7. Sullivan EA, Wang YA, Hayward I, Chambers GM, Illingworth P, McBain J, et al. Single embryo transfer reduces the risk of perinatal mortality, a population study. *Hum Reprod*. 2012;27(12):3609-3615.
<https://doi.org/10.1093/humrep/des315>
8. Capalbo A, Rienzi L, Cimadomo D, Maggiulli R, Elliott T, Wright G, et al. Correlation between standard blastocyst morphology, euploidy and implantation: an observational study in two centers involving 956 screened blastocysts. *Hum Reprod*. 2014;29:1173-1181.
<https://doi.org/10.1093/humrep/deu033>
9. Brosens JJ, Salker MS, Teklenburg G, Nautiyal J, Salter S, Lucas ES, Steel JH, Christian M, Chan YW, Boomsma CM, Moore JD, Hartshorne GM, Sućurović S, Mulac-Jericevic B, Heijnen CJ, Quenby S, Koerkamp MJ, Holstege FC, Shmygol A, Macklon NS. Uterine selection of human embryos at implantation. *Sci Rep*. 2014;4:3894.
<https://doi.org/10.1038/srep03894>
10. Macklon NS, Brosens JJ. The human endometrium as a sensor of embryo quality. *Biol Reprod*. 2014;91(4):98.
<https://doi.org/10.1095/biolreprod.114.122846>
11. Tannus S, Cohen Y, Henderson S, Al Ma'mari N, Shavit T, Son WY, Dahan MH. Fresh transfer of day 5 slow-growing embryos versus deferred transfer of vitrified, fully expanded day 6 blastocysts: which is the optimal approach? *Hum Reprod*. 2019;34(1):44-51.
<https://doi.org/10.1093/humrep/dey351>
12. Polumiskova A, Shishimorova M, Tevkin S, Jussubaliyeva T. The best of the worst: analyze of outcome in artificial reproductive technologies (ART) fresh cycles with transfers of slow-growing embryos and expanded poor-quality blastocysts. *Hum Reprod*. 2022;37(1):133.
<https://doi.org/10.1093/humrep/deac107.128>
13. Gardner DK, Schoolcraft WB. Culture and transfer of human blastocysts. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 1999;11(3):307-311.
<https://doi.org/10.1097/00001703-199906000-00013>
14. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine and the Practice Committee of the Society for Assisted Reproductive Technologies. Guidance on the limits to the number of embryos to transfer: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2021;116:651-654.
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.06.050>
15. ESHRE Guideline Group on the Number of Embryos to Transfer; Alteri A, Arroyo G, Baccino G, Craciunas L, De Geyter C, Ebner T, Koleva M, Kordic K, Mcheik S, Mertes H, Pavicic Baldani D, Rodriguez-Wallberg KA, Rugescu I, Santos-Ribeiro S, Tilleman K, Woodward B, Vermeulen N, Veleva Z. ESHRE guideline: number of embryos to transfer during IVF/ICSI. *Hum Reprod*. 2024;39(4):647-657.
<https://doi.org/10.1093/humrep/deae010>
16. Abuzeid OM, Deanna J, Abdelaziz A, Joseph SK, Abuzeid YM, Salem WH, et al. The impact of single versus double blastocyst transfer on pregnancy outcomes: a prospective, randomized control trial. *Facts Views Vis Obgyn*. 2017;9(4):195-206.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC6143087/>
17. Theodorou E, Jones BP, Cawood S, Heath C, Serhal P, Ben-Nagi J. Adding a low-quality blastocyst to a high-quality blastocyst for a double embryo transfer does not decrease pregnancy and live birth rate. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2021;100:1124-1131.
<https://doi.org/10.1111/aogs.14088>
18. Pandian Z, Marjoribanks J, Ozturk O, Serour G, Bhattacharya S. Number of embryos for transfer following in vitro fertilization or intra-cytoplasmic sperm injection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;7:CD003416.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD003416.pub4>
19. Hill MJ, Eubanks AE, Csokmay JM, Christy AY, Samad Jahandideh S, DeCherney AH, et al. Is transferring a lower-quality embryo with a good-quality blastocyst detrimental to the likelihood of live birth? *Fertil Steril*. 2020;114:338-345.
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.03.027>



20. Richardson A, Moss B, Humphrey E, Davey T, Zujovic L, Hopkisson J, Raine-Fenning N. In women undergoing IVF/ICSI, does the addition of a poor-quality embryo have a detrimental effect on the outcome during double embryo transfer? *BJOG*. 2016;123(S2):69. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.14095>
21. Dobson SJA, Lao MT, Michael E, Varghese AC, Jayaprakasan K. Effect of transfer of a poor-quality embryo along with a top-quality embryo on the outcome during fresh and frozen in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril*. 2018;110:655-660. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.05.010>

Информация об авторах

Полумискова А.О. (корреспондирующий автор) – бакалавр клеточной биологии и физиологии, старший эмбриолог, Институт репродуктивной медицины, Алматы, Республика Казахстан, тел. 87071955991, e-mail: a.polumiskova@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2782-9236>

Джусубалиев Н.М. – врач клинический эмбриолог, заведующий лабораторией ВРТ, Институт репродуктивной медицины, Алматы, Республика Казахстан, тел. 87071081001, e-mail: runjik@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0819-3962>

Вклад авторов

Разработка концепции, Валидация результатов, Написание рукописи – рецензирование и редактирование – Полумискова А.О., Джусубалиев Н.М.

Разработка методологии, Проведение исследования, Написание черновика рукописи – Полумискова А.О.

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность исследования: Авторы несут полную ответственность за содержание данной статьи.

Information about the authors

A.O. Polumiskova (corresponding author) – Bachelor of Cell Biology and Physiology, Senior Embryologist, Institute of Reproductive Medicine, Almaty, Republic of Kazakhstan, tel. +77071955991, e-mail: a.polumiskova@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2782-9236>

N.M. Dzhusubaliev – Clinical Embryologist, Head of the ART Laboratory, Institute of Reproductive Medicine, Almaty, Republic of Kazakhstan, tel. +77071081001, e-mail: runjik@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0819-3962>

Authors Contribution:

Conceptualization, Validation, Writing – Review & Editing – A.O. Polumiskova, N.M. Dzhusubaliev

Methodology, Investigation, Writing – Original Draft Preparation – A.O. Polumiskova

Funding: The authors declare no funding for the study.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Transparency of the study: All authors bear full responsibility for the content of this article.



УДК: 618.5-06 – 618.5-089.888.61

<https://doi.org/10.37800/RM.3.2024.73-81>

Абдоминальные роды после ЭКО: обоснованность и риски

С.Б. Байкошкарлова¹, М.К. Отарбаев¹, А.А. Сейтак¹, Г.Н. Бильтаева¹,
А.К. Ахметова¹, А.Ю. Диброва¹

¹Клиника «Экомед», Алматы, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Беременность после экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) часто рассматривается как повышенный риск, что может приводить к выбору кесарева сечения (КС) даже без строгих показаний. Вопрос выбора метода родоразрешения для таких женщин становится особенно важным из-за роста числа ЭКО беременностей во всем мире.

Цель исследования – изучение причин абдоминальных родов после ЭКО и оценка обоснованности таких решений с точки зрения медицинской необходимости.

Материалы и методы: Нами проведено ретроспективное изучение карт 1592 женщин прошедших ЭКО по программе предусмотренного фондом медицинского страхования Республики Казахстана, отмечая количество случаев наступления клинической беременности, исхода беременности, а именно родоразрешенных беременных с доношенным ребенком путем операции КС в различных уровнях организациях, согласно принципов межуровневой акушерско-гинекологической, перинатальной помощи в Республике Казахстан.

Эти программы ЭКО были проведены на базе клиники «Экомед» в г. Алматы в период с 2020 года по 2022 год. Нами был проведен сбор и анализ статистических данных о частоте КС и естественных родов среди женщин, беременных по ЭКО, включая сопоставление исходов для матери и ребенка по данным клиник «Экомед».

Результаты: В период с 2020 года по 2022 год частота наступления клинических беременностей после программ ЭКО, по данным клиники «Экомед» составила 46%, что показывает высокую эффективность этих программ. Однако удельный вес КС среди этих беременностей оставался на высоком уровне и показал тенденцию к увеличению, достигнув 69% в 2022 году по данным медицинской информационной системы «DAMUMED», что значительно превышает рекомендуемый диапазон по определению ВОЗ.

Заключение: Высокий уровень КС после ЭКО по результатам данного исследования требует пересмотра подходов к родоразрешению таких беременностей и разработки национальных рекомендаций, основанных на строгих медицинских показателях. Региональные различия в частоте КС указывают на потенциал для улучшения практик родоразрешения и снижения частоты необоснованных операций.

Ключевые слова: бесплодие, беременность, экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО), кесарево сечение (КС), абдоминальные роды.

Для цитирования: Байкошкарлова С., Сейтак А., Отарбаев М., Бильтаева Г., Ахметова А., Диброва А. Абдоминальные роды после ЭКО: обоснованность и риски. *Репродуктивная медицина (Центральная Азия)*. 2024;3:73-81.
<https://doi.org/10.37800/RM.3.2024.73-81>

Abdominal delivery after IVF: Justifications and risks

S.B. Baikoshkarova¹, M.K. Otarbayev¹, A.A. Seitak¹, G.N. Biltayeva¹,
A.K. Akhmetova¹, A.Y. Dibrova¹

¹Ecomed Clinic, Almaty, the Republic of Kazakhstan

ABSTRACT

Relevance: Pregnancy following in vitro fertilization (IVF) is often considered high-risk, leading to an increased preference for cesarean sections (C-sections), even without strict medical indications. With the global rise in IVF pregnancies, the choice of delivery method has become increasingly critical.

The study aimed to study the causes of abdominal deliveries after IVF and justify such decisions from the perspective of medical necessity.

Materials and Methods: A retrospective analysis was conducted on 1,592 women who underwent IVF through a program funded by the Health Insurance Fund of Kazakhstan. The study focused on clinical pregnancy outcomes, particularly the rate of C-sections among full-term pregnancies, across different healthcare organizations. The IVF procedures were performed at the Ecomed Clinic from 2020 to 2022, with data analysis including comparisons of cesarean and natural birth rates and maternal and child outcomes.

Results: The 46% clinical pregnancy rate after IVF, registered at the Ecomed clinic in 2020-2022, shows the program's effectiveness. However, the C-section rate was high and increased to 69% in 2022, significantly above the WHO-recommended range.

Conclusion: The high C-section rate following registered this study, highlights the need to reassess management strategies for such pregnancies. Developing national guidelines based on strict medical criteria and addressing regional variations could improve delivery practices and reduce unnecessary surgeries.

Keywords: infertility, pregnancy, in vitro fertilization (IVF), cesarean section (C-section), abdominal delivery.

How to cite: Baikoshkarova S, Seitak A, Otarbayev M, Biltayeva G, Akhmetova A, Dibrova A. Abdominal delivery after IVF: Justifications and risks. *Reproductive Medicine (Central Asia)*. 2024;3:73-81.

<https://doi.org/10.37800/RM.3.2024.73-81>

ЭКҰ-дан кейінгі абдоминальды босану: негіздемесі мен қауіпі

С.Б. Байқошқарова¹, М.Қ. Отарбаев¹, А.А. Сейтақ¹, Г.Н. Бильтаева¹,
А.Қ. Ахметова¹, А.Ю. Диброва¹

¹«Экомед» клиникасы, Алматы, Қазақстан Республикасы

АНДАТПА

Өзектілігі: Экстракорпоралды ұрықтандыру (ЭКҰ) арқылы қол жеткізілген жүктілік жиі жоғары қауіпті деп есептеледі, бұл қатаң көрсеткіштерсіз де кесар тілігін (КТ) таңдауға әкелуі мүмкін. Мұндай әйелдер үшін босану әдісін таңдау мәселесі әлем бойынша ЭКҰ арқылы жүктіліктер санының артуына байланысты ерекше маңызға ие болуда.

Зерттеудің мақсаты – ЭКҰ процедурасынан кейінгі абдоминалдық босанудың себептерін зерттеу және мұндай шешімдердің медициналық қажеттілік тұрғысынан негізділігін бағалау.

Материалдар мен әдістері: Қазақстан Республикасының Медициналық сақтандыру қорының бағдарламасы бойынша ЭКҰ процедурасынан өткен 1592 әйелдің медициналық карталарына ретроспективті зерттеу жүргізілді. Зерттеу клиникалық жүктілікке қол жеткізу санына, жүктіліктің нәтижелеріне, әсіресе, Қазақстан Республикасының аралық деңгейдегі акушерлік-гинекологиялық және перинаталдық көмек қағидаларына сәйкес әр түрлі деңгейдегі денсаулық сақтау ұйымдарында КТ арқылы босанған әйелдердің толық мерзімді жүктіліктеріне арналған. ЭКҰ бағдарламалары 2020-2022 жылдар аралығында «Экомед» клиникасында жүргізілді. КТ мен табиғи босану жиілігіне қатысты, ЭКҰ-дан кейінгі жүктіліктер арасындағы аналар мен балалардың жағдайы бойынша деректерді жинау және статистикалық талдау «Экомед» клиникасының деректері бойынша салыстыруды қамтылды.

Нәтижелері: 2020-2022 жылдар аралығында «Экомед» клиникасының деректеріне сәйкес ЭКҰ бағдарламасынан кейінгі клиникалық жүктілік деңгейі 46%-ды құрады, бұл бағдарламаның жоғары тиімділігін көрсетеді. Алайда, бұл жүктіліктер арасындағы КТ-нің үлесі жоғары деңгейде қалып отыр және 2022 жылы 69%-ға жеткенге дейін өсу тенденциясын көрсетті, бұл ДДСҰ ұсынған диапазоннан едәуір асып түседі.

Қорытынды: Осы зерттеудің нәтижесіндегі ЭКҰ-дан кейінгі КТ-нің жоғары деңгейі мұндай жүктіліктерді босандыру тәсілдерін қайта қарауды және қатаң медициналық көрсеткіштерге негізделген ұлттық нұсқауларды әзірлеуді қажет етеді. КТ-нің деңгейіндегі аймақтық айырмашылықтар босану тәжірибесін жетілдіру және қажетсіз операциялардың жиілігін азайту үшін әлеует бар екенін көрсетеді.

Түйінді сөздері: бедеулік, жүктілік, экстракорпоралды ұрықтандыру (ЭКҰ), кесар тілігі (КТ), абдоминальды босану.

Введение: В контексте беременности, достигнутой с помощью экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), часто возникает дискуссия о выборе метода родоразрешения между кесаревым сечением (КС) и естественными родами (ЕР). Статистически доля КС среди беременных по ЭКО значительно превышает общие показатели в популяции беременных, даже в случаях, когда нет строгих медицинских показаний для операции [1, 2]. Это связано с тем, что такие беременности часто рассматриваются как беременность с осложнениями и высокими рисками из-за предшествующих к этому различных факторов (в основном, в отношении развития таких акушерских осложнений, как преждевременные роды, гестационный сахарный диабет, гестационная артериальная гипертензия, преэклампсия, задержка роста плода, преждевременное излитие околоплодных вод и другие), что побуждает как медицинских специалистов, так и пациентов выбирать КС [3, 4]. Однако некоторые исследования показывают отсутствие влияния метода зачатия на течение беременности и её перинатальные исходы [5]. Важно отметить, что решение о проведении КС иногда принимается без медицинской необходимости, что подчеркивает актуальность рассмотрения подходов к родоразрешению у женщин, беременных по ЭКО, особенно в свете роста числа таких беременностей во всем мире [6, 7]. Следовательно, существует значительная потребность в пропаганде ЕР, поскольку они имеют ряд преимуществ как для матери, так и для ребенка.

Несмотря на то что КС может быть необходимым для спасения жизни матери и ребенка, его влияние на здоровье женщин и детей в будущем требует внимательного изучения. Среди осложнений, связанных с КС, отмечаются инфекции, усиление кровопотерь и повышенный риск акушерских осложнений в последующих беременностях, включая беременность в нише, аномалии прикрепления плаценты и разрыв матки [1, 2]. По недавним данным систематического обзора и мета-анализа, вероятность КС у женщин, беременных после ЭКО, выше в 1,90 раза по сравнению с женщинами, зачавшими естественным путем (95% CI 1,76, 2,06), причем плановые КС увеличиваются в 1,91 раза, а экстренные — в 1,38 раза [8].

Возраст, осложненный акушерско-гинекологический анамнез (такие как преэклампсия, гестационный диабет, и высокий риск преждевременных родов) и другие сопутствующие заболевания у женщин, беременных по ЭКО, также немаловажным является восприятие беременности, достигнутой благодаря ЭКО, как особенно ценной, влияющими на частоту КС, являясь причиной предпочтения КС перед ЕР. Тем не менее, одно исследование показало, что соматический и акушерский статус женщин с одноплодной беременностью после ЭКО практически не отличается от контрольной группы, а перинатальные исходы также не выявляют значительных различий, что подтверждает возможность более широкого применения ЕР [9]. Так же отмечается что, предыдущее КС уменьшает вероятность живорождения после ЭКО в сравнении с предыдущими ЕР, что подчеркивает важность тщатель-



ного рассмотрения показаний к операции [2]. И тут хотим обратить внимание на важный аспект планирования семьи после беременности, достигнутой с помощью ЭКО, особенно если родоразрешение проходило путем КС. Важно понимать, что после КС следующую беременность необходимо планировать с особым вниманием к здоровью матери и согласно рекомендациям врачей [10].

Более того, после КС матке необходимо 2-3 года для полного восстановления, чтобы снизить риски осложнений, таких как разрыв матки или проблемы с прикреплением плаценты. Особенно важно учитывать это при планировании следующей беременности у женщин старшего возраста, проходящих ЭКО. Поэтому нужно понимать, что ЕР способствуют более быстрому восстановлению после родов, снижению рисков хирургических осложнений и более короткой по времени госпитализации. Кроме того, они обеспечивают непосредственный контакт между матерью и новорожденным, что способствует установлению более тесной связи, активизации грудного вскармливания и адаптации новорожденного.

Кесарево сечение – это серьезная хирургическая операция, выполняемая под анестезией, при которой младенец извлекается через разрез в брюшной стенке и стенке матки [6], и, смотря на увеличение его применения в последние 30 лет, эксперты ВОЗ подчеркивают необходимость ограничения его использования до 10-15% от общего числа родов, чтобы минимизировать риски для здоровья матери и ребенка. В 2015 году ВОЗ представила первые рекомендации по снижению необоснованных КС, призывая сокращение ненужных КС из-за неклинических вмешательств [11]. Это указывает на то, что КС, хотя и необходимо в ряде случаев, может влиять на развитие ребенка, создавая дополнительные риски, такие как церебральная ишемия и метаболические нарушения [12-14]. Возникновение данной проблемы лежит на основе исключения естественного процесса родов, что нарушает заложенные природой механизмы адаптации к жизни вне утробы. В результате, постнатальная адаптация требует перестройки метаболических процессов новорожденного, и сбой в этом процессе могут сначала вызвать дисфункцию органов и систем, а затем привести к развитию различных заболеваний [14]. Так же выявлена взаимосвязь последствий родов доношенных с помощью КС с более высоким уровнем воспалений верхних и нижних дыхательных путей, аллергическими заболеваниями и неврастеническим синдромом у детей [12].

Кроме того, использование прогностических моделей, учитывающих такие факторы, как плодово-газовые диспропорции, сахарный диабет и другие осложнения, может помочь снизить частоту ненужных КС и повысить точность прогнозов [15]. Комплексный подход к родоразрешению, направленный на снижение перинатальных потерь и улучшение исходов для матери и ребенка, особенно актуален в условиях роста числа беременностей, достигнутых с помощью ЭКО [12, 14]. Часто ведение беременности, её продление, а также выбор сроков и методов родоразрешения у таких пациенток требуют участия, показания нескольких врачей специалистов: терапевта, эндокринолога, гематолога, кардиолога, нефролога, пульмонолога, и врачей других специальностей [16]. Если таковых показателей нет от врачей специалистов, то можно значительно уменьшить частоту КС у пациенток с одноплодной беременностью после ЭКО, отдав предпочтение ЕР, за счет пересмотра показаний к плановым КС, связанным с возрастом первородящей (> 30 лет), длительно-

стью бесплодия (> 5 лет) и многократным применением ЭКО для достижения беременности. При выборе метода родоразрешения у пациенток программы ЭКО плановые КС следует проводить только при наличии показаний, которые обязательны и для общей популяции беременных, включая тех, у кого зачатие произошло естественным путем [17].

Таким образом, существует особая необходимость переосмыслить подходы к родоразрешению у женщин, беременных по ЭКО, с целью снижения частоты ненужных КС и активного продвижения ЕР, где это возможно и безопасно для матери и ребенка. Цель настоящего исследования – изучить причины частого проведения КС у таких пациенток и оценить обоснованность этих решений с точки зрения медицинской необходимости и исходов для матери и ребенка. Это понимание важно для разработки рекомендаций и оптимизации подходов к ведению беременностей, достигнутых с помощью ЭКО.

Цель исследования – изучение причин абдоминальных родов после ЭКО, и оценка обоснованности таких решений с точки зрения медицинской необходимости.

Материалы и методы: Нами проведено ретроспективное исследование.

Критерии соответствия. Критерии включения: частота КС и ЕР среди женщин, беременных по ЭКО финансируемая по квотной программе, включая сопоставление причин родовспоможения путем КС, степени осложнений и других релевантных факторов по данным клиники «Экомед». Все пациенты соответствовали требованиям проведения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) процедур по квотной программе, так как имели заключение в бумажной форме от участкового врача-терапевта, что по состоянию здоровья пациент не имеет никаких противопоказаний и здоров по соматическим и эндокринным показателям и соответствует критериям отбора на квотную программу с использованием ВРТ согласно перечню указанного в приложении приказа Министерства Здравоохранения Республики Казахстан №272 от 2020 года. В дополнение была проведена оценка частоты КС согласно рекомендациям ВОЗ по методике Робсона за три года, с 2020 по 2022 год.

Критерии исключения: беременные по ЭКО на платной основе. Результаты 2023 года не представлен по причине того что все исходы беременности еще не завершены.

Условия проведения. Исследование включало 1592 женщин прошедших ЭКО в клинике «Экомед» по квотной программе предусмотренного фондом медицинского страхования Республики Казахстана, в том числе случай беременности, и историй родов беременных, родоразрешенных путем операции КС в организациях согласно принципов межуровневой акушерско-гинекологической, перинатальной помощи в Республике Казахстан.

Продолжительность исследования. Анализируемый период описанных программ ЭКО были проведены на базе клиники лечения бесплодия «Экомед» – с января 2020 по декабрь 2022 года.

Исходы исследования. Был проведен сбор данных и изучение динамики частоты родов по КС в сравнении с ЕР среди женщин по анализам статистических данных.

Результаты: В период с 2020 по 2022 год, в системе ОСМС клиникой «Экомед» было проведено 1592 программ ЭКО, в 734 случаях наступила клиническая беременность, частота наступления клинических беременностей составляет 46%, из них завершились родами 543 случая, что составило 74%, как показано на рисунке 1.

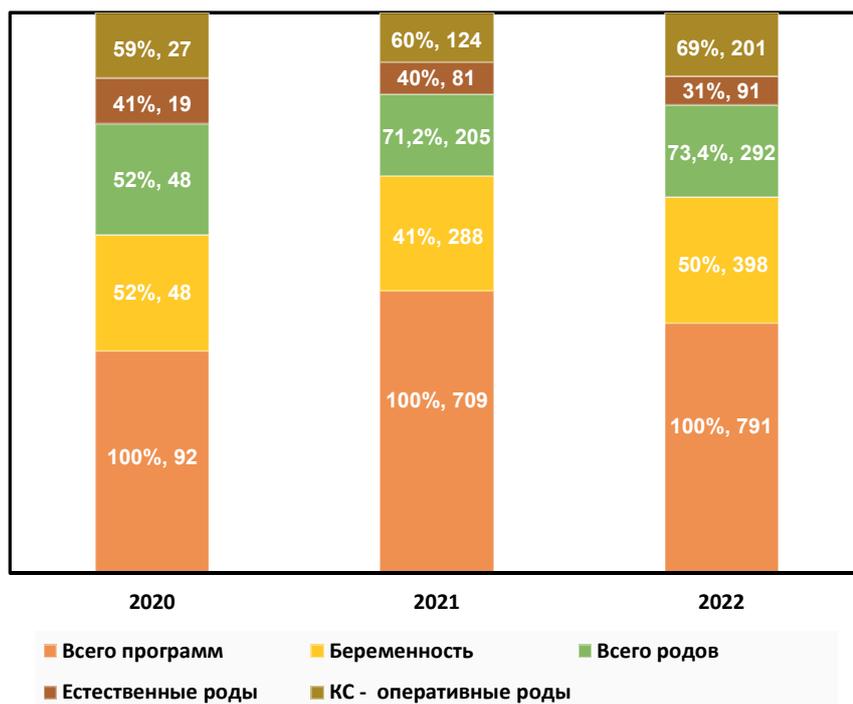


Рисунок 1 – Анализ количества и исходов квотных программ ЭКО за 2020-2022 гг. по данным клиники «Экомед» (Казахстан)
Figure 1 – Analysis of the number and outcomes of IVF quota programs for 2020-2022 according to the Ecomed clinic (Kazakhstan)

Частота наступления клинических беременностей в разные годы различалась (рисунок 1). Так, если в 2020 году этот показатель составил 52% и удельный вес родов – 95%, то в 2021 году – 41% и в 2022 году – 50%, а удельный вес родов от числа наступивших клинических беременностей – 71,2% и 73,4% (процент выкидышей – 28,8% и 26,6%, соответственно).

Согласно рисунку 2, из года в год увеличивается доля родов с применением метода КС. В частности, в 2020 году из 46 родов метод КС применялся в 27 случаях, что составило 59%, в 2021 году эта доля составила 60% и в 2022 году – 69%.

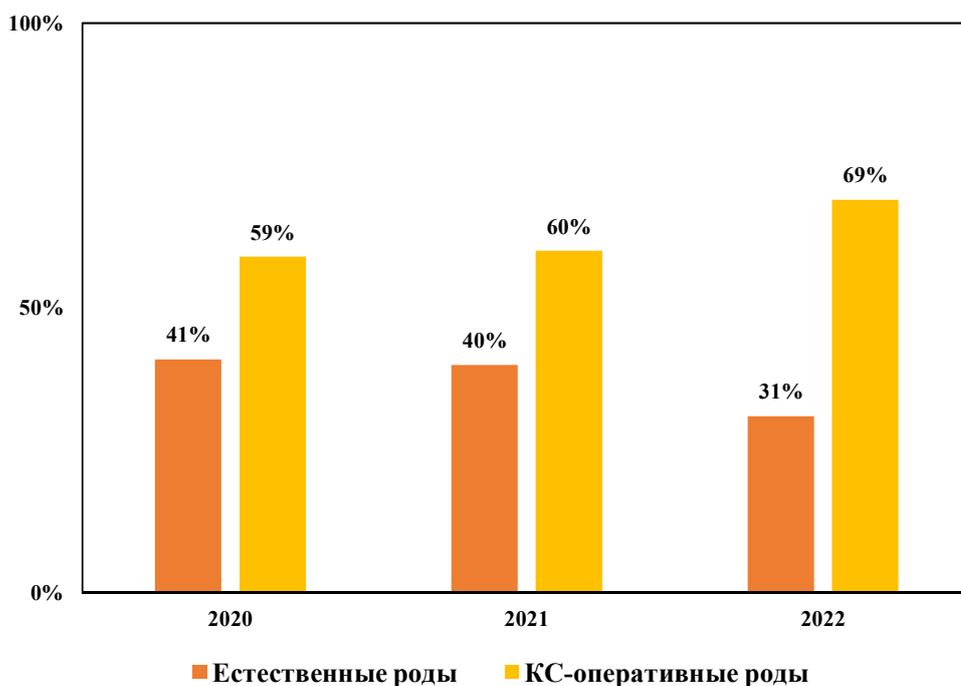


Рисунок 2 – Сравнение исходов после ЭКО (естественные роды vs кесарево сечение) в процентном отношении за 2020-2022 гг., по данным клиники «Экомед» (Казахстан)
Figure 2 – Comparison of outcomes after IVF (natural birth vs. cesarean section) in proportion, 2020-2022, according to the Ecomed clinic (Kazakhstan)



Данная тенденция отмечается не только в одном конкретном регионе, но во всех регионах Казахстана, откуда были направлены женщины на ЭКО в клинику «Экомед». Нами проведен сравнительный анализ, из каких регионов чаще и больше всего пациентов направляются (отмечены регионы с большим количеством направленных на ЭКО), эти регионы отображены на рисунке 3.

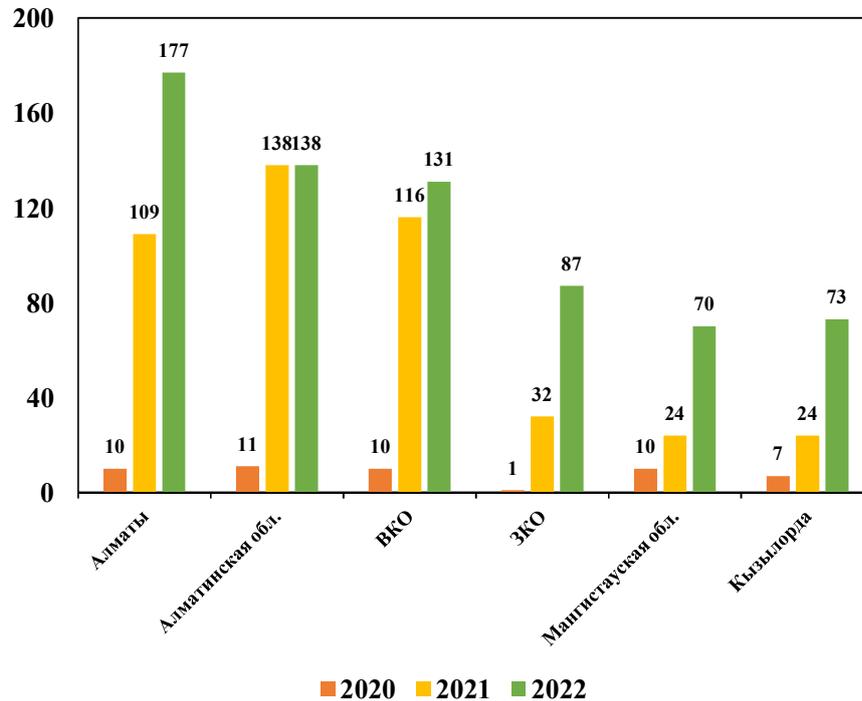


Рисунок 3 – Сравнение количества квотных программ ЭКО по регионам, жительницы которых обращались в клинику «Экомед» (Казахстан)

Figure 3 – Comparison of the number of IVF quota programs by region, whose residents applied to the Ecomed clinic (Kazakhstan)

Удельный вес, или частота наступления, клинической беременности среди регионов колеблется в диапазоне от 35% – самый низкий показатель отмечен в ВКО в 2021 году – и до 75% – Мангистауская область, 2021 г. При этом в совокупности средний показатель наступления клинической беременности за три года составил 46% (рисунок 4).

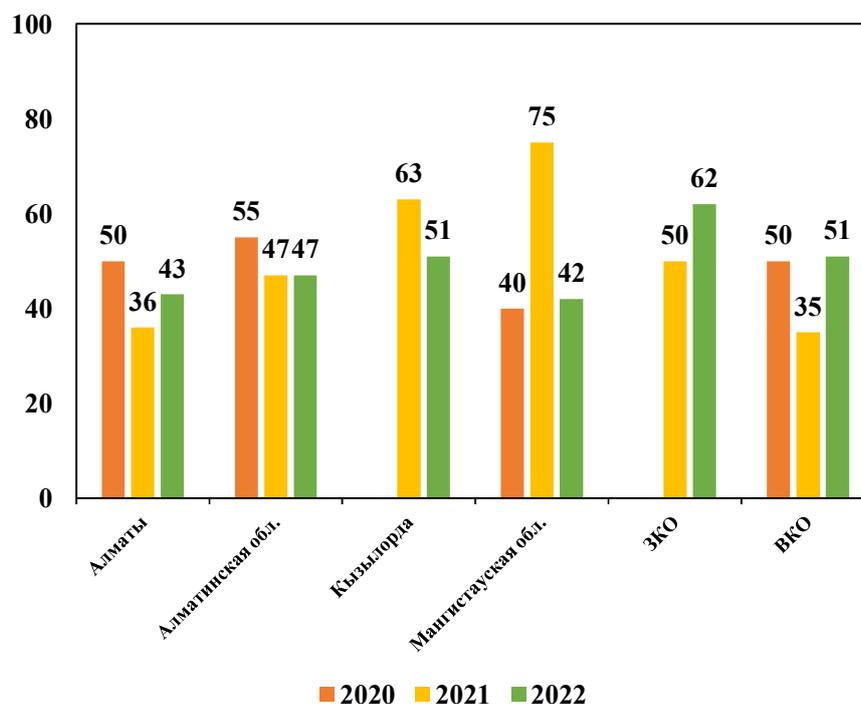


Рисунок 4 – Сравнение частоты наступления беременности в исходе программ ЭКО по регионам, жительницы которых обращались в клинику «Экомед» (Казахстан)

Figure 4 – Comparison of pregnancy rates after IVF programs by regions, whose residents applied to the Ecomed clinic (Kazakhstan)

Удельный вес родоразрешения с применением метода КС в разрезе регионов (рисунок 5) также высок: в г. Алматы – от 60% в 2020 году до 81% в 2022 году. Такая же тенденция сохраняется во всех регионах, за исключением Мангистауской области, где, несмотря на высокий удельный вес применения оперативного родоразрешения методом КС, на протяжении трех лет отмечается динамическое снижение. Так, если в 2020 году удельный вес КС составлял 75%, то в 2021 году уже 67% и в 2022 году – 60%, что означает снижение на 15%. В остальных регионах, к сожалению, этот показатель из года в год растет.

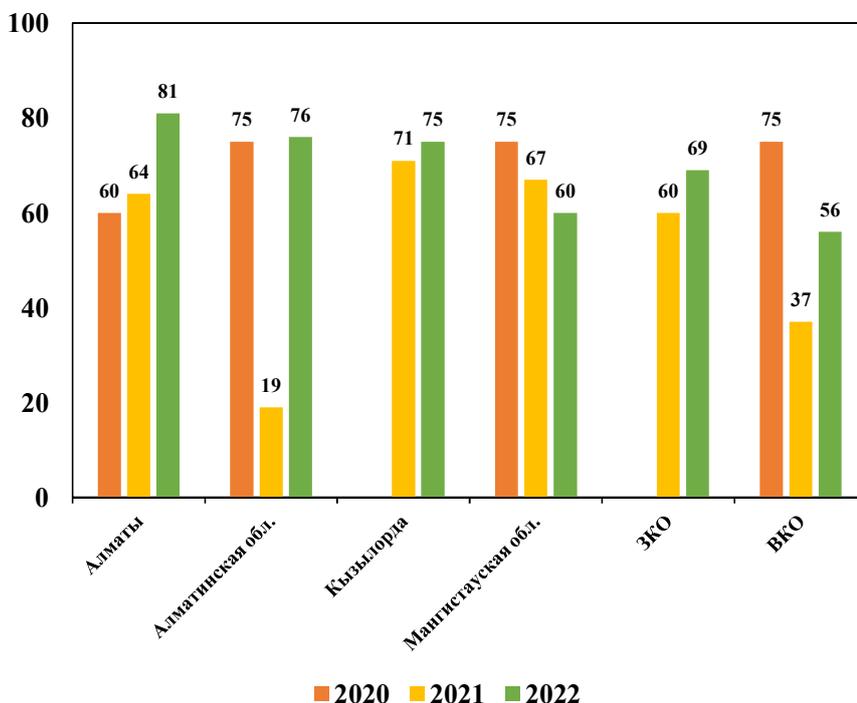


Рисунок 5 – Удельный вес родоразрешения методом кесарева сечения по регионам, жительницы которых обращались в клинику «Экомед» (Казахстан)

Figure 5 – The proportion of cesarean section deliveries by region, whose residents applied to the Ecomed clinic (Kazakhstan)

Обсуждение: Полученные результаты исследования позволяют сделать несколько важных выводов относительно частоты наступления клинических беременностей и исходов родов у женщин, проходивших программы ЭКО по данным клиники «Экомед» в период с 2020 по 2022 год.

Во-первых, частота наступления клинических беременностей в результате ЭКО в различные годы демонстрировала колебания, однако общий средний показатель оставался относительно высоким и составил 46%. Эти результаты показывают, что, несмотря на годовые колебания, эффективность программ ЭКО по данным клиники «Экомед» находится на достаточно высоком уровне, особенно в сравнении с данными мультицентрового исследования, где отмечается, что частные клиники в Казахстане показали значительно более высокий кумулятивный показатель беременности (79,0% против 29,7%, $p < 0,001$) и более высокий показатель клинической беременности на количество перенесенных эмбрионов (44,7% против 22,0%, $p < 0,01$) по сравнению с государственными клиниками [18].

Однако, важно отметить, что удельный вес родов, завершившихся КС, также оставался высоким и даже демонстрировал тенденцию к росту, достигнув 69% в 2022 году. В Казахстане за период 2018 года в родовспомогательных стационарах было зарегистрировано 10 201 КС (23,5%), тогда как за 2017 год этот показатель составил 9 766 случаев (22,8%), превышая рекомендуемый показатель ВОЗ. Для сравнения, в 2000 году частота КС в стране составляла 6,7% [19].

Во-вторых, анализ региональных данных показал, что в большинстве регионов Казахстана наблюдается высо-

кая частота наступления клинических беременностей после ЭКО, причем наибольшие показатели зафиксированы в Мангистауской области. Однако, несмотря на успехи в наступлении беременностей, удельный вес родов с использованием метода КС остается высоким во всех регионах, за исключением Мангистауской области, где наблюдалось постепенное снижение этого показателя с 75% в 2020 году до 60% в 2022 году. Это снижение может свидетельствовать о более рациональном подходе к выбору метода родоразрешения в данном регионе, что заслуживает дальнейшего изучения и распространения этого опыта на другие регионы страны. Если сравнить с общим КС, согласно исследованию по городу Алматы, из 3360 беременных, поступивших в родовспомогательные учреждения III уровня с января по июнь 2019 года, 1203 (35,8%) роды были выполнены посредством КС [20], однако так же превышая рекомендуемый показатель ВОЗ, но намного меньше в сравнении с показателями областей с большей долей КС у женщин, зачавших методами ЭКО.

В Казахстане в 2018 году основными показателями для КС были рубцы на матке (49,4%), внутриутробное страдание плода (11,7%) и кровотечения во время беременности и родов (6,4%). Немаловажно, что женщины, использующие ВРТ и лечившиеся от бесплодия, имеют высокую вероятность КС, что часто связано с возрастом и предыдущими операциями на матке. Более того, КС по желанию пациенток становится все более частой причиной операций, вызванное страхом перед родовыми болями и возможными осложнениями. К сожалению, КС постепенно переходит от необходимой меры к средству перестраховки и удовлетворения запросов пациенток [19]. Исследование ВОЗ показало, что женщины, пере-



несшие КС, чаще сталкиваются с тяжелыми материнскими осложнениями и смертностью, а также с увеличением рисков долгосрочных последствий, таких как разрыв матки, внематочная беременность и бесплодие [11].

Наблюдаемая тенденция к росту частоты КС, особенно при родах после ЭКО, требует внимательного анализа и обсуждения. Высокий уровень применения оперативного родоразрешения может быть связан как с медицинскими показаниями, так и с осторожным подходом к ведению беременностей после ЭКО, особенно в условиях позднего репродуктивного возраста пациенток и сопутствующих соматических заболеваний. Однако важно рассмотреть возможность внедрения более строгих критериев для принятия решения о проведении КС, чтобы снизить частоту оперативных вмешательств и улучшить перинатальные исходы. В целом, результаты нашего исследования подчеркивают необходимость разработки национальных рекомендаций по ведению беременностей после ЭКО, которые будут учитывать как медицинские, так и организационные аспекты, направленные на оптимизацию исходов родов и снижение частоты необоснованных КС.

Заключение: Программы ЭКО в Казахстане, в частности по данным клиники «Экомед» демонстрируют достаточно высокую эффективность в достижении клинических беременностей, что свидетельствует о значительных успехах в области ВРТ. Однако, высокий удельный вес родоразрешений методом КС вызывает беспокойство и требует дальнейшего внимания.

Необходимо провести более детальный анализ подходов к родоразрешению беременностей после ЭКО в разных частях страны с учетом региональных различий в частоте КС. В частности, положительный опыт снижения частоты КС в Мангистауской области может служить примером для других регионов. Для дальнейшего улучшения перинатальных исходов и снижения частоты необоснованных КС необходимо разработать и внедрить национальные рекомендации, основанные на строгих медицинских показаниях. Это позволит обеспечить более рациональное ведение беременностей и родов у женщин, прошедших программы ЭКО, и тем самым улучшить показатели здоровья матерей и новорожденных.

Таким образом, результаты исследования подчеркивают важность комплексного подхода к ведению беременности и родоразрешению у женщин после ЭКО, что будет способствовать оптимизации медицинской помощи и улучшению репродуктивного здоровья в Казахстане.

Получено/Received/Жіберілді: 02.09.2024

Одобрено/Approved/Мақұлданған: 29.09.2024

Опубликовано на сайте/Published online/Сайтта жарияланған: 01.10.2024

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Visser J, Sluckin TC, Van Driel-Delprat CCR, Schats R, Groot CJM, Lambalk CB, Twisk JWR, Huirne JAF. Reduced pregnancy and live birth rates after in vitro fertilization in women with previous Caesarean section: a retrospective cohort study. *Human Reproduction*. 2020;35(3):595-604. <https://doi.org/10.1093/humrep/dez295>
2. Riemma G, De Francis P, Torella M, Narciso G, La Verde M, Morlando M, Cobellis L, Colacurci N. Reproductive and pregnancy outcomes following embryo transfer in women with previous cesarean section: A systematic review and meta-analysis. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2021;100(11):1949-1960. <https://doi.org/10.1111/aogs.14239>
3. Kamath MS, Kirubakaran R, Mascarenhas M, Sunkara SK. Perinatal outcomes after stimulated versus natural cycle IVF: a systematic review and meta-analysis. *Reproductive biomedicine online*. 2018;36(1):94-101. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2017.09.009>
4. Исенова СШ, Тлеукул НА, Арипханова АС, Боран АМ, Макулбекова НО. Особенности течения и ведения беременности после применения экстракорпорального оплодотворения. *Репродуктивная медицина*. 2023;2(55):17-24. Isenova SSh, Tleukul NA, Aripkanova AS, Boran AM, Makulbekova NO. Features of the course and management of pregnancy after the use of in vitro fertilization. *Reproduktivnaja medicina*. 2023;2(55):17-24. (In Russ.). <https://doi.org/10.37800/RM.2.2023.17-24>
5. Wessel JA, Mol F, Danhof NA, Bendsorp AJ, Tjon-Kon Fat RI, Broekmans FJM, Hoek A, Mol BWJ, Mochtar MH, Van Wely M, INeS and SUPER Study Group. Birthweight and other perinatal outcomes of singletons conceived after assisted reproduction compared to natural conceived singletons in couples with unexplained subfertility: follow-up of two randomized clinical trials. *Human reproduction*. 2021;36(3):817-825. <https://doi.org/10.1093/humrep/deaa298>
6. Betrán AP, Temmerman M, Kingdon C, Mohiddin A, Opiyo N, Torloni MR, Zhang J, Musana, O, Wanyonyi SZ, Gülmezoglu AM, Downe S. Interventions to reduce unnecessary caesarean sections in healthy women and babies. *Lancet*. 2018;392(10155):1358-1368. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31927-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31927-5)
7. Chen I, Opiyo N, Tavender E, Mortazhejri S, Rader T, Petkovic J, Yogasingam S, Taljaard M, Agarwal S, Laopaiboon M, Wasiak J, Khunpradit S, Lumbiganon P, Gruen RL, Betran AP. Non-clinical interventions for reducing unnecessary caesarean section. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2018;9(9):CD005528. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005528.pub3>
8. Lodge-Tulloch NA, Elias FTS, Pudwell J, Gaudet L, Walker M, Smith GN, Velez MP. Caesarean section in pregnancies conceived by assisted reproductive technology: a systematic review and meta-analysis. *BMC pregnancy and childbirth*. 2021;21(1):244. <https://doi.org/10.1186/s12884-021-03711-x>
9. Pettersson ML, Nedstrand E, Bladh M, Svanberg AS, Lampic C, Sydsjö G. Mothers who have given birth at an advanced age - health status before and after childbirth. *Scientific reports*. 2020;10:9739. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-66774-4>
10. Zhao J, Hao J, Xu B, Wang Y, Li Y. Impact of previous Caesarean section on reproductive outcomes after assisted reproductive technology: systematic review and meta-analyses. *Reproductive biomedicine online*. 2021;43(2):197-204. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2021.04.007>



11. World Health Organization. WHO recommendations non-clinical interventions to reduce unnecessary caesarean sections. World Health Organization. – 2018.
<https://www.who.int/publications/i/item/9789241550338>
12. Рустамова ША, Кахрамонова АК. Последствия у детей, родившихся путем операции кесарева сечения (на примере Самаркандской области). *Uzbek journal of case reports*. 2023;3(3):90-92.
Rustamova ShA, Kahramonova AK. Consequences in children born by caesarean section (using the example of the Samarkand region). *Uzbek journal of case reports*. 2023;3(3):90-92. (In Russ.).
<https://cyberleninka.ru/article/n/posledstviya-u-detey-rodivshih-sya-putem-operatsii-kesarevo-secheniya-na-primere-samarkandskoy-oblasti>
13. Hoang DM, Levy EI, Vandenplas Y. The impact of Caesarean section on the infant gut microbiome. *Acta Paediatrica*. 2021;110:60-67.
<https://doi.org/10.1111/apa.15501>
14. Тумаева ТС, Балькова ЛА, Ледяйкина ЛВ, Науменко ЕИ, Самошкина ЕС, Гарина СВ, Целкович ЛС. Дети, извлеченные путем кесарева сечения: структурно-функциональные особенности сердца на первом году жизни. *Вопросы практической педиатрии*. 2018;6(13):7-15.
Tumaeva TS, Balykova LA, Ledjajkina LV, Naumenko EI, Samoshkina ES, Garina SV, Celkovich LS. Children delivered by cesarean section: structural and functional features of the heart in the first year of life. *Voprosy prakticheskoy pediatrii*. 2018;6(13):7-15. (in Russ.).
<https://www.elibrary.ru/item.asp?id=36946777>
15. Грищенко О.В., Мамедова С.Ш. Прогнозирование слабости родовой деятельности, ставшей причиной кесарева сечения. *Репродуктивная медицина*. 2020;2(43):56-59.
Grishhenko OV, Mamedova SSh. Prediction of labor weakness leading to cesarean section. *Reproduktivnaja medicina*. 2020;2(43):56-59. (In Russ.).
<https://doi.org/10.37800/RM2020-1-14>
16. Сармулдаева Ш.К., Локшин В.Н. Современные принципы ведения беременности и родов после вспомогательных репродуктивных технологий. *Репродуктивная медицина*. 2019;1(38):37-43.
Sarmuldaeva ShK, Lokshin VN. Modern principles of pregnancy and childbirth management after assisted reproductive technologies. *Reproduktivnaja medicina*. 2019;1(38):37-43. (in Russ.).
<https://repromed.kz/index.php/journal/article/view/87>
17. Pokulniewicz M, Januszewski M, Pluta K, Jakimiuk A, Oleksik T, Zytynska-Daniluk J, Santor-Zaczynska M, Jakimiuk A. Assessment of the birth status of children born by elective caesarean section before and after 39 weeks of gestation following in vitro fertilization. *Ginekologia Polska*. 2023;94(11):922-928.
<https://doi.org/10.5603/GP.a2022.0137>
18. Issanov A, Aimagambetova G, Terzic S, Vapayeva G, Ukybassova T, Baikoshkarova S, Utepova G, Daribay Z, Bekbossinova G, Balykov A, Aldiyarova A. Impact of governmental support to the IVF clinical pregnancy rates: Differences between public and private clinical settings in Kazakhstan—A prospective cohort study. *BMJ open*. 2022;12(2):e049388.
<https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-049388>
19. Алтаева А.А., Исенова С.Ш., Эгле М. Внедрение классификации Робсон в Республике Казахстан для снижения частоты кесарева сечения. *Вестник КазНМУ*. 2019;3:18-24.
Altaeva AA, Isenova SSh, Jegle M. Implementation of the Robson classification in the Republic of Kazakhstan to reduce the incidence of cesarean section. *Vestnik KazNMU*. 2019;3:18-24. (In Russ.).
<https://cyberleninka.ru/article/n/vnedrenie-klassifikatsii-robson-v-respublike-kazahstan-dlya-snizheniya-chastoty-kesareva-secheniya>
20. Алтаева А.А., Исенова С.Ш., Эгле М., Бодыков Г.Ж. Определение абсолютного и относительного вклада показаний к операции кесарева сечения в соответствии с классификацией Робсона в родовспомогательном учреждении III уровня города Алматы. *Вестник КазНМУ*. 2020;2:28-31.
Altaeva AA, Isenova SSh, Jegle M, Bodykov GZh. Determination of the absolute and relative contribution of indications for cesarean section in accordance with the Robson classification in a level III obstetric institution in Almaty. *Vestnik KazNMU*. 2020;2:28-31. (In Russ.).
<https://cyberleninka.ru/article/n/opredelenie-absolyutnogo-i-otnositelnogo-vklada-pokazaniy-k-operatsii-kesareva-secheniya-v-sootvetstvii-s-klassifikatsiyey-robsona-v>

Информация об авторах:

Байкошкарлова С.Б. – профессор, доктор биологических наук, научный директор сети клиник «Экомед», Алматы, Республика Казахстан, тел. 87750070700, e-mail: ecomед_sb@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9428-489X>.

Отарбаев М.К. – PhD, клинический эмбриолог, директор Клиники «Экомед», Алматы, Республика Казахстан, тел. 87750070700, e-mail: ecomед_marat@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4323-9252>.

Сейтак А.А. (корреспондирующий автор) – PhD, ассистент научного директора, Клиника «Экомед», Алматы, Республика Казахстан, тел. 87761258793, e-mail: research@ecomед.kz, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9084-317X>.

Бильтаева Г.Н. – врач-эпидемиолог высшей категории, заместитель директора по организационной методологии работ, Клиника «Экомед», Алматы, Республика Казахстан, тел. 87013397021, e-mail: mrs.biltaeva@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-9813-6186>.

Ахметова А.К. – врач акушер-гинеколог 2й категории, медицинский директор, Клиника «Экомед», Алматы, Республика Казахстан, тел. 87011725786, e-mail: gera_aak@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-8700-2911>.

Диброва А.Ю. – врач акушер-гинеколог, Клиника «Экомед», Алматы, Республика Казахстан, тел. 87771699991, e-mail: alla_tyan84@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-6076-4100>.



Вклад авторов:

Разработка концепции, Административное руководство исследовательским проектом, написание рукописи – рецензирование и редактирование – Байкошкарлова С.Б., Отарбаев М.К., Сейтак А.А., Бильтаева Г.Н., Ахметова А.К., Диброва А.Ю.

Проведение исследования – Отарбаев М.К., Сейтак А.А., Бильтаева Г.Н., Ахметова А.К., Диброва А.Ю.

Валидация результатов – Сейтак А.А., Бильтаева Г.Н. Ахметова А.К.

Написание черновика рукописи – Сейтак А.А., Бильтаева Г.Н.

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность исследования: Авторы несут полную ответственность за содержание данной статьи.

Information about the authors:

S.B. Baikoshkarova – Professor, Doctor of Biological Sciences, Scientific Director of Ecomed Clinics' network, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel. +77750070700, e-mail: ecomed_sb@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9428-489X>.

M.K. Otarbayev – PhD, Clinical Embryologist, Director of the Ecomed Clinic, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel. +77750070700, e-mail: ecomed_marat@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4323-9252>.

A.A. Seitak (corresponding author) – PhD, Assistant to the Scientific Director, Ecomed Clinic, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel. +77761258793, e-mail: research@ecomед.kz, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9084-317X>.

G.N. Biltayeva – Epidemiologist of the highest category, Deputy Director for Methodology, Ecomed Clinic, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel.+77013397021, e-mail: mrs.biltaeva@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-9813-6186>.

A.K. Akhmetova – 2nd category Obstetrician-Gynecologist, Medical Director, Ecomed Clinic, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel. +77011725786, e-mail: gera_aak@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-8700-2911>.

A.Y. Dibrova – Obstetrician-Gynecologist, Ecomed Clinic, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel. +77771699991, e-mail: alla_tyan84@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-6076-4100>.

Authors' Contribution:

Conceptualization, Project Administration, Writing – Review & Editing – S.B. Baikoshkarova, M.K. Otarbayev, A.A. Seitak, G.N. Biltayeva, A.K. Akhmetova, A.Y. Dibrova

Investigation – M.K. Otarbayev, A.A. Seitak, G.N. Biltayeva, A.K. Akhmetova, A.Y. Dibrova

Validation – A.A. Seitak, G.N. Biltayeva, A.K. Akhmetova

Writing – Original Draft Preparation – A.A. Seitak, G.N. Biltayeva

Funding: Authors declare no funding of the study.

Conflict of interest: Authors declare no conflict of interest.

Transparency of the study: All authors take full responsibility for the content of this manuscript.

Оценка параметров коагулограммы для прогнозирования потери беременности на ранних сроках

Д.Ж. Тайжанова¹, Д.В. Зубков¹, Э.В. Комличенко², И.Ш. Магалов³, М.А. Сорокина¹,
Ж.Т. Амирбекова¹, Г.С. Турдунова¹, Н.В. Беспалова¹, З.О. Майданова¹

¹Медицинский университет Караганды, Караганда, Республика Казахстан;

²Институт перинатологии и педиатрии Национального медицинского исследовательского центра имени В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Российская Федерация;

³Бакинский филиал Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова, Баку, Азербайджан.

АННОТАЦИЯ

Актуальность: На сегодняшний день имеются противоречивые данные относительно диагностической ценности результатов коагулограммы и количества тромбоцитов для повторного скрининга на невынашивание беременности среди общей популяции женщин репродуктивного возраста. Таким образом, в данном исследовании мы стремились оценить прогностический потенциал существующих тестов на коагулограмму и скрининг тромбоцитов в прогнозировании гемореологических нарушений, связанных с потерей беременности на ранних сроках.

Цель исследования – изучить прогностическую ценность параметров коагуляции в отношении исходов репродуктивных потерь.

Материалы и методы: В это ретроспективное исследование "случай-контроль" были включены 215 женщин репродуктивного возраста, которые были разделены на две группы: основная группа (n=127) состояла из тех, у кого были репродуктивные потери и наличие двух или более неблагоприятных исходов беременности в течение срока до 13 недель беременности; контрольная группа (n=88) состояла из беременных женщин, у которых в анамнезе не было неблагоприятных исходов беременности в течение срока до 13 недель беременности. Сравнительный анализ перечисленных лабораторных показателей коагулограммы и количества тромбоцитов в этих группах был проведен с использованием непараметрического U-критерия Манна-Уитни. Для прогнозирования неблагоприятных исходов беременности использовался логистический регрессионный анализ.

Результаты: При прогнозировании неблагоприятных исходов беременности в клинической практике использование статистически значимых параметров (фибриноген, тромбоциты) привело к тому, что вероятность репродуктивной недостаточности составила 63,26%. Использование параметров коагулограммы для прогнозирования риска репродуктивной недостаточности в соответствии с моделью логистической регрессии ($\chi^2=10,637$; $p=0,10030$) показало, что вероятность репродуктивной потери составила 62,33%. Эти показатели репродуктивной потери существенно не отличались. Показатели коагулограммы обладают низким прогностическим потенциалом для прогнозирования неблагоприятных исходов беременности, основанных на нарушениях констант свертывания крови организма.

Заключение: Использование лабораторных параметров коагулограммы (активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновое время, международное нормализованное отношение и протромбиновый индекс) и количества тромбоцитов не имело прогностического значения в отношении исходов репродуктивных потерь.

Ключевые слова: факторы свертывания крови, нарушение свертываемости крови, потеря беременности на ранних сроках, факторы тромбоза.

Для цитирования: Тайжанова Д., Зубков Д., Комличенко Э., Магалов И., Сорокина М., Амирбекова Ж., Турдунова Г., Беспалова Н., Майданова З. Оценка параметров коагулограммы для прогнозирования потери беременности на ранних сроках. Репродуктивная медицина (Центральная Азия). 2024;3:82-91. <https://doi.org/10.37800/RM.3.2024.82-91>

Evaluation of coagulogram parameters for predicting early pregnancy loss

D.J. Taizhanova¹, D.V. Zubkov¹, E.V. Komlichenko², I.Sh. Magalov³, M.A. Sorokina¹,
J.T. Amirbekova¹, G.S. Turdunova¹, N.V. Bepalova¹, Z.O. Maidanova¹

¹Karaganda Medical University, Karaganda, the Republic of Kazakhstan;

²Institute of Perinatology and Pediatrics of the Almazov National Medical Research Center,
St. Petersburg, Russian Federation;

³Baku Branch of the Sechenov First Moscow State Medical University, Baku, Azerbaijan

ABSTRACT

Relevance: To date, there are conflicting data regarding the diagnostic value of coagulogram results and the number of platelets for repeated screening for miscarriage among the general population of women of reproductive age. Thus, in this study, we sought to assess the prognostic potential of existing coagulogram and platelet screening tests in predicting hemorheological disorders associated with early pregnancy loss.

The study aimed to study the prognostic value of coagulation parameters about the outcomes of reproductive losses.

Materials and Methods: This retrospective case-control study included 215 women of reproductive age who were divided into two groups: the main group (n=127) consisted of those who had reproductive losses and had two or more adverse pregnancy outcomes during up to 13



weeks of pregnancy; the control group (n=88) consisted of healthy pregnant women who had no history of adverse pregnancy outcomes during up to 13 weeks of pregnancy. A comparative analysis of the listed laboratory parameters of coagulogram and platelet count in these groups was conducted using the nonparametric Mann-Whitney U-test. Logistic regression analysis was used to predict adverse pregnancy outcomes.

Results: In predicting adverse pregnancy outcomes in clinical practice, the use of statistically significant parameters (fibrinogen, platelets) led to a 63.26% probability of reproductive failure. Using coagulogram parameters in the logistic regression model ($\chi^2=10.637$; $p=0.10030$) to predict the risk of reproductive failure showed the probability of reproductive loss of 62.33%. These indicators of reproductive loss did not differ significantly. Coagulogram indicators have a low prognostic potential for predicting adverse pregnancy outcomes based on violations of the body's blood clotting constants.

Conclusion: The use of laboratory coagulogram parameters (activated partial thromboplastin time, prothrombin time, international normalized ratio, and prothrombin index) and platelet count had no prognostic value about the outcomes of reproductive losses.

Keywords: blood clotting factors, blood clotting disorders, early pregnancy loss, thrombosis factors

How to cite: Taizhanova D, Zubkov D, Komlichenko E, Magalov I, Sorokina M, Amirbekova Zh, Turdunova G, Bespalova N, Maidanova Z. Evaluation of coagulogram parameters for predicting early pregnancy loss. *Reproductive Medicine (Central Asia)*. 2024;3:82-91. <https://doi.org/10.37800/RM.3.2024.82-91>

Жүктіліктің ерте жоғалуын болжау үшін коагулограмма параметрлерін бағалау

Д.Ж. Тайжанова¹, Д.В. Зубков¹, Э.В. Комличенко², И.Ш. Магалов³, М.А. Сорокина¹,
Ж.Т. Амирбекова¹, Г.С. Турдунова¹, Н.В. Беспалова¹, З.О. Майданова¹

¹Қарағанды медицина университеті, Қарағанды, Қазақстан Республикасы;

²Алмазов атындағы Ұлттық медициналық ғылыми орталығының Перинатология және педиатрия институты,
Санкт-Петербург, Ресей Федерациясы;

³Сеченов атындағы Бірінші Мәскеу мемлекеттік медицина университетінің Баку филиалы,
Баку, Әзірбайжан

АНДАТПА

Өзектілігі: Бүгінгі күні репродуктивті жастағы әйелдердің жалпы популяциясы арасында түсік түсіруді қайта скринингке арналған коагулограмма нәтижелерінің диагностикалық құндылығына және тромбоциттер санына қатысты қарама-қайшы деректер бар. Осылайша, осы зерттеуде біз жүктіліктің ерте жоғалуына байланысты гемореологиялық бұзылуларды болжауда қолданыстағы коагулограмма сынақтары мен тромбоциттер скринингінің болжамды әлеуетін бағалауға тырыстық.

Зерттеудің мақсаты – репродуктивті жоғалту нәтижелеріне қатысты коагуляция параметрлерінің болжамды мәнін зерттеу.

Материалдар мен әдістері: Бұл ретроспективті жағдайды бақылау зерттеуіне репродуктивті жастағы 215 әйел қатысты, олар екі топқа бөлінді: негізгі топ (N=127) репродуктивті шығынға ұшырағандардан және жүктіліктің 13 аптасына дейінгі мерзімде жүктіліктің екі немесе одан да көп қолайсыз нәтижелерінен тұрды; бақылау тобы (n=88) жүктіліктің 13 аптасына дейінгі мерзім ішінде жүктіліктің қолайсыз нәтижелері болмаған дені сау жүкті әйелдерден тұрды. Манн-Уитнидің параметрлік емес U критерийін қолдана отырып, осы топтардағы коагулограмманың зертханалық көрсеткіштері мен тромбоциттер санына салыстырмалы талдау жүргізілді. Жүктіліктің қолайсыз нәтижелерін болжау үшін логистикалық регрессиялық талдау қолданылды.

Нәтижелері: Клиникалық тәжірибеде жүктіліктің қолайсыз нәтижелерін болжау кезінде статистикалық маңызды параметрлерді (фибриноген, тромбоциттер) қолдану репродуктивті жеткіліксіздіктің 63,26% ықтималдығына әкелді. Логистикалық регрессия моделіне сәйкес репродуктивті жеткіліксіздік қаупін болжау үшін коагулограмма параметрлерін қолдану ($\beta^2=10,637$; $p=0,10030$) репродуктивті жоғалту ықтималдығы 62,33% құрады. Репродуктивті жоғалтудың бұл көрсеткіштері айтарлықтай ерекшеленбеді. Коагулограмма көрсеткіштері ағзаның қан ұю константаларының бұзылуына негізделген жүктіліктің қолайсыз нәтижелерін болжау үшін төмен болжамдық әлеуетке ие.

Қорытынды: Коагулограмманың зертханалық параметрлерін (белсендірілген ішінара тромбопластин уақыты, протромбин уақыты, Халықаралық нормаланған қатынас және протромбин индексі) және тромбоциттер санын пайдалану репродуктивті жоғалту нәтижелеріне қатысты болжамды мәнге ие болмады.

Түйінді сөздері: қан ұю факторлары, қан ұюының бұзылуы, жүктіліктің ерте жоғалуы, тромбоз факторлары.

Введение: Европейское общество репродуктивной медицины и эмбриологии определяет повторную потерю беременности как два или более неблагоприятных исхода беременности в течение первых 12 недель беременности [1]. Репродуктивная потеря в раннем триместре беременности часто воспринимается как фатальное осложнение идиопатической патологии [2]. Коагуляционный и фибри-

нолитический потенциал претерпевают определенные изменения во время беременности, что требует детальной оценки их роли в прогнозировании неблагоприятных репродуктивных исходов на ранних сроках беременности [3]. В 2016 году К.В. Grossman и др. продемонстрировали, что нормальная беременность приводит к сдвигу материнской плазмы в сторону состояния гиперкоагуляции



при подготовке к гемостазу после родов [4]. Согласно K.R. Hwang с соавт., баланс между коагуляцией и фибринолизом является важной частью ранней беременности, и предполагается, что тромбофилия вносит свой вклад в патофизиологию преждевременных родов [5].

Ранее предполагалось, что недостаточная инвазия трофобласта играет важную роль в патогенезе повторной потери беременности из-за повышенного присутствия микротромбов в сосудах децидуальной ткани [6]. Женщины репродуктивного возраста с преждевременными родами в анамнезе подвергаются повышенному риску осложнений во время последующих беременностей по сравнению с населением в целом [7]. Параметры коагулограммы (протромбиновый индекс (ПТИ), протромбиновое время (ПВ), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), фибриноген и количество тромбоцитов были включены в тесты на свертываемость крови для оценки пренатальной коагуляции и фибринолитической системы в Казахстане, Китае [8-10], Японии [3] и США [11, 12].

Однако эталонные образцы для этих параметров были основаны на образцах, полученных от здоровых небеременных женщин [13]. В исследовании A. Sekiya с соавт. описаны изменения в системах свертывания и фибринолиза у беременных женщин по сравнению с небеременными женщинами. Следовательно, следует установить отдельные диапазоны референтных значений лабораторных показателей для беременных и небеременных женщин [3]. В 2016 году в исследовании J.-M. Gong с соавт. представлены диапазоны референтных значений для маркеров, рассматриваемых во время беременности и до нее [8]. В 2017 году были описаны референтные значения ПВ, АЧТВ, ПТИ и фибриногена для беременной популяции в Китае [9]. Доказано, что результаты рутинного АЧТВ-теста в сочетании с количеством тромбоцитов и уровнем фибриногена являются экономически обоснованными маркерами для прогнозирования выкидыша в течение первого триместра беременности [13]. Однако определение референтных значений для этих показателей еще не гарантировало прогресса в прогнозировании репродуктивных потерь. Таким образом, в показатели коагулограммы беременных женщин были внесены незначительные изменения по сравнению с показателями небеременных женщин в разных популяциях.

В клинических условиях ПТИ, ПВ, АЧТВ, уровень фибриногена и количество тромбоцитов (маркеры свертывания крови), используемые при скрининговых обследованиях беременных женщин в течение первого триместра и на этапе до беременности для выявления коагулопатий различных генов, имеют низкую прогностическую значимость [13-15]. Тем не менее, эти показатели в значительной степени полезны для предоставления информации, которая может помочь в оценке эффективности антикоагулянтной терапии [16-18].

В целом, данные относительно диагностической ценности результатов коагулограммы и количества тромбоцитов для проведения скрининга на невынашивание беременности среди общей популяции женщин репродуктивного возраста противоречивы. Поэтому в данном исследовании мы стремились оценить диагностическую значимость существующих результатов коагулограммы и показателей тромбоцитов для прогнозирования гемореологических нарушений, связанных с потерей беременности на ранних сроках.

Цель исследования – изучить прогностическую ценность параметров коагуляции в отношении исходов репродуктивных потерь.

Материалы и методы: Ретроспективное исследование случай-контроль было проведено в соответствии с этическими принципами. От всех участников исследования было получено информированное согласие.

Исследование проводилось на клинических базах НАО “Карагандинского медицинского университета” Республики Казахстан с мая 2021 по октябрь 2023 года. (КГП «Областная клиническая больница» УЗКО (управление здравоохранения карагандинской области), КГП «Многопрофильная больница №1 УЗКО, КГП «Поликлиника №1» УЗКО). Размер выборки был рассчитан с использованием статистики и калькулятора размера выборки (Sample Size Pro, MS Excel; Microsoft, Редмонд, Вашингтон, США).

В исследование вошли 215 женщин репродуктивного возраста, которые были разделены на две группы. Основную группу составили 127 женщин репродуктивного возраста, обратившиеся за медицинской помощью в стационар по причине репродуктивной потери в сроке до 12 недель беременности с наличием в анамнезе двух и более неблагоприятных исходов беременности. Контрольную группу составили 88 женщин репродуктивного возраста, у которых в анамнезе не было неблагоприятных исходов беременности, на момент исследования при наборе биоматериалов, находились в сроке беременности до 12 недель. В динамике все исходы беременности у контрольной группы завершились срочными родами без осложнений.

Забор образцов и исследование биомаркеров сыворотки крови

Забор крови производился натощак, все образцы прошли стандартные лабораторные тесты с использованием автоматического анализатора свертываемости крови и автоматического количественного гематологического анализатора для оценки следующих показателей: ПВ, МНО, АЧТВ, уровень фибриногена, ПТИ и количество тромбоцитов.

Информация об анамнезе жизни, беременности, паритете и других клинических критериях была получена путем опроса представителей исследуемых групп. Впоследствии данные, полученные из анкет, были соотнесены с показателями, представленными в электронном паспорте здоровья, в который официально вносятся все лабораторные и клинические данные после окончания лечения в течение жизни пациенток. Отслеживались беременности женщин контрольной группы. Все беременности в контрольной группе закончились срочными родами без осложнений (данные получены из электронного паспорта здоровья). Экспериментальные вмешательства и изменения в протоколах исследования не проводились.

Критерии включения в основную группу (n=127)

- Подтвержденный методами ультразвуковой диагностики неблагоприятный исход беременности либо самопроизвольное прерывание беременности в сроке гестации 12 недель беременности;
- Отсутствие экстрагенитальной патологии в анамнезе, острых воспалительных заболеваний, оперативного вмешательства на всем протяжении гестационного срока;
- Наличие в анамнезе 2 и более неблагоприятных исходов беременности;
- Письменное информированное согласие для участия в исследовании.

Критерии включения в контрольную группу (n=88)

- Отсутствие экстрагенитальной патологии по данным анамнеза;
- Женщины со сроком беременности менее 10 недель без неблагоприятного акушерского анамнеза;



- Отсутствие хирургических вмешательств или острых воспалительных заболеваний в течение 12 недель до предполагаемого взятия крови; и
- Добровольное участие в исследовании и предоставление подписанного информированного согласия.

Критерии исключения из обеих групп

- Наличие в анамнезе тяжелой соматической патологии и хронических заболеваний в стадии декомпенсации, сахарного диабета и заболеваний печени;
- Наличие анатомических дефектов внутренних половых органов, способствующих развитию самопроизвольных выкидышей (истмико-цервикальная недостаточность в анамнезе, патология матки и придаткового аппарата);
- Отказ от участия в исследовании.

Статистический анализ

Статистический анализ проводился с использованием программного обеспечения MS Excel и Statistica 13.3 StatSoft. Перед анализом статистическая значимость была установлена на уровне $\alpha=0,05$. Распределение изучаемых показателей оценивалось с использованием критерия Шапиро–Уилка. Описаны ПВ, МНО, АЧТВ, уровни фибриногена, ПТИ и количество тромбоцитов (количественные показатели) в каждой исследуемой группе (медиана и верхний и нижний квартили (квартиль 1 (Q1) и квартиль 3 (Q3) соответственно). Сравнительный анализ обеих групп проведен на основе показателей коагу-

лограммы и количества тромбоцитов с использованием непараметрического U–критерия Манна–Уитни, поскольку распределение изучаемых показателей отличалось от нормального распределения.

Для прогнозирования неблагоприятных исходов беременности использовали логистическую регрессию. Уравнение логистической регрессии:

$$p=1/(1+ez)$$

где
p – вероятность наступления исхода (репродуктивных потерь)

$$z=b_0+b_1*x_1+b_2*x_2+...+b_n*x_n$$

где
x1, x2, ... xn и т.д. – предикторы (независимые показатели)

b0, b1, ... bn – коэффициенты логистической регрессии

Также было рассчитано отношение шансов развития репродуктивных неудач, с использованием исследуемых параметров. Отношение шансов говорит нам об отношении шансов события, происходящего в экспериментальной группе, к шансам события, происходящего в контрольной группе.

Результаты: В исследование были включены 215 женщин репродуктивного возраста, разделённые на две группы (см. Материалы и методы). Результаты статистической оценки обеих групп представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Статистическое описание групп исследования

Предиктор	Медиана (Me)	Нижний квартиль (Q1)	Верхний квартиль (Q3)
Основная группа (Группа 0), n=127			
x1 - тромбоциты (10 ⁹ клеток/л)	267,0000	224,0000	312,0000
x2 - фибриноген (г/л)	3,1000	2,6000	3,5000
x3 - активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) (сек)	31,1000	28,3000	33,4000
x4 - протромбиновое время (ПВ) (сек)	12,3000	11,7000	13,0000
x5 - международное нормализованное отношение (МНО) (%)	107,0000	96,0000	118,0000
x6 - протромбиновый индекс (ПТИ) (%)	1,1000	1,1000	1,2000
x7 - возраст (лет)	30,0000	24,0000	37,0000
Контрольная группа (Группа 1), n=88			
x1 - тромбоциты (10 ⁹ клеток/л)	253,5000	224,0000	285,0000
x2 - фибриноген (г/л)	3,3000	3,0000	4,0000
x3 - активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) (сек)	29,7500	27,8500	32,0000
x4 - протромбиновое время (ПВ) (сек)	12,2000	11,6000	12,8000
x5 - международное нормализованное отношение (МНО) (%)	108,0000	97,0000	123,0000
x6 - протромбиновый индекс (ПТИ) (%)	1,1000	1,0500	1,2000
x7 - возраст (лет)	29,0000	25,0000	33,0000



Table 1 – Statistical description of the study groups

Predictor	Median (Me)	Lower quartile (Q1)	Upper quartile (Q3)
Main group (Group 0), n=127			
x1 – platelets (10 ⁹ cells/l)	267.0000	224.0000	312.0000
x2 – fibrinogen (g/l)	3.1000	2.6000	3.5000
x3 – activated partial thromboplastin time (APTT) (sec)	31.1000	28.3000	33.4000
x4 – prothrombin time (PT) (sec)	12.3000	11.7000	13.0000
x5 – international normalized ratio (INR) (%)	107.0000	96.0000	118.0000
x6 – prothrombin index (PTI) (%)	1.1000	1.1000	1.2000
x7 – age (years)	30.0000	24.0000	37.0000
Control group (Group 1), n=88			
x1 – platelets (10 ⁹ cells/l)	253.5000	224.0000	285.0000
x2 – fibrinogen (g/l)	3.3000	3.0000	4.0000
x3 – activated partial thromboplastin time (APTT) (sec)	29.7500	27.8500	32.0000
x4 – prothrombin time (PT) (sec)	12.2000	11.6000	12.8000
x5 – international normalized ratio (INR) (%)	108.0000	97.0000	123.0000
x6 – prothrombin index (PTI) (%)	1.1000	1.0500	1.2000
x7 – age (years)	29.0000	25.0000	33.0000

Основная группа была возрастной, так 75% представителей этой группы были возрастом до 37 лет, тогда как большинство представителей контрольной группы были моложе 33 лет.

Проведенное исследование показало, что медиана количества тромбоцитов в основной группе составила 267*10⁹/л, тогда как в контрольной группе – 253*10⁹/л. Квартильный размах в основной группе составил (Q1-Q3: 224-312*10⁹/л) и имел более высокие показатели в отличии от контрольной группы, где (Q1-Q3: 224-285*10⁹/л), что подтверждает теорию возникновения микротромбозов в сосудах децидуальной ткани в процессе эмбриогенеза, в результате чего повышается риск репродуктивных неудач. Медиана фибриногена в основной группе составила 3,3 г/л, против контрольной – 3,1 г/л.

Обращает на себя внимание значительная разница между квартильными интервалами основной (Q1-Q3: 2,6-3,5 г/л) и контрольной (Q1-Q3: 2,6-3,5 г/л) групп. Исходя из значений данного параметра, мы можем наблюдать, что состояние гиперкоагуляции также больше

соответствует основной группе, что подтверждает теорию возникновения репродуктивных потерь в результате гиперфибринолиза и гиперкоагуляции в микрососудистом русле. Остальные показатели (АЧТВ, ПВ, ПТИ, МНО), как видно из таблицы 1, не имели статистически значимых различий.

Далее проведен сравнительный анализ с использованием непараметрического U-критерия Манна-Уитни. Результаты сравнений между группами представлены в таблице 2. Два показателя, количество тромбоцитов и уровень фибриногена (p=0,043 и p=0,002, соответственно), достоверно отличались у беременных женщин основной и контрольной групп. По остальным показателям существенных различий обнаружено не было.

Следовательно, мы пришли к выводу, о нецелесообразности использования этих показателей для прогнозирования репродуктивных потерь. На следующем этапе этого исследования для прогнозирования репродуктивных потерь использовались только количество тромбоцитов и уровни фибриногена.



Таблица 2 – Расчеты с использованием непараметрического U-критерия Манна-Уитни ($p < 0,05000$)

Предиктор	Сумма рангов, группа 1 (n=127)	Сумма рангов, группа 2 (n=88)	U критерий	Z критерий	p-уровень	Z скор-рект.	p-уровень
x1 - тромбоциты (10^9 клеток/л)	14623,50	8596,50	4680,500	2,02333	0,043040	2,02345	0,043028
x2 - фибриноген (г/л)	12336,00	10884,00	4208,000	-3,07680	0,002093	-3,08086	0,002064
x3 - активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) (сек)	14594,50	8625,50	4709,500	1,95867	0,050152	1,95885	0,050131
x4 - протромбиновое время (ПВ) (сек)	14283,00	8937,00	5021,000	1,26416	0,206172	1,26504	0,205857
x5 - международное нормализованное отношение (МНО) (%)	13354,00	9866,00	5226,000	-0,80710	0,419608	-0,80724	0,419531
x6 - протромбиновый индекс (ПТИ) (%)	14123,00	9097,00	5181,000	0,90743	0,364178	0,96391	0,335090
x7 - возраст (лет)	13980,00	9240,00	5324,000	0,58861	0,556126	0,58929	0,555670

Table 2 – Calculations using the nonparametric Mann-Whitney U-test ($p < 0.05000$)

Predictor	Sum of ranks, group 1 (n=127)	Sum of ranks, group 2 (n=88)	U criterion	Z criterion	p-level	Z adjusted	p-level
x1 – platelets (10^9 cells/l)	14623.50	8596.50	4680.500	2.02333	0.043040	2.02345	0.043028
x2 – fibrinogen (g/l)	12336.00	10884.00	4208.000	-3.07680	0.002093	-3.08086	0.002064
x3 – activated partial thromboplastin time (APTT) (sec)	14594.50	8625.50	4709.500	1.95867	0.050152	1.95885	0.050131
x4 – prothrombin time (PT) (sec)	14283.00	8937.00	5021.000	1.26416	0.206172	1.26504	0.205857
x5 – international normalized ratio (INR) (%)	13354.00	9866.00	5226.000	-0.80710	0.419608	-0.80724	0.419531
x6 – prothrombin index (PTI) (%)	14123.00	9097.00	5181.000	0.90743	0.364178	0.96391	0.335090
x7 – age (years)	13980.00	9240.00	5324.000	0.58861	0.556126	0.58929	0.555670

Согласно расчетам, основанным на фибриногене, модель логистической регрессии показала следующее: хи-квadrat(1)=7,283 и $p=0,007$ (таблицы 3, 4).

Таблица 3 – Модель логистической регрессии (параметр «фибриноген») ($\chi^2=7,283$; $p=0,007$)

Переменные	Коэффициент логистической регрессии, b_0	Вероятность, X^2
Расчет	-1,89669	0,45667
χ^2 Вальдса	9,926038	6,850225
p-уровень	0.00163107	0.008867176

Table 3 – Logistic regression model (the “fibrinogen” parameter) ($\chi^2=7.283$, $p=0.007$)

Variables	Logistic Regression Coefficient, b_0	Probability, X^2
Calculation	-1.89669	0.45667
χ^2 Walds	9.926038	6.850225
p - level	0.00163107	0.008867176



Таблица 4 – Процент правильных прогнозов репродуктивных потерь по параметру «фибриноген» (63,26%)

Критерий	Прогноз, 0	Прогноз, 1
0	117	10
1	69	19

Table 4 – Percentage of correct predictions of reproductive losses using the “fibrinogen” parameter (63.26%)

Criterion	Forecast, 0	Forecast, 1
0	117	10
1	69	19

Вероятность развития репродуктивной недостаточности составила 63,26%, что было значительно ниже, чем при использовании этого критерия в клинической практике для прогнозирования неблагоприятных исходов беременности. Когда остальные критерии были использованы для прогнозирования риска репродуктивной недостаточности, в соответствии с моделью логистической регрессии ($\chi^2=10,637$; $p=0,10030$) (таблицы 5, 6), вероятность репродуктивной недостаточности составила 62,33%. Эти показатели существенно не отличались.

Таблица 5 – Модель логистической регрессии с параметром «тромбоциты» ($\chi^2=10,637$; $p=0,10030$)

Расчеты отношения шансов	Постоянная B0	x2	x3	x4	x5	x6
Расчет	3,49631	0,433184	-0,013544	-0,262890	-0,008631	-0,299977
Отношение шансов (unitch)	32,99357	1,542160	0,986547	0,768827	0,991406	0,740835
Отношение шансов (range)		9,108767	0,284922	0,070286	0,365527	0,040367

Table 5 – regression model using the “platelets” parameter ($\chi^2=10.637$, $p=0.10030$)

Odds Ratio Calculations	Constant B0	x2	x3	x4	x5	x6
Calculation	3.49631	0.433184	-0.013544	-0.262890	-0.008631	-0.299977
Odds Ratio (unitch)	32.99357	1.542160	0.986547	0.768827	0.991406	0.740835
Odds Ratio (range)		9.108767	0.284922	0.070286	0.365527	0.040367

Таблица 6 – Процент правильных прогнозов (параметры «фибриноген», «тромбоциты») (62,33%)

Критерий	Прогноз, 0	Прогноз, 1	% правильных прогнозов
0,000000	110	17	86,61417
1,000000	64	24	27,27273

Table 6 – Percentage of correct predictions (the “fibrinogen” and “platelets” parameters) (62.33%)

Criterion	Forecast, 0	Forecast, 1	Percentage of correct predictions
0.000000	110	17	86.61417
1.000000	64	24	27.27273

Обсуждение: Результаты данного исследования показали, что количество тромбоцитов и уровни фибриногена значительно различались у беременных женщин в основной и контрольной группах. Кроме того, только уровень фибриногена имел минимальное прогностическое значение в 63,26%. Когда была применена логистическая регрессия χ^2 -критерием путем сравнения изученных параметров для дальнейшего прогнозирования репродуктивных потерь, прогностический показатель не изменился или

был ниже (62,33%). Таким образом, параметры свертывания крови, используемые в клинических условиях, не имеют диагностического значения для прогнозирования возможных репродуктивных осложнений и неблагоприятных исходов на этапе до беременности.

Исследование, проведенное с участием китайской популяции, показало, что только динамические изменения результатов коагулограммы и количества тромбоцитов были описаны для второго и третьего триместров бере-



менности [9]. Представленные в исследовании диапазоны референтных значений маркеров, рассматриваемых во время беременности и до нее: от 10,87 до 13,76 с для ПТ; от 29,22 до 44,61 с для АЧТВ; от 15,39 до 20,15 с для ПТИ; и от 1,59 до 3,97 г/л для фибриногена. На ранних сроках беременности диапазоны были следующими: от 11,14 до 14,07 с для ПВ; от 29,97 до 4,69 с для АЧТВ; от 14,92 до 19,03 с для ПТИ; и от 1,98 до 4,13 г/л для фибриногена [9], существенно не изменились по отношению к референтным значениям вариантов, уже принятых в медицине (т.е. уже изученных показателей коагулограммы).

В ходе текущего исследования результаты показателей коагулограммы женщин, перенесших репродуктивные потери, также находились в пределах контрольных значений, не указывая на изменения констант свертывания крови. В исследовании, проведенном для оценки прогностической способности результатов коагулограммы, и были получены прогностические характеристики фибриногена с чувствительностью и специфичностью 72% и 68,52% соответственно [13]. В ходе нашего исследования вероятность полезности фибриногена в качестве прогностического показателя неблагоприятных исходов беременности составила 63,26%. Различные результаты могут быть связаны с небольшим размером выборки, использованной L. Jiang с соавт., кроме того, изменения в остальных параметрах коагулограммы были определены авторами на более поздних сроках беременности. Эти факторы объясняют низкую прогностическую значимость рутинного использования результатов коагулограммы и показателей тромбоцитов для оценки репродуктивного здоровья женщин на этапе до беременности [13].

Проблема поиска наиболее чувствительных маркеров свертывания крови и тромбофилии на догравидарной стадии была освещена в исследовании С. Lava и А. Udumudi в 2022 году [15]. Референтные значения факторов гемостаза для беременных и небеременных женщин имеют незначительные различия, что приводит к неоправданному трактованию “показателей”, а не патогенеза процесса [14, 19, 20].

В клинических условиях были предложены другие показатели, отражающие состояние системы свертывания крови беременных женщин, включая тромбомодулин, комплекс тромбин-антитромбин, комплекс ингибито-

ров плазмينا a2 и тканевой активатор плазминогена. Уровни маркеров свертывания крови (тромбомодулин, комплекса тромбин-антитромбин, ингибиторов плазмينا a2 и тканевого активатора плазминогена) значительно повышаются во время беременности и обладают высокой чувствительностью для определения по сравнению с рутинным использованием результатов коагулограммы и уровней тромбоцитов, которые обеспечивают клинические рекомендации для врачей при оценке риска потери репродуктивной функции [21].

Как показали исследования, прогностическая оценка, включающая параметры свертывания крови и количество тромбоцитов, может быть применена на более поздних сроках беременности, когда очевидны физиологические изменения в реологических константах крови.

Наше исследование является первым, проведенным в Казахстане для оценки роли параметров коагулограммы и количества тромбоцитов в прогнозировании репродуктивных потерь на этапе до беременности и в раннем триместре беременности.

Заключение: Использование параметров коагулограммы и количества тромбоцитов не имеет диагностического значения для прогнозирования риска репродуктивных потерь на этапе до беременности и в раннем триместре беременности. Результаты этого исследования способствуют выявлению более чувствительных и специфичных лабораторных параметров для прогнозирования репродуктивных потерь на прегравидарном и раннем гестационном этапе беременности.

Высокая прогностическая эффективность таких лабораторных маркеров как, тромбомодулин, интерлейкин-6, активатор плазминогена, в информировании о нарушении микрососудистых констант в результате воздействия воспалительных и тромбофилических факторов у беременных женщин, создают предпосылки для более длительных и глубоких исследований с целью использования их для диагностики и прогноза репродуктивных потерь [22].

Получено/Received/Жіберілді: 06.07.2024

Одобрено/Approved/Мақұлданған: 25.09.2024

Опубликовано на сайте/Published online/Сайтта жарияланған: 01.10.2024

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. ESHRE Recurrent Pregnancy Loss Guideline Development Group. Recurrent Pregnancy Loss: Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology. Update 2022 [Internet]. Available at: https://www.eshre.eu/-/media/sitecore-files/Guidelines/Recurrent-pregnancy-loss/2022/ESHRE-RPL-Guideline-Update-2022-Final-Version-January-2023_v2.pdf
2. Garrido-Gimenez C, Alijotas-Reig J. Recurrent miscarriage: causes, evaluation and management. *Postgrad Med J*. 2015;91(1073):151-162. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2014-132672>
3. Sekiya A, Hayashi T, Kadohira Y. Thrombosis prediction based on reference ranges of coagulation-related markers in different stages of pregnancy. *Clin Appl Thrombosis/Hemostasis*. 2017;23(7):844-850. <https://doi.org/10.1177/1076029616673732>
4. Grossman KB, Arya R, Peixoto AB, Akolekar R, Staboulidou I, Nicolaidis KH. Maternal and pregnancy characteristics affect plasma fibrin monomer complexes and D-dimer reference ranges for venous thromboembolism in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215(4):466.e1-466.e8. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.05.013>
5. Hwang KR, Choi YM, Kim JJ, Lee SK, Yang KM, Paik EC, Jeong HJ, Jun JK, Yoon SH, Hong MA. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms and risk of recurrent pregnancy loss: A case-control study. *J Korean Med Sci*. 2017;32(12):2029. <https://doi.org/10.3346/jkms.2017.32.12.2029>
6. Alijotas-Reig J, Palacio-Garcia C, Llurba E, Vilardell-Tarres M. Cell-derived microparticles and vascular pregnancy complications: a systematic and comprehensive review. *Fertil Steril*. 2013;99(2):441-449. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.10.009>



7. Ticconi C, Pietropolli A, Specchia M, Nicastrì E, Chiamonte C, Piccione E, Scambia G, Di Simone N. Pregnancy-related complications in women with recurrent pregnancy loss: a prospective cohort study. *J Clin Med*. 2020;9(9):2833. <https://doi.org/10.3390/jcm9092833>
8. Gong JM, Shen Y, He YX. Reference intervals of routine coagulation assays during the pregnancy and puerperium period. *J Clin Lab Anal*. 2016;30(6):913-917. <https://doi.org/10.1002/jcla.21956>
9. Cui C, Yang S, Zhang J, Wang G, Huang S, Li A, Zhang Y, Qiao R. Trimester-specific coagulation and anticoagulation reference intervals for healthy pregnancy. *Thrombosis Res*. 2017;156:82-86. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2017.05.021>
10. Wang W, Long K, Deng F, Ye W, Zhang P, Chen X, Dong W, Zheng P, Zhang X, Yang T, Chen W, Yang K. Changes in levels of coagulation parameters in different trimesters among Chinese pregnant women. *J Clin Lab Anal*. 2021;35(4):e23724. <https://doi.org/10.1002/jcla.23724>
11. Struble E, Harrouk W, DeFelice A, Tesfamariam B. Nonclinical aspects of venous thrombosis in pregnancy. *Birth Defect Res C*. 2015;105:190-200. <https://doi.org/10.1002/bdrc.21111>
12. Refaai MA, Riley P, Mardovina T, Bell PD. The clinical significance of fibrin monomers. *Thrombosis and Haemostasis*. 2018;118(11):1856-1866. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1673684>
13. Jiang L, Du Y, Lu Y, Wu X, Tong X. Monitoring of hemostatic parameters for early prediction of first-trimester miscarriage. *Biomarkers*. 2021;26(6):532-538. <https://doi.org/10.1080/1354750X.2021.1933592>
14. Fu M, Liu J, Xing J. Reference intervals for coagulation parameters in non-pregnant and pregnant women. *Sci Rep*. 2022;12(1):1519. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-05429-y>
15. Lava C, Udumudi A. Genetic markers for inherited thrombophilia related pregnancy loss and implantation failure in Indian population—implications for diagnosis and clinical management. *J Maternal-Fetal Neonatal Med*. 2022;9:1-9. <https://doi.org/10.1080/14767058.2022.2038560>
16. Armstrong EM, Bellone JM, Hornsby LB, Treadway S, Phillippe HM. Pregnancy-related venous thromboembolism. *J Pharm Pract*. 2014;27(3):243-252. <https://doi.org/10.1177/0897190014530425>
17. Kevane B, Donnelly J, D'Alton M, Cooley S, Preston RJ, Ni Ainle F. Risk factors for pregnancy-associated venous thromboembolism: a review. *J Perinatal Med*. 2014;42(4):205-207. <https://doi.org/10.1515/jpm-2013-0207>
18. Bates SM, Middeldorp S, Rodger M, James AH, Greer I. Guidance for the treatment and prevention of obstetric-associated venous thromboembolism. *J Thrombosis and Thrombolysis*. 2016;41(1):92-128. <https://doi.org/10.1007/s11239-015-1309-0>
19. Akin MN, Kasap B, Yuvaci HU, Turhan N. Association between platelet indices and first trimester miscarriage. *Blood Coagul Fibrinol*. 2016;27(5):526-530. <https://doi.org/10.1097/MBC.0000000000000445>
20. Ali A, Mohan P, Kareem H, Muhammed MK. Elevated factor VIII levels and shortened APTT in recurrent abortions. *J Clin Diagnost Res*. 2016;10(1):EC04-EC06. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2016/17841.7080>
21. Yang Y, Hu Y, Wu M, Xiang Z. Changes of new coagulation markers in healthy pregnant women and establishment of reference intervals in Changsha. *J Central South Univ Med Sci*. 2022;47(4):469-478. <https://doi.org/10.11817/j.issn.1672-7347.2022.210536>
22. Зубков Д., Тайжанова Д., Амирбекова Ж., Турдунова Г.Ю., Беспалова Н. Информативность скринингового обследования параметров коагуляции для прогнозирования раннего выкидыша: обзор литературы. *Репрод мед (Центр Азия)*. 2022;4(53):55-62. Zubkov D., Taizhanova D., Amirbekova Zh., Turdunova G.Yu., Besspalova N. The informative value of coagulation parameter screening examination to predict early miscarriage: A literature review. *Reprod Med (Central Asia)*. 2022;4(53):55-62. (In Russ.). <https://doi.org/10.37800/RM.3.2022.55-62>

Информация об авторах:

Тайжанова Д.Ж. – доктор медицинский наук, профессор кафедры внутренних болезней, НАО «Медицинский университет Караганды», Караганда, Республика Казахстан, тел. 87017435660, e-mail: tayzhanova@qmu.kz, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6971-8764>;

Зубков Д.В. (корреспондирующий автор) – докторант, преподаватель-исследователь кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, НАО «Медицинский университет Караганды», Караганда, Республика Казахстан, тел. 87073021131, e-mail: Zubkov@qmu.kz, Gipokrat999@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6298-7096>;

Комличенко Э.В. – доктор медицинский наук, профессор, ФГБУ «Институт перинатологии и педиатрии «Национальный медицинский научный центр им. В.А. Алмазова», Санкт-Петербург, Российская Федерация, тел. 8(812)7025191, e-mail: e_komlichenko@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2943-0883>

Магалов И.Ш. – доктор медицинский наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии Бакинского филиала ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации, Баку, Азербайджан, тел. 994553421895, e-mail: imaga@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0004-2743-0745>.

Сорокина М.А. – кандидат медицинских наук, ассоциированный профессор, заведующая кафедрой информатики и биостатистики, НАО «Медицинский университет Караганды», Караганда, Республика Казахстан, тел. 87014629825 e-mail: M.Sorokina@qmu.kz, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5333-1362>.



Амирбекова Ж.Т. – Phd, ассоциированный профессор, заведующая кафедрой акушерства гинекологии и перинатологии, НАО «Медицинский университет Караганды», Караганда, Республика Казахстан, тел. 87017724334, e-mail: amirbekovaz@kgmu.kz, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8125-6643>.

Турдунова Г.С. – ассистент профессора кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, НАО «Медицинский университет Караганды», Караганда, Республика Казахстан, тел. 87026301347, e-mail: turdunova@qmu.kz, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6298-70995>

Беспалова Н.В. – резидент второго года обучения, НАО «Медицинский университет Караганды», Караганда, Республика Казахстан, тел. 87078672233 e-mail: Bepalova@qmu.kz, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5126-9999>

Майданова З.О. – резидент второго года обучения, НАО «Медицинский университет Караганды», Караганда, Республика Казахстан, тел. 87715419409, e-mail: mmajdanova@list.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-5057-7480>.

Вклад авторов:

Разработка концепции, Написание рукописи – рецензирование и редактирование – Зубков Д.В., Тайжанова Д.Ж., Комличенко Э.В., Магалов И.Ш.

Разработка методологии – Зубков Д.В., Тайжанова Д.Ж., Сорокина М.А., Амирбекова Ж.Т.

Проведение исследования – Зубков Д.В., Тайжанова Д.Ж., Турдунова Г.С., Амирбекова Ж.Т., Беспалова Н.В., Майданова З.О.

Валидация результатов – Комличенко Э.В., Магалов И.Ш., Сорокина М.А.

Написание черновика рукописи – Зубков Д.В., Тайжанова Д.Ж., Комличенко Э.В., Магалов И.Ш., Сорокина М.А., Амирбекова Ж.Т., Турдунова Г.С., Беспалова Н.В., Майданова З.О.

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность исследования: Авторы несут полную ответственность за содержание данной статьи.

Information about the authors:

D.J. Taizhanova – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Internal Medicine Department, Karaganda Medical University, Karaganda, the Republic of Kazakhstan, tel. +77017435660, e-mail: tayzhanova@qmu.kz, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6971-8764>;

D.V. Zubkov (corresponding author) – PhD student, research teacher at the Obstetrics, Gynecology and Perinatology Department, Karaganda Medical University, Karaganda, the Republic of Kazakhstan, tel. +77073021131, e-mail: Zubkov@qmu.kz, Gipokrat999@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6298-7096>;

E.V. Komlichenko – Doctor of Medical Sciences, Professor, Institute of Perinatology and Pediatrics of the Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russian Federation, tel. 8(812)7025191, e-mail: e_komlichenko@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2943-0883>;

I.Sh. Magalov – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Obstetrics and Gynecology Department, Baku Branch of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Baku, Azerbaijan, tel. 994553421895, e-mail: imaga@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0004-2743-0745>;

M.A. Sorokina – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Informatics and Biostatistics, Karaganda Medical University, Karaganda, the Republic of Kazakhstan, tel. +77014629825 e-mail: M.Sorokina@qmu.kz, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5333-1362>.

J.T. Amirbekova – PhD, Associate Professor, Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Karaganda Medical University, Karaganda, the Republic of Kazakhstan, tel. +77017724334, e-mail: amirbekovaz@kgmu.kz, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8125-6643>.

G.S. Turdunova – Assistant to the Professor at the Obstetrics, Gynecology and Perinatology Department, Karaganda Medical University, Karaganda, the Republic of Kazakhstan, tel. +77026301347, e-mail: turdunova@qmu.kz, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6298-70995>

N.V. Bepalova – 2nd year resident, Karaganda Medical University, Karaganda, the Republic of Kazakhstan, tel. +77078672233, e-mail: Bepalova@qmu.kz, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5126-9999>

Z.O. Maidanova – 2nd year resident, Karaganda Medical University, Karaganda, the Republic of Kazakhstan, tel. +77715419409, e-mail: mmajdanova@list.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-5057-7480>.

Authors Contribution:

Conceptualization – D.J. Taizhanova, D.V. Zubkov, E.V. Komlichenko, I.Sh. Magalov

Methodology – D.J. Taizhanova, D.V. Zubkov, M.A. Sorokina, J.T. Amirbekova

Investigation – D.J. Taizhanova, D.V. Zubkov, J.T. Amirbekova, G.S. Turdunova, N.V. Bepalova, Z.O. Maidanova

Validation – E.V. Komlichenko, I.S. Magalov, M.A. Sorokina

Writing – Original Draft Preparation, Writing – Review & Editing – all authors

Funding: Authors declare no funding of the study.

Conflict of interest: Authors declare no conflict of interest.

Transparency of the study: All authors take full responsibility for the content of this manuscript.

Оценка качества жизни женщин в периоде менопаузального перехода

Г.А. Гребенникова¹, А.П. Джаимбетова², А.В. Рослякова²

¹Казахстанская ассоциация по половому и репродуктивному здоровью (КМПА), Алматы, Республика Казахстан;

²Институт репродуктивной медицины, Алматы, Республика Казахстан.

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Частота менопаузальных симптомов, снижающих качество жизни женщин, достигает 80%. В международных рекомендациях улучшение качества жизни определено в качестве одного из главных принципов при коррекции менопаузальных расстройств, и является одной из причин обращения женщин к специалистам. Эффективным методом коррекции климактерических расстройств, призванных поддерживать здоровье женщин и улучшать качество жизни, определена менопаузальная гормональная терапия.

Цель исследования – оценка характера течения симптоматики климактерического синдрома и качества жизни женщин при применении менопаузальной гормональной терапии в периоде менопаузального перехода.

Материалы и методы: Оценка выраженности проявления вегетативных, метаболических и психоэмоциональных изменений в период менопаузы (15 симптомов) проводилась по шкале Купермана в модификации Е.В. Уваровой по 4-балльной шкале. Оценка качества жизни проводилась с применением опросника SF-36 (5-балльная шкала). Сбор данных осуществлялся в четыре этапа: до включения в группу исследования, через 1, 3 и 6 месяцев после назначения менопаузальной гормональной терапии (эстрадиола валерат – 2 мг/ эстрадиола валерат – 2 мг; левоноргестрел – 0,15 мг).

Результаты: Качество жизни женщин, на момент их включения в группу, оценивали на 2,7±0,17 баллов, с отмечаемым ростом показателя до 4,4±0,21 баллов после 6 месяцев приема терапии. Отмечается улучшение состояния здоровья у 96,3% пациенток («хорошее»), по сравнению с периодом до включения их в группу (65,6% оценивали как посредственное и 31,8% – плохое). До назначения менопаузальной гормональной терапии, 1/3 пациенток отмечали тяжелую степень менопаузального синдрома, с выраженными нейро-вегетативными (26,4%) и психо-эмоциональными симптомами (42,3%). К концу первого месяца исследования отмечалось снижение степени влияния и частоты встречаемости нейровегетативной симптоматики, с достижением стойкого эффекта к 6 месяцам терапии. Положительный эффект на психо-эмоциональную симптоматику отмечался через полгода от начала терапии.

Заключение: Суммарная распространенность всей симптоматики в начале менопаузального перехода приводит к неудовлетворенности женщин своим здоровьем и психоэмоциональным состоянием, и качеством жизни в целом. Выявленная корреляция между приемом препарата и снижением выраженности симптомов, а также повышением уровня качества жизни и удовлетворенностью состоянием здоровья позволяет говорить об эффективности менопаузальной гормональной терапии.

Ключевые слова: менопаузальная гормональная терапия, климактерический синдром, оценка качества жизни.

Для цитирования: Гребенникова Г., Джаимбетова А., Рослякова А. Оценка качества жизни женщин в периоде менопаузального перехода. *Репродуктивная медицина (Центральная Азия)*. 2024;3:92-100. <https://doi.org/10.37800/RM.3.2024.92-100>

Assessment of the quality of life of women in the menopausal transition

G.A. Grebennikova¹, A.P. Jaimbetova², A.V. Roslyakova²

¹Kazakhstan Association for Sexual and Reproductive Health (KMPA), Almaty, the Republic of Kazakhstan;

²Institute of Reproductive Medicine, Almaty, the Republic of Kazakhstan

ABSTRACT

Relevance: The frequency of menopausal symptoms that reduce women's quality of life reaches 80%. In international recommendations, improving quality of life is a principle in correcting menopausal disorders. It is one of the reasons for going to the doctor. Hormone replacement therapy is an effective treatment for climacteric disorders that support health and improve quality of life.

The study aimed to assess the nature of the symptoms of menopausal syndrome and the quality of life of women using menopausal hormone therapy during menopausal transition.

Materials and Methods: The severity of vegetative, metabolic, and psycho-emotional symptoms (15) was assessed using the Kuperman scale modified by E.V. Uvarova (4-point scale). Quality was assessed using the SF-36 questionnaire (5-point scale). The data were collected in four stages: before inclusion in the group, at 1, 3, and 6 months after the prescription of menopausal hormone therapy (estradiol valerate – 2 mg/estradiol valerate – 2 mg; levonorgestrel – 0.15 mg).

Results: The quality of life before inclusion in the group was assessed at 2.7 ± 0.17 points, with an increase to 4.4 ± 0.21 after 6 months of taking the drug. At the end of the study, 96.3% of patients rated their health as good, while before their inclusion in the group as mediocre (65.6%) and 31.8% - bad. Before hormone replacement therapy, 1/3 of patients had severe menopausal syndrome, with neuro-autonomic (26.4%) and psycho-emotional symptoms (42.3%). The influence and frequency of neurovegetative symptoms decreased by the end of the first month. A positive result for psycho-emotional symptoms is six months after the start of therapy.

Conclusion: The correlation between taking the drug and reducing the severity of symptoms, improving the quality of life, and increasing satisfaction with the state of health speaks about the effectiveness of hormone replacement therapy.

Keywords: menopausal hormone therapy, menopausal syndrome, quality of life assessment.

How to cite: Grebennikova G, Jaimbetova A, Roslyakova A. Assessment of the quality of life of women in the menopausal transition.

Reproductive Medicine (Central Asia). 2024;3:92-100.

<https://doi.org/10.37800/RM.3.2024.92-100>



Менопаузальдық ауысу кезеңіндегі әйелдердің өмір сүру сапасын бағалау

Г.А. Гребенникова¹, А.П. Жаимбетова², А.В. Рослякова²

¹Қазақстан жыныстық және репродуктивті денсаулық қауымдастығы (КМПА), Алматы, Қазақстан Республикасы;
²Репродуктивті медицина институты, Алматы, Қазақстан Республикасы.

АНДАТПА

Өзектілігі: Жиілігі менопаузальных белгілері, өмір сапасын төмендететін әйелдердің 80% жетеді. Халықаралық ұсынымдарда өмір сүру сапасын жақсарту үшін айқындалған негізгі принциптерінің бірі түзету кезінде менопаузальных бұзылулар, және себептерінің бірі болып табылады жүгінген әйелдердің мамандарына. Әйелдердің денсаулығын сақтауға және өмір сүру сапасын жақсартуға арналған климактериялық бұзылуларды түзетудің тиімді әдісімен гормоналды алмастыру терапиясы айқындалды.

Зерттеудің мақсаты – климактериялық синдром симптомдары ағымының сипатын және менопаузальды өту кезеңінде менопаузадағы гормондық терапияны қолдану кезінде әйелдердің өмір сүру сапасын бағалау.

Материалдар мен әдістері: Менопауза кезеңінде вегетативтік, метаболиялық және психоэмоционалдық өзгерістердің айқындылығын бағалау (15 симптом) Куперман шкаласы бойынша Е.В. Уварованың модификациясында 4 балдық шкала бойынша жүргізілді. Өмір сүру сапасын бағалау SF-36 сауалнамасын (5 балдық шкала) қолдану арқылы жүргізілді. Деректерді жинау төрт кезеңде жүзеге асырылды: зерттеу тобына енгізілгенге дейін, препаратты тағайындағаннан кейін 1, 3 және 6 айдан кейін (эстрадиола валерат – 2 мг / эстрадиола валерат – 2 мг; левоноргестрел – 0,15 мг).

Нәтижелері: Әйелдерді топқа қосу кезінде олардың өмір сүру сапасы $2,7 \pm 0,17$ балға бағаланды, көрсеткіштің терапияны қабылдағаннан кейін 6 айдан кейін $4,4 \pm 0,21$ балға дейін өскені байқалды. Топқа енгізілгенге дейінгі кезеңмен салыстырғанда пациенттердің 96,3% («ожақсы») денсаулық жағдайының жақсарғаны байқалады (65,6% – орташа және 31,8% – нашар деп бағаланды). Гормондық алмастыру терапиясын тағайындағанға дейін пациенттердің 1/3-і айқын нейро-вегетативтік (26,4%) және психо-эмоционалдық симптомдарымен (42,3%) менопаузальдық синдромның ауыр дәрежесін белгіледі. Зерттеудің бірінші айының соңында 6 айлық терапияға тұрақты нәтижеге қол жеткізісе отырып, нейровегетативтік симптоматиканың эсер ету дәрежесі мен кездесу жиілігінің төмендеуі байқалды. Психо-эмоционалдық симптоматикаға оң эсер терапияның басталуынан жарты жыл өткен соң байқалды.

Қорытынды: Менопаузальды өтудің басында барлық симптомдардың жиынтқы таралуы әйелдердің өз денсаулығы мен психоэмоционалдық жай-күйіне және жалпы өмір сүру сапасына қанағаттанбаушылығына алып келеді. Препаратты қабылдау мен симптомдардың айқындылығын төмендету, сондай-ақ өмір сүру сапасын арттыру және денсаулық жағдайына қанағаттану арасындағы анықталған корреляция гормондық алмастыру терапиясының тиімділігі туралы айтуға мүмкіндік береді.

Түйінді сөздер: менопаузадағы гормондық терапия, климактериялық синдром, өмір сапасын бағалау.

Введение: Менопауза – это один из этапов жизненного цикла женщины, и является физиологическим переходным этапом между репродуктивным периодом и старостью, существенно влияя на жизнедеятельность женщины [1,2].

По данным исследований последнего десятилетия снижение качества жизни женщин в период менопаузального перехода связано с дефицитом эстрогенов (у 35-70% женщин), гормональной перестройкой организма, повышением уровня тревожности и синдромом вегетативной дисфункции [3-10]. Спектр симптоматики климактерического синдрома достаточно широк, учитывая прямое и косвенное влияние изменений гормонального фона в организме женщины на многие системы и органы [11]. Период менопаузального перехода считается сигналом для профилактики заболеваний старения (атеросклероз, остеопороз, снижение когнитивной функции, память и др.).

Частота менопаузальных симптомов, снижающих качество жизни женщин, достигает 80% [2]. Приливы (развиваются у женщин от 50 до 80% случаев), ночная потливость и нарушение ритма сна (бессонница отмечается в 46% случаев), усталость и раздражительность, депрессия, перепады настроения как часто встречаемые симптомы менопаузального синдрома, влияют на физическое и психоэмоциональное состояние женщин, и как следствие снижение трудовой активности и расстройство в социальных отношениях [11-19]. Сегодня только 20% женщин не испытывают проблем в периоде менопаузального перехода [20].

В международных рекомендациях улучшение качества жизни определено одним из главных принципов при коррекции менопаузальных расстройств, учитывая, что снижение данного показателя является одной из причин обращения в медицинские организации [11]. Эффективным методом коррекции климактерических расстройств, призванных поддерживать здоровье женщин сегодня является менопаузальная гормональная терапия [21, 22]. Клиническим протоколом Министерства здравоохранения Республики Казахстан целью менопаузальной гормональной терапии определено устранение недостаточности гормональной функции яичников у женщин с симптомами климактерического синдрома и улучшение качества жизни [23].

Цель исследования – оценка характера течения симптоматики климактерического синдрома и качества жизни женщин при применении менопаузальной гормональной терапии в периоде менопаузального перехода.

Материалы и методы: Исследование проведено на базе организаций здравоохранения города Алматы, Астана, Шымкент, Караганда оказывающих гинекологические услуги на уровне организаций первичного звена в период с января 2020 по декабрь 2021 года. В данном исследовании приняли участие 459 женщин в возрасте от 45 до 55 лет ($M=48,8 \pm 0,65$). Средний возраст наступления менопаузы составил $47,7 \pm 3,85$ лет.

Критериями включения в исследование являлись женщины старше 45 лет на этапе менопаузального перехода, не получавшие до момента назначения гормонального препарата (эстрадиола валерат – 2 мг/ эстрадиола валерат

рат – 2 мг; левоноргестрел – 0,15 мг) какую-либо менопаузальную гормональную терапию в течение последних 6 месяцев, наличие жалоб климактерического характера. В исследовании не включали женщин в постменопаузе и имеющих противопоказания к назначению менопаузальной гормональной терапии.

Выборка проводилась путем простой случайной рандомизации из пациенток, соответствующих критериям включения, и составила 459 человек. Включение пациенток в исследовательскую группу продолжалось до тех пор, пока не был достигнут расчетный размер выборки.

Для оценки характера течения климактерического синдрома и модифицированный менопаузальный индекс определяли по шкале Купермана в модификации Е.В. Уваровой, в соответствии с которым женщины оценивали выраженность проявления вегетативных, метаболических и психоэмоциональных изменений в период менопаузы по 4-балльной шкале от 0 (полное отсутствие симптомов) до 3 баллов (тяжелая форма) [24]. Оценку проводили по нейро-вегетативному (нестабильное артериальное давление, головные боли, сердцебиение, потливость, повышенная возбудимость, нарушение сна, приливы), психо-эмоциональному (утомляемость, снижение памяти, перепады настроения, тревожность, депрессия) и метаболическому симптоматическим комплексам, а также в разрезе самих симптомов (15 показателей).

Выраженность нейро-вегетативного симптомокомплекса оценивали в баллах: до 10 баллов – отсутствие клинических проявлений, от 10 до 20 – слабая форма выраженности, от 21 до 30 – средняя выраженность и выше 30 – тяжелая формы.

Метаболические и психоэмоциональные симптомы: слабая степень – до 6 баллов, от 7 до 14 – средняя и выше 14 – тяжелая. Сбор данных осуществлялся в четыре этапа: до начала лечения, через 1 месяц от начала лечения, через 3 и 6 месяцев после назначения препарата.

Оценку качества жизни женщин проводили с применением опросника SF-36 Health Status Survey по следующим шкалам: физическое функционирование, интенсивность боли, общее состояние здоровья, жизненная активность, социальное функционирование и психическое здоровье [25].

Сбор данных осуществляли путем заполнения анкет пациентками в процессе визита акушера-гинеколога. До момента включения пациенток в исследовательскую группу с ними проводили разъяснительную беседу по обозначению цели исследования и заверения потенциальных участниц в конфиденциальности данных и получали информированное согласие.

Данные исследования были проанализированы с помощью описательной и аналитической статистики. Для изучения связей между переменными исследования использовался критерий хи-квадрат. Статистическая обработка данных была выполнена с использованием расчет средних величин, критерия Фишера ($p < 0,05$). Данные были проанализированы с использованием статистического пакета MS Excel (Microsoft Corp., США).

Результаты: Гормональные изменения, сопровождающие менопаузальный переход, влияют на качество жизни женщин. Пациентками состояние здоровья до момента включения их в группу исследования оценивалось как «посредственное» ($n=301$, 65,6%) или «плохое» ($n=147$, 31,8%), определяя в качестве основной причины низкой удовлетворенности своим состоянием выраженную климактерическую симптоматику (таблица 1). По завершению исследования (через полгода) 96,3% ($n=442$) пациенток определили свое состояние здоровья как «хорошее», «очень хорошее» и даже «отличное». Пациентки, оценивающие свое состояние как «посредственное» ($n=17$, 3,7%), отмечали при этом снижение выраженности симптомов, характерных для менопаузального периода.

Таблица 1 – Самооценка состояния здоровья пациенток

	До лечения		Через месяц		Через 3 месяца		Через 6 месяцев	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%
Оценка состояния здоровья								
Отличное	0	0	5	1,1	6	1,2	24	5,2
Очень хорошее	0	0	40	8,7	49	10,7	41	8,9
Хорошее	11	2,6	199	43,4	279	60,8	377	82,1
Посредственное	301	65,6	117	25,5	71	15,5	17	3,7
Плохое	147	31,8	98	21,3	54	11,8	0	0
Влияние физического и эмоционального состояния пациенток на активную жизнедеятельность								
все время	29	6,3	7	1,52	3	0,65	0	0
большую часть времени	292	63,6	51	11,11	28	6,1	17	3,7
иногда	117	25,5	290	63,18	101	22	61	13,29
редко	21	4,6	84	18,3	296	64,5	338	73,64
ни разу	0	0	34	7,41	31	6,75	43	9,37
Оценка качества жизни пациенток								
Среднее значение	2,7±0,17		3,3±0,33		3,7±0,36		4,4±0,21	



Table 1 – Self-assessment of the health status of patients

	Before treatment		After 1 month		After 3 months		After 6 months	
	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%
Health assessment								
Excellent	0	0	5	1.1	6	1.2	24	5.2
Very good	0	0	40	8.7	49	10.7	41	8.9
Good	11	2.6	199	43.4	279	60.8	377	82.1
Average	301	65.6	117	25.5	71	15.5	17	3.7
Bad	147	31.8	98	21.3	54	11.8	0	0
The influence of the physical and emotional state of patients on active life								
All the time	29	6.3	7	1.52	3	0.65	0	0
Most of the time	292	63.6	51	11.11	28	6.1	17	3.7
Sometimes	117	25.5	290	63.18	101	22	61	13.29
Rarely	21	4.6	84	18.3	296	64.5	338	73.64
Never	0	0	34	7.41	31	6.75	43	9.37
Assessment of the quality of life of patients								
Average value	2.7±0.17		3.3±0.33		3.7±0.36		4.4±0.21	

При обращении за медицинскими услугами в организации здравоохранения и до момента включения их в исследовательскую группу, 69,9% (n=321) пациенток отмечают влияние проявленных симптомов менопаузального периода на их активность жизнедеятельности постоянно. К завершению исследования (через 6 месяцев) менее 5% отмечали, что даже после приема препарата у них проявляются симптомы, влияющие на их физическое и эмоциональное состояние, которые сказываются на их активности, но при этом пациентки отмечали снижение степени их выраженности.

В целом качество жизни пациентки на момент их включения в группу оценивали на 2,7±0,17 баллов (где «0» – низкое, «5» – отличное), с отмечаемым ростом показателя до 4,4±0,21 баллов после 6 месяца приема препарата.

Доля женщин с избыточной массой тела составила 66,2% (n=304). При этом у данной категории пациенток отмечается по 10-12 климактерических симптомов со

средним уровнем тяжести 2,3±0,29 (=0,02888) (6-8 симптомов и уровнем тяжести 1,64±0,32 соответственно среди пациенток с индексом массы тела в норме). Высокую степень тяжести пациентки с избыточной массой тела отмечают в отношении головных болей (n=442, 96,4%), нарушения сна (n=305, 66,5%), мышечных и суставных болей (n=334, 72,8%). Аналогичная ситуация отмечается и в отношении наличия вредной привычки – курения, которая отмечается у 40,3% (n=185) пациенток (отмечается в среднем 8-10 симптомов с уровнем тяжести 2,2±0,11 по сравнению с не курящими пациентками – 6-7 симптомов с тяжестью 1,7±0,23).

До назначения препарата, 1/3 пациенток отмечали тяжелую степень менопаузального синдрома (рисунок 1), с выраженными нейро-вегетативными (n=121, 26,4%) и психо-эмоциональными симптомами (n=194, 42,3%) (таблица 2).

Таблица 2 – Степень выраженности менопаузального синдрома в разрезе степени тяжести

	Слабая		Умеренная		Тяжелая	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%
Нейро-вегетативные	69	15	269	58,6	121	26,4
Метаболические	169	36,6	212	46,2	79	17,2
Психо-эмоциональные	57	12,4	208	45,3	194	42,3

Table 2 – The degree of severity of menopausal syndrome in terms of severity

	Mild		Moderate		Severe	
	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%
Neuro-vegetative	69	15	269	58.6	121	26.4
Metabolic	169	36.6	212	46.2	79	17.2
Psycho-emotional	57	12.4	208	45.3	194	42.3

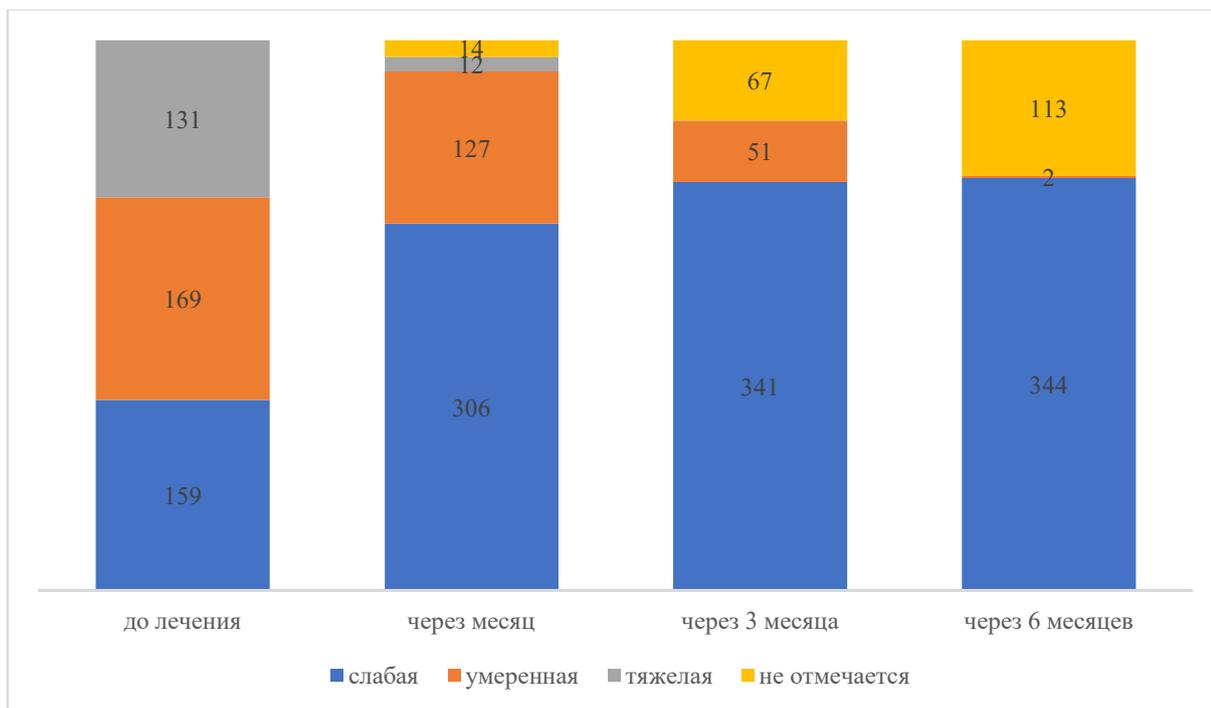


Рисунок 1 – Степень выраженности менопаузального синдрома в разрезе периодов наблюдения
Figure 1 – The severity of menopausal syndrome in terms of observation periods

Высокий уровень тяжести характерен для таких симптомов, как нарушение менструального цикла ($2,2 \pm 0,2$), приливы жара ($2,09 \pm 0,79$), повышение потливости ($1,98 \pm 0,76$), перепады настроения ($1,96 \pm 0,44$) и тревожность ($1,9 \pm 0,35$). Частота встречаемости симптома и его тяжесть коррелирует ($=0,00284$) (таблица 3). На момент включения в группу пациентки оценили своё качество жизни на $2,1 \pm 0,34$ балла.

Через месяц приема препарата менопаузальной гормональной терапии только 2,6% пациенток оценили течение менопаузального синдрома в тяжелой степени, выделяя выраженную нейровегетативную симптоматику (также повышенное или пониженное артериальное давление, учащенное сердцебиение, головные боли и др.). Пациентки, отмечавшие до момента включения их в исследовательскую группу тяжелую степень менопаузального синдрома, после месяца приема препарата перешли в группу с умеренной ($n=309$, 67,4%) и слабой ($n=154$, 33,6%) степенью выраженности.

В целом, в 27,7% случаев пациентки отмечали «умеренную» степень выраженности менопаузального синдрома, и в 66,7% ($n=306$) – «слабую», ссылаясь на снижение как нейровегетативной (на 15,3%), так и психоэмоциональной симптоматики (13,7%). Так, количество пациенток с приливами жара снизилось на 21,5%, повышенной потливостью – на 19,8%, головными болями и головокружением – на 24,5%, повышенным или пониженным артериальным давлением – на 22% и учащенным сердцебиением – на 19,5%. Пациентки отметили и снижение раздражительности (на 18,8%), а также сонливости (на 30,4%) и нарушений сна (на 22,4%). Ситуация была аналогичной и в отношении психоэмоциональной симптоматики: пациентки в большей степени отмечают снижение симптомов тревожности (на 30,7%), депрессивного состояния (на 39,3%), а также признаков слабости и повышенной утомляемости (на 23,7%).

Также, после приема препарата отмечается у пациенток и снижение степени выраженности этих симптомов. К примеру, уровень тяжести от нарушений менструального цикла снизился до $1,56 \pm 0,58$ баллов (до включе-

ния в группу – $2,2 \pm 0,2$); приливы жара – с $2,09 \pm 0,79$ до $1,47 \pm 0,61$ баллов, повышение потливости – с $1,98 \pm 0,76$ до $1,41 \pm 0,49$ балла, перепады настроения – с $1,96 \pm 0,44$ до $1,4 \pm 0,16$ баллов.

Через 3 месяца приема препарата пациентки указали на наличие в среднем по 5-6 симптомов (min – 2, max – 9). Чаще всего пациентки отмечали симптоматику психоэмоционального характера: повышенную раздражительность – 48,6% ($n=223$), перепады настроения – 49,5% ($n=227$), забывчивость и невнимательность – 49,7% ($n=228$), с отмечаемым снижением в 2 раза по сравнению с первым этапом оценки (до момента включения в исследовательскую группу). Среди симптомов нейровегетативного характера пациентки выделяют нарушение сна в 46,6% случаях ($n=214$), повышенную потливость – 43,8% ($n=201$), и слабость, утомляемость – 45,3% ($n=208$), снижающие активность их жизнедеятельности.

Перепады настроения (с $1,96 \pm 0,44$ до $1,15 \pm 0,18$ баллов), тревожность (с $1,9 \pm 0,35$ до $1,17 \pm 0,32$ баллов), повышенная потливость (с $1,98 \pm 0,76$ до $1,12 \pm 0,35$), приливы жара (с $2,09 \pm 0,79$ до $1,15 \pm 0,65$ баллов) и нарушение сна (с $1,86 \pm 0,69$ до $1,07 \pm 0,09$ баллов), с обозначаемым снижением тяжести их проявления, коррелируют с оценкой качества жизни пациентки (рост до $3,7 \pm 0,36$ балла, по сравнению с $2,7 \pm 0,17$ на момент включения их в исследование) ($=0,01417$).

Состояние здоровья на данном этапе пациентки оценивали 72,7% ($n=334$) как «хорошее» и выше (27,3% как посредственное и плохое). Их физическое и эмоциональное состояние, в 64,5% ($n=296$) редко влияет на активную жизнедеятельность, и 22% ($n=101$) – не отмечают влияния на регулярной основе и выделили «иногда».

В целом, через 3 месяца исследования, 2/3 пациенток отмечают снижение степени выраженности менопаузального синдрома. Слабую степень выраженности отмечали 74,3% ($n=341$) пациенток (до момента включения в исследовательскую группу – 34,6%), умеренную – 11,1% ($n=51$) (36,8%) и тяжелую не отметил никто (по сравнению с 28,5% участниц до включения в группу). При этом, 14,6% ($n=67$) пациенток указали на отсутствие какой-либо симптоматики менопаузального синдрома.



Таблица 3 – Степень выраженности симптоматики менопаузального синдрома

№	Симптомы	До лечения		Через 1 месяц от начала лечения		Через 3 месяца		Через 6 месяцев	
		Количество пациентов, отмечающих данный симптом	Уровень тяжести (среднее значение)	Количество пациентов, отмечающих данный симптом	Уровень тяжести (среднее значение)	Количество пациентов, отмечающих данный симптом	Уровень тяжести (среднее значение)	Количество пациентов, отмечающих данный симптом	Уровень тяжести (среднее значение)
1	Нарушение менструального цикла	377	2,2±0,2	257	1,56±0,58	122	1,31±0,14	67	1,09±0,36
2	Приливы жара	428	2,09±0,79	336	1,47±0,61	192	1,15±0,65	84	1,01±0,19
3	Повышенная потливость	404	1,98±0,76	324	1,41±0,49	201	1,12±0,35	81	1,01±0,34
4	Головные боли, головокружение	351	1,75±0,21	265	1,38±0,34	175	1,18±0,18	107	1,09±0,34
5	Повышение и снижение артериального давления	295	1,8±0,7	230	1,43±0,43	184	1,15±0,6	116	1,06±0,03
6	Учащенное сердцебиение	318	1,7±0,51	256	1,35±0,6	162	1,11±0,11	86	1,01±0,16
7	Повышенная раздражительность	383	1,87±0,67	311	1,36±0,13	223	1,08±0,68	119	1,02±0,16
8	Сонливость	270	1,71±0,11	188	1,38±0,81	122	1,15±0,57	50	1,08±0,07
9	Слабость, утомляемость	367	1,83±0,65	280	1,39±0,57	208	1,09±0,61	119	1,03±0,36
10	Перепады настроения	394	1,96±0,44	329	1,4±0,16	227	1,15±0,18	139	1,01±0,19
11	Тревожность	309	1,9±0,35	214	1,47±0,66	137	1,17±0,32	59	1,05±0,08
12	Депрессия	262	1,82±0,61	159	1,4±0,88	91	1,11±0,09	29	1,07±0,08
13	Забычивость и невнимательность	354	1,74±0,57	291	1,34±0,78	228	1,13±0,19	142	1,04±0,22
14	Нарушение сна	383	1,86±0,68	297	1,37±0,37	214	1,07±0,09	105	1,01±0,15
15	Снижение полового влечения	360	1,97±0,22	285	1,6±0,52	203	1,29±0,64	134	1,09±0,14

Table 3 – Severity of symptoms of menopausal syndrome

№	Symptoms	Before treatment		After 1 month from the start of treatment		After 3 months		After 6 months	
		Number of patients reporting this symptom	Severity level (average)	Number of patients reporting this symptom	Severity level (average)	Number of patients reporting this symptom	Severity level (average)	Number of patients reporting this symptom	Severity level (average)
1	Menstrual irregularities	377	2.2±0.2	257	1.56±0.58	122	1.31±0.14	67	1.09±0.36
2	Hot flashes	428	2.09±0.79	336	1.47±0.61	192	1.15±0.65	84	1.01±0.19
3	Increased sweating	404	1.98±0.76	324	1.41±0.49	201	1.12±0.35	81	1.01±0.34
4	Headaches, dizziness	351	1.75±0.21	265	1.38±0.34	175	1.18±0.18	107	1.09±0.34
5	Increased and decreased blood pressure	295	1.8±0.7	230	1.43±0.43	184	1.15±0.6	116	1.06±0.03
6	Increased heart rate	318	1.7±0.51	256	1.35±0.6	162	1.11±0.11	86	1.01±0.16
7	Increased irritability	383	1.87±0.67	311	1.36±0.13	223	1.08±0.68	119	1.02±0.16
8	Drowsiness	270	1.71±0.11	188	1.38±0.81	122	1.15±0.57	50	1.08±0.07
9	Weakness, fatigue	367	1.83±0.65	280	1.39±0.57	208	1.09±0.61	119	1.03±0.36
10	Mood swings	394	1.96±0.44	329	1.4±0.16	227	1.15±0.18	139	1.01±0.19
11	Anxiety	309	1.9±0.35	214	1.47±0.66	137	1.17±0.32	59	1.05±0.08
12	Depression	262	1.82±0.61	159	1.4±0.88	91	1.11±0.09	29	1.07±0.08
13	Forgetfulness and inattention	354	1.74±0.57	291	1.34±0.78	228	1.13±0.19	142	1.04±0.22
14	Sleep disturbance	383	1.86±0.68	297	1.37±0.37	214	1.07±0.09	105	1.01±0.15
15	Decreased libido	360	1.97±0.22	285	1.6±0.52	203	1.29±0.64	134	1.09±0.14



Через шесть месяцев исследования 96,3% (n=442) пациенток отметили удовлетворенность состоянием своего здоровья (82,1% как хорошее, 8,9% – очень хорошо и 5,2% – отличное), оценивая в среднем качество жизни на 4,4±0,21 балла. 86,93% (n=399) пациенток отмечают хорошее физическое и эмоциональное состояния на данном этапе менопаузального синдрома, указывая, что нейро-вегетативная и психо-эмоциональная симптоматика через полгода редко или иногда влияет на их активность жизнедеятельности.

В большей степени среди симптомов менопаузального синдрома через полгода пациентками выделялись такие, как перепады настроения (30,3%, n=139) со степенью тяжести – 1,01±0,19 балла), забывчивость и невнимательность (30,9%, n=142, 1,04±0,22 балла) и повышенная раздражительность (25,9%, n=119, 1,02±0,16 балла). Среди симптоматики нейровегетативного характера, пациентками отмечалось повышение/снижение артериального давления (25,3%, n=116, 1,06±0,03 балла), головокружение/головные боли (23,3%, n=107, 1,09±0,34 балла), слабость и утомляемость (25,9%, n=119, 1,03±0,36 балла).

Частота встречаемости и степень выраженности 2/3 симптомов за период исследования (6 месяцев) снизились в 2 и более раза: приливы жара – с 93,2% (2,09±0,79 балла) до включения пациентки в исследование до 18,3% (1,01±0,19); повышенная потливость – с 88% (1,98±0,76) до 17,6% (1,01±0,34); учащенное сердцебиение – с 69,3% (1,7±0,51) до 18,7% (1,01±0,16); повышенная сонливость – с 10,9% (1,08±0,07) до 58,8% (1,71±0,11) и депрессия – с 57,1% (1,82±0,61) до 6,3% (1,07±0,08).

Была выявлена статистически значимая взаимосвязь между приемом препарата и снижением степени выраженности симптома (0,11846), а также повышением уровня качества жизни (0,100526) и удовлетворенностью состоянием здоровья (0,07816).

Обсуждение: Характерные нейровегетативные расстройства, наблюдаемые в периоде менопаузального перехода, проявляющиеся головной болью, повышением артериального давления, приливами жара и ночным потом, учащением сердцебиения, нарушениями ритма сна – влияют на активность жизнедеятельности женщины, и уровень ее удовлетворенности физическим состоянием. Изменения, происходящие в организме женщины, стабилизируют также и психологическое самочувствие, приводя к тревожно-депрессивным расстройствам,

раздражительности, перепадам настроения в течение дня, усталости, затруднениям концентрации внимания. Развитие тревожно-депрессивных расстройств усугубляется нарушением сна и снижением настроения, причиной которого зачастую является низкая удовлетворенность физическим состоянием.

Менопаузальная гормональная терапия снижает выраженность симптомов, характерных для менопаузального периода, и влияет на улучшение состояния здоровья женщин. Учитывая, что клиническое проявление менопаузального синдрома связано с дефицитом эстрогенов, менопаузальная гормональная терапия снижает выраженность характерной симптоматики и повышает качество жизни женщины – физические, функциональные, эмоциональные, социальные и когнитивные изменения. Провоцирует возникновение и усугубляет выраженность климактерической симптоматики нейро-вегетативного характера у женщин избыточная масса тела и наличие вредных привычек (курение).

Результаты проведенного нами исследования позволяют заключить, что к концу первого месяца приема менопаузальной гормональной терапии пациентки отмечают снижение степени влияния, и в целом уменьшение частоты встречаемости, нейровегетативной симптоматики, с достижением стойкого эффекта к 6 месяцам терапии. Достоверный положительный результат в отношении психо-эмоциональной симптоматики наблюдается позже – через полгода от начала терапии.

Заключение: Суммарная распространенность всей симптоматики в начале менопаузального перехода приводит к неудовлетворенности женщин своим здоровьем и психоэмоциональным состоянием, и как следствие в целом качеством жизни. Выявленная корреляция между приемом препарата и снижением степени выраженности симптомов, а также повышением уровня качества жизни и удовлетворенностью состоянием здоровья позволяет говорить об эффективности менопаузальной гормональной терапии не только для женщины в частности, но и системы здравоохранения в целом.

Получено/Received/Жіберілді: 23.08.2024

Одобрено/Approved/Мақұлданган: 29.09.2024

Опубликовано на сайте/Published online/Сайтта жарияланган: 01.10.2024

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Всемирная организация здравоохранения. Менопауза [Интернет]. Дата публикации: 17.10.2022; дата цитирования: 23.09.2024.
World Health Organization. Menopause [Internet]. Updated 2022 Oct 14; cited 2024 Sept 23. (In Russ.).
<https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/menopause>
2. Балан В.Е., Тихомирова Е.В., Журавель А.С., Титченко Ю.П., Ловыгина Т.В. Новые тенденции в современной менопаузальной гормональной терапии. *Гинекология*. 2021;1(23):33-36.
Balan VE, Tikhomirova EV, Zhuravel AS, Titchenko YuP, Lovygina TV. New trends in modern menopausal hormone therapy. *Ginekologiya*. 2021;1(23):33-36. (In Russ.).
<https://doi.org/10.26442/20795696.2021.1.200635>
3. Лисицына О.И. Улучшение качества жизни женщины в климактерии. Обзор возможностей менопаузальной гормональной терапии. *Мед совет*. 2019;13:112-120.
Lisitsyna OI. Improving the quality of life of women in menopause. Review of the possibilities of menopausal hormone therapy. *Med sovet*. 2019;13:112-120. (In Russ.).
<https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-13-112-120>
4. Доброхотова Ю.Э., Боровкова Е.И., Нариманова М.Р. Улучшение качества жизни пациенток в пери- и постменопаузе. *PMЖ. Мать и дитя*. 2017;26:1961-1962.
Dobrokhotova YuE, Borovkova EI, Narimanova MR. Improving the quality of life of patients in peri- and postmenopause. *RMZh. Mat' i ditya*. 2017;26:1961-1962. (In Russ.).
<https://cyberleninka.ru/article/n/uluchshenie-kachestva-zhizni-patsientok-v-peri-i-postmenopauze?ysclid=m01wwmvkcn340274094>
5. Ашрафян Л.А., Балан В.Е., Баранов И.И., Белая Ж.Е., Бобров С.А., Воронцова А.В., Дубровина С.О., Зазерская И.Е., Иловайская И.А., Карахалис Л.Ю., Лесняк О.М., Мазитова М.И., Подзолкова Н.М., Протасова А.Э., Серов В.Н., Сметник А.А., Сотникова Л.С., Ульрих Е.А., Чернуха Г.Е., Юренева С.В. Алгоритмы применения менопаузальной гормональной терапии у



- женщин в период пери- и постменопаузы. Совместная позиция экспертов РОАГ, РАМ, АГЭ, РАОП. *Акушерство и гинекология*. 2021;3:210-222.
- Ashrafyan LA, Balan VE, Baranov II, Belaya ZH, Bobrov SA, Vorontsova AV, Dubrovina SO, Zazerskaya IE, Ilovaiskaya IA, Karahalis LYu, Lesnyak OM, Mazitova MI, Podzolkova NM, Protasova AE, Serov VN, Smetnik AA, Sotnikova LS, Ulrich EA, Chernukha GE, Yureneva SV. Algorithms for the use of menopausal hormone therapy in women during the peri- and post-menopause. Joint position of experts of the Russian Academy of Gynecology, Russian Academy of Medical Sciences, Academy of Geography, and Russian Academy of Postgraduate Education. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2021;3:210-222. (In Russ.)
<https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.3.210-221>
6. Колбасова Е.А., Киселева Н.И., Арестова И.М. Сравнительная клинко-гормональная характеристика состояния здоровья и качество жизни с хирургической и естественной менопаузой. *Вестник Витебского ГМУ*. 2014;2(13):78-86.
Kolbasova EA, Kiseleva NI, Arestova IM. Comparative clinical and hormonal characteristics of health status and quality of life with surgical and natural menopause. *Vestnik Vitebskogo GMU*. 2014;2(13):78-86. (In Russ.)
<https://cyberleninka.ru/article/n/sravnitel'naya-kliniko-gormonal'naya-harakteristika-sostoyaniya-zdorovya-i-kachestvo-zhizni-zhenshin-s-hirurgicheskoy-i-estestvennoy?ysclid=m01x9jxwif597894510>
7. Демидова Т.Ю., Зенина С.Г., Гасанзаде П.А. Новости менопаузальной гормональной терапии. *Consilium Medicum*. 2018;4(20):47-51.
Demidova TYu, Zenina SG, Gasanzade PA. News of menopausal hormone therapy. *Consilium Medicum*. 2018;4(20):47-51. (In Russ.)
https://doi.org/10.26442/2075-1753_2018.4.47-51
8. Абсатарова Ю.С., Андреева Е.Н. Преждевременная недостаточность яичников: современные аспекты ведения пациенток. *Сборник тезисов III Всеросс. Конф. с межд. участием «Репродуктивное здоровье женщин и мужчин»*. 2018;5.
Absatarova Yu.S., Andreeva E.N. Premature ovarian failure: modern aspects of patient management. *Collection of abstracts of the III All-Russian Conf. with Int. participation "Reproductive health of women and men"*. 2018;5. (In Russ.)
https://scirate.lspbgmu.ru/SciRateSMUWeb/attachments/11294/OtherProducts/1534/843_Reproduktivnoe_zdorove_2122_aprelja_2018_SBORNIK_TEZISOV.pdf
9. Оразов МР, Радзинский ВЕ, Хамошина МБ, Долгов ЕД. Альтернативная терапия менопаузальных расстройств: потерянный выход или новый вектор инноваций? *Фармакология. Фармакотерапия*. 2023;1:34-44.
Orazov MR, Radzinsky VE, Khamoshina MB, Dolgov ED. Alternative therapy of menopausal disorders: a lost exit or a new vector of innovation? *Farmakologiya. Farmakoterapiya*. 2023;1:34-44. (In Russ.)
https://doi.org/10.46393/27132129_2023_1_34
10. Джакупов Д., Кудайбергенов Т., Кусайнова Ф., Сейитова А. Состояние эндометрия в постменопаузе. *Репрод мед (Центр Азия)*. 2019;4(41):24-26.
Dzhakupov D, Kudaibergenov T, Kusainova F, Seyitova A. The state of the endometrium in postmenopause. *Reprod Med (Centr Asia)*. 2019;4(41):24-26. (In Russ.)
<https://repromed.kz/index.php/journal/article/view/126>
11. Нейфельд И.В., Бобылева И.В., Жирняков А.И., Рогожина И.Е. Оценка качества жизни при применении различных схем терапии климактерического и постовариктомического синдрома. *Клин мед. Серия: Естество техн науки*. 2022;8:193-198.
Neifel'd IV, Bobyleva IV, Zhirnyakov AI, Rogozhina IE. Assessment of quality of life when using various treatment regimens for the climacteric and post-ovariectomy syndrome. *Klin med. Seriya: Estestv texn nauki*. 2022;8:193-198. (In Russ.)
<https://doi.org/10.37882/2223-2966.2021.08.24>
12. Кострома Я.В., Беляева Е.Н., Хазова Е.Л., Кузнецова Л.В., Зазерская И.Е. Оценка выраженности климактерического синдрома и особенности психосоматического статуса. *Журнал акушерства жен болезней*. 2019;1(68):13-20.
Kostroma YV, Belyaeva EN, Khazova EL, Kuznetsova LV, Zazerskaya IE. Assessment of the severity of climacteric syndrome and features of psychosomatic status. *Zhurnal akusherstva zhen boleznej*. 2019;1(68):13-20. (In Russ.)
<https://doi.org/10.17816/JOWD68113-20>
13. Ших Е.В. Технологии альтернативного лечения менопаузы: история применения и перспективы развития. *Фармакология. Фармакотерапия*. 2023;1:10-16.
Shikh EV. Alternative menopause treatment technologies: history of application and development prospects. *Farmakologiya. Farmakoterapiya*. 2023;1:10-16. (In Russ.)
https://doi.org/10.46393/27132129_2023_1_10
14. Улумбекова Г.Э., Худова И.Ю. Оценка демографического, социального и экономического эффекта при приеме менопаузальной гормональной терапии. *Вестник ВШОУЗ*. 2020;4(6):23-53.
Ulumbekova GE, Khudova IY. Assessment of the demographic, social, and economic effect of menopausal hormone therapy. *Vestnik VShOUZ*. 2020;4(6):23-53. (In Russ.)
<https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-demograficheskogo-sotsialnogo-i-ekonomicheskogo-effekta-pri-prieme-menopauzalnoy-gormonalnoy-terapii?ysclid=m021vsts9j483799579>
15. Блинов Д.В., Акарачкова Е.С., Ампилогова Д.М., Джобав Э.М., Цибилова В.И., Солопова А.Г., Павлова Н.В., Кораабельников Д.И., Петренко Д.А. Депрессия у женщин в менопаузе: организация междисциплинарного подхода к лечению и перспективы реабилитации. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2021;6(15):738-756.
Blinov DV, Akarachkova ES, Ampilogova DM, Dzhobava EM, Tsibizova VI, Solopova AG, Pavlova NV, Koraabelnikov DI, Petrenko DA. Depression in menopausal women: organization of an interdisciplinary approach to treatment and rehabilitation prospects. *Akusherstvo, ginekologiya i reprodukcija*. 2021;6(15):738-756. - 2021. - Т.15., №6. - S. 738-756 (In Russ.)
<https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.280>
16. Артымук Н.В., Тачкова О.А., Марочко Т.Ю. Современные подходы к управлению менопаузой. *Гинекология*. 2021;2(23):137-143.
Artyumuk NV, Tachkova OA, Marochko TYu. Modern approaches to menopause management. *Ginekologiya*. 2021;2(23):137-143.
<https://doi.org/10.26442/20795696.2021.2.200691>
17. Петрова Е.В., Чиж Д.И., Герцог Н.А., Метальникова И.В., Панинва Е.С., Струков В.И., Скороделова М.И., Елистратова Д.Г. Терапевтические подходы в коррекции вазомоторных и психоэмоциональных менопаузальных симптомов. *Фармакология*. 2020;11:37-44.
Petrova EV, Chizh DI, Gertsog NA, Metalnikova IV, Paninva ES, Strukov VI, Skorodelova MI, Elistratova DG. Therapeutic approaches to the correction of vasomotor and psychoemotional menopausal symptoms. *Farmakologiya*. 2020;11:37-44. (In Russ.)
<https://doi.org/10.29296/25877305-2020-11-07>
18. Волоцкая Н.И., Сулима А.Н., Румянцева З.С. Менопауза: современные стандарты диагностики и коррекции нарушений. *Врач*. 2021;3:66-72.
Volotskaya NI, Sulima AN, Rumyantseva ZS. Menopause: modern standards of diagnostics and correction of disorders. *Vrach*. 2021;3:66-72. (In Russ.)
<https://doi.org/10.29296/25877305-2021-03-12>

19. Малеева К.П., Рустамов М.Р., Сатаров И.А., Турсунов Д.О., Махмудов М.А., Каримов И.А., Джалолов М.В. Женщина в менопаузе: важное о климактерическом синдроме. Менопауза как фактор кардиоваскулярного риска. *Научные горизонты*. 2020;1(29):129-138.
Maleeva KP, Rustamov MR, Satarov IA, Tursunov DO, Makhmudov MA, Karimov IA, Dzhallolov MV. Women in menopause: important information about climacteric syndrome. Menopause as a cardiovascular risk factor. *Nauchnye gorizonty*. 2020;1(29):129-138. (In Russ.).
<https://www.sciencehorizon.ru/1-29-2020-129-138>
20. Дворянский С.А., Емельянова Д.И., Яговкина Н.В. Климактерический синдром: современное состояние вопроса (обзор литературы). *Вятский мед вестник*. 2017;1(53):7-14.
Dvoryansky SA, Emelyanova DI, Yagovkina NV. Climacteric syndrome: current state of the issue (literature review). *Vyatskiy med vestnik*. 2017;1(53):7-14. (In Russ.).
<https://cyberleninka.ru/article/n/klimaktericheskiy-sindrom-sovremennoe-sostoyanie-voprosa?ysclid=m023e6qksi814152738>
21. Academic Committee of the Korean Society of Menopause, Lee SR, Cho MK, Cho YL, Chun S, Hong SH, Hwang KR, Jeon GH, Joo JK, Kim SK, Lee DO, Lee DY, Lee ES, Song JY, Yi KW, Yun BH, Shin JH, Chae HD, Kim T. Клинические рекомендации по менопаузальной гормональной терапии 2020 года [Internet]. Перевод: РНИМУ им Н.И. Пирогова, Эстрина А.С., Астапова Д.Д., Молова Э.А., Можаровская Е.С., Синева Д.С., Ставинский А.Д. Дата цитирования: 23.09.2024.
Academic Committee of the Korean Society of Menopause, Lee SR, Cho MK, Cho YL, Chun S, Hong SH, Hwang KR, Jeon GH, Joo JK, Kim SK, Lee DO, Lee DY, Lee ES, Song JY, Yi KW, Yun BH, Shin JH, Chae HD, Kim T. 2020 Clinical Guidelines for Menopausal Hormone Therapy [Internet]. Transl. into Russian: Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogova, A.S. Estrina, D.D. Astapova, E.A. Molova, E.S. Mozharovskaya, D.S. Sineva, A.D. Stavinsky. Cited 2024 Sept 23. (In Russ.)
<https://endo-club.ru/upload/iblock/71e/71e8e9672166c36b7d5afdc0459307fb.pdf>
22. Набиева Д.Ю., Каюмова Д.Т., Мухитлинова Т.К. Клинико-патогенетические аспекты преждевременной и ранней менопаузы. Пути коррекции. *Med Sci Uzbekistan*. 2022;1:11-15.
Nabieva DYu, Kayumova DT, Mukhitlinova TK. Clinical and pathogenetic aspects of premature and early menopause. Ways of correction. *Med Sci Uzbekistan*. 2022;1:11-15. (In Russ.).
<https://doi.org/10.56121/2181-3612-2022-1-11-15>
23. Клинические протоколы МЗ РК «Менопауза и климактерическое состояние у женщин». Одобрен Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг МЗ РК. Дата утверждения: 2020 год. Утв. Протоколом №110 от 25.06.2020.
Clinical protocols of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan "Menopause and climacteric state in women". Approved by the Joint Commission on the quality of medical services of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan. Approval date: 2020. Approved by Protocol No. 110 dated 06/25/2020. (In Russ.)
<https://diseases.medelement.com/disease/менопауза-и-климактерическое-состояние-у-женщины-2019/16442>

Информация об авторах:

Гребенникова Г.А. (корреспондирующий автор) – Ph.D., врач акушер-гинеколог, директор Казахстанская ассоциация по половому и репродуктивному здоровью (КМПА), Алматы, Республика Казахстан, тел. 87073547706, e-mail: galina.kmpa@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6519-0103>;

Джаймбетова А.П. – магистр медицинских наук, врач акушер-гинеколог, Институт репродуктивной медицины, Алматы, Республика Казахстан, тел. 87017447693, e-mail: asel.jaimbetova@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-1013-5965>;

Рослякова А.В. – врач акушер-гинеколог, Институт репродуктивной медицины, г. Алматы, Республика Казахстан, тел. 87475516192, e-mail: wbcanna@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-2554-7164>.

Вклад авторов:

Разработка концепции, Написание черновика рукописи – Гребенникова Г.А.

Разработка методологии, Проведение исследования, Валидация результатов, Написание рукописи – рецензирование и редактирование – Гребенникова Г.А., Джаймбетова А.П., Рослякова А.В.

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность исследования: Авторы несут полную ответственность за содержание данной статьи.

Information about the authors:

G.A. Grebennikova (corresponding author) – Ph.D., Obstetrician-gynecologist, Director at Kazakhstan Association for Sexual and Reproductive Health (KMPA), Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel. +77073547706, e-mail: galina.kmpa@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6519-0103>;

A.P. Jaimbetova – Master of Medical Sciences, Obstetrician-gynecologist, Institute of Reproductive Medicine, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel. +77017447693, e-mail: asel.jaimbetova@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-1013-5965>;

A.V. Roslyakova – Obstetrician-gynecologist, Institute of Reproductive Medicine, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel. +77475516192, e-mail: wbcanna@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-2554-7164>.

Authors Contribution:

Conceptualization, Writing – Original Draft Preparation – G.A. Grebennikova

Project Administration, Investigation, Validation Writing – Review & Editing – G.A. Grebennikova, A.P. Jaimbetova, A.V. Roslyakova

Funding: Authors declare no funding of the study.

Conflict of interest: Authors declare no conflict of interest.

Transparency of the study: All authors take full responsibility for the content of this manuscript.



УДК: 618.3-06

<https://doi.org/10.37800/RM.3.2024.101-106>

Особенности ведения беременности с тромбофилией: клинический случай

Ш.А. Турсынбаева¹, В.И. Медведь², И.И. Тянь³, Л.Г. Баймурзаева³

¹Казахстанский Медицинский Университет «Высшая школа общественного здравоохранения»,
Алматы, Республика Казахстан;

²Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины,
Киев, Украина;

³Институт Репродуктивной Медицины, Алматы, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Тромбофилия представляет собой приобретенные и/или генетические состояния, которые предрасполагают людей к тромбозам. Тромбофильные расстройства усиливают акушерские осложнения, такие как потеря беременности на ранних сроках, задержка роста плода, отслойка плаценты и преэклампсия. Привычное невынашивание беременности (ПНБ) является одним из самых сложных и требовательных направлений медицины из-за огромной эмоциональной нагрузки, возлагаемой на семьи с ПНБ. Ведение беременности у женщин с ПНБ, ассоциированным с тромбофилией, требует особого внимания.

Цель исследования – демонстрация взаимосвязи полиморфизма генов тромбофилии и акушерских осложнений на примере клинического случая беременности у пациентки с тромбофилией.

Материалы и методы: В статье описан клинический случай беременности в сроке 12 недель у беременной с тромбофилией и отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом.

Результаты: В представленном клиническом случае генетическое тестирование на предрасположенность к тромбофилии показало 5 полиморфизмов, свидетельствующих о среднем наследственном риске по тромбофилии. Назначение адекватной дозы ацетилсалициловой кислоты и низкомолекулярных гепаринов привело к доношенному вынашиванию беременности.

Заключение: Множественные тромбофильные факторы несут в себе значительный дополнительный риск неблагоприятных исходов для матери и плода. Ранняя диагностика тромбофилии, генетическое консультирование и гинекологический мониторинг могут быть очень полезными для предотвращения осложнений беременности у женщин с ПНБ, предлагая адекватное терапевтическое лечение и профилактику.

Ключевые слова: привычное невынашивание беременности (ПНБ), тромбофилия, низкомолекулярные гепарины, антикоагулянтная терапия.

Для цитирования: Турсынбаева Ш., Медведь В., Тянь И., Баймурзаева Л. Особенности ведения беременности с тромбофилией: клинический случай. *Репродуктивная медицина (Центральная Азия)*. 2024;3:101-106.
<https://doi.org/10.37800/RM.3.2024.101-106>

The specifics of pregnancy management with thrombophilia: A clinical case

Sh.A. Tursynbayeva¹, V.I. Medved², I.I. Tyan³, L.G. Baimurzayeva³

¹Kazakhstan's Medical University "Kazakhstan School of Public Health", Almaty, the Republic of Kazakhstan;

²Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine,
Kyiv, Ukraine;

³Institute of Reproductive Medicine, Almaty, the Republic of Kazakhstan

ABSTRACT

Relevance: Thrombophilia is an acquired and/or genetic condition predisposing people to thromboembolism. Thrombophilic disorders increase obstetric complications, such as early pregnancy loss, fetal growth retardation, placental abruption, and preeclampsia. Recurrent miscarriage (RM) is one of the most difficult and demanding areas of medicine due to the huge emotional burden placed on families with RM. Pregnancy management in women with habitual miscarriages associated with thrombophilia requires special attention.

The study aimed to demonstrate the relationship between polymorphism genes of thrombophilia and obstetric complications by analyzing a clinical case of pregnancy in a patient with thrombophilia.

Materials and Methods: The article describes a clinical case of a pregnant woman at 12 weeks of pregnancy with thrombophilia and aggravated obstetric and gynecological history.

Results: In the described clinical case, the patient underwent genetic testing for a predisposition to thrombophilia, which revealed five polymorphisms indicating an average hereditary risk for thrombophilia. The administration of an adequate dose of acetylsalicylic acid and low molecular weight heparins led to full-term pregnancy.

Conclusion: Multiple thrombophilia factors carry a significant additional risk of adverse outcomes for the mother and fetus. Early diagnosis of thrombophilia, genetic counseling, and gynecological monitoring can be very useful for preventing pregnancy complications in women with PNB, offering adequate treatment and prevention.

Keywords: recurrent miscarriage, thrombophilia, low molecular weight heparins, anticoagulant therapy.

How to cite: Tursynbayeva Sh, Medved V, Tyan I, Baimurzayeva L. The specifics of pregnancy management with thrombophilia: A clinical case. *Reproductive Medicine (Central Asia)*. 2024;3:101-106.
<https://doi.org/10.37800/RM.3.2024.101-106>

Тромбофилиямен жүктілікті жүргізу ерекшеліктері: клиникалық жағдай

Ш.А. Турсынбаева¹, В.И. Медведь², И.И. Тянь³, Л.Г. Баймурзаева³

¹«Қоғамдық денсаулық сақтау жоғары мектебі» Қазақстандық медицина университеті,
Алматы, Қазақстан Республикасы;

²Украина Ұлттық медицина ғылымдары академиясының педиатрия, акушерлік және гинекология институты,
Киев, Украина;

³Репродуктивті медицина институты, Алматы, Қазақстан Республикасы

АҢДАТПА

Өзектілігі: Тромбофилия – бұл адамдарды тромбозға бейімдейтін жүре пайда болған және/немесе туа пайда болған жағдайлар. Тромбофилия жүктіліктің түсікпен аяқталуы, ұрықтың өсуінің тежелуі, плацентаның бөлінуі және прееклампсия сияқты акушерлік асқынуларды күшейтеді. Жүктіліктің дағдылы түсік тастауы отбасыларға үлкен күйзеліс әкелуіне байланысты медицинаның ең күрделі және жоғары емдеуді талап етілетін бағыттарының бірі болып табылады. Тромбофилиямен байланысты жүктілікті дағдылы түсік түсіретін әйелдерде жүктілікті жүргізу ерекше назар аударуды қажет етеді.

Зерттеудің мақсаты – тромбофилиямен ауыратын науқаста жүктіліктің клиникалық жағдайы мысалында тромбофилия гендерінің полиморфизмі мен акушерлік асқынулардың өзара байланысын көрсету.

Материалдар мен әдістері: Жүктіліктің 12 аптасы, тромбофилия және асқынған акушерлік-гинекологиялық анамнезі бар жүкті әйелді жүргізу бойынша клиникалық жағдай сипаттамасы көрсетілген.

Нәтижелері: Ұсынылған клиникалық жағдайда науқас тромбофилияға бейімділігін анықтау үшін генетикалық тестілеуден өтті, нәтижесінде 5 гендік полиморфизм анықталды. Ацетилсалицил қышқылы мен төмен молекулалы гепариннің қажетті мөлшерде тағайындалуы жүктілікті мерзімінде босануға әкелді.

Қорытынды: Тромбофилді факторлардың топтасып келуі ана мен ұрық үшін айтарлықтай жағымсыз нәтижелердің қаупін тудырады. Жүктілікті дағдылы көтере алмаумен ауыратын әйелдерде жүктіліктің асқынуын болдырмау үшін тромбофилияны ерте диагностикалау, генетикалық кеңес беру және гинекологиялық бақылау, тиісті терапевтік емдеу мен алдын алуды ұсыну өте пайдалы болуы мүмкін.

Түйінді сөздер: жүктілікті соңына дейін дағдылы көтере алмау, тромбофилия, төмен молекулалы гепариндер, антикоагулянттық ем.

Введение: Привычное невынашивание беременности (ПНБ) определяется как возникновение двух или более спонтанных потерь беременности до 20 недель беременности [1]. Установленные факторы риска ПНБ включают эндокринные, анатомические, инфекционные, генетические, связанные с гемостазом и иммунологические факторы [2, 3]. Тромбофилия была предложена как одна из предполагаемых причин ПНБ [4].

Тромбофилия представляет собой группу нарушений, которые приводят к гиперкоагуляционному состоянию крови и вызывают тромбоз, широко распространенный при невынашивании беременности (ПНБ) [5]. В последние годы взаимосвязь между тромбофилией и ПНБ привлекает все больше внимания в медицинских исследованиях. Одно исследование показало, что, по крайней мере, один тромбофильный дефект был обнаружен у большинства пациентов с ПНБ [6]. Ведение беременных с наследственной тромбофилией является предметом дискуссии [7].

К настоящему времени проведен ряд исследований, направленных на изучение связи между тромбофилией

и ПНБ [8] и применения низкомолекулярного гепарина (НМГ) при наследственной тромбофилии [9]. Эффект терапии НМГ во время беременности у женщин с акушерскими осложнениями в анамнезе оценивался в многочисленных исследованиях с противоречивыми результатами [7].

Цель исследования – демонстрация взаимосвязи полиморфизма генов тромбофилии и акушерских осложнений на примере конкретного клинического случая беременности у пациентки с тромбофилией.

Материалы и методы: В статье описано клиническое наблюдение успешной беременности у пациентки с тромбофилией и отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом.

Данные пациента: Пациентка Ж., 1986 г.р., встала на учет по беременности с диагнозом: беременность 12 недель ±1 день. Предлежание хориона. Тромбофилия. Тромбинемия. Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез.



Акушерско-гинекологический анамнез: менархе 16 лет, по 6-7 дней, каждые 30 дней, регулярные, обильные, безболезненные. Половая жизнь – с 22 лет. 6 беременностей, родов – 2, самопроизвольных выкидышей – 3, неразвивающаяся беременность – 1. В 2016 г. произошли преждевременные индуцированные роды в сроке 26-27 недель, антенатальная гибель плода; в 2017 г. – преждевременные роды в сроке 30 недель, ребёнок жив, вес 1300 г, рост 37 см, ручное отделение плаценты, послеродовое кровотечение; в 2019 г. – неразвивающаяся беременность в сроке 5 недель.

Клинические данные: Результаты общего анализа крови: количество эритроцитов $3,9 \cdot 10^{12}/л$, гемоглобин 113 г/л, гематокрит 30%, количество тромбоцитов – $266 \times 10^9/л$, количество лейкоцитов $-6,4 \cdot 10^9/л$, моноциты - 6%, лимфоциты - 21%, СОЭ – 45 мм/ч.

УЗИ плода от 10.03.2020 г.: Беременность 37 недель ± 1 дн. Длина шейки матки – 3,1 см. Внутренний зев закрыт.

Результаты доплерографии плода от 26.02.2020 года в 35-36 недель свидетельствовали о наличии нарушений маточно-плацентарного кровотока 1А степени за счет левой маточной артерий при сохранном плодово-плацентарном кровотоке. По данным кардиотокографии плода в 36 недель показатели в пределах нормы.

УЗИ внутренних органов показало наличие диффузной гиперплазии щитовидной железы, признаки тиреоидита, установлены диффузные изменения паренхимы

поджелудочной железы, деформация желчного пузыря, уплотнение чашечно-лоханочной системы обеих почек, микроуролитиаз.

Диагностика: Генетическое тестирование на предрасположенность к тромбофилии от 29.03.2016 г. позволило обнаружить 5 полиморфизмов: гомозиготную мутацию в гене системы фибринолиза PAII; гетерозиготные мутации в гене-регуляторе накопления гомоцистеина MTRR, в гене фактора свертывания крови фибриногена FGB и в двух генах рецепторов тромбоцитов ITGA2, ITGB. По общей сумме баллов по результатам генетического тестирования (3,7 балла) пациентка относится к группе среднего наследственного риска по тромбофилии.

По данным исследования в 36 недель, свертывающей системы уровень фибриногена (по Клаусу) составил 5,3 г/л, растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК) – 10,0 мг/%, D-димер – 312 нг/мл.

Лечение: Учитывая анамнез, показатели гемостазиограммы и результаты генетического тестирования, были назначены: прием ацетилсалициловой кислоты 75 мг в день до 37 недель беременности, НМГ – эноксапарин 40 мг подкожно через день до 37 недели беременности под контролем гемостазиограммы.

Результаты: Назначение адекватной дозы ацетилсалициловой кислоты и НМГ привело к доношенному вынашиванию беременности.

Временная шкала клинического случая представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Временная шкала клинического случая ведения беременности у пациентки с тромбофилией

Дата	Событие
14.01.2016	Преждевременные роды в сроке 28 недель, антенатальная гибель плода, синдром задержки развития плода, вес – 780,0 гр, рост – 29 см.
29.03.2016	Генетическое тестирование на предрасположенность к тромбофилии: Гомозиготная мутация гена PAII; гетерозиготная мутация генов – MTRR, FGB, ITGA2, ITGB.
15.06.2017	Преждевременные роды в сроке 35-36 недель, ребёнок муж пола, жив, вес – 2500,0 гр, рост – 45 см (ручное отделение последа, послеродовое кровотечение).
15.09.2019	Пациентка взята на учет по беременности с диагнозом: Беременность 12 недель ± 1 день. Предлежание хориона. Тромбофилия. Тромбинемия. Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез.
19.09.2019	Показатели коагулограммы (срок 12 недель): Фибриноген (по Клаусу) – 3,7 г/л; РФМК – 7,0; D-димер – 241 нг/мл. Назначено НМГ – клексан 40 мг п/к через ежедневно до 37 недель
19.11.2019	Показатели коагулограммы (срок 21 неделя): РФМК – 11,0; D-димер – 312 нг/мл; фибриноген – 5,1 г/л.
17.03.2020	Срочные роды в сроке 38 недель. Ребёнок женского пола, вес – 3200 г, рост – 53 см.

Table 1 – Timeline of a clinical case of pregnancy management in a patient with thrombophilia

Date	Event
14.01.2016	Premature birth at 28 weeks, antenatal death of the fetus, fetal growth retardation syndrome, weight - 780.0 g, height - 29 cm..
29.03.2016	Genetic testing for predisposition to thrombophilia: Homozygous mutation of the PAII gene; heterozygous mutation of the genes – MTRR, FGB, ITGA2, ITGB.
15.06.2017	Premature birth at 35-36 weeks, child is male, alive, weight is 2500.0 g, and height is 45 cm (manual separation of placenta, postpartum hemorrhage).
15.09.2019	The patient was registered for pregnancy with the diagnosis: Pregnancy 12 weeks ± 1 day. Presentation of the chorion. Thrombophilia. Thrombinemia. Burdened obstetric and gynecological history.
19.09.2019	Coagulogram indicators (12 weeks): Fibrinogen (according to Claus) – 3.7 g/l; RFMC – 7.0; D-dimer – 241 ng/ml. LMWH – Clexane 40 mg subcutaneously every other day up to 37 weeks was prescribed.
19.11.2019	Coagulogram indicators (deadline 21 Sunday): RFMC – 11.0; D-dimer – 312 ng/ml; fibrinogen – 5.1 g/l.
17.03.2020	Urgent delivery at 38 weeks. Female baby, weight 3200 g, height 53 cm.

Обсуждение: В данном сообщении мы представляем случай женщины с ПНБ в анамнезе, осложнившимся гомозиготной мутацией фактора PAI и гетерозиготным генотипом MTRR, FGB, ITGA2, ITGB. По оценкам, 50% случаев ПНБ являются идиопатическими. Некоторые авторы рекомендуют тестирование на тромбофилию, если у пациентки было две потери беременности, тогда как другие советуют проводить тестирование после трех потерь [6]. Генетическое тестирование полезно для подтверждения диагноза, а также для дифференциальной диагностики, оценки риска рецидива [6].

Однако, несмотря на то, что все большее число исследований обнаруживает такую корреляцию, единого мнения относительно генетического тестирования и консультирования в случаях ПНБ нет. Таким образом, тестирование не следует переоценивать, и основное внимание следует уделять индивидуальной поддерживающей терапии у женщин с ПНБ. Пары, страдающие ПНБ, нуждаются в индивидуальных планах ведения, которые включают соответствующую поддержку, и в этом контексте тестирование сопутствующих факторов может помочь уменьшить тревогу и скорректировать ожидания [10].

Текущие международные руководящие рекомендации в основном основаны на данных наблюдений и ретроспективных данных и не позволяют сделать окончательных выводов в отношении показаний, интенсивности и продолжительности тромбопрофилактики при определенных сочетаниях риска во время беременности и в послеродовом периоде. Несмотря на давнее и широкое применение, оптимальная дозировка НМГ не оценивалась должным образом в расширенных рандомизированных исследованиях [11].

В систематическом обзоре с мета анализом восьми исследований, включавший 483 пациента с наследственными тромбофилиями и ПНБ не выявили существенных различий в частоте живорождений у пациентов, получавших НМГ, по сравнению с пациентами, не получавшими лечения (ОШ 0,81; 95% ДИ 0,55–1,19; $p=0,28$) [12].

В 2023 году M. Abbattista et al. изучали влияние НМГ у пациенток с наследственной тромбофилией, наличием в анамнезе ПНБ или поздних осложнений беременностей. В ретроспективном исследовании с участием женщин с поздними осложнениями беременности в анамнезе, применение НМГ значительно снижало частоту ПНБ (ОШ 0,4; 95% ДИ 0,2–0,8; $p=0,01$) [13].

В нашем случае на основании акушерского анамнеза, выявление 5 полиморфизма генов тромбофилии нами была назначена комбинированная терапия в составе ацетилсалициловой кислоты 75 мг и НМГ 40 мг. В результате регулярного динамического наблюдения за беременной, ежемесячный контроль показателей гемостазиограммы, своевременное мониторирование состояния плода, а также проведенного лечения привело к доношенному вынашиванию беременности и в 38 недель произошли срочные роды, завершившиеся рождением ребенка женского пола, вес 3200 гр., рост 53 см, без признаков патологии.

Заключение: В нашем исследовании была обнаружена связь между ПНБ и 5 полиморфизмами генов тромбофилии. Таким образом, скрининг на тромбофилию можно рекомендовать женщинам с высоким риском тромботических эпизодов, что позволит улучшить прогноз. Наконец, ранняя диагностика тромбофилии, генетическое консультирование и гинекологический мониторинг могут быть очень полезными для предотвращения осложнений беременности у женщин с ПНБ и/или с высоким риском, предлагая адекватное терапевтическое лечение и профилактику.

Получено/Received/Жиберілді: 20.05.2023

Одобрено/Approved/Мақұлданган: 06.09.2024

Опубликовано на сайте/Published online/Сайтта жарияланган: 01.10.2024

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. ESHRE Guideline Group on RPL, Bender Atik R, Christiansen OB, Elson J, Kolte AM, Lewis S, Middeldorp S, Nelen W, Peramo B, Quenby S, Vermeulen N, Goddijn M. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod Open*. 2018;2018(2):hoy004. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoy004>
2. Diejomaoh MF. Recurrent spontaneous miscarriage is still a challenging diagnostic and therapeutic quagmire. *Med Princ Practice*. 2015;24:38-55. <https://doi.org/10.1159/000365973>
3. Зубков Д, Тайжанова Д, Амирбекова Ж, Турдунова Г, Беспалова Н. Информативность скринингового обследования параметров коагуляции для прогнозирования раннего выкидыша: обзор литературы. *Репрод мед*. 2022;4(53):55-62. Zubkov D, Tajzhanova D, Amirbekova Zh, Turdunova G, Bespalova N. Informative value of screening examination of coagulation parameters for predicting early miscarriage: a literature review. *Reprod Med*. 2022;4(53):55-62. (in Russ.). <https://doi.org/10.37800/RM.3.2022.55-62>
4. Vomstein K, Aulitzky A, Strobel L, Bohlmann M, Feil K, Rudnik-Schöneborn S, Zschocke J, Toth B. Recurrent Spontaneous Miscarriage: a Comparison of International Guidelines. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2021;81(7):769-779. <https://doi.org/10.1055/a-1380-3657>
5. Deng YJ, Liu SJ, Zhao M, Zhao F, Guo J, Huang YX. Research trends and hotspots of recurrent pregnancy loss with thrombophilia: a bibliometric analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2022;22(1):944. <https://doi.org/10.1186/s12884-022-05210-z>
6. Dautaj A, Krasi G, Bushati V, Precone V, Gheza M, Fioretti F, Sartori M, Costantini A, Benedetti S, Bertelli M. Hereditary thrombophilia. *Acta Biomed*. 2019;90(10-S):44-46. <https://doi.org/10.23750/abm.v90i10-S.8758>
7. Clavijo MM, Mahuad CV, Reparaz MLAV, Aizpurua MF, Ventura A, Casali CE. Risk factors and role of low molecular weight heparin in obstetric complications among women with inherited thrombophilia – a cohort study. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2019;41(4):303-309. <https://doi.org/10.1016/j.htct.2019.03.003>



8. Grandone E, Piazza G. Thrombophilia, Inflammation, and Recurrent Pregnancy Loss: A Case-Based Review. *Semin Reprod Med.* 2021;39(1-02):62-68.
<https://doi.org/10.1055/s-0041-1731827>
9. Karadag C, Akar B, Gonench G, Aslanca R, Yılmaz N, Chalishkan E. Aspirin, low molecular weight heparin, or both in preventing pregnancy complications in women with recurrent pregnancy loss and factor V Leiden mutation. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020;33(11):1934-1939.
<https://doi.org/10.1080/14767058.2019.1671348>
10. Van Dijk MM, Kolte AM, Limpens J, Kirk E, Quenby S, Van Wely M, Goddijn M. Recurrent pregnancy loss: diagnostic workup after two or three pregnancy losses? A systematic review of the literature and meta-analysis. *Hum Reprod Upd.* 2020;26(3):356-367.
<https://doi.org/10.1093/humupd/dmz048>
11. Middeldorp S, Naue C, Köhler C. Thrombophilia, Thrombosis and Thromboprophylaxis in Pregnancy: For What and in Whom? *Hamostaseologie.* 2022;42(1):54-64.
<https://doi.org/10.1055/a-1717-7663>
12. Skeith L, Carrier M, Kaaja R, Martinelli I, Petroff D, Schleussner E, Laskin CA, Rodger MA. A meta-analysis of low-molecular-weight heparin to prevent pregnancy loss in women with inherited thrombophilia. *Blood.* 2016;127(13):1650-1655.
<https://doi.org/10.1182/blood-2015-12-626739>
13. Abbattista M, Capocchi M, Gianniello F, Artoni A, Bucciarelli P, Ciavarella A, Peyvandi F, Martinelli I. A retrospective study on the use of low-molecular-weight heparin for prevention of pregnancy-related recurrent venous thromboembolism and obstetrical complications. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2023;34(2):111-117.
<https://doi.org/10.1097/MBC.0000000000001190>

Информация об авторах:

Турсынбаева Ш.А. (корреспондирующий автор) – PhD докторант, «Казахстанский Медицинский Университет «Высшая школа общественного здравоохранения», Алматы, Республика Казахстан, тел. 87072258898, e-mail: flyhigh18@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3616-9903>;

Медведь В.И. – доктор медицинских наук, профессор, зарубежный научный руководитель PhD докторанта, Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины, Киев, Украина, тел. +380980467303, e-mail: vladimirmedved@ukr.net, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4283-1211>

Тян И.И. – врач акушер-гинеколог высшей категории, Институт Репродуктивной Медицины, Алматы, Республика Казахстан, тел. 8777553832, e-mail: sana-tyan@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-0596-6168>

Баймурзаева Л.Г. – врач акушер-гинеколог высшей категории, заведующая женской консультацией, ТОО «Институт Репродуктивной Медицины», Алматы, Республика Казахстан, тел. 87073521148, e-mail: lbaimurz@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-4904-3063>

Вклад авторов:

Разработка концепции, Административное руководство исследовательским проектом,

Написание рукописи – рецензирование и редактирование – Медведь В.И., Турсынбаева Ш.А.

Проведение исследования – Турсынбаева Ш.А., Тянь И.И., Баймурзаева Л.Г.

Валиация результатов – Турсынбаева Ш.А.

Написание черновика рукописи – Медведь В.И., Турсынбаева Ш.А., Тянь И.И., Баймурзаева Л.Г.

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность исследования: Авторы несут полную ответственность за содержание данной статьи.

Information about the authors:

Sh.A. Tursynbayeva (corresponding author) – PhD student, Kazakhstan's Medical University "Kazakhstan School of Public Health," LLP, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel. +77072258898, e-mail: flyhigh18@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3616-9903>;

V.I. Medved – Doctor of Medical Sciences, Professor, Foreign Scientific Supervisor, PhD student, Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine, tel. +380980467303, e-mail: vladimirmedved@ukr.net, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4283-1211>;



I.I. Tyan – Obstetrician-gynecologist, Institute of Reproductive Medicine LLP, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel. +77775553832, e-mail: sana-tyan@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-0596-6168>;

L.G. Baimurzayeva – Obstetrician-gynecologist of the highest category, Head of the Antenatal Clinic, Institute of Reproductive Medicine, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel. +77073521148, e-mail: lbaimurz@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-4904-3063>.

Authors Contribution:

Conceptualization, Project Administration, Writing – Review & Editing - V.I. Medved, Sh.A. Tursynbayeva

Investigation – Sh.A. Tursynbayeva, I.I. Tyan, L.G. Baimurzayeva

Validation – Sh.A. Tursynbayeva

Writing – Original Draft Preparation – V.I. Medved, Sh.A. Tursynbayeva, I.I. Tyan, L.G. Baimurzayeva

Funding: Authors declare no funding of the study.

Conflict of interest: Authors declare no conflict of interest.

Transparency of the study: All authors take full responsibility for the content of this manuscript.



УДК: 618.11-006.2:616-053.71-089

<https://doi.org/10.37800/RM.3.2024.107-114>

Благоприятный исход хирургического лечения цистаденомы яичника у девочки-подростка: клинический случай

Ж.У. Султанова¹, Ж.С. Бегниязова¹, Ш.М. Садуакасова¹, Э.А. Махмутова¹,
А.И. Юлдашева¹, А.Б. Бинали¹

¹Казахский Национальный Университет им С.Д. Асфендиярова, Алматы, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Доброкачественные опухоли яичников являются одной из важных из актуальных проблем в современной гинекологии, так как они возникают в любом возрасте, приводят к снижению репродуктивного потенциала женщины, при этом риск малигнизации остается высоким. В течение жизни 10% женщин подвергаются хирургическому лечению опухоли яичников. Некоторые из них являются редкими и представляют сложность для диагностики из-за длительного бессимптомного течения.

Цель исследования – своевременное выявление яичниковых образований малого таза и выработка маршрутизации, а также тактики ведения пациенток.

Материалы и методы: В статье представлено клиническое наблюдение гигантской цистаденомы яичника у девочки-подростка 16 лет.

Результаты: В представленном клиническом случае пациентке была выполнена лапаротомия, цистэктомия и частичная резекция яичника слева, и в ходе наблюдения не было выявлено существенных проблем, а также признаков рецидива или метастазирования.

Заключение: Данное клиническое наблюдение подтверждает необходимость проведения профилактического гинекологического исследования с целью раннего выявления новообразований яичников среди девочек подростков. Важно помнить, что клиническая картина доброкачественных образований яичников имеет бессимптомный характер. В связи с этим, необходимо применять все имеющиеся современные методы диагностики и выработать маршрутизацию и тактику ведения девочек-подростков. При проведении экстренного или планового хирургического лечения необходимо придерживаться органосохраняющей тактики.

Ключевые слова: опухоли яичников, цистаденома, доброкачественные образования яичника, муцинозная цистаденома яичника.

Для цитирования: Султанова Ж., Бегниязова Ж., Садуакасова Ш., Махмутова Э., Юлдашева А., Бинали А. Благоприятный исход хирургического лечения цистаденомы яичника у девочки-подростка: клинический случай. *Репродуктивная медицина (Центральная Азия)*. 2024;3:107-114. <https://doi.org/10.37800/RM.3.2024.107-114>

Favorable outcome of surgical treatment of ovarian cystadenoma in a teenage girl: A clinical case

Zh.U. Sultanova¹, Zh.S. Begniязova¹, Sh.M. Saduakasova¹, E.A. Makhmutova¹,
A.I. Yuldasheva¹, A.B. Binali¹

¹Asfendiyarov Kazakh National University, Almaty, the Republic of Kazakhstan

ABSTRACT

Relevance: Benign ovarian tumors are one of the most essential urgent problems in modern gynecology since they occur at any age and lead to a decrease in a woman's reproductive potential. At the same time, the risk of malignancy remains high. During their lifetime, 10% of women undergo surgical treatment for ovarian tumors. Some are rare and difficult to diagnose due to the long-term asymptomatic course. **The study aimed to** detect ovarian formations of the pelvis promptly, develop routing, and develop patient management tactics.

Materials and Methods: The article presents a clinical case of giant ovarian cystadenoma in a 16-year-old teenage girl.

Results: In the presented clinical case, the patient underwent laparotomy, cystectomy, and partial resection of the ovary on the left, and no significant problems, as well as signs of recurrence or metastasis, were revealed during follow-up.

Conclusion: This clinical observation confirms the need for preventive gynecological examination for early detection of ovarian neoplasm among adolescent girls. It is important to remember that the clinical picture of benign ovarian tumors is asymptomatic. In this regard, applying all available modern diagnostic methods and developing patient routing and management tactics is necessary. Adhering to organ-preserving tactics is also required during emergency or planned surgical treatment.

Keywords: ovarian tumors, cystadenoma, benign ovarian tumors, mucinous ovarian cystadenoma.

How to cite: Sultanova Zh, Begniязova Zh, Saduakasova Sh, Makhmutova E, Yuldasheva A., Binali A. Favorable outcome of surgical treatment of ovarian cystadenoma in a teenage girl: A clinical case. *Reproductive Medicine (Central Asia)*. 2024;3:107-114. <https://doi.org/10.37800/RM.3.2024.107-114>

Жасөспірім қыздағы аналық без цистаденомасын хирургиялық емдеудің қолайлы нәтижесі: клиникалық жағдай

Ж.Ө. Сұлтанова¹, Ж.С. Бегниязова¹, Ш.М. Сәдуақасова¹, Э.А. Махмутова¹,
А.И. Юлдашева¹, А.Б. Бинали¹

¹С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық университеті, Алматы, Қазақстан Республикасы

АҢДАТПА

Өзектілігі: аналық бездің қатерсіз ісіктері қазіргі гинекологиядағы маңызды өзекті мәселелердің бірі болып табылады, өйткені олар кез-келген жаста пайда болады, әйелдің репродуктивті әлеуетінің төмендеуіне әкеледі, ал қатерлі ісік қаупі жоғары болып қалады. Өмір бойы әйелдердің 10%-ы аналық без ісігі үшін хирургиялық емдеуден өтеді. Олардың кейбіреулері сирек кездеседі және ұзақ асимптоматикалық курсқа байланысты диагноз қою қиын.

Зерттеудің мақсаты – жамбастың аналық бездерін уақтылы анықтау және маршруттауды, сондай-ақ пациенттерді басқару тактикасын дамыту.

Материалдар мен әдістері: мақалада 16 жастағы жасөспірім қыздағы аналық бездің алып цистоаденомасының клиникалық бақылауы берілген.

Нәтижелері: ұсынылған клиникалық жағдайда пациентке сол жақта лапаротомия, цистэктомия және аналық бездің ішінара резекциясы жасалды және бақылау кезінде маңызды проблемалар, сондай-ақ қайталану немесе метастаз белгілері байқалмады.

Қорытынды: бұл клиникалық бақылау жасөспірім қыздар арасында аналық бездердің неоплазмасын ерте анықтау үшін профилактикалық гинекологиялық зерттеу жүргізу қажеттілігін растайды. Аналық бездің қатерсіз түзілімдерінің клиникалық көрінісі асимптоматикалық екенін есте ұстаған жөн. Осыған байланысты диагностиканың барлық қазіргі заманғы әдістерін қолдану және пациенттерді басқарудың маршруттауы мен тактикасын әзірлеу қажет. Шұғыл немесе жоспарлы хирургиялық емдеу кезінде ағзаны сақтау тактикасын сақтау қажет.

Түйінді сөздер: аналық без ісіктері, цистоаденома, аналық бездің қатерсіз өсінділері, аналық бездің мукинозды цистаденомасы.

Введение: Доброкачественные опухоли яичников являются одной из важных из актуальных проблем в современной гинекологии, так как они возникают в любом возрасте, приводят к снижению репродуктивного потенциала женщины, при этом риск малигнизации остается высоким [1]. В течение жизни 10% женщин подвергаются хирургическому лечению по поводу опухоли яичников. Некоторые из них являются редкими и представляют сложность для диагностики из-за длительного бессимптомного течения [2].

Нередко специалисты сталкиваются с трудностями в диагностике доброкачественных новообразований яичников, что связано с частым бессимптомным течением опухолей яичников [3]. Поэтому крайне важно проводить проф. осмотры и комплексное ультразвуковое исследование брюшной полости (включая малый таз). При гигантских размерах опухоли не исключено нарушение функции близлежащих органов: мочевого пузыря, прямой кишки, проявляющееся нарушением оттока мочи и акта дефекации. Могут отмечаться нарушения менструально-го цикла [4, 5].

Муцинозная цистоаденома может быть диагностирована в любом возрасте. Опухоль не характеризуется гормональной активностью и может достигать огромных размеров, занимая всю брюшную полость. В связи с этим представляет особый интерес развитие данного вида опухолей у девочек-подростков [6].

Цель исследования – своевременное выявление яичниковых образований малого таза и выработка тактики ведения данных пациенток.

Материалы и методы: В статье представлено клиническое наблюдение гигантской цистоаденомы яичника у девочки-подростка 16 лет. Пациентка поступила в стационар по направлению из Алматинской области. Причиной обращения пациентки к гинекологу послужило прогрес-

сирующее увеличение живота в течение последних 2-х месяцев, тянущие боли внизу живота, больше слева, нарушение акта дефекации, частое мочеиспускание, снижение аппетита, то есть проявления сдавления соседних органов.

Пациентка астенического телосложения, антропометрические данные: рост 168 см, вес 62 кг. Живот увеличен в объеме, образование занимает весь малый таз и брюшную полость до мечевидного отростка. Окружность живота составила 85 см. Кожные покровы и слизистые бледноватой окраски чистые. Молочные железы развиты, при пальпации мягкие, безболезненные, чистые. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Печень и селезенка не пальпируются за счет образования. Стул – склонность к запорам, мочеиспускание частое, малыми порциями, затруднено.

Из анамнеза выявлено: девочка росла и развивалась соответственно возрасту. Менархе с 12 лет, менструальный цикл установился сразу, регулярный. При гинекологическом осмотре: наружные половые органы без особенностей. При бимануальном ректоабдоминальном исследовании пальпируется образование с четкими контурами, туго эластичной консистенции, гладкой поверхностью, размерами 35 x 20 x 40 см, безболезненное.

По данным инструментальных исследований:

УЗИ органов малого таза от 14.02.2023г: весь малый таз и часть брюшной полости занимает образование гигантских размеров. Киста полностью не визуализируется, в связи, с чем определить точные размеры не представляется возможным. Приблизительные размеры 34,5x25x42 см. Образование многокамерное с перегородками, толщина перегородок до 3 мм, с четкими контурами с ЦДК по периферии. Содержимое – жидкостное с взвесью. Матка резко оттеснена образованием книзу и кзади. Яичники отдельно от образования не визуализируются (рис. 1).



Рисунок 1 – УЗИ органов малого таза от 14.02.2023
Figure 1 – Ultrasound of the pelvic organs from 14 February 2023

МРТ органов малого таза от 02.03.2023: Матка в положении anteversio, смещена вправо, с четкими ровными контурами 44x30x40 мм. Переходной слой до 6 мм. Полость матки не расширена, содержит жидкость. Эндометрий до 5 мм. Структура миометрия умеренно неоднородна, за счет гиперинтенсивных включений в Т1ВИ. Правый яичник расположен справа от матки размерами 27x12x19 мм. Левый яичник четко не дифференцируется. В области левого яичника определяется

гигантская многокамерная киста с распространением в брюшной сегмент. Заключение: МРТ признаки гигантской многокамерной кисты левого яичника, серозометры, асцита (рис. 2).

Стандартное лабораторное обследование от 01.03.2023: увеличение уровня скорости оседания эритроцитов до 30 мм/ч. Проведено обследование на опухоль-ассоциированный антиген: СА 125 – 13,9 МЕ/мл.



Рисунок 2 – МРТ органов малого таза. Признаки гигантской многокамерной кисты левого яичника, серозометры, асцита
Figure 2 – MRI of the pelvic organs. Signs of a giant multi-chamber cyst of the left ovary, serosometra, ascites

Учитывая гигантское кистозное образование из левого яичника, с учетом данных инструментальных и лабораторных методов обследований, 20.03.2023 проведено оперативное лечение в объеме лапаротомии цистэктомии слева [7].



Рисунок 3 – Внешний вид пациентки перед оперативным вмешательством
Figure 3 – The patient's appearance before surgery

Результаты: Пациентке была выполнена срединная лапаротомия, интраоперационно было обнаружено гигантское образование, занимающее весь малый таз и всю брюшную полость, исходящее из левого яичника, с гладкой поверхностью, размерами 35x25x42 см (рис. 3). Маточная труба изменена, синюшно-багрового цвета, утолщена, распластана на поверхности кисты за счет сдавления опухолью.

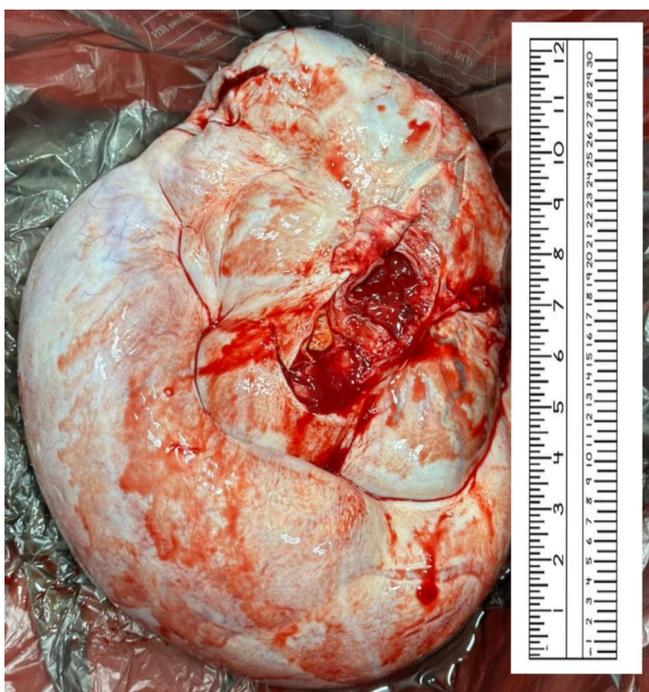


Рисунок 4 – Макропрепарат кисты левого яичника
Figure 4 – Macroscopic specimen of a left ovarian cyst



Рисунок 5 – Серозное содержимое кисты в объеме 4,5 литра
Figure 5 – Serous contents of the cyst in a volume of 4.5 liters



При опорожнении образования отсосом эвакуировано серозное содержимое в объеме 4,5 литра (рисунки 4, 5). Обнаружено наличие дополнительных 4 камер с аналогичным содержимым. Образование выведено за пределы брюшной полости. Учитывая гигантские размеры, решено произвести резекцию образования в пределах здоровой ткани. Края здоровой части левого яичника ушиты отдельными викриловыми швами. Левая маточная труба длиной до 25 см, распластана, гиперемирована, отечна, решено произвести тубэктомия слева. Матка розового цвета, нормальных размеров. Правый яичник: размером 2,7x1,2x1,9 см., без видимой патологии. Правая маточная труба длина 10 см, извитая, фимбрии выражены, без видимой патологии.

Общая кровопотеря – 100,0 мл. Макропрепарат: гигантское многокамерное кистозное образование размерами 30 x 25x 40 см, стенки капсулы гладкие, содержимое кисты серозно-жидкостное. Отдельно фрагмент маточной трубы размером 7x1 см. (рисунок 4).

По данным патоморфологического исследования от 24.03.24г: подтверждена муцинозная цистаденома левого яичника.

Послеоперационный период протекал без особенностей. Отмечается уменьшение окружности живота у пациентки. Вес до операции 62 кг, после операции через 2 суток – 57 кг.

Проведено контрольное УЗИ органов малого таза. На эхограммах матка срединно расположена. Размеры тела 44x30x40 мм. Шейка 32x15 мм. Угол между телом и шейкой выражен хорошо. Структура миометрия однородная. Полость матки и цервикальный канал не расширены. М-эхо 6 мм, повышенной эхогенности, структура однородная. Левый яичник 17x10x15 мм. Правый яичник располагается несколько кзади, размером 27x,2x20 мм.

В позадиматочном пространстве визуализируется скудное количество свободной жидкости. На момент выписки к 5-м суткам после операции отмечена положительная динамика.

Пациентке показано динамическое наблюдение у врача-гинеколога по месту жительства, контроль УЗИ органов малого таза через 1 мес., ведение дневника менструации. Рекомендован контроль уровня онкомаркеров (СА-125) и половых гормонов.

Временная шкала клинического случая представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Временная шкала клинического случая гигантской цистаденомы яичника у девочки 16 лет

Дата	Событие
Сентябрь-октябрь 2022	Прогрессирующее увеличение живота, тянущие боли внизу живота, больше слева, нарушение акта дефекации, частое мочеиспускание, снижение аппетита
Ноябрь 2022 г.	Госпитализация в стационар
27.02.2023	УЗИ органов малого таза: образование гигантских размеров в малом тазу и брюшной полости.
02.03.2023	МРТ органов малого таза: признаки гигантской многокамерной кисты левого яичника, серозометры, асцита
01.03.2023	Лабораторные обследования: СОЭ – 30 мм/ч, СА 125 – 13,9 МЕ/мл.
20.03.2023	Оперативное лечение в объеме лапаротомии и цистэктомии слева
24.03.2023	Патоморфологическое исследование: муцинозная цистаденома левого яичника.
25.03.2023	Пациентка выписана. Рекомендован контроль УЗИ органов малого таза через 1 мес., контроль уровня онкомаркеров (СА-125) и половых гормонов.

Table 1 – Timeline of a clinical case of giant ovarian cystadenoma in a 16-year-old girl

Data	Event
September-October 2022	Progressive abdominal enlargement, nagging pain in the lower abdomen, more on the left, bowel movement disorder, frequent urination, loss of appetite
November 2022	Hospitalization
27.02.2023	Ultrasound of the pelvic organs: giant-sized formation in the pelvis and abdominal cavity
02.03.2023	MRI of the pelvic organs: signs of a giant multi-chamber cyst of the left ovary, serometry, ascites
01.03.2023	Laboratory examinations: ESR - 30 mm/h, CA 125 - 13.9 IU/ml
20.03.2023	Surgical treatment in the volume of laparotomy and cystectomy on the left
24.03.2023	Pathomorphological examination: mucinous cystadenoma of the left ovary.
25.03.2023	The patient was discharged. It is recommended to control the ultrasound of the pelvic organs in 1 month and control the level of tumor markers (CA-125) and sex hormones

Обсуждение: Опухоли яичников у подростков встречаются редко, их частота составляет 2,6 на 100 000 [8]. Большинство патологических диагнозов доброкачественные, в то время как злокачественные опухоли составляют около 20-30% [9]. Муцинозная цистаденома — доброкачественное новообразование яичника, покрытое низкокубическим эпителием, внутренняя поверхность выстлана

высоким призматическим эпителием со светлой цитоплазмой [10]. Данная опухоль занимает второе место среди всех доброкачественных образований яичников и обладает способностью к быстрому росту, порой достигая больших и гигантских размеров [11]. По статистическим данным, эпителиальные опухоли яичников составляют 18,9% среди всех опухолей и опухолевидных образова-

ний яичников и обнаруживаются у девочек пубертатного периода, в среднем от 12 до 16 лет [12]. Из-за особенностей яичника в эмбриогенезе опухоли яичников имеют организационную структуру и сложный состав.

Мы акцентируем внимание на значимости первичных муцинозных опухолей яичников в дифференциальной диагностике при выявлении кистозных образований в органах малого таза. Также подчеркиваем необходимость проведения ультразвукового исследования и рекомендуем включить его в плановый профилактический осмотр детей и подростков.

Заключение: Клиническое наблюдение подтверждает необходимость проведения профилактического гинекологического исследования с целью раннего выявления новообразований яичников среди девочек – подростков, так как клиническая картина доброкачественных образований яичников имеет бессимптомный характер, в связи с чем обращаемость в подростковом возрасте низкая. Кисты яичников являются предметом повышенного вни-

мания специалистов в связи с их поздней диагностикой, высокой частотой озлокачествления, как следствие неудовлетворительных результатов лечения.

Своевременное выявление кистозных образований яичников имеет важное практическое значение. В связи с этим, необходимо применять все имеющиеся современные методы диагностики и выработать тактику ведения девочек-подростков с яичниковыми образованиями. При проведении экстренного или планового хирургического лечения у данных пациентов необходимо придерживаться органосохраняющей тактики.

Получено/Received/Жіберілді: 05.09.2024

Одобрено/Approved/Мақұлданған: 29.09.2024

Опубликовано на сайте/Published online/Сайтта жарияланған: 01.10.2024

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Соломатина А.А., Караченцова И.В., Волкова П., Мызин А.В., Логачева Т.М. Клинический случай гигантской муцинозной цистаденомы у девочки-подростка. *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. 2019;3:100-105. Solomatina AA, Karachentsova IV, Volkova P, Myzin AV, Logacheva TM. Clinical case of giant mucinous cystadenoma in a teenage girl. *Reproduktivnoe zdorov'e detej i podrostkov*. 2019;3:100-105. (in Russ.). <https://cyberleninka.ru/article/n/klinicheskii-sluchai-gigantskoi-mutsinoznoi-tsistadenomy-u-devochki-podrostka/viewer>
2. Bergeron LM, Bishop KC, Hoefgen HR, Abraham MS, Tutlam NT, Merritt DF, Peipert JF. Surgical treatment of benign adnexal masses in children and adolescents: an 11-year review. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2017;30:123. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27639749/>
3. Адамян Л.В., Сибирская Е.В., Богданова Е.А., Колтунов И.Е., Смаль Т.А., Шуткова А.Ю. Доброкачественные опухоли и опухолевидные образования яичников у детей и подростков. *Проблемы репродукции*. 2016;2(22):73-77. Adamyan LV, Sibirskaia EV, Bogdanova EA, Koltunov IE, Smal TA, Shutkova AYU. Benign tumors and tumor-like formations of the ovaries in children and adolescents. *Problemy reprodukcii*. 2016;2(22):73-77. (in Russ.). <https://cyberleninka.ru/article/n/klinika-i-diagnostika-dobrokachestvennyh-opuholey-i-opuholevidnyh-obrazovaniy-yaichnikov-u-devochek-analiticheskii-obzor/viewer>
4. Солопова А.Е., Сологуб Ю.Н., Макацария А.Д., Терновский С.К. Герминогенные опухоли яичников – Современные подходы к диагностике. *Акушерство и женские болезни*. 2016;2(15):4-15. Solopova AE, Sologub YuN, Makatsaria AD, Ternovsky SK. Germ cell tumors of the ovaries – Modern approaches to diagnosis. *Akusherstvo i zhenskie bolezni*. 2016;2(15):4-15. (in Russ.). <https://cyberleninka.ru/article/n/germinogennye-opuholi-yaichnikov-sovremennyy-vzglyad-na-problemu/viewer>
5. Шаабан А.М., Мениас К.О., Ретцвани М., Табэй М.С., Фарук эль-Сайед Р., Вудворд П.Дж. пер. с англ.; под ред. Сенча А.Н. Диагностическая визуализация в гинекологии. М.: МЕДпресс-информ, 2018;404. Shaaban AM, Menias KO, Retzvani M, Tabay MS, El-Sayed RF, Woodward PJ. Translated from English; edited by Sencha A.N. Diagnostic imaging in gynecology. M.: MEDpress-inform, 2018;404. (in Russ.). <https://uzi.expert/sites/default/files/978-5-00030-531-7.pdf>
6. Management of Suspected Ovarian Masses in Premenopausal Women (Green-top Guideline). RCOG/BSGE Joint Guideline I. 2011;62:14. https://www.rcog.org.uk/media/0mebp0mv/gtg_62.pdf
7. Омарова Г.К., Бегниязова Ж.С., Жатканбаева Г.Ж., Кудаманова А.Б. Садуакасова Ш.М., Сармулдаева Ш.К. Клинический протокол диагностики и лечения: Доброкачественные новообразования яичников МЗ РК, 2013. Omarova GK, Begniyazova ZhS, Zhatkanbaeva GZh, Kudamanova AB, Saduakasova ShM, Sarmuldaeva ShK. Clinical protocol for diagnosis and treatment: Benign ovarian neoplasms of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan, 2013. (in Russ.). <https://diseases.medelement.com/disease/доброкачественные-новообразования-яичников/13652>
8. Skinner MA, Schlatter MG, Heifetz SA, Grosfeld JL. Ovarian neoplasms in children. *Arch Surg*. 1993;128:849-853. <https://jamanetwork.com/journals/jamasurgery/article-abstract/595735>
9. Jun L, Xin L. Adolescent gynecologic tumor. *Foreign Med Div Obstet Gynecol*. 2005;32(5):316-319. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9284891/>



10. Савельевой Г.М., Бреусенко В.Г. Гинекология. 4-е изд., перераб. и доп. - М: ГЭОТАР-Медиа, 2012;432. ISBN 978-5-9704-2254-0.
Savelyeva GM, Breusenko VG. Gynecology. 4th ed., rev. and additional. - M: GEOTAR-Media, 2012;432. ISBN 978-5-9704-2254-0. (in Russ.).
<https://www.ulsu.ru/media/uploads/nina-baratyuk@mail.ru/2017/07/05/Савельева%20Гинекология,%202012%20.pdf>
11. Краснопольский В.И., Буянова С.Н., Щукина Н.А., Попов А.А. Оперативная гинекология 3-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2017;320. ISBN 978-5-00030-411-2.
Krasnopolsky VI, Buyanova SN, Shukina NA, Popov AA. Operative gynecology 3rd ed. Moscow: MEDpress-inform, 2017;320. ISBN 978-5-00030-411-2. (in Russ.).
https://profbook.com.ua/index.php?route=product/product/download&product_id=7926&download_id=1217
12. Богданова Е.А. Гинекология детей и подростков. М.: Медицинское информационное агентство, 2000;332. ISBN 5-89481-046-9.
Bogdanova EA. Gynecology of children and adolescents. M.: Medicinskoe informacionnoe agentstvo, 2000;332. ISBN 5-89481-046-9. (in Russ.).
<https://akusher-lib.ru/books/ginekologiya-detej-i-podrostkov/>

Информация об авторах:

Султанова Ж.У. (корреспондирующий автор) – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом клинической генетики, Казахский Национальный Университет им С.Д. Асфендиярова, Алматы, Республика Казахстан, тел. 87772442301, e-mail: janat_100@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1564-6192>;

Бегниязова Ж.С. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом клинической генетики, Казахский Национальный Университет им С.Д. Асфендиярова, Алматы, Республика Казахстан, тел. 87757734775, e-mail: zhanara71@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6195-9835>.

Садуакасова Ш.М. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом клинической генетики, Казахский Национальный Университет им С.Д. Асфендиярова, Алматы, Республика Казахстан, тел. 87015821100, e-mail: saduakassova.s@kaznmu.kz. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1135-9599>.

Махмутова Э.А. – магистр, ассистент кафедры акушерства и гинекологии с курсом клинической генетики, Казахский Национальный Университет им С.Д. Асфендиярова, Алматы, Республика Казахстан, тел. 87751872484, e-mail: elmira.mea@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9851-803X>.

Юлдашева А.И. – магистр, ассистент кафедры акушерства и гинекологии с курсом клинической генетики, Казахский Национальный Университет им С.Д. Асфендиярова, Алматы, Республика Казахстан, тел. 87023393011, e-mail: aunura_alimova@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9761-5682>.

Бинали А.Б. – резидент кафедры акушерства и гинекологии с курсом клинической генетики, Казахский Национальный Университет им С.Д. Асфендиярова, Алматы, Республика Казахстан, тел. 87075000805, e-mail: Ak0n9@inbox.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-7756-126X>.

Вклад авторов:

Разработка концепции, Административное руководство исследовательским проектом, Написание рукописи – рецензирование и редактирование – Султанова Ж.У., Бегниязова Ж.С., Махмутова Э.А.

Проведение исследования – Султанова Ж.У., Бинали А.Б., Юлдашева А.И.

Валидация результатов – Садуакасова Ш.М., Бегниязова Ж.С.

Написание черновика рукописи – Султанова Ж.У., Бегниязова Ж.С., Махмутова Э.А.

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность исследования: Авторы несут полную ответственность за содержание данной статьи.

Authors' data:

Zh.U. Sultanova – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Obstetrics and Gynecology Department with a course in Clinical Genetics, Asfendiyarov Kazakh National University, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel. +77772442301, e-mail: janat_100@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1564-6192>;

Zh.S. Begniязova – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Obstetrics and Gynecology Department with a course in Clinical Genetics, Asfendiyarov Kazakh National University, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel. +77757734775, e-mail: zhanara71@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6195-9835>



Sh.M. Saduakasova – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Obstetrics and Gynecology Department with a course in Clinical Genetics, Asfendiyarov Kazakh National University, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel. +77015821100, e-mail: saduakassova.s@kaznmu.kz. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1135-9599>.

E.A. Makhmutova (corresponding author) – Master, Assistant of the Obstetrics and Gynecology Department with a course in Clinical Genetics, Asfendiyarov Kazakh National University, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel. +77751872484, e-mail: elmira.mea@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9851-803X>.

A.I. Yuldasheva – Master, Assistant of the Obstetrics and Gynecology Department with a course in Clinical Genetics, Asfendiyarov Kazakh National University, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel. +77023393011, e-mail: aynura_alimova@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9761-5682>.

A.B. Binali – Resident of the Obstetrics and Gynecology Department with a course in clinical genetics, Asfendiyarov Kazakh National University, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel. +77075000805, e-mail: Ak0n9@inbox.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-7756-126X>.

Authors Contribution:

Conceptualization, Project Administration, Writing – Review & Editing – Zh.U. Sultanova, Zh.S. Begniazova, E.A. Makhmutova
Investigation – Zh.U. Sultanova, A.I. Yuldasheva, A.B. Binali

Validation – Saduakasova Sh.M., Zh.S. Begniazova

Writing – Original Draft Preparation – Zh.U. Sultanova, Zh.S. Begniazova, E.A. Makhmutova

Funding: Authors declare no funding of the study.

Conflict of interest: Authors declare no conflict of interest.

Transparency of the study: All authors take full responsibility for the content of this manuscript.

**Дорогая Айкерим Мжаверовна,
от имени Казахстанской Ассоциации репродуктивной медицины
поздравляем Вас с Юбилеем!**



Вы одна из самых известных акушеров-гинекологов нашей страны, учёный, педагог и талантливый клиницист, создатель своей уникальной школы...

В Казахстане и за его пределами Вас высоко ценят коллеги и пациенты.

Ваши выступления и публикации вызывают огромный интерес, являются источником новых знаний, талантливых организационных решений. Благодаря великолепному знанию современного Акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктивной медицины, научной оценки современного практического здравоохранения Ваши инициативы способствовали успешному решению вопросов, связанных со снижением материнской и перинатальной смертности, внедрением новых репродуктивных технологий, развитию самой современной эндовидеохирургии в гинекологии.

Созданная Вами ассоциация по изучению эндометриоза объединила акушеров-гинекологов страны для решения самых сложных проблем гинекологии. Выполненные под Вашим руководством кандидатские и докторские диссертации внесли огромный вклад в развитие медицинской науки и практики.

Вы настоящий пример служения избранной профессии, пациентам и нашей стране.

Ваши конференции и мастер-классы стали важным ориентиром и источником новой современной информации для практиков, ученых и педагогов.

Вы одна из самых известных акушеров-гинекологов нашей страны, учёный, педагог и талантливый клиницист, создатель своей уникальной школы. Уверен, что многое еще впереди.

Рад, что свой юбилей Вы встречаете с родным коллективом, Вашей замечательной семьей, с друзьями и близкими, с новыми творческими идеями и новыми интересными проектами!

Дорогая Айкерим Мжаверовна, искренне желаем Вам и Вашим близким счастья, крепкого здоровья, благополучия, многие творческие лета счастливой жизни, новых творческих успехов и удачи!

**С уважением, от имени Правления КАРМ
Проф. В.Локшин,
президент КАРМ, академик НАН РК
при Президенте РК**

INVIVO

INVIVOФЛОР ВПЧ 16/18 скрин

Инфекции передающиеся половым путем (ИППП), без своевременной диагностики и надлежащего лечения приводят к:*

✓ **БЕСПЛОДИЮ**

✓ **ОНКОПАТОЛОГИИ**

ПРОВЕРЬТЕ ВАШИХ ПАЦИЕНТОК!



***Detection of Cervical Lesions and Cancer in Air-Dried Cytologic Smears by Combined Analysis of mRNA and miRNA Expression Levels** //Mikhail K. Ivanov,*Sergei E. Titov,*Victoria V. Dzyubenko,* Sergei A. Glushkov,* Sergey E. Krasilnikov, Alphiya S. Mansurova, Anastasia V. Malek, Igor V. Berlev,k Tatyana S. Prisyazhnaya, Svetlana V. Kuleshova,** Anastasia A. Hodkevich,*Yury A. Lancuhaj, Tatiana A. Dimitriadi, and Eduard F. Agletdinov*// The Journal of Molecular Diagnostics, Vol. 23, No. 5, May 2021

 @invivokz  invivo.kz

+7 (778) 769-38-81

Отсканируйте
QR-код и узнайте
последние новости
лаборатории

