ISSN 0300-9092 (печ. вер.), ISSN 2412-5679 (эл. вер.)

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

акушерство и гинекология

7 /2023

■ Белокриницкая Т.Е., Фролова Н.И., Мудров В.А., Каргина К.А., Шаметова Е.А. Жамьянова Ч.Ц., Осмонова Ш.Р. Постковидный синдром у женщин раннег репродуктивного возраста

■ Бурменская О.В., Кометова В.В., Сметник А.А., Родионов В.В., Трофимов Д.Ю., Ашрафян Л.А., Сухих Г.Т. Особенности профилей транскрипции генов при фиброзно-кистозной болезни молочной железы

■ Бирюкова А.М., Антух И.Е., Назаренко Т.А., Хохлова С.В., Мартиросян Я.О., Тумян Г.С., Шпирко В.О. Репродуктивная функция пациенток с лимфопролиферативными заболеваниями после завершения химиотерапевтического лечения

Scientific and practical journal
OBSTETRICS AND GYNECOLOGY
(Moscow)

■ Belokrinitskaya T.E., Frolova N.I., Mudrov V.A., Kargina K.A., Shametova E.A., Zhamyanova Ch.Tch., Osmonova Sh.R. Post-COVID-19 syndrome in early reproducti age women

■ Burmenskaya O.V., Kometova V.V., Smetnik A.A., Rodionov V.V., Trofimov D.Yu., Ashrafyan L.A., Sukhikh G.T. Gene transcriptic profiles in fibrocystic breast disease

■ Biryukova A.M., Antukh I.E., Nazarenko T.A Khokhlova S.V., Martirosyan Ya.O., Tumyan G.S., Shpirko V.O. Reproductive function of patients with lymphoproliferative diseases after completion of chemotherapy

ISSN 0300-9092 (печ. вер.), ISSN 2412-5679 (эл. вер.)

НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР АКУШЕРСТВА, ГИНЕКОЛОГИИ И ПЕРИНАТОЛОГИИ ИМ. АКАДЕМИКА В.И. КУЛАКОВА МИНЗДРАВА РФ
РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО АКУШЕРОВ-ГИНЕКОЛОГОВ

акушерство и гинекология

7 /2023

https://aig-journal.ru

Научно-практический журнал

Основан в 1922 г.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Л.В. АДАМЯН, акад. РАН, проф., д.м.н. (Москва)
И.А. АПОЛИХИНА, проф., д.м.н. (Москва)
Л.А. АШРАФЯН, акад. РАН, проф., д.м.н. (Москва)
О.Р. БАЕВ, проф., д.м.н. (Москва)
И.И. БАРАНОВ, проф., д.м.н. (Москва)
В.Ф. БЕЖЕНАРЬ, проф., д.м.н. (Санкт-Петербург)
Е.Л. БОКЕРИЯ, д.м.н. (Москва)
М.Ю. ВЫСОКИХ, к.б.н. (Москва)
А.И. ГУС, проф., д.м.н. (Москва)
В.В. ДАВЫДОВ, проф., д.м.н. (Москва)
Д.Н. ДЕГТЯРЕВ, проф., д.м.н. (Москва)
Ю.Э. ДОБРОХОТОВА, проф., д.м.н. (Москва)
Н.В. ДОЛГУШИНА, проф., д.м.н. (Москва)
Э.Р. ДУРИНЯН, доц., к.м.н. (Москва)
Н.В. ЗАРОЧЕНЦЕВА, проф. РАН (Москва)
Н.Е. КАН, проф., д.м.н. (Москва)
Е.Ф. КИРА, проф., д.м.н. (Москва)
И.Ю.КОГАН, чл.-корр. РАН, проф., д.м.н. (Санкт-Петербург)
Л.В. КРЕЧЕТОВА, д.м.н. (Москва)
С.А. ЛЕВАКОВ, проф., д.м.н. (Москва)
Л.С. ЛОГУТОВА, проф., д.м.н. (Москва)
А.Д. МАКАЦАРИЯ, акад. РАН, проф., д.м.н.
И.Б. МАНУХИН, проф., д.м.н. (Москва)
А.А. МОХОВ, проф., д.ю.н. (Москва)
М.А. МУРАШКО, проф., д.м.н. (Москва)
В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ, проф., д.м.н. (Москва)
Т.В. ПРИПУТНЕВИЧ, чл.-корр. РАН, д.м.н. (Москва)
А.В. ПЫРЕГОВ, проф., д.м.н. (Москва)
В.Е. РАДЗИНСКИЙ, чл.-корр. РАН, проф., д.м.н. (Москва)
Д.В. РЕБРИКОВ, проф. РАН, д.б.н. (Москва)
С.А. СЕЛЬКОВ, проф., д.м.н. (Санкт-Петербург)
А.Н. СЕНЧА, д.м.н. (Москва)
И.С. СИДОРОВА, акад. РАН, проф. д.м.н. (Москва)
А.Е. СОЛОПОВА, д.м.н. (Москва)
А.Н. СТРИЖАКОВ, акад. РАН, проф., д.м.н. (Москва)
Н.К. ТЕТРУАШВИЛИ, д.м.н. (Москва)
Д.Ю. ТРОФИМОВ, чл.-корр. РАН, проф., д.б.н. (Москва)
В.Л. ТЮТЮННИК, проф., д.м.н. (Москва)
Т.А. ФЕДОРОВА, проф., д.м.н. (Москва)
В.Е. ФРАНКЕВИЧ, к.ф.-м.н. (Москва)
А.З. ХАШУКОЕВА, проф., д.м.н. (Москва)
Е.Л. ШЕШКО, доц., к.м.н. (Москва)
Р.Г. ШМАКОВ, проф. РАН, д.м.н. (Москва)
М.П. ШУВАЛОВА, к.м.н. (Москва)
BIRGIT ARABIN, prof (Berlin Germany)
FRANK A. CHERVENAK, MD, MMM (New York USA)
JOACHIM W. DUDENHAUSEN, prof (Berlin, Germany)
MOSHE HOD, prof (Israel)

Главный редактор
Г.Т. СУХИХ
акад. РАН, проф., д.м.н., Москва

Зам. главного редактора
В.Н. СЕРОВ
акад. РАН, проф., д.м.н., Москва

Зам. главного редактора
Е.Г. ХИЛЬКЕВИЧ
д.м.н., чл. Совета АНРИ, Москва

Ответственный секретарь
А.И. ЩЕГОЛЕВ
проф., д.м.н., Москва

Научный редактор
Э.Р. ДУРИНЯН
доц., к.м.н., Москва

Редактор
по биостатистическому рецензированию
В.А. АКСЕНОВ
к.м.н., Оренбург

Зав. редакцией
Е.В. КОНОВАЛ-ШОРОХОВА

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Е.Н. БАЙБАРИНА, проф., д.м.н. (Москва)
Н.В. БАШМАКОВА, проф., д.м.н. (Екатеринбург)
А.В. ДЕГТЯРЕВА, проф., д.м.н. (Москва)
А.Е. ДОННИКОВ, к.м.н. (Москва)
Р.М. ЕСАЯН, к.м.н. (Москва)
С.Н. ЗАНЬКО, проф., д.м.н. (Витебск)
В.В. ЗУБКОВ, д.м.н. (Москва)
Т.С. КАЧАЛИНА, проф., д.м.н. (Н. Новгород)
В.В. КОВАЛЕВ, проф., д.м.н. (Екатеринбург)
Е.А. КОГАН, проф., д.м.н. (Москва)
И.Н. КОСТИН, проф., д.м.н. (Москва)
А.М. КРАСНЫЙ, к.б.н. (Москва)
Ш.М. КУРБАНОВ, проф., д.м.н. (Душанбе)
В.Н. ЛОКШИН, проф., д.м.н. (Алматы)
А.И. МАЛЫШКИНА, проф., д.м.н. (Иваново)
Г.Б. МАЛЬГИНА, д.м.н. (Екатеринбург)
Б.И. МЕДВЕДЕВ, проф., д.м.н. (Челябинск)
Т.А. НАЗАРЕНКО, проф., д.м.н. (Москва)
М.А. НИКОЛАЕВА, д.б.н. (Москва)
С.В. ПАВЛОВИЧ, к.м.н. (Москва)
О.Г. ПЕКАРЕВ, проф., д.м.н. (Москва)
Г.А. ПЕНЖОЯН, проф., д.м.н. (Краснодар)
И.И. РЮМИНА, проф., д.м.н. (Москва)
И.А. САЛОВ, проф., д.м.н. (Саратов)
Д.Н. СИЛАЧЕВ, д.б.н. (Москва)
Е.В. УВАРОВА, чл.-корр. РАН, проф., д.м.н. (Москва)
И.Ф. ФАТКУЛЛИН, проф., д.м.н. (Казань)
Т.Х. ФАТХУДИНОВ, д.м.н. (Москва)
О.С. ФИЛИППОВ, проф., д.м.н. (Москва)
С.В. ХАБАРОВ, проф., д.м.н. (Тула)
З.С. ХОДЖАЕВА, проф., д.м.н. (Москва)
С.В. ХОХЛОВА, д.м.н. (Москва)
Г.Е. ЧЕРНУХА, проф., д.м.н. (Москва)
Е.Л. ЯРОЦКАЯ, проф., д.м.н. (Москва)
А. ГРАЦИОТТИН, проф. (Милан, Италия)
Х. ВИЛЛАР, проф. (Оксфорд, Великобритания)
С. КЕННЕДИ, проф. (Оксфорд, Великобритания)
Т. МАХМУД, проф. (Керколди, Великобритания)
ДЖ.К. ДИ РЕНЦО, проф. (Перуджа, Италия)
В. СЕНИКАС, проф. (Оттава, Канада)
ДЖ. ШЬЯРРА, проф. (Чикаго, США)

АДРЕС РЕДАКЦИИ:
117997, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4
Телефон: (495) 438-69-46
E-mail: aig@oparina4.ru

Зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)
ПИ № ФС77-36074 от 23 апреля 2009 г.

Журнал входит в Перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук. Импакт-фактор РИНЦ: 5-летний – 0,868, 2-летний – 1,183.
Журнал «Акушерство и гинекология» представлен в следующих международных информационных изданиях:
Abstracts of Bulgarian Scientific Medical Literature; Experta Medica; Ulrich's International Periodicals Directory;
включен в продукты EBSCO; входит в Russian Science Citation Index, Emerging Sources Citation Index; представлен в базе данных SCOPUS.

УЧРЕДИТЕЛИ

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (член Ассоциации научных редакторов и издателей – АНРИ)

Общероссийская общественная организация «Российское общество акушеров-гинекологов»

Журнал «Акушерство и гинекология» член Международного Комитета по публикационной этике (COPE), WAME

Дата выхода 28.07.2023

ИЗДАТЕЛЬ ООО «Бионика Медиа Инновации»

Адрес для корреспонденции:
Адрес: 117485 Москва, ул. Обручева, д. 30/1, стр. 2
www.bionika-media.ru
Председатель Совета директоров: И.Г. Красивская
Генеральный директор: О.О. Горяинова

Размещение рекламы:

ООО "Бионика Медиа Инновации"

Руководитель департамента по рекламе в медицинской прессе: Н.И. Дивлекеева

Руководитель направления Женское здоровье: О.А. Михно

Департамент по рекламе в медицинской прессе:
А.Д. Луковкина, А.А. Пантелеева

Арт-директор: М.А. Лындина

Отдел дизайна и верстки:
М.Н. Григорьева, М.И. Полякова

Корректор — Е.В. Селиверстова

Подписка и распространение:
Тел.: (495) 786-25-41
E-mail: podpiska@bionika.ru
Свободная цена

Индексы по каталогу «Почта России»
ПР282 — подписка на полгода

Формат 60×90 1/8. Печ. л. 16. Тираж 10 000 экз. Отпечатано в ООО "Салон оперативной печати", 300041, Тульская обл., г. Тула, ул. Сойфера, дом 6, литера Д, офис 2.16/эт.2
Перепечатка и любое воспроизведение материалов и иллюстраций в печатном или электронном виде из журнала «Акушерство и гинекология» допускается только с письменного разрешения Издателя ООО «Бионика Медиа Инновации»

© ООО «Бионика Медиа Инновации»

ISSN 0300-9092 (print. ver.), ISSN 2412-5679 (online ver.)

NATIONAL MEDICAL RESEARCH CENTER FOR OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND PERINATOLOGY NAMED AFTER ACADEMICIAN V.I. KULAKOV OF MINISTRY OF HEALTHCARE OF RUSSIAN FEDERATION
RUSSIAN SOCIETY OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS

OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

AKUSHERSTVO I GINEKOLOGIYA (MOSCOW)

Scientific and Practical Journal
7 /2023
https://aig-journal.ru
Founded in 1922

EDITORIAL BOARD:

L.V. ADAMYAN, Acad. RAS, prof., MD (Moscow)
I.A. APOLIKHINA, prof., MD (Moscow)
L.A. ASHRAFYAN, Acad. RAS, prof., MD (Moscow)
O.R. BAEV, prof., MD (Moscow)
I.I. BARANOV, prof., MD (Moscow)
V.F. BEZHENAR, prof., MD (St. Petersburg)
E.L. BOKERIYA, MD (Moscow)
M.Yu. VYSOKHIKH, PhD (Moscow)
A.I. GUS, prof., MD (Moscow)
V.V. DAVIDOV, prof., MD (Moscow)
D.N. DEGTYAREV, prof., MD (Moscow)
Yu.E. DOBROKHOTOVA, prof., MD (Moscow)
N.V. DOLGUSHINA, prof., MD (Moscow)
E.R. DURINYAN, PhD (Moscow)
N.V. ZAROCHENTSEVA, Prof RAS, MD (Moscow)
N.E. KAN, prof., MD (Moscow)
E.F. KIRA, prof., MD (Moscow)
I.Yu. KOGAN, corr. member RAS, prof., MD (St. Petersburg)
L.V. KRECHETOVA, MD (Moscow)
S.A. LEVAKOV, prof., MD (Moscow)
L.S. LOGUTOVA, prof., MD (Moscow)
A.D. MAKATSARIYA, Acad. RAS, prof., MD (Moscow)
I.B. MANUKHIN, prof., MD (Moscow)
A.A. MOKHOV, prof., Doctor of Law (Moscow)
M.A. MURASHKO, prof., MD (Moscow)
V.N. PRILEPSKAYA, prof., MD (Moscow)
T.V. PRIPUTNEVICH, corr. member RAS, MD (Moscow)
A.V. PYREGOV, prof., MD (Moscow)
V.E. RADZINSKY, corr. member RAS, prof., MD (Moscow)
D.V. REBRIKOV, prof. RAS, PhD (Moscow)
S.A. SELKOV, prof., MD (St. Petersburg)
A.N. SENCHA, MD (Moscow)
I.S. SIDOROVA, Acad. RAS, prof. MD (Moscow)
A.E. SOLOPOVA, MD (Moscow)
A.N. STRIZHAKOV, Acad. RAS, prof., MD (Moscow)
N.K. TETRUASHVILI, MD (Moscow)
D.Yu. TROFIMOV, corr. member RAS, prof., Sc.D. (Moscow)
V.L. TYUTYUNNIK, prof., MD (Moscow)
T.A. FEDOROVA, prof., MD (Moscow)
V.E. FRANKEVICH, PhD (Moscow)
A.Z. KHASHUKOEVA, prof., MD (Moscow)
E.L. SHESHKO, PhD (Moscow)
R.G. SHMAKOV, prof. RAS, MD (Moscow)
M.P. SHUVALOVA, PhD (Moscow)
BIRGIT ARABIN, prof (Berlin Germany)
FRANK A. CHERVENAK, MD, MMM (New York USA)
JOACHIM W. DUDENHAUSEN, prof (Berlin, Germany)
MOSHE HOD, prof (Israel)

Editor-in-Chief
G.T. SUKHIKH
Acad. RAS, prof., MD, Moscow

Deputy Editor-in-Chief
V.N. SEROV
Acad. RAS, prof., MD, Moscow

Deputy Editor-in-Chief
E.G. KHILKEVICH
MD, member of Association of Science Editors and Publishers, Moscow

Executive secretary
A.I. SHCHEGOLEV
prof., MD, Moscow

Science editor
E.R. DURINYAN
assoc. prof., PhD, Moscow

Biostatistical Review Editor
V.A. AKSENOV
MD, PhD, Orenburg

Managing Editor
E.V. KONOVAL-SHOROKHOVA

EDITORIAL OFFICE:
4, Academician Oparin Street, Moscow, Russia 117997
Telephone: (495) 438-69-46
E-mail: aig@oparina4.ru

The journal is registered by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology, and Mass Media (Roskomnadzor)
PI No FS77-36074, April 23, 2009

EDITORIAL COUNCIL:

E.N. BAYBARINA, prof., MD (Moscow)
N.V. BASHMAKOVA, prof., MD (Ekaterinburg)
A.V. DEGTYAREVA, prof., MD (Moscow)
A.E. DONNIKOV, PhD (Москва)
R.M.ESAYAN,PhD (Moscow)
S.N. ZANKO, prof., MD (Vitebsk)
V.V. ZUBKOV, MD (Moscow)
T.S. KACHALINA, prof., MD (N. Novgorod)
V.V. KOVALEV, prof., MD (Ekaterinburg)
E.A. KOGAN, prof., MD (Moscow)
I.N. KOSTIN, prof., MD (Moscow)
A.M. KRASNYI, PhD (Moscow)
Sh.M. KURBANOV, prof., MD (Dushanbe)
V.N. LOKSHIN, prof., MD (Almaty)
A.I. MALYSHKINA, prof., MD (Ivanovo)
G.B. MALGINA, MD (Ekaterinburg)
B.I. MEDVEDEV, prof., MD (Chelyabinsk)
T.A. NAZARENKO, prof., MD (Moscow)
M.A. NIKOLAEVA, PhD (Moscow)
S.V. PAVLOVICH, PhD (Moscow)
O.G. PEKAREV, prof., MD (Moscow)
A.G. PENZHOYAN, Prof., MD (Krasnodar)
I.I. RYUMINA, prof., MD (Moscow)
I.A. SALOV, prof., MD (Saratov)
D.N. SILACHEV , PhD (Moscow)
E.V. UVAROVA, corr. member RAS,prof., MD (Moscow)
I.F. FATKULLIN, prof., MD (Kazan)
T.Kh. FATHUDINOV, MD (Moscow)
O.S. FILIPPOV, prof., MD (Moscow)
S.V. KHABAROV, prof., MD (Tula)
Z.S. KHODZHAEVA, prof., MD (Moscow)
S.V. KHOKHLOVA, MD (Moscow)
G.E. CHERNUKHA, prof., MD (Moscow)
E.L. YAROTSKAYA, prof., MD (Moscow)
A. GRAZIOTTIN, prof. (Milan, Italy)
J. VILLAR, prof. (Kirkcaldy, United Kingdom)
S. KENNEDY, prof. (Oxford, United Kingdom)
T. MAHMOOD, prof. (Oxford, United Kingdom)
G.C. DI RENZO, prof. (Perugia, Italy)
V. SENIKAS, prof. (Ottawa, Canada)
J. SCIARRA, prof. (Chicago, USA

The journal is included in the list of Russian peer-reviewed scientific journals in which major scientific results of dissertations for the degree of doctor and candidate of sciences should be published. RISC impact factor: 5 years – 0.868, 2 years – 1.183.
The journal is presented in the following international publications: Abstracts of Bulgarian Scientific Medical Literature; Experta Medica; Ulrich's International Periodical Directory; included in EBSCO products; presented in Russian Science Citation Index, Emerging Sources Citation Index; included in SCOPUS database.

FOUNDERS

National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov of Ministry of Healthcare of Russian Federation (member of Association of Science Editors and Publishers)

Russian Society of Obstetricians and Gynecologists

Journal Obstetrics and Gynecology (Moscow) member of Committee on Publication Ethics (COPE), WAME

Date of issue 28.07.2023

bionika media

PUBLISHER
Bionika Media Innovations Ltd.
Address for correspondence:
30/1 bldg. 2 Obrucheva str., Moscow, Russia, 117485

Chairman of the Board of Directors: I.G. Krasivskaya
General manager: O.O. Goryainova

Advertising
Bionika Media Innovations Ltd.
Head of the department of advertising in the medical press:
N.I. Divlekeeva

Head of direction Women's health:
O.A. Mikhno

The department of advertising in the medical press:
A.D. Lukovkina, A.A. Panteleeva

Art Director: M.A. Lyndina

Department of design and page-proofs:
M.N. Grigoryeva, M.I. Polyakova

Proof reader – E.V. Seliverstova

Subscription and distribution:
Telephone: (495) 786-25-41
E-mail: podpiska@bionika.ru

Open price
Indexes in Russian Post
IIP282 – half-year subscription

Format 60×90 1/8. Printed pages 16. Printing 10 000 copies. Printed in LLC "Salon of operative printing", 300041, Tula region, Tula, Soiffer str., house 6, letter D, office 2.16/fl.2
Reprinting and any reproduction of materials and illustrations in printed or electronic form is allowed only with written authorization from The Publisher (Bionika Media Innovations Ltd.)

© Bionika Media Innovations Ltd.

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОРЫ

Забродина Ю.В., Ахмедьянова Г.У., Хамидуллина З.Г. Применение обогащенной тромбоцитами аутоплазмы в программах вспомогательных репродуктивных технологий 5

Перфилова В.Н., Музыко Е.А., Кустова М.В., Тихаева К.Ю. Роль вазоактивных, про- и антитромбогенных факторов эндотелия в регуляции созревания ооцитов при лечении бесплодия 12

Лисицына О.И., Долгушина Н.В., Макарова Н.П., Бурменская О.В. Митохондриальная ДНК как маркер качества гамет и эмбрионов в программах вспомогательных репродуктивных технологий 20

Алали О.М., Чурносов М.И. Полногеномные исследования миомы матки 28

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Костюков К.В., Никитина А.Т., Черепанова А.Е., Гладкова К.А. Перинатальные исходы беременности двойней, осложненной гибелью одного из плодов, при разных типах плацентации 40

Белокриницкая Т.Е., Фролова Н.И., Мудров В.А., Каргина К.А., Шаметова Е.А., Жамьянова Ч.Ц., Осмонова Ш.Р. Постковидный синдром у женщин раннего репродуктивного возраста 47

Бурменская О.В., Кометова В.В., Сметник А.А., Родионов В.В., Трофимов Д.Ю., Ашрафян Л.А., Сухих Г.Т. Особенности профилей транскрипции генов при фиброзно-кистозной болезни молочной железы 55

Бирюкова А.М., Антух И.Е., Назаренко Т.А., Хохлова С.В., Мартиросян Я.О., Тумян Г.С., Шпирко В.О. Репродуктивная функция пациенток с лимфопролиферативными заболеваниями после завершения химиотерапевтического лечения 66

Муфтайдинова Ш.К., Сенина Д.Н., Литвинова В.В., Файзуллина Н.М., Асатурова А.В., Буралкина Н.А., Оводенко Д.Л., Файзуллин Л.З., Чупрынин В.Д. Экспрессия эфринового рецептора A1 на мембране эпителиоцитов желез слизистой тела матки у пациенток с раком эндометрия и эндометриозом 74

Сенина Д.Н., Чупрынин В.Д., Асатурова А.В., Чурсин В.В., Буралкина Н.А. Возможные предикторы риска рецидива глубокого эндометриоза 81

Тимофеева А.В., Федоров И.С., Гохберг Я.А., Калинина Е.А. Оценка рецептивности эндометрия по уровню малых некодирующих РНК в маточном аспирате у женщин на фоне циклической гормональной терапии 90

Башмакова Н.В., Локшин В.Н., Исенова С.Ш., Храмцова А.Ю., Данькова И.В., Рябухин И.В. Сравнительный анализ эффективности программ и перинатальных исходов после переноса размороженных эмбрионов в зависимости от препаратов посттрансферной поддержки 103

Беженарь В.Ф., Молчанов О.Л., Пастушенков В.Л., Константиненкова А.С., Кузьмина Н.С., Круглов С.Ю., Граматикова А.Г. Роль сенсибилизации к прогестерону в оптимизации лечения эндометриоз-ассоциированной тазовой боли 109

Матичин А.А., Крышень К.Л., Фаустова Н.М., Гущин Я.А., Макарова М.Н., Решетник В.В., Сухих Г.Т., Юдин С.М., Лунин В.Г. Оценка фармакологической активности препарата на основе соматостатинсодержащего белка на модели циклофосфамид-индуцированной недостаточности яичников у самок мышей 119

CONTENTS

REVIEWS

Zabrodina Yu.V., Akhmediyanova G.U., Khamidullina Z.G. Use of platelet-rich autoplasma in the assisted reproductive technology programs 5

Perfilova V.N., Muzyko E.A., Kustova M.V., Tikhaeva K.Yu. The role of vasoactive, pro-, and antithrombogenic endothelial factors in the regulation of oocyte maturation in the treatment of infertility 12

Lisitsyna O.I., Dolgushina N.V., Makarova N.P., Burmenskaya O.V. Mitochondrial DNA as a quality marker of gametes and embryos in assisted reproductive technologies programs 20

Alali O.M., Churnosov M.I. Genome-wide studies of uterine leiomyomas 28

ORIGINAL ARTICLES

Kostyukov K.V., Nikitina A.T., Cherepanova A.E., Gladkova K.A. Perinatal outcomes of twin pregnancies with single fetal demise and different types of placentation 40

Belokrinitskaya T.E., Frolova N.I., Mudrov V.A., Kargina K.A., Shametova E.A., Zhamyanova Ch.Tch., Osmonova Sh.R. Post-COVID-19 syndrome in early reproductive age women. 47

Burmenskaya O.V., Kometova V.V., Smetnik A.A., Rodionov V.V., Trofimov D.Yu., Ashrafyan L.A., Sukhikh G.T. Gene transcription profiles in fibrocystic breast disease 55

Biryukova A.M., Antukh I.E., Nazarenko T.A., Khokhlova S.V., Martirosyan Ya.O., Tumyan G.S., Shpirko V.O. Reproductive function of patients with lymphoproliferative diseases after completion of chemotherapy 66

Muftaydinova Sh.K., Senina D.N., Litvinova V.V., Fayzullina N.M., Asaturova A.V., Buralkina N.A., Ovodenko D.L., Fayzullin L.Z., Chuprinin V.D. Expression of ephrin receptor A1 on the membrane of epitheliocyte glands of the uterine mucosa in patients with endometrial cancer and endometriosis 74

Senina D.N., Chuprynin V.D., Asaturova A.V., Chursin V.V., Buralkina N.A. Possible predictors of recurrence risk of deep endometriosis 81

Timofeeva A.V., Fedorov I.S., Gokhberg Ya.A., Kalinina E.A. Evaluation of endometrial receptivity using the level of small non-coding RNAs in uterine aspirate from women undergoing cyclic hormone therapy 90

Bashmakova N.V., Lokshin V.N., Isenova S.Sh., Khramtsova A.Yu., Dankova I.V., Ryabukhin I.V. Comparative analysis of the effectiveness of programs and perinatal outcomes after frozen-thawed embryo transfer depending on post-transfer support medications 103

Bezhenar V.F., Molchanov O.L., Pastushenkov V.L., Konstandenkova A.S., Kuzmina N.S., Kruglov S.Yu., Gramatikova A.G. The role of sensitization to progesterone in improving the treatment of endometriosis-associated pelvic pain 109

Matichin A.A., Kryshen K.L., Faustova N.M, Gushchin Ya.A., Makarova M.N., Reshetnik V.V., Sukhikh G.T., Yudin S.M., Lunin V.G. Evaluation of the pharmacological activity of a somatostatin-containing protein-based preparation in a model of cyclophosphamide-induced ovarian failure in female mice 119

ОБМЕН ОПЫТОМ

Тютюнник В.Л., Михайлова О.И., Кан Н.Е., Мирзабекова Д.Д. Комплексная терапия бактериального вагиноза при беременности

Фириченко С.В., Попова Е.О., Смирнова С.О. Хронический неспецифический цервицит

Басима Шамхи Аль-Газали, Марва Фейсал Салман, Ахмед Мухи Фахад. Ассоциация ширины распределения эритроцитов и высокочувствительного С-реактивного белка с синдромом поликистозных яичников

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Горбунова Е.А., Аполихина И.А., Рамазанова М.О. Применение фракционного фототермолиза CO_2-лазером в гинекологической практике

ЗАМЕТКИ ИЗ ПРАКТИКИ

Хашенко Е.П., Силенок Е.Р., Уварова Е.В., Чупрынин В.Д., Кюрдзиди С.О., Кулабухова Е.А., Учеваткина П.В., Мамедова Ф.Ш., Асатурова А.В., Трегубова А.В., Бадлаева А.С. Диффузный лейомиоматоз у ребенка

Каримова А.У., Исхаков И.Р., Громенко Ю.Ю., Янбарисова А.Р., Богданова Г.М., Кириллова А.О. Рождение здорового ребенка у женщины с синдромом резистентных яичников после созревания ооцитов *in vitro* с переносом эмбриона без сегментации цикла

Хачатрян Л.В., Смольникова В.Ю., Макарова Н.П. Живорождение после применения методов вспомогательных репродуктивных технологий у пациентки позднего репродуктивного возраста с собственными ооцитами без преимплантационного генетического тестирования на анеуплоидии

EXCHANGE OF EXPERIENCE

126 **Tyutyunnik V.L., Mikhailova O.I., Kan N.E., Mirzabekova D.D.** Complex therapy of bacterial vaginosis during pregnancy

135 **Firichenko S.V., Popova E.O., Smirnova S.O.** Chronic nonspecific cervicitis

148 **Basima Shamkhi Al-Ghazali, Marwa Faisal Salman, Ahmed Muhi Fahad.** Association of red blood cell distribution width and high sensitivity C-reactive protein with polycystic ovarian syndrome

GUIDELINE FOR PRACTITIONER

155 **Gorbunova E.A., Apolikhina I.A., Ramazanova M.O.** Application of CO_2-fraction laser photothermolysis in gynecological practice

CLINICAL NOTES

162 **Khashchenko E.P., Silenok E.R., Uvarova E.V., Chuprynin V.D., Kyurdzidi S.O., Kulabukhova E.A., Uchevatkina P.V., Mamedova F.Sh., Asaturova A.V., Tregubova A.V., Badlaeva A.S.** Diffuse leiomyomatosis in a child

171 **Karimova A.U., Iskhakov I.R., Gromenko Yu.Yu., Yanbarisova A.R., Bagdanova G.M., Kirillova A.O.** The birth of a healthy baby in a woman with resistant ovarian syndrome after in vitro oocyte maturation with embryo transfer without cycle segmentation

175 **Khachatryan L.V., Smolnikova V.Yu., Makarova N.P.** Live birth after using assisted reproductive technologies in a late reproductive-aged female patient with her own oocytes without preimplantation genetic testing for aneuploidies

ОБЗОРЫ

©Коллектив авторов, 2023

Ю.В. ЗАБРОДИНА, Г.У. АХМЕДЬЯНОВА, З.Г. ХАМИДУЛЛИНА

ПРИМЕНЕНИЕ ОБОГАЩЕННОЙ ТРОМБОЦИТАМИ АУТОПЛАЗМЫ В ПРОГРАММАХ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

НАО «Медицинский Университет Астана», Астана, Казахстан

На сегодняшний день одним из новых направлений, применяемых в программах вспомогательных репродуктивных технологий, стало использование плазмы, обогащенной тромбоцитами (PRP). В тромбоцитах содержится большое количество факторов роста и различных типов белков, которые высвобождаются после их активации. Эти факторы ускоряют митоз клеток, способствуют ангиогенезу эндотелиальных клеток, индуцируют противовоспалительные модуляторы и поддерживают выработку фибриногена, который по своей сути является каркасом для регенерации тканей. В репродуктивной медицине нашло применение интраовариальное и внутриматочное введение PRP при тонком эндометрии, преждевременной недостаточности яичников и низком овариальном резерве.

При подготовке данного обзора был проведен поиск литературы за последние 10 лет для выявления исследований, посвященных применению PRP-терапии в программах вспомогательных репродуктивных технологий.

***Заключение:** Использование PRP – это новый и довольно перспективный метод лечения бесплодия у некоторых женщин, невосприимчивых к стандартной терапии. Однако требуется проведение дополнительных проспективных рандомизированных контролируемых исследований с вовлечением большего количества участников, чтобы более достоверно продемонстрировать пользу применения PRP-терапии в клинической практике.*

***Ключевые слова:** PRP-терапия, обогащенная тромбоцитами плазма, вспомогательные репродуктивные технологии, экстракорпоральное оплодотворение, PRP и тонкий эндометрий, PRP и низкий овариальный резерв.*

Вклад авторов: Все авторы в равной мере принимали участие в написании данной статьи. Забродина Ю.В., Ахмедьянова Г.У., Хамидуллина З.Г. – сбор и обработка материала, написание текста, редактирование.
Конфликт интересов: Авторы статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование: Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Забродина Ю.В., Ахмедьянова Г.У., Хамидуллина З.Г. Применение обогащенной тромбоцитами аутоплазмы в программах вспомогательных репродуктивных технологий. Акушерство и гинекология. 2023; 7: 5–11
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.63

©A group of authors, 2023

YU.V. ZABRODINA, G.U. AKHMEDIYANOVA, Z.G. KHAMIDULLINA

USE OF PLATELET-RICH AUTOPLASMA IN THE ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGY PROGRAMS

Medical University of Astana, Astana, Kazakhstan

To date, the use of platelet-rich autoplasma (PRA) has become one of the new areas used in the assisted reproductive technology programs. Platelets contain a large number of growth factors and different types of proteins that are released after their activation. These factors accelerate cell mitosis, promote angiogenesis of endothelial cells, induce anti-inflammatory modulators, and support the production of fibrinogen that is essentially a framework for tissue regeneration. The intraovarial and intrauterine PRA administration has been used in reproductive medicine for the thin endometrium, premature ovarian insufficiency, and a low ovarian reserve.

In preparing this review, we sought literature over the past 10 years to identify studies on the use of PRA therapy in the assisted reproductive technology programs.

***Conclusion:** The use of PRA is a new and rather promising method for infertility treatment in some women who are resistant to standard therapy. However, there is a need for additional prospective randomized controlled trials involving more participants to more significantly demonstrate the benefits of PRA therapy in clinical practice.*

Keywords: *PRA therapy, platelet-rich plasma, assisted reproductive technologies, in vitro fertilization, PRA and thin endometrium, PRA and low ovarian reserve.*

Authors' contributions: All authors have equally participated in the writing this article. Zabrodina Yu.V., Akhmediyanova G.U., Khamidullina Z.G. – material collection and processing, writing the text, editing.
Conflicts of interest: The authors of the article declare that there are no conflicts of interest.
Funding: The investigation has not been sponsored.

For citation: Zabrodina Yu.V., Akhmediyanova G.U., Khamidullina Z.G. Use of platelet-rich autoplasma in the assisted reproductive technology programs. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (7): 5-11 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.63

Бесплодием принято считать отсутствие клинической беременности в течение одного года регулярной половой жизни без применения контрацепции. На сегодняшний день в мире около 8–15% пар репродуктивного возраста страдают бесплодием [1]. Хотя вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) неустанно развиваются, успешность их не превышает 40% [2]. Тенденция в мире такова, что семейные пары планируют беременность в более позднем возрасте. Однако с годами наступает биологическое старение яичников, количество фолликулов снижается, и женщины вынуждены прибегать к помощи репродуктолога, имея низкий овариальный резерв. Соответственно, в данном случае врачи сталкиваются с «бедным» ответом яичников на стимуляцию, что может послужить причиной неудач программ ВРТ [3]. Также одними из причин отсутствия имплантации эмбрионов в программах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) являются недостаточная толщина и восприимчивость эндометрия [4, 5]. Низкая частота наступления беременности создает финансовые и психологические трудности для бесплодных семейных пар и стимулирует врачей для поиска новых решений [6, 7].

Одним из новых направлений, применяемых в программах ВРТ, стало использование плазмы, обогащенной тромбоцитами (Platelet Rich Plasma, PRP) [8]. PRP-терапию уже более 20 лет активно применяют в различных областях медицины, таких как хирургия, офтальмология, дерматология, ортопедия [9–11]. Богатая тромбоцитами аутоплазма представляет собой концентрат периферической крови, полученный методом центрифугирования [12]. В тромбоцитах содержится большое количество факторов роста и различных типов белков, которые высвобождаются после их активации. Эти факторы ускоряют митоз клеток, способствуют ангиогенезу эндотелиальных клеток, индуцируют противовоспалительные модуляторы и поддерживают выработку фибриногена, который по своей сути является каркасом для регенерации тканей [13].

В репродуктивной медицине нашло применение интраовариальное и внутриматочное введение PRP при тонком эндометрии, преждевременной недостаточности яичников и низком овариальном резерве [14–16].

Целью нашего исследования было изучить опыт отечественных и зарубежных авторов в использовании обогащенной тромбоцитами аутоплазмы в программах ВРТ.

Стратегия поиска. При подготовке данного обзора был произведен поиск литературы за последние 10 лет для выявления исследований, посвященных применению PRP-терапии в программах ВРТ. Поиск включал базы данных PubMed, GoogleScholar, Medline и eLibrary. Поиск проводился по таким ключевым словам, как «PRP и фертильность», «PRP и ЭКО», «PRP и бесплодие», «PRP и тонкий эндометрий», «PRP и низкий овариальный резерв», «обогащенная тромбоцитами плазма и ВРТ», «вспомогательные репродуктивные технологии», «экстракорпоральное оплодотворение». Критерии включения: статьи, опубликованные за последние 10 лет, виды статей – обзорные статьи, когортные исследования, рандомизированные контролируемые исследования, метаанализы, систематические обзоры. Критерии исключения: абстракты, материалы конференций, публикации с неточными выводами, описание клинических случаев, повторно встречающиеся публикации, отчеты с конференций, нерелевантные источники, публикации ранее 2013 г. Всего было найдено 76 публикаций, из них в данный обзор было включено 40 научных трудов.

Применение PRP при тонком эндометрии

Chang Y. et al. (2015) были первыми, кто применил PRP у женщин с тонким эндометрием и доказал ее положительное влияние на слизистую оболочку матки. Ученые зафиксировали увеличение толщины эндометрия и более высокие показатели частоты наступления клинической беременности в группе вмешательства. В своем исследовании они проанализировали женщин, имеющих в анамнезе хотя бы одну неудачную программу ЭКО. Обязательным условием было использование в процедуре стандартной заместительной гормональной терапии и отсутствие адекватной реакции эндометрия. В качестве подготовки эндометрия все пациентки получали эстрадиол в суточной дозировке 6 мг, в случае плохой реакции эндометрия – дозировку увеличивали до 12 мг. Однако, несмотря на увеличение дозировки, эндометрий все еще оставался менее 7 мм. Этим пациенткам были проведены гистероскопия, рассечение внутриматочных спаек и инфузия PRP. Через 72 ч измеряли толщину эндометрия и, если она не превышала 7 мм, повторно вводили плазму. Авторы сообщили, что через 48–72 ч толщина эндометрия увеличилась у всех женщин. Всем

пациенткам был осуществлен перенос эмбрионов, и у всех наступила клиническая беременность [17].

Zadehmodarres S. et al. в 2017 г. применили PRP-терапию у пациенток с синдромом Ашермана в анамнезе. Всего в исследовании приняли участие 10 пациенток, всем пациенткам потребовалось дважды ввести аутоплазму для достижения толщины эндометрия свыше 7 мм. У 5 пациенток из 10 наступила клиническая беременность. Однако не сообщается, закончились ли эти беременности живорождением. Данные исследования имеют небольшие размеры выборки, поэтому, несмотря на многообещающие результаты, сила и достоверность этих исследований вызывают сомнения [18].

Tandulwadkar S. et al. (2017) в своем научном труде проанализировали женщин с тонким эндометрием в возрасте от 20 до 40 лет. Всего в исследование были включены 68 женщин, у которых было 2 и более отмененных переносов эмбрионов. Результаты исследования показали значительное увеличение толщины эндометрия, частота наступления биохимической беременности составила 60,93%, клинической беременности – 45,31% [19].

Eftekhar M. et al. в 2018 г. провели первое рандомизированное контролируемое исследование по изучению эффективности PRP. В свое исследование они включили 66 женщин с тонким эндометрием, которые были разделены на контрольную группу и группу PRP по 33 в каждой группе. Была обнаружена статистически значимая разница по толщине эндометрия в группе вмешательства (8,67±0,64) по сравнению с группой контроля (8,04±0,27). Они также обнаружили более низкую частоту отмены цикла (7 в группе PRP и 10 в контрольной, p=0,061) и более высокую частоту наступления беременности (14 (42,4%) в группе PRP и 8 (24,2%) – в контрольной, p=0,191), однако это не было статистически значимым [20].

Nazari L. et al. провели рандомизированное контролируемое исследование, в котором приняли участие 138 женщин; 41 пациентка была исключена в связи с несоответствием критериям, к анализу представлены 97 участниц. Все участницы были поделены на две группы: 49 человек в группе вмешательства и 48 человек в группе контроля. В качестве подготовки эндометрия использовали эстрадиол 6 мг в сутки начиная со 2–3-го дня менструального цикла. Из-за недостаточного роста эндометрия дозировка была увеличена до 8 мг в сутки на 9–10-й день менструального цикла. На 11–12-й день проводилась инфузия PRP в экспериментальной группе. Как только толщина эндометрия достигала 7 мм и более, назначали двукратное введение вагинального прогестерона 400 мг и осуществлялся перенос эмбрионов. Частота наступления биохимической беременности в обеих группах составила 53,06 и 27,08% соответственно (p=0,009), клиническая беременность в группе PRP достигла 44,89% против 16,66% в группе контроля (p=0,003) [21].

В 2019 г. Доронина О.К. и соавт. опубликовали результаты исследования, в котором приняли участие 137 женщин с диагнозом бесплодия, имеющих морфологически подтвержденный хронический эндометрит в анамнезе. Пациентки были разделены на две группы: 1-я (контрольная) группа (n=43), которым не вводилась аутоплазма, и 2-я (экспериментальная) (n=94) – с внутриматочной инфузией PRP. Исследование показало статистически значимое увеличение частоты наступления беременности – до 25% в группе PRP по сравнению с группой контроля [22].

В 2020 г. Frantz N. et al. провели ретроспективный анализ. В исследование были включены пациентки с рефрактерным к стандартной гормональной терапии эндометрием, но имеющие замороженные эмбрионы на стадии бластоцисты класса BB и выше. Критерием включения послужила толщина эндометрия, не превышающая 5 мм на фоне приема заместительной гормональной терапии. Подготовка эндометрия включала прием перорального эстрадиола в дозировке 6 мг. При отсутствии увеличения толщины эндометрия на 7–10-й день менструального цикла дозировку увеличивали до 8 мг. Если эндометрий не достигал 7 мм, то на 14–17-й дни менструального цикла проводили внутриматочную инфузию PRP трижды с интервалом в один день. После последней инфузии PRP начинали прием вагинального прогестерона в дозировке 800 мг/сутки и на 5-й день переносили размороженные эмбрионы. Всего было 16 клинических беременностей, что соответствует 66,7%, из которых 13 закончились живорождением (54%), а в 3 случаях произошел выкидыш. Авторы данного исследования предполагают, что инфузия PRP улучшает восприимчивость эндометрия к имплантации эмбриона, независимо от его толщины [23].

Аполихина И.А. и Эфендиева З.Н. опубликовали в 2020–2021 гг. ряд работ, в которых поделились опытом инъекционного введения PRP в эндометрий пациенток с маточным фактором бесплодия. В первое исследование были включены 42 пациентки, во второе – 68 с рефрактерно-тонким эндометрием, толщина которого не превышала 7 мм в период «окна имплантации». Пациенткам экспериментальной группы с помощью эндоскопической иглы вводили 35–40 мл аутологичной плазмы в эндометрий под контролем гистероскопа. Результаты обоих исследований продемонстрировали статистически значимое увеличение толщины эндометрия и улучшение гемодинамики матки по результатам допплерометрии [24, 25].

Применение PRP у пациенток с рецидивирующей неудачей имплантации

Одним из первых исследований, доказавших положительное влияние использования PRP у пациенток с привычными неудачами имплантации в анамнезе, стал научный труд российских ученых, опубликованный Обидняк Д.М. и соавт. в 2017 г. В своем пилотном исследовании они охватили 90 пациенток, которые путем блоковой рандомизации были поделены на две равные группы, по 45 человек в каждой. В интервенционной группе пациентам вводили 1,0–1,5 мл аутоплазмы с помощью кате-

тера для внутриматочной инсеминации на 10–11-й дни менструального цикла. Ученые доказали, что показатели толщины эндометрия в день переноса эмбрионов (9,31±0,80 см; 11,18±1,40 см), частоты имплантации (20,9%; 40,5%) и частоты наступления клинической беременности (26,6%; 53,3%) были значительно выше в группе вмешательства [26].

Coksuer et al. в 2019 г. опубликовали ретроспективное исследование, в котором оценивали 70 женщин с рецидивирующей неудачей имплантации в анамнезе. 34 женщины вошли в группу PRP, а 36 женщин – в группу контроля. Для подготовки эндометрия к переносу эмбриона использовали эстрадиол в дозе 6 мг, в дозе 12 мг, если эндометрий не достигал 7 мм. Женщины, у которых эндометрий был тонким на 20-й день подготовки, получали внутриматочную инфузию аутологичной плазмы за 48 ч до переноса эмбрионов. Толщина эндометрия была значительно выше в группе PRP и варьировала в пределах от 8 до 14 мм, средняя толщина составила 10 мм, в группе контроля – 6,25 (4,3–6,9) мм. Процент наступления биохимической беременности – 61,8%, клинической – 50%, а коэффициент живорождения – 41,2%. Причем показатели клинической беременности и живорождения оказались статистически значимыми [27].

В феврале 2021 г. был опубликован научный труд, в котором Zamaniyan M. et al. сообщили о полученных результатах проведенного рандомизированного контролируемого исследования, доказывающих эффективность внутриматочного введения PRP у пациенток с повторными неудачами имплантации. Показатели частоты имплантации, клинической беременности и живорождения были значительно выше в группе вмешательства в сравнении с контрольной группой (p=0,001) [28].

Abduljabbar H. et al. в августе 2022 г. опубликовали результаты проведенного слепого рандомизированного контролируемого исследования. В общей сложности в исследование вошли 70 пациентов, проходивших процедуру ЭКО/интрацитоплазматической инъекции сперматозоида (ИКСИ) в период с сентября 2020 г. по май 2021 г. в городе Джидда Саудовской Аравии. Все участники были разделены на две группы (вмешательства и контроля) путем простой рандомизации, по 35 в каждой группе. Статистической разницы в возрасте участников обеих групп не было, средний возраст пациентов в первой группе составил 35,91±4,09 года, во второй – 34,63±4,26 года. В группе вмешательства в день забора яйцеклеток с помощью катетера для внутриматочной инсеминации вводили 0,5 мл PRP в полость матки. Перед переносом эмбрионов средняя толщина эндометрия достигла 8,6±0,9 мм в группе вмешательства и 7,4±0,6 мм – в группе контроля (p<0,001). В экспериментальной группе беременность наступила у 12 пациенток из 35, что составило 34,3%, во второй группе – у 5 пациенток (14,3%), что является статистически значимым. Таким образом, авторы пришли к выводам, что применение PRP-терапии в процедурах ЭКО/ИКСИ увеличивает толщину эндометрия и улучшает частоту наступления беременности [29].

В ноябре 2022 г. Li M. et al. опубликовали систематический обзор и метаанализ, в который было включено в общей сложности 1629 участников (795 в группе вмешательства и 834 в группе контроля). В данной работе было проанализировано 20 исследований, включающих проведение PRP-терапии у пациенток с повторной неудачей имплантации в анамнезе. Полученные результаты подтвердили благоприятный эффект PRP в отношении частоты имплантации, процента наступления биохимической и клинической беременности, а также живорождения. Однако не было обнаружено значительной разницы между двумя группами в отношении частоты выкидышей [30].

Также о положительном влиянии внутриматочной инфузии PRP у пациенток с повторными неудачами имплантации свидетельствует ряд исследований, опубликованных в 2022 г. Nazari L. et al. [31, 32].

В противовес этим исследованиям в мае 2022 г. была опубликована работа Ershadi S. et al., доказывающая отсутствие положительного влияния внутриматочной инфузии PRP у пациенток с повторными неудачами в анамнезе. Изначально в исследование были включены 90 участниц, однако статистическому анализу подверглись 85 пациенток. Частота биохимической беременности в группе вмешательства составила 40%, в контрольной группе – 27%, клинической беременности – 33 и 24% соответственно, но не было выявлено статистической разницы между двумя группами. Также не было различий в частоте имплантации, средней толщине эндометрия и частоте выкидышей [33].

Применение PRP у пациенток с бедным овариальным резервом

Новым альтернативным методом лечения женщин с низким овариальным резервом является введение PRP в кору яичников под ультразвуковым контролем [34, 35].

Sills E. et al. в 2018 г. были первыми, кто применил внутриовариальную инъекцию PRP у женщин с бедным запасом яйцеклеток. Было проведено исследование, в которое вошли 4 пациентки с низким овариальным резервом. Пациенткам вводили PRP в яичники во время контролируемой стимуляции гонадотропинами. Ученые зафиксировали снижение уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и повышение уровня антимюллерова гормона (АМГ). Но снижение ФСГ было статистически значимым (p<0,01), в то время как уровень АМГ не имел статистической значимости (p=0,17). После PRP-инъекции у данных пациенток получали от 4 до 7 яйцеклеток. У троих пациенток была произведена криоконсервация эмбрионов на стадии бластоцисты и только у одной пациентки выполнен перенос эмбрионов, приведший к наступлению клинической беременности [36].

Pantos K. et al. провели исследование, в котором приняли участие 2 женщины с бедным овариальным резервом в возрасте 27 и 40 лет и 1 пациентка 46 лет в постменопаузе. Всем женщинам предварительно была проведена гистероскопия, патологии полости

матки не было обнаружено. У всех был высокий уровень ФСГ, низкий уровень АМГ и только единичные антральные фолликулы. Всем участницам была введена аутоплазма интраовариально, уровень гормонов оценивался на 2-й день менструального цикла. Результаты исследования показали снижение уровня ФСГ, увеличение уровня АМГ и появление по 2 антральных фолликула в яичниках. У всех трех пациенток наступила беременность; причем у двух пациенток самостоятельно, и на момент публикации работы они находились на 37-й неделе беременности. У третьей пациентки также наступила беременность, но не сказано, самостоятельно или после процедуры ЭКО; пациентка находилась на 26-й неделе беременности [34].

Sfakianoudis K. et al. опубликовали серию случаев, включающих 3 женщины с бедным овариальным резервом, у которых в анамнезе были неудачные попытки ЭКО. Всем женщинам была проведена внутриовариальная инъекция PRP. Спустя 3 месяца было зафиксировано снижение уровня ФСГ на 67,33% и увеличение уровня АМГ на 75,18%. У всех троих пациенток наступила беременность, у двоих после программы ЭКО в естественном цикле, у одной – самостоятельно [37].

Stojkovska S. et al. провели исследование с участием 40 женщин в возрасте от 35 до 42 лет. Всех женщин разделили на две группы по 20 пациенток. Группе вмешательства проводили PRP-терапию яичников, группе сравнения – только контролируемую стимуляцию яичников. Стимуляцию проводили с использованием кломифена цитрата 100 мг в сутки со 2-го по 6-й дни менструального цикла; при достижении размера фолликулов 14 мм подключали менопаузальный гонадотропин и антагонист гонадотропин-рилизинг-гормона по 0,25 мг в сутки. При достижении фолликулами размера 18 мм вводили триггер – хорионический гонадотропин человека, и через 36 ч производился забор яйцеклеток. Перенос эмбрионов осуществляли на 5-е сутки. Не было выявлено статистической разницы в клинической беременности и живорождении, но частота имплантации была значительно выше в группе вмешательства [38].

Более значимое исследование провели Cakiroglu Y. et al. в 2020 г. Они ввели PRP в кору яичников 311 женщинам с первичной недостаточностью яичников. У 23 женщин (7,4%) беременность наступила самостоятельно, у 82 женщин получили хотя бы одну бластоцисту после процедуры ЭКО (26,3%). Наблюдалось статистически значимое увеличение числа антральных фолликулов: до лечения у 186 (59,8%) пациенток число антральных фолликулов было равно нулю, а после лечения – только у 87 (27,9%). Кроме того, наблюдалось увеличение показателя АМГ и снижение уровня ФСГ [39].

В 2021 г. команда ученых Российского университета дружбы народов провела проспективное одноцентровое когортное исследование, включающее 120 пациенток с низким овариальным резервом. Всем участникам исследования проводилась внутриовариальная инъекция PRP; наблюдение за пациентками длилось 6 месяцев. Результаты показали положительное влияние PRP-терапии на функциональное состояние яичников и улучшение результатов программ ВРТ [40].

Заключение

Таким образом, основываясь на представленных выше литературных данных, можно сделать вывод, что, по мнению большинства авторов, использование PRP – это новый и довольно перспективный метод лечения бесплодия у некоторых женщин, невосприимчивых к стандартной терапии, который способствует росту и восстановлению эндометрия, увеличивает число полученных ооцитов, повышает частоту имплантации эмбрионов, а также увеличивает частоту наступления беременности. Однако требуется проведение дополнительных проспективных рандомизированных контролируемых исследований с вовлечением большего количества участников, чтобы более достоверно продемонстрировать пользу применения PRP-терапии в клинической практике.

Литература/References

1. *Vander Borght M., Wyns C.* Fertility and infertility: definition and epidemiology. Clin. Biochem. 2018; 62: 2-10. https://dx.doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2018.03.012.
2. *Zegers-Hochschild F., Dyer S., Chambers G.M., Adamson G.D., Banker M., De Mouzon J.* et al. ART utilization: an indicator of access to infertility care. Reprod. BioMed. Online. 2020; 41(1): 6-9. https://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2020.03.007.
3. *Li F., Lu R., Zeng C., Li X., Xue Q.* Development and validation of a clinical pregnancy failure prediction model for poor ovarian responders during IVF/ICSI. Front. Endocrinol. (Lausanne). 2021. 12: 717288. https://dx.doi.org/10.3389/fendo.2021.717288.
4. *Mahajan N., Sharma S.* The endometrium in assisted reproductive technology: how thin is thin? J. Hum. Reprod. Sci. 2016; 9(1): 3-8. https://dx.doi.org/10.4103/0974-1208.178632.
5. *Zohni K.M., Gat I., Librach C.* Recurrent implantation failure: a comprehensive review. Minerva Ginecol. 2016; 68(6): 653-67.
6. *Leijdekkers J.A., Eijkemans M.J.C., van Tilborg T.C., Oudshoorn S.C., McLernon D.J., Bhattacharya S.* et al. Predicting the cumulative chance of live birth over multiple complete cycles of in vitro fertilization: an external validation study. Hum. Reprod. 2018; 33(9): 1684-95. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/dey263.
7. *Zhang M., Tian H.-Q., Bu T., Li X., Wan X.-H., Wang D.-L.* et al. Development and validation of a nomogram for predicting the probability of live birth in infertile women. Reprod. Dev. Med. 2019 3(2): 77-83. https://dx.doi.org/10.4103/2096-2924.262388.
8. *El-Danasouri I., Sterzik K., Rinaldi L., Pacchiarotti A., DeSanto M., Selman H.* Effect of transferring a morphologically impaired embryo with a good quality embryo on the pregnancy and implantation rates. Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2016; 20(3): 394-8.
9. *Gupta A.K., Renaud H.J., Rapaport J.A.* Platelet-rich plasma and cell therapy the new horizon in hair loss treatment. Dermatol. Clin. 2021; 39(3): 429-45. https://dx.doi.org/10.1016/j.det.2021.04.001.
10. *Xu P., Wu Y., Zhou L., Yang Z., Zhang X., Hu X.* et al. Platelet-rich plasma accelerates skin wound healing by promoting re-epithelialization. Burns Trauma. 2020; 8: tkaa028. https://dx.doi.org/10.1093/burnst/tkaa028.
11. *O'Connell B., Wragg N.M., Wilson S.L.* The use of PRP injections in the management of knee osteoarthritis. Cell Tissue Res. 2019; 376(2): 143-52. https://dx.doi.org/10.1007/s00441-019-02996-x.

12. *Wu P.I., Diaz R., Borg-Stein J.* Platelet-rich plasma. Phys. Med. Rehabil. Clin. N. Am. 2016; 27(4): 825-53. https://dx.doi.org/10.1016/ j.pmr.2016.06.002.
13. *Sharara F.I., Lelea L.L., Rahman S., Klebanoff J.S., Moawad G.N.* A narrative review of platelet-rich plasma (PRP) in reproductive medicine. J. Assist. Reprod. Genet. 2021; 38(5): 1003-12. https://dx.doi.org/10.1007 / s10815-021-02146-9.
14. *Chang Y., Li J., Wei L.-N., Pang J., Chen J., Liang X.* Autologous platelet-rich plasma infusion improves clinical pregnancy rate in frozen embryo transfer cycles for women with thin endometrium. Medicine (Baltimore). 2019; 98(3): e14062. https://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000014062.
15. *Tremellen K., Pacella-Ince L.* An audit of clinical outcomes following ovarian administration of platelet-rich plasma (PRP) in women with severe diminished ovarian reserve. Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol. 2022; 62(5): 767-72. https://dx.doi.org/10.1111/ajo.13578.
16. *Hsu C.-C., Hsu L., Hsu I., Chiu Y.-J., Dorjee S.* Live birth in woman with premature ovarian insufficiency receiving ovarian administration of platelet-rich plasma (Prp) in combination with gonadotropin: a case report. Front. Endocrinol. (Lausanne). 2020; 11: 50. https://dx.doi.org/10.3389/fendo.2020.00050.
17. *Chang Y., Li J., Chen Y., Wei L., Yang X., Shi Y.* et al. Autologous platelet-rich plasma promotes endometrial growth and improves pregnancy outcome during in vitro fertilization. Int. J. Clin. Exp. Med. 2015; 8(1): 1286-90.
18. *Zadehmodarres S., Salehpour S., Saharkhiz N., Nazari L.* Treatment of thin endometrium with autologous platelet-rich plasma: a pilot study. JBRA Assit. Reprod. 2017; 21(1): 54-6. https://dx.doi.org/10.5935/1518-0557.20170013.
19. *Tandulwadkar S., Naralkar M., Surana D., Selvakarthick M., Kharat A.* Autologous intrauterine platelet-rich plasma instillation for suboptimal endometrium in frozen embryo transfer cycles: a pilot study. J. Hum. Reprod. Sci. 2017; 10(3): 208-12. https://dx.doi.org/10.4103 / jhrs.JHRS_28_17.
20. *Eftekhar M., Neghab N., Naghshineh E., Khani P.* Can autologous platelet rich plasma expand endometrial thickness and improve pregnancy rate during frozen-thawed embryo transfer cycle? A randomized clinical trial. Taiwan. J. Obstet. Gynecol. 2018; 57(6): 810-3. https://dx.doi.org/10.1016/j.tjog.2018.10.007.
21. *Nazari L., Salehpour S., Hosseini M., Moghanjoughi M.* The effects of autologous platelet-rich plasma in repeated implantation failure: a randomized controlled trial. Hum. Fertil. (Camb). 2020; 23(3): 209-13. https://dx.doi.org/10.1080/14647273.2019.1569268.
22. *Доронина О.К., Дейлидко Э.Н.* Применение аутоплазмы, обогащенной растворимыми факторами тромбоцитов при проведении программ экстракорпорального оплодотворения у пациенток с бесплодием и хроническим эндометритом. Акушерство и гинекология. 2019; 7: 72-6. [Doronina O.K., Deilidko E.N. The use of autoplasma, enriched with platelet-derived soluble factors, when carrying out the programs of in vitro fertilization (IFV) in patients with infertility and chronic endometritis. Obstetrics and Gynecology. 2019; (7): 72-6. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.7.72-76.
23. *Frantz N., Ferreira M., Kulmann M., Frantz G., Bos-Mikich A., Oliveira R.* Platelet-rich plasma as an effective alternative approach for improving endometrial receptivity-a clinical retrospective study. JBRA Assist. Reprod. 2020; 24(4): 442-6. https://dx.doi.org/10.5935/1518-0557.20200026.
24. *Эфендиева З.Н., Аполихина И.А., Калинина Е.А., Федорова Т.А., Бакуридзе Э.М., Белоусов Д.М., Фатхудинов Т.Х., Сухих Г.Т.* Первый опыт инъекционного введения аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами, в эндометрий пациенток с маточным фактором бесплодия. Акушерство и гинекология. 2020; 4: 82-9. [Efendieva Z.N., Apolikhina I.A., Kalinina E.A., Fedorova T.A., Bakuridze E.M., Belousov D.M., Fathudinov T.Kh., Sukhikh G.T. First experience of autologous platelet rich plasma injection into the endometrium in patients with uterine factor infertility. Obstetrics and Gynecology. 2020; (4): 82-9. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.4.82-89.
25. *Аполихина И.А., Эфендиева З.Н., Федорова Т.А., Белоусов Д.М., Вишнякова П.А., Артемова Д.А., Фатхудинов Т.Х.* Обогащенная тромбоцитами аутологичная плазма в комплексной терапии женщин с рефрактерным «тонким» эндометрием. Акушерство и гинекология. 2021; 4: 112-9. [Apolikhina I.A., Efendieva Z.N., Fedorova T.A., Belousov D.M., Vishnyakova P.A., Artemova D.A., Fatkhudinov T.Kh. Autologous platelet rich plasma in complex therapy of women with refractory "thin" endometrium. Obstetrics and Gynecology. 2021; (4): 112-9. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.4.112-119.
26. *Обидняк Д.М., Гзгзян А.М., Ниаури Д.А., Чхаидзе И.З.* Перспективы применения аутологичной обогащенной тромбоцитами плазмы крови у пациенток с повторными неэффективными попытками имплантации. Проблемы репродукции. 2017; 23(5): 84-8. [Obidniak D.M., Gzgzyan A.M., Niauri D.A., Chkhaidze I.Z. Prospects for the use of autologous platelet-rich plasma in patients with recurrent implantation failure. Russian Journal of Human Reproduction. 2017; 23(5): 84 8. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17116/repro201723584-88.
27. *Coksuer H., Akdemir Y., Barut M.* Improved in vitro fertilization success and pregnancy outcome with autologous platelet-rich plasma treatment in unexplained infertility patients that had repeated implantation failure history. Gynecol. Endocrinol. 2019; 35(9): 815-8. https://dx.doi.org/10.1080/09513590.2019.1597344.
28. *Zamaniyan M., Peyvandi S., Heidaryan H., Moradi S., Jamal J.* et al. Effect of platelet-rich plasma on pregnancy outcomes in infertile women with recurrent implantation failure: a randomized controlled trial. Gynecol. Endocrinol. 2021; 37(2): 141-5. https://dx.doi.org/10.1080/09513590.2020.1756247.
29. *Abduljabbar H., Howida H., Hanin H., Amal A., Najwan H.* The effect of autologous platelet-rich plasma treatment on In vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection and its impact on the endometrium and clinical pregnancy rate. Cureus. 2022; 14(8): e27913. https://dx.doi.org/10.7759/cureus.27913.
30. *Li M., Kang Y., Wang Q., Lei Y.* Efficacy of autologous intrauterine infusion of platelet-rich plasma in patients with unexplained repeated implantation failures in embryo transfer: a systematic review and meta-analysis. J. Clin. Med. 2022; 11(22): 6753. https://dx.doi.org/10.3390/jcm11226753.
31. *Nazari L., Salehpour S., Hosseini S., Sheibani S., Hosseinirad H.* The effects of autologous platelet-rich plasma on pregnancy outcomes in repeated implantation failure patients undergoing frozen embryo transfer: a randomized controlled trial. Reprod. Sci. 2022; 29(3): 993-1000. https://dx.doi.org/10.1007/s43032-021-00669-1.
32. *Nazari L., Salehpour S., Hosseini S., Hashemi T., Borumandnia N., Azizi E.* Effect of autologous platelet-rich plasma for treatment of recurrent pregnancy loss: a randomized controlled trial. Obstet. Gynecol. Sci. 2022; 65(3): 266-72. https://dx.doi.org/10.5468/ogs.21261.
33. *Ershadi S., Noori N., Dashipoor A., Ghasemi M., Shamsa N.* Evaluation of the effect of intrauterine injection of platelet-rich plasma on the pregnancy rate of patients with a history of implantation failure in the in vitro fertilization cycle. J. Family Med. Prim. Care. 2022; 11(5): 2162-6. https://dx.doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_1817_21.
34. *Pantos K., Simopoulou M., Pantou A., Rapani A., Tsioulou P., Nitsos N.* et al. A case series on natural conceptions resulting in ongoing pregnancies in menopausal and prematurely menopausal women following platelet-rich plasma treatment. Cell Transplant. 2019; 28(9-10): 1333-40. https://dx.doi.org/10.1177/0963689719859539.
35. *Sills E., Wood S.* Autologous activated platelet-rich plasma injection into adult human ovary tissue: molecular mechanism, analysis, and discussion of reproductive response. Biosci. Rep. 2019; 39(6): BSR20190805. https://dx.doi.org/10.1042/BSR20190805.
36. *Sills E., Rickers N., Li X., Palermo G.* First data on in vitro fertilization and blastocyst formation after intraovarian injection of calcium gluconate-activated autologous platelet rich plasma. Gynecol. Endocrinol. 2018; 34(9): 756-60. https://dx.doi.org/10.1080/09513590.2018.1445219.
37. *Sfakianoudis K., Simopoulou M., Nitsos N., Rapani A., Pantou A., Vaxevanoglou T.* et al. A case series on platelet-rich plasma revolutionary management of poor responder patients. Gynecol. Obstet. Invest. 2018; 84(1): 99-106. https://dx.doi.org/10.1159/000491697.
38. *Stojkovska S., Dimitrov G., Stamenkovska N., Hadzi-Lega M., Petanovski Z.* Live birth rates in poor responders' group after previous treatment with autologous platelet-rich plasma and low dose ovarian stimulation compared

with poor responders used only low dose ovarian stimulation before in vitro fertilization. Open Access Maced. J. Med. Sci. 2019; 7(19): 3184-8. https://dx.doi.org/10.3889 /oamjms.2019.825.

39. *Cakiroglu Y., Saltik A., Yuceturk A., Karaosmanoglu O., Kopuk S., Scott R.* et al. Effects of intraovarian injection of autologous platelet rich plasma on ovarian reserve and IVF outcome parameters in women with primary ovarian insufficiency. Aging (Albany NY). 2020; 12(11): 10211-22. https://dx.doi.org/10.18632/aging.103403.

40. *Дубинская Е.Д., Гаспаров А.С., Дмитриева Н.В., Крылова Н.М.* Интраовариальная аутоплазмотерапия у пациенток с низким овариальным резервом. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2021; 20(6): 72-80. [Dubinskaya E.D., Gasparov A.S., Dmitrieva N.V., Krylova N.M. Intraovarian autoplasmotherapy in patients with diminished ovarian reserve. Problems of Gynecology, Obstetrics and Perinatology. 2021; 20(6): 72-80. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.20953/1726-1678-2021-6-72-80.

Поступила 09.03.2023
Принята в печать 19.06.2023
Received 09.03.2023
Accepted 19.06.2023

Сведения об авторах:
Забродина Юлия Валерьевна, докторант 2-го курса специальности «Медицина», НАО «Медицинский Университет Астана», Астана, Казахстан, +77051151200, +77751655716, zabrodinayuliya@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-8972-0300, 010000, Республика Казахстан, Астана, ул. Сарыарка, д. 11, кв. 126.
Ахмедьянова Гайныл Угубаевна, к.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии №1, НАО «Медицинский Университет Астана», Астана, Казахстан, +77013140457, akhmedyanova.gaynyl@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-5410-7781
Хамидуллина Зайтуна Гадиловна, к.м.н., заведующая кафедрой акушерства и гинекологии №1, НАО «Медицинский Университет Астана», Астана, Казахстан, +77771536584, zaituna59@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-0902-5269
Автор, ответственный за переписку: Юлия Валерьевна Забродина, zabrodinayuliya@mail.ru

Authors' information:
Yuliya V. Zabrodina, Doctoral Candidate, 2nd year, specialty "Medicine", Astana Medical University, Astana, Kazakhstan, +77051151200, +77751655716, zabrodinayuliya@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-8972-0300, Astana, Saryarka str., 11, 126, Republic of Kazakhstan, 010000
Gainyl U. Akhmediyanova, PhD, Professor, Obstetrics and Gynecology Department One, Astana Medical University, Astana, Kazakhstan, https://orcid.org/0000-0002-5410-7781
Zaituna G. Khamidullina, PhD, Head of the Obstetrics and Gynecology Department One, Astana Medical University, Astana, Kazakhstan, https://orcid.org/0000-0002-0902-5269
Corresponding author: Yuliya V. Zabrodina, zabrodinayuliya@mail.ru

©Коллектив авторов, 2023

В.Н. ПЕРФИЛОВА[1,2], Е.А. МУЗЫКО[1], М.В. КУСТОВА[1], К.Ю. ТИХАЕВА[3]

РОЛЬ ВАЗОАКТИВНЫХ, ПРО- И АНТИТРОМБОГЕННЫХ ФАКТОРОВ ЭНДОТЕЛИЯ В РЕГУЛЯЦИИ СОЗРЕВАНИЯ ООЦИТОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БЕСПЛОДИЯ

[1]ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Волгоград, Россия
[2]ГБУ Волгоградский медицинский научный центр, Волгоград, Россия
[3]ООО «Геном-Волга», Волгоград, Россия

Бесплодие является глобальной проблемой современного мира, а его частота имеет тенденцию к нарастанию. На сегодняшний день одним из наиболее эффективных способов лечения бесплодия являются вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ), успешность которых зависит от качества и количества получаемых ооцитов. Важную роль в созревании яйцеклеток, оплодотворении и последующем развитии эмбриона играет микроокружение ооцита, в создании которого участвует эндотелий сосудов, продуцирующий биологически активные вещества. Нарушение функций эндотелия может влиять на формирование ооцитов и является причиной преждевременной недостаточности яичников, развития патологий репродуктивной системы и ассоциированного с ними бесплодия. В обзоре показана роль вазорегулирующих, про- и антитромбогенных факторов, синтезируемых эндотелием, в созревании ооцитов при лечении бесплодия, вызванного рецидивирующей неудачей имплантации, синдромом поликистозных яичников.

***Заключение:** Различные патологии женской репродуктивной системы и сопряженное с ними бесплодие часто сопровождаются эндотелиальной дисфункцией. Индукция суперовуляции при лечении бесплодия методами ВРТ также может способствовать срыву адаптационных механизмов и нарушению функциональной активности сосудистого эндотелия вследствие высокой эстроген-гестагеновой нагрузки. В этой связи определение маркеров дисфункции эндотелия и оценка его функционирования необходимы врачам-клиницистам для подбора персонализированного лечения. Учет индивидуальных особенностей ответа эндотелия на стимуляцию гонадотропинами для индукции овуляции даст возможность выработать новые рекомендации и стандарты лечении бесплодия методами ВРТ, позволяющие сделать их более безопасными и эффективными.*

***Ключевые слова:** эндотелий, созревание ооцитов, лечение бесплодия, вспомогательные репродуктивные технологии.*

Вклад авторов: Перфилова В.Н., Музыко Е.А., Кустова М.В., Тихаева К.Ю. – анализ литературы и написание статьи.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование: Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда в рамках проекта № 23-25-00067 «Роль эндотелия в регуляции созревания ооцита при лечении бесплодия методами вспомогательных репродуктивных технологий».

Для цитирования: Перфилова В.Н., Музыко Е.А., Кустова М.В., Тихаева К.Ю. Роль вазоактивных, про- и антитромбогенных факторов эндотелия в регуляции созревания ооцитов при лечении бесплодия. Акушерство и гинекология. 2023; 7: 12-18
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.81

©A group of authors, 2023

V.N. PERFILOVA[1,2], E.A. MUZYKO[1], M.V. KUSTOVA[1], K.YU. TIKHAEVA[3]

THE ROLE OF VASOACTIVE, PRO-, AND ANTITHROMBOGENIC ENDOTHELIAL FACTORS IN THE REGULATION OF OOCYTE MATURATION IN THE TREATMENT OF INFERTILITY

[1]Volgograd State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Volgograd, Russia
[2]Volgograd Medical Research Center, Volgograd, Russia
[3]"Genome Volga" LLC, Volgograd, Russia

Infertility is a global problem of the present-day world, whereas its incidence tends to increase. To date, one of the most effective methods for infertility treatment is assisted reproductive technologies (ART), the success of which depends on the quality and quantity of oocytes obtained. An important role in the maturation of oocytes, the fertilization, and subsequent development of an embryo is played by the oocyte microenvironment, in the creation of which the vascular endothelium is involved, by producing biological active substances. Endothelial dysfunction

can affect the formation of oocytes and is a cause of premature ovarian insufficiency, reproductive system diseases and their fertility.
The review shows the role of vasoregulatory, pro-, and antithrombogenic factors synthesized by the endothelium in the maturation of oocytes in the treatment of infertility caused by a recurrent implantation failure, polycystic ovary syndrome.
Conclusion: *Different female reproductive system diseases and their associated infertility are frequently accompanied by endothelial dysfunction. Superovulation induction in the treatment of infertility with ART methods can also contribute to the disruption of adaptive mechanisms and to impaired functional activity of the vascular endothelium due to the high estrogen and progestogen load.*
In this connection, the determination of the markers of dysfunction of the endothelium and the evaluation of its functioning are necessary for clinicians to select personalized treatment. Taking into account the individual characteristics of an endothelial response to gonadotropin stimulation for ovulation induction will enable to elaborate new recommendations and standards for infertility treatment with ART methods, which will make them more safe and effective.

Keywords: *endothelium, oocyte maturation, infertility treatment, assisted reproductive technologies.*

Authors' contributions: Perfilova V.N., Muzyko E.A., Kustova M.V., Tikhaeva K.Yu. – analysis of the literature and writing the article.
Conflict of interest: The authors declare that there are no conflicts of interest.
Funding: The investigation has been supported by the Russian Science Foundation within the framework of Project No. 23-25-00067 "The role of the endothelium in the regulation of oocyte maturation in the treatment of infertility with assisted reproductive technology methods".

For citation: Perfilova V.N., Muzyko E.A., Kustova M.V., Tikhaeva K.Yu. The role of vasoactive, pro-, and antithrombogenic endothelial factors in the regulation of oocyte maturation in the treatment of infertility. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (7): 12-18 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.81

Неудовлетворительное состояние репродуктивного здоровья населения является одной из главных причин снижения рождаемости. По данным ВОЗ, проблема бесплодия касается от 48 до 186 млн пар в мире. В различных регионах Российской Федерации частота бесплодных браков колеблется от 17,2 до 24% от общего количества. По данным Росстата, в 2020 г. было зарегистрировано 63 тыс. пациентов-женщин с диагнозом «бесплодие» [1].

Для лечения бесплодия на сегодняшний день активно используются вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ). Их неотъемлемой частью является проведение стимуляции суперовуляции. Повышенная гормональная нагрузка, сопровождающая индуцированный цикл, может быть сопряжена с высоким риском развития эндотелиальной дисфункции.

Следует отметить, что одним из важнейших факторов созревания фолликулов яичников и развития ооцитов является нормальное функционирование эндотелия. В исследовании Lee S.H. (2020) было показано, что эндотелиальные клетки-предшественники человека (ЭКПЧ) секретируют основной фактор роста фибробластов (fibroblast growth factor, FGF), фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF), инсулиноподобный фактор роста-1 (insulin-like growth factor 1, IGF1), интерлейкин-10 (IL-10) и эпидермальный фактор роста (epidermal growth factor, EGF) [2]. Совместное культивирование ЭКПЧ и ооцитов приводит к существенному увеличению скорости созревания последних за счет усиления экспансии кумулюсных клеток и экспрессии генов *GDF9* и *BMP15*, связанных с созреванием яйцеклеток в кумулюсно-ооцитарных комплексах [3]. Кроме того, для обеспечения гомеостаза эндотелиальными клетками выделяется значительное количество соединений, отвечающих за поддержание гемостаза, тонуса сосудов, подавление локального воспаления. При этом ряд веществ, синтезируемых эндотелиоцитами, одновременно выполняют несколько функций. Например, эндотелин-1 (endothelin-1, ET-1) выступает в роли как вазоконстриктора, так и протромбогенного фактора, а оксид азота (NO) является вазодилататором и антитромбогенным агентом (таблица).

В этой связи исследование роли эндотелия в созревании ооцитов у женщин, вступающих в программу реализации репродуктивной функции, актуально, поскольку поможет в прогнозировании и формировании групп риска недостаточного

Таблица. Вазорегулирующие, про- и антитромботические факторы эндотелия

Регуляция сосудистого тонуса	
Вазоконстрикторы	Вазодилататоры
Эндотелин-1 Ангиотензин II Тромбоксан А2	Простагландин I2 (PGI2 или простациклин) Оксид азота (NO)
Регуляция агрегатного состояния крови	
Протромбогенные факторы	Антитромбогенные факторы
Фактор активации тромбоцитов Фактор фон Виллебранда Ингибитор активатора плазминогена Эндотелин-1	Тканевой активатор плазминогена Плазминоген-1 Тромбомодулин Оксид азота (NO)

ответа яичников, осуществлении поиска персонализированных подходов к выбору подготовки, времени, схем стимуляции яичников при лечении бесплодия.

Целью настоящего обзора является оценка роли продуцируемых эндотелием вазоактивных, про- и антитромбогенных факторов в созревании ооцитов при лечении бесплодия методами ВРТ.

Вазорегулирующие факторы эндотелия и созревание ооцитов

Участие эндотелия в регуляции сосудистого тонуса заключается в выработке ряда биологически активных веществ. Патологическое увеличение в крови и/или фолликулярной жидкости уровня вазоконстрикторов ЕТ-1 и ангиотензина II, наряду со снижением количества вазодилататоров NO и простациклина, может служить маркером дисфункции эндотелия.

Эндотелины являются местными регуляторами в яичниках, которые участвуют в росте фолликулов, созревании ооцитов, овуляции, образовании желтого тела и лютеолизе. Выявлено, что добавление ЕТ-1 к среде, в которой культивируются незрелые ооциты человека на стадии зародышевого пузырька, способствует их созреванию путем подавления в кумулюсных клетках экспрессии коннексина-26 – белка щелевых контактов, образующего межклеточные мембранные каналы и играющего важную роль в возобновлении мейоза [4].

Следует отметить, что женские половые железы продуцируют ЕТ-1 и эндотелин-2 (ЕТ-2), а также несколько функционально различных рецепторов ETRA (endothelin receptor A) и ETRB (endothelin receptor B), активация которых часто связана с противоположными физиологическими эффектами. Взаимодействие ЕТ-1 или ЕТ-2 с ETRA сопряжено с пролонгированной вазоконстрикцией, в то время как активация ETRB ассоциирована с вазодилатацией посредством индукции сигнальных путей NO [5].

Гонадотропин-опосредованная стимуляция яичников влияет на уровни эндотелинов в плазме, маточный кровоток и толщину эндометрия. Выявлено, что индуцированные циклы связаны с более высокими концентрациями ЕТ-2, большей толщиной эндометрия и меньшим индексом пульсации по сравнению со спонтанными циклами. При этом уровень ЕТ-2 отрицательно коррелирует с концентрацией ЕТ-1 [6].

Нарушение синтеза эндотелина может способствовать развитию патологического паттерна овуляции, характерного для синдрома поликистозных яичников (СПКЯ). Обнаружено, что при СПКЯ в фолликулярных аспиратах, содержащих гранулезно-лютеиновые клетки, экспрессия мРНК ЕТ-1 была повышена в 2,2 раза по сравнению с показателями женщин с нормальной овуляцией, тогда как мРНК ЕТ-2 была снижена в 1,8 раза. Число рецепторов и активность эндотелинпревращающего фермента не имели статистически значимой разницы в двух группах [7]. В исследовании Szymanska M. et al. (2021) также показано, что у женщин с СПКЯ в гранулезо-лютеиновых клетках наблюдается снижение экспрессии ЕТ-2, который играет решающую роль в разрыве фолликула при овуляции, повышая тонус гладкой мускулатуры вокруг периовуляторных фолликулов [8].

Хорошо известно, что в репродуктивной системе человека присутствует локальная ренин-ангиотензиновая система, которая участвует в контроле и регуляции развития фолликулов и ангиогенезе в яичниках, осуществлении плацентарной и маточной функций. Эффекты, оказываемые ангиотензином II, опосредованы его взаимодействием с двумя типами рецепторов (angiotensin II receptor type 1, AT1R, и angiotensin II receptor type 2, AT2R) (рисунок) [9].

В физиологических условиях ангиотензин II способствует созреванию ооцитов и овуляции [10]. Патологическое функционирование ренин-ангиотензиновой системы в яичниках ассоциировано с бесплодием, СПКЯ, синдромом гиперстимуляции (СГЯ) и раком яичников. Обнаружено, что у женщин с СПКЯ активность ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и ангиотензина II в плазме крови были статистически значимо больше, чем в контрольной группе [11]. В клиническом исследовании с участием 192 пациенток с высоким риском развития СГЯ, подвергшихся процедуре экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), было показано, что фолликулярный уровень ангиотензина II значительно выше у женщин с тяжелой формой заболевания по сравнению с легкой/среднетяжелой (281,64 пг/мл против 65,76 пг/мл, $p<0,0001$) [12]. Следует отметить, что комбинация блокаторов ангиотензиновых рецепторов и ингибитора АПФ у пациенток с СГЯ может предотвратить некоторые симптомы заболевания и поддерживать более высокую частоту наступления беременности после переноса замороженных-размороженных эмбрионов, но не способна полностью устранить СГЯ [13]. Ангиотензин II участвует в образовании сфероидов при раке яичников и метастазировании посредством интенсификации десатурации липидов и подавления стресса эндоплазматического ретикулума внутри сфероида [14].

Рисунок. Эффекты ангиотензина II при его взаимодействии с разными типами рецепторов [9]

Примечание. АПФ – ангиотензинпревращающий фермент, АД – артериальное давление, AT1R – рецептор ангиотензина II типа 1, AT2R – рецептор ангиотензина II типа 2.

Одним из факторов, который продуцирует эндотелий, является NO. Образование NO происходит не только в клетках яичников, но и в его сосудах, а также в резидентных или инфильтрирующих макрофагах [15]. В больших сосудах данная молекула подавляет воспалительный процесс, ингибирует тромбообразование, является медиатором вазодилатации, ограничивает ремоделирование сосудистой стенки, тем самым улучшая кровоток. В микроциркуляторном русле NO значим для процесса ангиогенеза [16].

Известно, что NO играет важную роль в физиологии женской репродуктивной системы, контролируя селекцию и развитие фолликулов, в том числе посредством индукции кровотока в растущих фолликулах. NO модулирует образование стероидных гормонов в клетках яичников, участвует в мейотическом созревании [17]. В исследовании Zhao P. et al. (2021) показано, что активация примордиальных фолликулов, рост ооцитов и гранулезных клеток сопряжены с экспрессией эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) в прегранулезных клетках [18].

Результаты метаанализа 16 исследований, включающих в общей сложности 895 пациенток с СПКЯ, показывают, что у женщин с данным синдромом наблюдается статистически значимое снижение уровня стабильных продуктов NO – нитритов в сыворотке или плазме [19], что обусловлено эндотелиальной дисфункцией при названной патологии. Krishna M.B. et al. (2017) обнаружено, что низкий уровень нитратов и нитритов в периферической крови у женщин с СПКЯ вызван ухудшением экспрессии eNOS и индуцибельной синтазы оксида азота (iNOS), увеличением образования асимметричного диметиларгинина (ингибитора NOS) и сниженной биодоступностью аргинина [20]. Комбинация кломифена цитрата и донора NO изосорбита мононитрата способствует увеличению частоты овуляции и наступления беременности у пациенток с СПКЯ по сравнению с контрольной группой [21]. Выявлено, что возрастное снижение качества ооцитов обусловлено дефицитом кофакторов NOS тетрагидробиоптерина и цинка с последующим разобщением работы фермента и интенсификацией образования супероксида [22].

В то же время предшественник NO L-аргинин (50–200 мг/кг), вводимый крысам-самкам линии Вистар в течение 9–14 дней, способствовал развитию в яичниках гистологической картины, характерной для СПКЯ [23]. Было обнаружено, что у женщин при проведении процедуры ЭКО/ИКСИ (интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида) чрезмерная продукция NO и его повышенный уровень в фолликулярной жидкости ассоциированы с выраженной фрагментацией эмбрионов. Кроме того, концентрация NO в сыворотке была увеличена у пациенток как с трубным, так и перитонеальным бесплодием [24]. Показано, что высокие концентрации NO могут вызывать апоптоз гранулезных клеток, вероятно, вследствие образования пероксинитрита, что является маркером атрезии фолликулов [25].

Известно, что простагландины – это важные медиаторы, регулирующие имплантацию и раннее формирование эмбриона. В исследовании Huang J.C. et al. (2007) было показано, что простагландин I2 (PGI2, или простациклин) способствует развитию эмбрионов *in vitro* и повышает их способность к внедрению в эндометрий опосредованно через дельта-рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом PPARdelta (peroxisome proliferator-activated receptor delta) [26]. У эмбрионов мышей с полным отсутствием рецептора PGI2 названные процессы не стимулировались ни аналогом PGI2 (илопрост), ни лигандом PPARdelta. При этом гетерозиготные особи, несущие нормальный материнский аллель рецептора, лучше развивались и реагировали на илопрост, в отличие от эмбрионов с нормальным отцовским аллелем [27].

Участие про- и антитромбогенных факторов эндотелия в развитии ооцитов

При дисфункции эндотелия отмечается изменение динамического равновесия между протромбогенными и антитромбогенными факторами, что приводит к нарушению регуляции физиологических процессов в женской репродуктивной системе. Более того, стимуляция овуляции при лечении бесплодия методами ВРТ в ряде случаев сопровождается гиперкоагуляцией вследствие гиперэстрогении и может служить причиной тромботических осложнений у женщин [28].

Фактор активации тромбоцитов (platelet-activating factor, PAF) синтезируется многими клетками, в том числе эндотелиоцитами, под контролем фермента ацетилгидролазы. Он является медиатором многих функций лейкоцитов, участвует в реализации воспалительного процесса, агрегации и дегрануляции тромбоцитов; в репродуктивной системе необходим для нормальной имплантации эмбриона и предположительно может являться прогностическим маркером успешной процедуры ЭКО. Было показано, что 15-минутная обработка PAF (10-7 М) эмбрионов мышей на стадии двух клеток перед имплантацией способствовала увеличению числа рожденных детенышей по сравнению с контрольной группой (56/80; 70% против 44/80; 55%) и их веса при рождении (1,31 г против 1,25 г) [29]. В клиническом исследовании Mahdian S. et al. (2021), однако, не было обнаружено статистически значимой взаимосвязи между рецидивирующей неудачей имплантации и уровнем PAF, хотя имелась тенденция к уменьшению количества последнего при бесплодии, вызванном женскими факторами, по сравнению со здоровыми женщинами [30].

Маркером дисфункции эндотелия является фактор фон Виллебранда – крупный адгезивный гликопротеин, который синтезируется эндотелиоцитами и мегакариоцитами. Было показано, что при тяжелом СГЯ у женщин его уровень повышается еще до клинических проявлений заболевания [31].

При оценке количества антител к фактору фон Виллебранда в плазме у женщин с СПКЯ было обнаружено увеличение данного показателя по сравнению

с контрольной группой, особенно у пациенток с ановуляцией и гиперандрогенемией [32]. Недавнее исследование Moin A.S.M. et al. (2021) показало, что, помимо фактора фон Виллебранда, у женщин с СПКЯ в крови были повышены уровни следующих маркеров гиперкоагуляции: фибриногена ($p<0,01$), гамма-цепи фибриногена ($p<0,0001$), фибронектина ($p<0,01$), D-димера ($p<0,0001$), P-селектина ($p<0,05$) и калликреина ($p<0,001$) [33]. Более того, система гемостаза у пациенток с СПКЯ находится в заметном дисбалансе в I триместре беременности, что выражается в большей склонности к протромботическому состоянию вследствие увеличения количества фактора фон Виллебранда, VIII и X факторов свертывания по сравнению с показателями при физиологической беременности [34].

Фибринолитическая система и ее ингибиторы необходимы не только для поддержания гемостаза, но и участвуют в фолликулогенезе и овуляции. Увеличение уровня активаторов плазминогена и снижение количества ингибитора активатора плазминогена-1 способствует разрыву фолликула [35]. Кроме того, непосредственно перед овуляцией уровень ингибитора активатора плазминогена-1 увеличивается в той области яичника, где находятся незрелые фолликулы, тогда как тканевого активатора плазминогена – в области локализации преовуляторных фолликулов [36].

Изменение активности фибринолитической системы ассоциировано с различными патологиями репродуктивной системы. Li S. et al. (2021) обнаружено, что у женщин с СГЯ наблюдается статистически значимое увеличение содержания комплексов плазмин-α2-антиплазмин и тканевой активатор плазминогена-ингибитор активатора плазминогена с одновременным уменьшением уровня растворимого тромбомодулина. Концентрация названных маркеров коррелировала с тяжестью заболевания [37]. У пациенток с СПКЯ в плазме крови отмечается увеличение ингибитора активатора плазминогена-1 [33], что может способствовать повышенному тромбообразованию. У женщин с СПКЯ и нормальным уровнем андрогенов в ответ на стимуляцию яичников обнаруживают нарушение кровотока в микроциркуляторном русле, что свидетельствует о ранних дисфункциональных изменениях эндотелия сосудов [38]. В исследовании, включавшем 67 женщин с синдромом привычной потери беременности на ранних сроках, было показано, что преждевременная отслойка хориона и плаценты у них ассоциирована с аллельным вариантом гена ингибитора активатора плазминогена-1, чего не наблюдалось у 53 здоровых первобеременных. При генотипе 4G/4G отслойки встречались в 1,5 раза чаще, чем при генотипе 5G/4G [39].

Заключение

При лечении бесплодия методами ВРТ важнейшими параметрами, определяющими успешность терапии, являются качество и количество получаемых ооцитов. Для нормального развития последних необходимы адекватное формирование и поддержание стабильного кровотока в сосудах яичника, которое определяется эндотелиальными факторами.

Различные патологии женской репродуктивной системы и сопряженное с ними бесплодие часто сопровождаются эндотелиальной дисфункцией. Более того, индукция суперовуляции при лечении бесплодия методами ВРТ также может способствовать срыву адаптационных механизмов и нарушению функциональной активности сосудистого эндотелия вследствие высокой эстроген-гестагеновой нагрузки. Грозным осложнением индуцированного цикла является СГЯ, формирующийся в ответ на увеличение уровня гонадотропинов и характеризующийся генерализованным повреждением эндотелия и выраженной сосудистой проницаемостью.

В этой связи определение маркеров дисфункции эндотелия и оценка его функционирования необходимы врачам-клиницистам для подбора персонализированного лечения. Учет индивидуальных особенностей ответа эндотелия на стимуляцию гонадотропинами для индукции овуляции даст возможность выработать новые рекомендации и стандарты лечении бесплодия методами ВРТ, позволяющие сделать их более безопасными и эффективными.

Литература/References

1. *Смелов П.А.*, ред. Здравоохранение в России. 2021: Статистический сборник. М.: Росстат; 2021. 171с. [Smelov P.A., ed. Healthcare in Russia. 2021: Stat. Collect. Moscow: Rosstat; 2021. 171p. (in Russian)].
2. *Lee S.H.* Effects of human endothelial progenitor cell and its conditioned medium on oocyte development and subsequent embryo development. Int. J. Mol. Sci. 2020; 21(21): 7983. https://dx.doi.org/10.3390/ijms21217983.
3. *Lee S.H., Oh H.J., Kim M.J., Setyawan E.M.N., Choi Y.B., Lee B.C.* Effect of co-culture human endothelial progenitor cells with porcine oocytes during maturation and subsequent embryo development of parthenotes in vitro. Mol. Reprod. Dev. 2018; 85(4): 336-47. https://dx.doi.org/10.1002/mrd.22969.
4. *Cui L., Shen J., Fang L., Mao X., Wang H., Ye Y.* Endothelin-1 promotes human germinal vesicle-stage oocyte maturation by downregulating connexin-26 expression in cumulus cells. Mol. Hum. Reprod. 2018; 24(1): 27-36. https://dx.doi.org/10.1093/molehr/gax058.
5. *Ko C., Meidan R., Bridges P.J.* Why two endothelins and two receptors for ovulation and luteal regulation? Life Sci. 2012; 91(13-14): 501-6. https://dx.doi.org/10.1016/j.lfs.2012.05.010.
6. *Cacciatore B., Simberg N., Tiitinen A., Ylikorkala O.* Evidence of interplay between plasma endothelin-1 and 17 beta-estradiol in regulation of uterine blood flow and endometrial growth in infertile women. Fertil. Steril. 1997; 67(5): 883-8. https://dx.doi.org/10.1016/s0015-0282(97)81401-x.
7. *Imbar T., Klipper E., Greenfield C., Hurwitz A., Haimov-Kochman R., Meidan R.* Altered endothelin expression in granulosa-lutein cells of women with polycystic ovary syndrome. Life Sci. 2012; 91(13-14): 703-9. https://dx.doi.org/10.1016/j.lfs.2012.06.006.
8. *Szymanska M., Shrestha K., Girsh E., Harlev A., Eisenberg I., Imbar T.* et al. Reduced endothelin-2 and hypoxic signaling pathways in granulosa-lutein cells of PCOS women. Int. J. Mol. Sci. 2021; 22(15): 8216. https://dx.doi.org/10.3390/ijms22158216.
9. *Liu Y., Hao H., Lan T., Jia R., Cao M., Zhou L.* et al. Physiological and pathological roles of Ang II and Ang-(1-7) in the female reproductive system. Front. Endocrinol. (Lausanne). 2022; 13: 1080285. https://dx.doi.org/10.3389/fendo.2022.1080285.
10. *Giometti I.C., Bertagnolli A.C., Ornes R.C., da Costa L.F., Carambula S.F., Reis A.M.* et al. Angiotensin II reverses the inhibitory action produced by theca cells on bovine oocyte nuclear maturation. Theriogenology. 2005; 63(4): 1014-25. https://dx.doi.org/10.1016/j.theriogenology.2004.05.022.

11. *Arefi S., Mottaghi S., Sharifi A.M.* Studying the correlation of renin-angiotensin-system (RAS) components and insulin resistance in polycystic ovary syndrome (PCOs). Gynecol. Endocrinol. 2013; 29(5): 470-3. https://dx.doi.org/10.3109/09513590.2013.769513.
12. *Surcel M., Surcel M., Zlatescu-Marton C., Micu R., Nemeti G.I., Axente D.D.* et al. The role of high follicular levels of angiotensin II and vascular endothelial growth factor in anticipating the development of severe ovarian hyperstimulation syndrome in patients with prophylactic cabergoline therapy undergoing an in vitro fertilization procedure. Acta Endocrinol. (Buchar). 2020; 16(1): 30-6. https://dx.doi.org/10.4183/aeb.2020.30.
13. *Ata B., Yakin K., Alatas C., Urman B.* Dual renin-angiotensin blockage and total embryo cryopreservation is not a risk-free strategy in patients at high risk for ovarian hyperstimulation syndrome. Fertil. Steril. 2008; 90(3): 531-6. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.07.1309.
14. *Zhang Q., Yu S., Lam M.M.T., Poon T.C.W., Sun L., Jiao Y.* et al. Angiotensin II promotes ovarian cancer spheroid formation and metastasis by upregulation of lipid desaturation and suppression of endoplasmic reticulum stress. J. Exp. Clin. Cancer Res. 2019; 38(1): 116. https://dx.doi.org/10.1186/s13046-019-1127-x.
15. *Basini G., Francesca G.* Nitric oxide in follicle development and oocyte competence. Reproduction. 2015; 150(1): R1-R9. https://dx.doi.org/10.1530/REP-14-0524.
16. *Ghimire K., Altmann H.M., Straub A.C., Isenberg J.S.* Nitric oxide: what's new to NO? Am. J. Physiol. Cell. Physiol. 2017;312(3):C254-C262. https://dx.doi.org/10.1152/ajpcell.00315.2016.
17. *Budani M.C., Gian M.T.* Novel insights on the role of nitric oxide in the ovary: a review of the literature. Int. J. Environ. Res. Public Health. 2021;18(3):980. https://dx.doi.org/10.3390/ijerph18030980.
18. *Zhao P., Song Z., Wang Y., Cai H., Du X., Li C.* et al. The endothelial nitric oxide synthase/cyclic guanosine monophosphate/protein kinase G pathway activates primordial follicles. Aging (Albany NY). 2020;13(1):1096-119. https://dx.doi.org/10.18632/aging.202235.
19. *Meng C.* Nitric oxide (NO) levels in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS): a meta-analysis. J. Int. Med. Res. 2019;47(9):4083-94. https://dx.doi.org/10.1177/0300060519864493.
20. *Krishna M.B., Joseph A., Thomas P.L., Dsilva B., Pillai S.M., Laloraya M.* Impaired arginine metabolism coupled to a defective redox conduit contributes to low plasma nitric oxide in polycystic ovary syndrome. Cell. Physiol. Biochem. 2017;43(5):1880-92. https://dx.doi.org/10.1159/000484107.
21. *Mahrun A., Abdelmeged A., Shawki H., Moheyelden A., Ahmed A.M.* Nitric oxide donors improve the ovulation and pregnancy rates in anovulatory women with polycystic ovary syndrome treated with clomiphene citrate: A RCT. Int. J. Reprod. Biomed. 2016 Jan;14(1):9-14.
22. *Camp O.G., Goud A.P., Goud P.T., Bai D., Awonuga A., Abu-Soud H.M.* Diminishing oocyte quality with advancing age is associated with deficiency of nitric oxide synthase cofactors, tetrahydrobiopterin and zinc, in mouse oocytes. F. S. Sci. 2023;S2666-335X(23)00010-1. https://dx.doi.org/10.1016/j.xfss.2023.02.002.
23. *Hassani F., Karami M., Nadoushan M.R.J., Yazdi P.E.* Nitric oxide-induced polycystic ovaries in the Wistar rat. Int. J. Fertil. Steril. 2012;6(2):111-6.
24. *Lee T.H., Wu M.Y., Chen M.J., Chao K.H., Ho H.N., Yang Y.S.* Nitric oxide is associated with poor embryo quality and pregnancy outcome in in vitro fertilization cycles. Fertil. Steril. 2004;82(1):126-31. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2004.02.097.
25. *Tamanini C., Basini G., Grasselli F., Tirelli M.* Nitric oxide and the ovary. J. Anim. Sci. 2003;81(suppl.2):E1-E7. https://dx.doi.org/10.2527/2003.8114_suppl_2E1x.
26. *Huang J.C., Wun W.S., Goldsby J.S., Wun I.C., Noorhasan D., Wu K.K.* Stimulation of embryo hatching and implantation by prostacyclin and peroxisome proliferator-activated receptor δ activation: implication in IVF. Hum. Reprod. 2007;22(3):807-14. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/del429.
27. *Huang J.C., Wun W.S. A., Goldsby J.S., Egan K., FitzGerald G.A., Wu K.K.* Prostacyclin receptor signaling and early embryo development in the mouse. Hum. Reprod. 2007;22(11):2851-6. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/dem304.
28. *Бицадзе В.О., Акиньшина С.В., Макацария А.Д., Андреева М.Д.* Вспомогательные репродуктивные технологии и ятрогенные тромботические осложнения. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2014;13(1):49-59. [Bitsadze V.O., Akin'shina S.V., Makatsariya A.D., Andreeva M.D. Assisted reproductive technologies and iatrogenic thrombotic complications. Issues of Gynecology, Obstetrics and Perinatology. 2014;13(1):49-59. (in Russian)].
29. *Roudebush W.E., Massey J.B., Kort H.I., Elsner C.W., Toledo A.A., Mitchell-Leef D.* et al. Exposure of preimplantation embryos to platelet-activating factor increases birth rate. J. Assist. Reprod. Genet. 2004;21(8):297-300. https://dx.doi.org/10.1023/b:jarg.0000043703.73207.25.
30. *Mahdian S., Pirjani R., Favaedi R., Movahedi M., Moini A., Shahhoseini M.* Platelet-activating factor and antiphospholipid antibodies in recurrent implantation failure. J. Reprod. Immunol. 2021;143:103251. https://dx.doi.org/10.1016/j.jri.2020.103251.
31. *Ogawa S., Minakami H., Araki S., Ohno T., Motoyama M., Shibahara H.* et al. A rise of the serum level of von Willebrand factor occurs before clinical manifestation of the severe form of ovarian hyperstimulation syndrome. J. Assist. Reprod. Genet. 2001;18(2):114-9. https://dx.doi.org/10.1023/a:1026590910462.
32. *Koiou E., Tziomalos K., Katsikis I., Dinas K., Tsourdi E.A., Kandaraki E.A.* et al. Plasma von Willebrand factor antigen levels are elevated in the classic phenotypes of polycystic ovary syndrome. Hormones (Athens). 2012;11(1):77-85. https://dx.doi.org/10.1007/BF03401540.
33. *Moin A.S.M., Sathyapalan T., Diboun I., Elrayess M.A., Butler A.E., Atkin S.L.* Metabolic consequences of obesity on the hypercoagulable state of polycystic ovary syndrome. Sci. Rep. 2021;11(1):5320. https://dx.doi.org/10.1038/s41598-021-84586-y.
34. *Shan Y., Wang A., Sun Y., Jiang W., Pang B., An Z.* et al. Coagulation and fibrinolytic indices during the first trimester of pregnancy in women with polycystic ovary syndrome: a preliminary study. Reprod. Sci. 2013;20(11):1390-7. https://dx.doi.org/10.1177/1933719113485293.
35. *Burchall G.F., Pouniotis D.S., Teede H.J., Ranasinha S., Walters K.A., Piva T.J.* Expression of the plasminogen system in the physiological mouse ovary and in the pathological polycystic ovary syndrome (PCOS) state. Reprod. Biol. Endocrinol. 2019;17(1):33. https://dx.doi.org/10.1186/s12958-019-0472-0.
36. *Devin J.K., Johnson J.E., Eren M., Gleaves L.A., Bradham W.S., Bloodworth J.R. Jr.* et al. Transgenic overexpression of plasminogen activator inhibitor-1 promotes the development of polycystic ovarian changes in female mice. J. Mol. Endocrinol. 2007;39(1):9-16. https://dx.doi.org/10.1677/JME-06-0057.
37. *Li S., Qian Y., Pei Y., Wu K., Lu S.* Coagulation and fibrinolysis biomarkers as potential indicators for the diagnosis and classification of ovarian hyperstimulation syndrome. Front. Med. (Lausanne). 2021;8:720342. https://dx.doi.org/10.3389/fmed.2021.720342.
38. *Chen L.H., Lin C.P., Wu H.M., Chu P.H.* Endothelial dysfunction in subfertile women with polycystic ovary syndrome. Reprod. Biomed. Online. 2023;46(2):391-398. https://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2022.11.013.
39. *Кирющенков П.А., Ходжаева З.С., Тетруашвили Н.К., Донников А.Е., Белоусов Д.М., Андамова Е.В., Тамбовцева М.А.* Значение полиморфизма гена ингибитора активатора плазминогена I типа (SERPINE1: 5G>4G) при отслойках хориона и плаценты на ранних сроках беременности. Акушерство и гинекология. 2012;5:34-7. [Kiryushchenkov P.A., Khodzhayeva Z.S., Tetruashvili N.K., Donnikov A.E., Belousov D.M., Andamova E.V., Tambovtseva M.A. Significance of plasminogen activator inhibitor type 1 gene (SERPINE1: 5G>4G) polymorphism in chorionic detachment and placental abruption in early pregnancy. Obstetrics and Gynecology. 2012;(5):34-37. (in Russian)].

Поступила 31.03.2023
Принята в печать 26.05.2023
Received 31.03.2023
Accepted 26.05.2023

Сведения об авторах:
Перфилова Валентина Николаевна, д.б.н., профессор, профессор кафедры фармакологии и фармации ИНМФО, Волгоградский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, +7(905)3945451, vnperfilova@mail.ru, 400131, Россия, Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1, https://orcid.org/0000-0002-2457-8486
Музыко Елена Андреевна, к.м.н., доцент кафедры патофизиологии, клинической патофизиологии, Волгоградский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, +7(927)5302241, muzyko.elena@mail.ru, 400131, Россия, Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1, https://orcid.org/0000-0003-0535-9787
Кустова Маргарита Валерьевна, ассистент кафедры теоретической биохимии с курсом клинической биохимии, Волгоградский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, +7(904)4007615, kustova13@mail.com, 400131, Россия, Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1, https://orcid.org/0000-0002-6287-4120
Тихаева Ксения Юрьевна, к.м.н., врач акушер-гинеколог, специалист по репродукции человека, ООО «Геном-Волга», +7(905)3328466, tikhaeva34@gmail.com, 400078, Россия, Волгоград, проспект Ленина, д. 102А, https://orcid.org/0000-0002-1956-6448
Автор, ответственный за переписку: Елена Андреевна Музыко, muzyko.elena@mail.ru

Authors' information:
Valentina N. Perfilova, Dr. Sci. (Bio), Professor, Professor at the Department of Pharmacology and Pharmacy of ICMPE, Volgograd State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, +7(905)3945451, vnperfilova@mail.ru, 400131, Russia, Volgograd, Pavshikh Bortsov sq., 1, https://orcid.org/0000-0002-2457-8486
Elena A. Muzyko, PhD, Associate Professor at the Department of Pathophysiology, Clinical Pathophysiology, Volgograd State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, +7(927)5302241, muzyko.elena@mail.ru, 400131, Russia, Volgograd, Pavshikh Bortsov sq., 1, https://orcid.org/0000-0003-0535-9787
Margarita V. Kustova, Assistant at the Department of Theoretical Biochemistry with a Course of Clinical Biochemistry, Volgograd State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, +7(904)4007615, kustova13@mail.com, 400131, Russia, Volgograd, Pavshikh Bortsov sq., 1, https://orcid.org/0000-0002-6287-4120
Ksenia Yu. Tikhaeva, PhD, obstetrician-gynecologist, specialist in human reproduction, Genom-Volga LLC, +7(905)3328466, tikhaeva34@gmail.com, 400078, Russia, Volgograd, Lenin ave., 102A, https://orcid.org/0000-0002-1956-6448
Corresponding author: Elena A. Muzyko, muzyko.elena@mail.ru

XXIV Всероссийский научно-образовательный форум Мать и Дитя

и VII Съезд акушеров-гинекологов России

Памяти академика РАН Савельевой Г.М.

27–29 сентября 2023 года

МВЦ «КРОКУС ЭКСПО», МО, Г. КРАСНОГОРСК,
УЛ. МЕЖДУНАРОДНАЯ, 20, 3 ПАВ., 4 ЭТ.,
КРОКУС КОНГРЕСС ХОЛЛ (20 ЗАЛ)

В РАМКАХ ФОРУМА

- XIII Научно-практическая конференция **«Невынашивание беременности: социальная проблема, медицинские решения»**
- **Конференция Лиги акушерок России**
- Конференция **«Междисциплинарные аспекты женского и детского здоровья»** (с трансляцией)
- Национальный научно-образовательный эхографический конгресс **«Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии и перинатологии – сложные вопросы и пути их решения»**
- XXV Международная специализированная выставка оборудования, лекарственных препаратов по акушерству, гинекологии и неонатологии **Охрана здоровья матери и ребенка – 2023**

ОРГАНИЗАТОРЫ

- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России
- Российское общество акушеров-гинекологов
- Лига акушерок России

Подробнее на сайтах mother-child.ru и mediexpo.ru

МЕДИ Экспо

©Коллектив авторов, 2023

О.И. ЛИСИЦЫНА, Н.В. ДОЛГУШИНА, Н.П. МАКАРОВА, О.В. БУРМЕНСКАЯ

МИТОХОНДРИАЛЬНАЯ ДНК КАК МАРКЕР КАЧЕСТВА ГАМЕТ И ЭМБРИОНОВ В ПРОГРАММАХ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Митохондрии — единственные органеллы в клетке, имеющие собственную ДНК. Показано, что уровень митохондриальной ДНК (мтДНК) может значительно различаться среди разных типов клеток, зависеть от потребности клетки в энергии соответственно изменяющимся условиям среды. Исследователи рассматривают уровень мтДНК как возможный маркер потенциала гамет к оплодотворению, развитию эмбриона и его имплантации.

В обзоре приведены и проанализированы работы отечественной и зарубежной литературы, изучающие уровень мтДНК в гаметах, клетках кумулюса и эмбрионов, а также в отработанной (собранной после культивирования в ней эмбриона) культуральной среде в зависимости от исходов программ вспомогательных репродуктивных технологий. Отдельно представлена сводная таблица по исследованиям мтДНК в отработанной культуральной среде.

С одной стороны, согласно литературе, можно отметить тенденцию, определяющую повышенный потенциал к развитию, имплантации и наступлению клинической беременности для эмбрионов, полученных из ооцитов с повышенным содержанием мтДНК, бластоцист с пониженным содержанием мтДНК в клетках трофэктодермы и внутренней клеточной массы и повышенным содержанием мтДНК в отработанной культуральной среде. С другой стороны, в литературе остается значительное количество разногласий относительно эффективности определения мтДНК в качестве дополнительного способа оценки качества гамет и эмбрионов.

***Заключение:** Вопрос возможности рекомендации широкого применения оценки мтДНК тем или иным способом остается нерешенным. Для ответа на него требуется проведение дополнительных крупных хорошо спланированных исследований.*

***Ключевые слова:** внеклеточная ДНК, митохондрия, митохондриальная ДНК, отработанная культуральная среда, вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ), морфология эмбрионов, качество эмбрионов, качество ооцитов, экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО).*

Вклад авторов: Долгушина Н.В., Лисицына О.И., Макарова Н.П. – концепция и дизайн исследования; Лисицына О.И. – написание и редактирование текста; Долгушина Н.В., Макарова Н.П., Бурменская О.В. – редактирование текста и утверждение публикации.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Работа проведена в рамках государственного задания по науке «Решение проблемы бесплодия в современных условиях путем разработки клинико-диагностической модели бесплодного брака и использования инновационных технологий в программах вспомогательной репродукции», № 121040600410-7.

Для цитирования: Лисицына О.И., Долгушина Н.В., Макарова Н.П., Бурменская О.В. Митохондриальная ДНК как маркер качества гамет и эмбрионов в программах вспомогательных репродуктивных технологий. Акушерство и гинекология. 2023; 7: 20-26
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.94

©A group of authors, 2023

O.I. LISITSYNA, N.V. DOLGUSHINA, N.P. MAKAROVA, O.V. BURMENSKAYA

MITOCHONDRIAL DNA AS A QUALITY MARKER OF GAMETES AND EMBRYOS IN THE ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES PROGRAMS

Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Mitochondria are the only cell organelles that have their own DNA. It has been shown that the mitochondrial DNA (mtDNA) level can vary significantly among different cell types and depend on the cell's need for energy in accordance with changing environmental conditions. Researchers consider the mtDNA level as a possible marker of the potential of gametes for fertilization, development of the embryo and its implantation.

The review presents and analyzes the domestic and foreign trials that study the mtDNA level in gametes, cumulus cells and embryos, as well as in the spent (collected after culturing the embryo) culture medium, depending on the

outcomes of assisted reproductive technologies programs. A summary table of mtDNA studies in the spent culture medium is presented separately.

On the one hand, according to the literature, there is a trend that determines an increased potential for development, implantation, and the onset of clinical pregnancy for: embryos obtained from oocytes with an increased mtDNA level, blastocysts with a reduced mtDNA level in the cells of the trophectoderm and inner cell mass and an increased mtDNA level in the spent culture medium. On the other hand, a significant controversies remain in the literature regarding the effectiveness of mtDNA determination as an additional method for assessing the quality of gametes and embryos.

Conclusion: *The question of the possibility of recommending the widespread use of mtDNA level assessment in one way or another remains unresolved. Therefore, additional large-scale well-designed studies are required.*

Keywords: *extracellular DNA, mitochondria, mitochondrial DNA, spent culture medium, assisted reproductive technologies (ART), embryo morphology, embryo quality, oocyte quality, in vitro fertilization (IVF).*

Authors' contributions: Dolgushina N.V., Lisitsyna O.I., Makarova N.P. – study concept and design; Lisitsyna O.I. – text writing and editing; Dolgushina N.V., Makarova N.P., Burmenskaya O.V. – text editing and publication approval.
Conflicts of interests: The authors declare no conflicts of interest.
Funding: The work was carried out within the framework of the state assignment for scientific work "Solving the problem of infertility in modern conditions by developing a clinical diagnostic model of infertile marriage and using innovative technologies in assisted reproduction programs", No. 121040600410-7.

For citation: Lisitsyna O.I., Dolgushina N.V., Makarova N.P., Burmenskaya O.V. Mitochondrial DNA as a quality marker of gametes and embryos in assisted reproductive technologies programs. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (7): 20-26 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.94

Роль митохондрий в клетке

Качество гамет и эмбрионов является ключевым фактором успеха программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Основные методы оценки качества эмбриона в настоящее время представлены ранжированием по морфологии и результатам преимплантационного генетического тестирования. Тем не менее перенос эуплоидных эмбрионов хорошего и отличного качества по морфологии не гарантирует успешной имплантации и пролонгирования беременности. Поэтому исследователи активно разрабатывают возможные дополнительные методы изучения репродуктивного потенциала гамет и эмбрионов. Одним из важных факторов, влияющих на исход, авторы представляют адекватный энергетический метаболизм сперматозоидов, ооцит-кумулюсных комплексов (ОКК) и эмбрионов.

Митохондрии – единственные органеллы, имеющие собственную ДНК. Митохондриальная ДНК (мтДНК) представляет собой кольцевую двухцепочечную молекулу, кодирующую 13 субъединиц комплекса дыхательной цепи, участвующих в энергетическом метаболизме путем производства АТФ в клетке [1]. МтДНК содержит 37 генов. Кроме непосредственно участия в энергетическом метаболизме, митохондрия играет важную роль в поддержании кальциевого гомеостаза в клетке, участвует в процессах окисления жирных кислот и апоптозе. Митохондрии являются высокодинамичными органеллами, способными отвечать слиянием или делением, в зависимости от потребностей клетки в энергии [2]. Также и уровень мтДНК может значительно различаться среди разных типов клеток, зависеть от потребности в энергии каждой клетки в изменяющихся условиях. Так, минимальный уровень мтДНК отмечен для сперматозоидов (несколько копий), а максимальные показатели – до сотен тысяч копий – зафиксированы для зрелых ооцитов [2, 3].

Уровень копийности мтДНК рассматривают как потенциальный биомаркер потенциала гамет к оплодотворению, развитию эмбриона и его имплантации.

мтДНК в сперматозоидах

Кроме выработки энергии, митохондрии участвуют в продукции активных форм кислорода (АФК). Предполагается, что оксидативный стресс, вызванный избытком АФК, может приводить к нарушению деметилирования в отцовском пронуклеусе и отрицательно влиять на развитие эмбриона [4]. В значительном количестве работ представлена связь между наличием мутаций и делеций (в том числе 4977 bp, 7345 bp, 7436 bp и 7599 bp) мтДНК и развитием астенозооспермии [5, 6]. Рядом исследователей показано, что повышение уровня мтДНК в сперматозоидах ассоциировано со снижением подвижности сперматозоидов, более низкой частотой фертилизации и снижением вероятности наступления беременности среди пар, не использующих контрацепцию [7–9].

В исследовании, включавшем 401 участника, повышение копийности мтДНК сперматозоидов было ассоциировано со снижением качества спермы [4]. Кроме того, 79 супружеских пар прошли лечение методами ВРТ с переносом эмбриона. Авторы не обнаружили зависимости между уровнем копийности мтДНК сперматозоидов и частотой клинической беременности или частотой живорождения.

Tiegs A.W. et al. в проспективном исследовании, включавшем 2062 уникальных образца спермы, также не обнаружили связи между уровнем мтДНК в сперматозоидах и частотой оплодотворения, хромосомным набором (эуплоидный/анеуплоидный) бластоцисты и частотой живорождения [10].

мтДНК в ооцит-кумулюсных комплексах

Взаимосвязь между уровнем мтДНК в ОКК и качеством ооцитов и эмбрионов изучается в ряде исследований [11–16].

Отечественные авторы оценили содержание мтДНК в 343 ооцитах, не оплодотворившихся в программах ВРТ. Ооциты разделили на 3 группы: 1-я – ооциты с цитоплазматическими дисморфизмами (n=126), 2-я – с экстрацитоплазматическими дисморфизмами (n=108), 3-ю группу составили ооциты без дисморфизмов (n=109). Исследователи показали снижение числа копий мтДНК для ооцитов с аномалиями строения. Авторы предположили возможное снижение энергетического потенциала подобных эмбрионов на этапах активного дробления [11].

Ogino M. et al. изучали уровень мтДНК в клетках кумулюса и периферической крови в зависимости от качества эмбрионов. Авторы показали сильную корреляционную связь между мтДНК в ОКК и клетках периферической крови (r=0,900; p<0,0001). Эмбрионы хорошего качества по морфологии имели более высокие показатели мтДНК в ОКК, из которых они были получены, в сравнении с эмбрионами плохого качества (p<0,0001). Однако для показателей мтДНК в клетках периферической крови в зависимости от качества эмбрионов статистически значимой разницы не было обнаружено [12].

Некоторые авторы оценивали уровень мтДНК ОКК в зависимости от степени зрелости ооцита (GV, MI, MII). Одной группой обнаружено повышение мтДНК ОКК для ооцитов GV в сравнении с ооцитами MI. Для ОКК ооцитов MI и MII статистически значимой разницы по количеству мтДНК не было найдено [13]. Другая группа исследователей отметила выраженное нарушение энергетического метаболизма митохондрий среди клеток кумулюса незрелых ооцитов [14].

Отечественные исследователи изучали уровень мтДНК в 454 образцах клеток кумулюса 67 пациенток позднего репродуктивного возраста. Показана отрицательная корреляционная связь между копийностью мтДНК и возрастом пациенток. Авторы не зафиксировали статистически значимой взаимосвязи между уровнем мтДНК и зрелостью ооцита, частотой оплодотворения, качеством эмбриона и его плоидностью [15].

В другом исследовании оценивали уровень мтДНК в 452 образцах ОКК 62 пациенток. Авторы не обнаружили взаимосвязи между уровнем мтДНК в клетках кумулюса и степенью зрелости ооцитов или успешностью их оплодотворения. Но существовала статистически значимая взаимосвязь между повышением мтДНК в ОКК и хорошим и отличным качеством эмбрионов по морфологии (p=0,006). Авторы предложили модель для прогнозирования возможности получения эмбрионов хорошего и отличного качества в зависимости от мтДНК в ОКК (AUC=0,618). Прогностическая точность предложенной модели возрастала при дополнительном учете индекса массы тела пациенток и их статуса курения (AUC=0,806; 95% ДИ 0,719–0,869) [16].

мтДНК в клетках эмбриона

Рядом отечественных и зарубежных авторов проведены работы, исследующие клиническую и биологическую значимость количества мтДНК у эмбрионов. Оценивали уровень мтДНК в клетках эмбрионов в зависимости от морфологической оценки качества эмбриона, плоидности, потенциала к имплантации, частоты наступления беременности и частоты живорождения.

Fragouli E. et al. показали повышение мтДНК для анеуплоидных эмбрионов в сравнении с эуплоидными (p=0,025). Анализ клинических исходов переноса эуплоидных бластоцист (n=131) выявил повышение потенциала к имплантации для эмбрионов с более низкими показателями мтДНК (p=0,007) [3]. В последующем аналогичном исследовании авторы подтвердили полученные результаты и снова продемонстрировали повышение частоты наступления беременности при переносе эуплоидных бластоцист со сниженным уровнем мтДНК [17].

Diez-Juan A. et al. также отметили снижение шансов на имплантацию для эуплоидных эмбрионов 3-х и 5-х суток развития в зависимости от повышения уровня мтДНК [18]. Другие авторы показали снижение частоты наступления беременности, ассоциированное с повышением мтДНК в клетках трофэктодермы (ТФЭ) (p<0,05) [2].

Отечественные авторы представили аналогичные результаты. Копийность мтДНК в ТФЭ анеуплоидных бластоцист была статистически значимо выше, чем эуплоидных. Авторы определили пороговый уровень мтДНК (0,004 о.е.), превышение которого с чувствительностью 76,8% и специфичностью 74,9% предсказывало отрицательный исход переноса эуплоидного эмбриона [19].

Напротив, иные результаты представил авторский коллектив Treff N. et al. Их исследование включало 187 пациентов с одновременным переносом двух эуплоидных эмбрионов мужского и женского пола, которые в 69 случаях закончились рождением одного живого плода. Не было продемонстрировано какой-либо взаимосвязи между копийностью мтДНК в клетках ТФЭ эуплоидных эмбрионов и их потенциалом к имплантации [20].

Эти результаты повторили Victor A.R. et al. В исследование было включено 1396 эмбрионов, прошедших биопсию с целью преимплантационного генетического тестирования на анеуплоидии. Ученые не обнаружили статистически значимой разницы между уровнем мтДНК эмбрионов в зависимости от их хромосомного набора (эуплоидный/анеуплоидный), возраста матери и частоты успешной имплантации [21].

Исследование Klimczak A. et al., включавшее 1510 бластоцист, выявило более высокое содержание мтДНК для эмбрионов низкого качества по морфологии в сравнении с эмбрионами удовлетворительного и хорошего качества. Однако при анализе только эуплоидных бластоцист (n=717) статистически значимой разницы по уровню мтДНК в указанных группах не было выявлено. Копийность мтДНК эмбрионов также не отличалась в зависимо-

Таблица. Результаты исследований мтДНК в культуральной среде

Авторы, год	Исследуемый материал	Метод анализа	N эмбр.	V среды, мкл	V образца, мкл	Полученные данные
Zhang X. et al. (2019) [25]	Соотношение мт/гДНК в среде культивирования на 3-и и 5-е сутки культивирования	NGS	93	25	20	Количество копий ДНК не связано с хромосомным набором, морфологической оценкой, со степенью фрагментации эмбрионов на 3-и и 5-е сутки культивирования. Не связано с частотой и днем (5/6 сутки) бластуляции. Нет корреляции между возрастом матери и мтДНК. Не связано с частотой клинической беременности (анализ 12 переносов эмбриона)
Hammond E.R. et al. (2017) [26]	мтДНК в среде культивирования на 3-и и 5-е сутки культивирования	dPCR, qPCR, long-range PCR	227	20	20	Количество копий мтДНК в культуральной среде выше на 5-е сутки в сравнении с 3-ми сутками культивирования. Определение Y хромосомы в среде культивирования не было информативно (что, вероятно, связано с внешней контаминацией)
Kobayashi M. et al. (2020) [27]	мтДНК в среде культивирования на 5–6-е сутки	Real-time PCR	53	25	20	Количество копий мтДНК в культуральной среде выше у бластоцист с коллапсами (blastocyst collapse) и имеет значительную положительную корреляционную связь с их количеством. Длительность между стартом бластуляции и формированием полной бластоцисты имеет значительную положительную корреляцию с количеством мтДНК (чем быстрее разовьется бластоциста, тем более высока вероятность эуплоидности эмбриона). Количество копий ДНК не связано с морфологической оценкой. Отсутствует корреляционная связь между характеристиками матери (возраст, ИМТ, АМГ) и мтДНК
Stigliani S. et al. (2013) [28]	мтДНК в среде культивирования на 2–3-и сутки	qPCR	800	–	–	Количество копий мтДНК в культуральной среде выше у эмбрионов низкого качества и имеет положительную корреляционную связь со степенью фрагментации эмбрионов на 2–3 сутки. Повышение мтДНК ассоциировано с поздним репродуктивным возрастом
Stigliani S. et al. (2014) [29]	Соотношение мт/гДНК в среде культивирования на 3-и сутки культивирования	qPCR	699	–	–	Соотношение мт/гДНК на 3-и сутки выше у эмбрионов, которые успешно развились в бластоцисты. Более того, оно выше у эмбрионов, которые достигли стадии полной бластоцисты на 5-е сутки, в сравнении с теми, что развивались медленнее. Высокое соотношение мт/гДНК связано с частотой успешной имплантации
Stigliani S. et al. (2019) [30]	Соотношение мт/гДНК в среде культивирования на 3-и сутки	qPCR	484	–	500 – 1-й центр; 20 – 2-й центр	Количество мтДНК было значительно выше для эмбрионов, которые достигли стадии бластоцисты, в сравнении с теми, что остановились в развитии. Количество мтДНК было меньше для женщин старше 35 лет. Определение соотношения мт/гДНК в ОКС на 3-и сутки в сочетании с морфологической оценкой улучшает эффективность прогнозирования бластуляции, вне зависимости от характеристик пациента и цикла ВРТ (чувствительность – 95%, специфичность – 65%)
Sayed G.A. et al. (2021) [1]	Соотношение мт/гДНК в среде культивирования на 3-и сутки	Real-time PCR	133	20	20	Уровень мт/гДНК в ОКС значительно ниже у пациенток с СПКЯ, в сравнении с группой контроля. Уровень мт/гДНК в ОКС – предиктор наступления беременности у пациенток с СПКЯ (чувствительность – 86%, специфичность – 96%)
Макарова Н.П. и соавт. (2022) [31]	Копийность мтДНК на 5–6-е сутки культивирования	Real-time PCR	142	25	10	Копийность мтДНК значимо выше у пациенток до 35 лет в сравнении с пациентками после 35 лет Копийность мтДНК не связана с морфологической оценкой, частотой бластуляции, частотой наступления беременности

сти от успеха имплантации и частоты наступления беременности [22].

По данным отечественных авторов, уровень мтДНК в клетках ТФЭ эуплоидных эмбрионов (n=244) не отличался в зависимости от исхода программ ВРТ [23]. Более высокие показатели мтДНК в клетках ТФЭ имели эмбрионы соответствующей категории отличного качества по морфологии.

мтДНК в отработанной культуральной среде

Наличие у эмбриона высокопористой мембраны «zona pellucida», проницаемой для ДНК, цитоплазматическое расположение мтДНК в клетке, а также ее повышенная копийность, в сравнении с геномной ДНК (гДНК), предполагает более высокую эффективность детекции именно мтДНК в отработанной культуральной среде (ОКС) – среде, полученной после культивирования в ней эмбриона [1].

В мировой литературе в настоящее время представлено незначительное количество работ, изучающих мтДНК в ОКС. Результаты и характеристики основных исследований, опубликованных по указанной теме, отражены в таблице. Всего отобрано 8 статей, вышедших в печать с 2013 по 2022 гг. Объем выборок составил от 53 до 800 образцов, метод генетического исследования в 7 случаях – полимеразная цепная реакция (PCR), и в 1 случае – секвенирование следующего поколения (NGS). Метод оплодотворения во всех исследованиях – интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида (ИКСИ). Объем капли культивирования составил 20–25 мкл, объем собранного образца в большинстве случаев (5 из 8) – 20 мкл.

Следует отметить, что точность определения внеклеточной мтДНК в ОКС зависит от ряда факторов, влияющих на возможную контаминацию образцов [24]. К таким факторам относят: метод оплодотворения (чаще выполняется ИКСИ), условия культивирования эмбриона (объем капли, время культивирования, наличие индивидуальной капли), условия работы с образцом (использование шапочек, масок, халатов и перчаток), условия коллекции полученных образцов (использование индивидуальных насадок-фильтров).

Обсуждение

Известно, что эмбрионы человека наследуют митохондрии по материнской линии, в то время как митохондрии сперматозоидов подвергаются разрушению после оплодотворения [2, 7]. Учитывая, что репликация мтДНК отсутствует у эмбрионов первых трех суток развития, энергетический потенциал эмбриона на данном этапе зависит от количества и качества митохондрий, привнесенных ооцитом. Активация митохондриального генома происходит примерно на стадии 4–8 бластомеров через 72 ч после оплодотворения и усиливается на стадии бластоцисты [1, 3, 32].

Учитывая высокую активность энергетического метаболизма во время фолликулогенеза, концентрация мтДНК повышается в ооцитах, а затем постепенно снижается в делящихся клетках эмбриона [14]. Согласно теории «горлышка от бутылки» («mtDNA bottleneck theory»), суммарное количество мтДНК ооцита сохраняется после оплодотворения и распределяется между бластомерами при каждом их делении до момента полноценной активации митохондриального генома эмбриона. Таким образом, высокое содержание мтДНК в ооцитах и клетках кумулюса связано с более высоким потенциалом к развитию и имплантации эмбриона [7, 16].

Согласно другой теории «тихого эмбриона» («quiet embryo hypothesis») [3, 23], бластоцисты хорошего качества с высоким потенциалом к имплантации испытывают меньший «стресс» и содержат меньшее количество мтДНК в клетках внутренней клеточной массы и трофэктодермы. На стадии бластоцисты потребность в энергии возрастает с учетом продолжающегося развития эмбриона и активной дифференциации клеток, подготовки к имплантации. Повышение концентрации мтДНК у эмбрионов плохого качества связывают с их возрастающей потребностью к выработке энергии в условиях развивающегося клеточного стресса [3, 18, 23, 33]. Отмечено также, что анеуплоидные эмбрионы содержат повышенное количество мтДНК в сравнении с эуплоидными [33]. Кроме того, в литературе предложена гипотеза компенсаторного повышения уровня мтДНК, связанного с мутациями в митохондриальном геноме, одним из проявлений которых отмечено снижение частоты имплантации эмбрионов [2, 23].

Данной теории не противоречат результаты последних исследований, оценивающих уровень мтДНК в ОКС. Так, высокий уровень мтДНК в культуральной среде чаще отмечался у эмбрионов пациенток молодого возраста (до 35 лет) [30, 31], эмбрионов с более высоким потенциалом к бластуляции и имплантации [29, 30]. Повышение уровня мтДНК культуральной среды было ассоциировано с повышением частоты клинических беременностей [1]. Однако в литературе также встречаются и противоположные данные [25, 28].

Таким образом, с одной стороны, согласно данным литературы, можно отметить тенденцию, определяющую повышенный потенциал к развитию, имплантации и наступлению клинической беременности для бластоцист с пониженным содержанием мтДНК в клетках ТФЭ и внутриклеточной массы и повышенным содержанием мтДНК в ОКК и ОКС.

С другой стороны, среди исследователей остаются разные мнения относительно эффективности определения мтДНК в качестве дополнительного способа оценки качества гамет и эмбрионов [34]. Представленные исследования в большинстве случаев являются одноцентровыми, когда на полученные результаты оказывают влияние условия и организация работы в эмбриологической и генетической лабораториях отдельного центра. Кроме того, количество работ, оценивающих именно репродуктивные исходы циклов ВРТ на основании учета уровня мтДНК, крайне ограничено. Размеры выборок в опубликованных работах также незначительные.

Заключение

Таким образом, вопрос возможности рекомендации широкого применения оценки мтДНК тем или иным способом остается нерешенным. Для ответа на него требуется проведение дополнительных крупных хорошо спланированных исследований.

Литература/References

1. *Sayed G.A., Al-Sawaf H.A., Al-Sawaf A.H., Saeid M., Maged A., Ibrahim I.H.* Mitochondrial DNA in Fresh versus frozen embryo culture media of polycystic ovarian syndrome patients undergoing invitro fertilization: a possible predictive marker of a successful pregnancy. Pharmgenomics Pers. Med. 2021; 14: 27-38. https://dx.doi.org/10.2147/PGPM.S284064.
2. *Lledo B., Ortiz J.A., Morales R., García-Hernández E., Ten J., Bernabeu A.* et al. Comprehensive mitochondrial DNA analysis and IVF outcome. Hum. Reprod. Open. 2018; 2018(4): hoy023. https://dx.doi.org/10.1093/hropen/hoy023.
3. *Fragouli E., Spath K., Alfarawati S., Kaper F., Craig A., Michel C.E.* et al. Altered levels of mitochondrial DNA are associated with female age, aneuploidy, and provide an independent measure of embryonic implantation potential. PLoS Genet. 2015; 11(6): e1005241. https://dx.doi.org/10.1371/journal.pgen.1005241.
4. *Shi W.H., Ye M.J., Qin N.X., Zhou Z.Y., Zhou X.Y., Xu N.X.* et al. Associations of sperm mtDNA copy number, DNA fragmentation index, and reactive oxygen species with clinical outcomes in ART treatments. Front. Endocrinol. (Lausanne). 2022; 13: 849534. https://dx.doi.org/10.3389/fendo.2022.849534.
5. *Kumar N.* Sperm mitochondria, the driving force behind human spermatozoa activities: its functions and dysfunctions - a narrative review. Curr. Mol. Med. 2023; 23(4): 332-40. https://dx.doi.org/10.2174/1566524022666220408104047.
6. *Amor H., Hammadeh M.E.* A systematic review of the impact of mitochondrial variations on male infertility. Genes (Basel). 2022; 13(7): 1182. https://dx.doi.org/10.3390/genes13071182.
7. *Durairajanayagam D., Singh D., Agarwal A., Henkel R.* Causes and consequences of sperm mitochondrial dysfunction. Andrologia. 2021; 53(1): e13666. https://dx.doi.org/10.1111/and.13666.
8. *Wu H., Whitcomb B.W., Huffman A., Brandon N., Labrie S., Tougias E.* et al. Associations of sperm mitochondrial DNA copy number and deletion rate with fertilization and embryo development in a clinical setting. Hum. Reprod. 2019; 34(1): 163-70. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/dey330.
9. *Rosati A.J., Whitcomb B.W., Brandon N., Buck Louis G.M., Mumford S.L., Schisterman E.F.* et al. Sperm mitochondrial DNA biomarkers and couple fecundity. Hum. Reprod. 2020; 35(11): 2619-25. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/deaa191.
10. *Tiegs A.W., Tao X., Landis J., Zhan Y., Franasiak J.M., Seli E.* et al. Sperm mitochondrial DNA copy number is not a predictor of intracytoplasmic sperm injection (ICSI) cycle outcomes. Reprod. Sci. 2020; 27(6): 1350-6. https://dx.doi.org/10.1007/s43032-020-00163-0.
11. *Сыркашева А.Г., Красный А.М., Майорова Т.Д., Макарова Н.П., Долгушина Н.В.* Изучение числа копий митохондриальной ДНК в ооцитах человека с различными морфологическими аномалиями. Молекулярная медицина. 2016; 5: 37-41. [Syrkasheva A.G., Krasny A.M., Mayorova T.D., Makarova N.P., Dolgushina N.V. Quantification of the number of mitochondrial DNA copies in human oocytes wih different morfological abnormalities. Molecular Medicine. 2016; (5): 37-41. (in Russian)].
12. *Ogino M., Tsubamoto H., Sakata K., Oohama N., Hayakawa H., Kojima T.* et al. Mitochondrial DNA copy number in cumulus cells is a strong predictor of obtaining good-quality embryos after IVF. J. Assist. Reprod. Genet. 2016; 33(3): 367-71. https://dx.doi.org/10.1007/s10815-015-0621-0.
13. *Lan Y., Zhang S., Gong F., Lu C., Lin G., Hu L.* The mitochondrial DNA copy number of cumulus granulosa cells may be related to the maturity of oocyte cytoplasm. Hum. Reprod. 2020; 35(5): 1120-9. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/deaa085.
14. *Anderson S.H., Glassner M.J., Melnikov A., Friedman G., Orynbayeva Z.* Respirometric reserve capacity of cumulus cell mitochondria correlates with oocyte maturity. J. Assist. Reprod. Genet. 2018; 35(10): 1821-30. https://dx.doi.org/10.1007/s10815-018-1271-9.
15. *Королькова А.И., Мишиева Н.Г., Мартазанова Б.А., Бурменская О.В., Веюкова М.А., Екимов А.Н., Трофимов Д.Ю., Абубакиров А.Н.* Значимость копийности митохондриальной ДНК в клетках кумулюса пациенток позднего репродуктивного возраста. Акушерство и гинекология. 2019; 10: 108-14. [Korolkova A.I., Mishieva N.G., Martazanova B.A., Burmenskaya O.V., Veyukova M.A., Ekimov A.N., Trofimov D.Yu., Abubakirov A.N. Implications of mitochondrial DNA copy number in cumulus cells in late reproductive-age women. Obstetrics and Gynecology. 2019; (10): 108-14. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.10.108-114.
16. *Desquiret-Dumas V., Clément A., Seegers V., Boucret L., Ferré-L'Hotellier V., Bouet P.E.* et al. The mitochondrial DNA content of cumulus granulosa cells is linked to embryo quality. Hum. Reprod. 2017; 32(3): 607-14. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/dew341.
17. *Fragouli E., McCaffrey C., Ravichandran K., Spath K., Grifo J.A., Munné S.* et al. Clinical implications of mitochondrial DNA quantification on pregnancy outcomes: a blinded prospective non-selection study. Hum. Reprod. 2017; 32(11): 2340-7. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/dex292.
18. *Diez-Juan A., Rubio C., Marin C., Martinez S., Al-Asmar N., Riboldi M.* et al. Mitochondrial DNA content as a viability score in human euploid embryos: less is better. Fertil. Steril. 2015; 104(3): 534-41.e1. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.05.022.
19. *Королькова А.И., Мишиева Н.Г., Мартазанова Б.А., Бурменская О.В., Екимов А.Н., Трофимов Д.Ю., Веюкова М.А., Кириллова А.О., Абубакиров А.Н.* Повышение эффективности программ ЭКО на основании определения копийности митохондриальной ДНК в трофэктодерме эмбрионов. Акушерство и гинекология. 2019; 3: 98-104. [Korolkova A.I., Mishieva N.G., Martazanova B.A., Bourmenskaya O.V., Ekimov A.N., Trofimov D.Yu., Veyukova M.A., Kirillova A.O., Abubakirov A.N. Increasing the effectiveness of IVF programs by determining mitochondrial DNA copy number in embryonic trophectoderm. Obstetrics and Gynecology. 2019; (3): 98-104. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.3.98-104.
20. *Treff N.R., Zhan Y., Tao X., Olcha M., Han M., Rajchel J.* et al. Levels of trophectoderm mitochondrial DNA do not predict the reproductive potential of sibling embryos. Hum. Reprod. 2017; 32(4): 954-62. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/dex034.
21. *Victor A.R., Brake A.J., Tyndall J.C., Griffin D.K., Zouves C.G., Barnes F.L.* et al. Accurate quantitation of mitochondrial DNA reveals uniform levels in human blastocysts irrespective of ploidy, age, or implantation potential. Fertil. Steril. 2017; 107(1): 34-42.e3. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.09.028.
22. *Klimczak A.M., Pacheco L.E., Lewis K.E., Massahi N., Richards J.P., Kearns W.G.* et al. Embryonal mitochondrial DNA: relationship to embryo quality and transfer outcomes. J. Assist. Reprod. Genet. 2018; 35(5): 871-7. https://dx.doi.org/10.1007/s10815-018-1147-z.
23. *Непша О.С., Кулакова Е.В., Екимов А.Н., Драпкина Ю.С., Макарова Н.П., Краевая Е.Е., Калинина Е.А.* Использование митохондриальной ДНК эмбрионов в качестве предиктора эффективности программ вспомогательных репродуктивных технологий. Акушерство и гинекология. 2021; 11: 125-34. [Nepsha O.S., Kulakova E.V., Ekimov A.N., Drapkina Yu.S., Makarova N.P., Kraevaya E., Kalinina E.A. EValue of embryonic mitochondrial DNA in predicting the effectiveness of assisted reproductive technologies. Obstetrics and Gynecology. 2021; (11): 125-34. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.11.125-134.
24. *Hammond E., Shelling A., Cree L.* Nuclear and mitochondrial DNA in blastocoele fluid and embryo culture medium: evidence and potential clinical use. Hum. Reprod. 2016; 31(8): 1653-61. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/dew132.
25. *Zhang X., Sun Y., Dong X., Zhou J., Sun F., Han T.* et al. Mitochondrial DNA and genomic DNA ratio in embryo culture medium is not a reliable predictor for in vitro fertilization outcome. Sci. Rep. 2019; 9: 5378. https://dx.doi.org/10.1038/s41598-019-41801-1.

26. *Hammond E., McGillivray B., Wicker S., Peek J.C., Shelling A.N., Stone P.* et al. Characterizing nuclear and mitochondrial DNA in spent embryo culture media: genetic contamination identified. Fertil. Steril. 2017; 107(1): 220-8.e5. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.10.015.

27. *Kobayashi M., Kobayashi J., Shirasuna K., Iwata H.* Abundance of cell-free mitochondrial DNA in spent culture medium associated with morphokinetics and blastocyst collapse of expanded blastocysts. Reprod. Med. Biol. 2020; 19(4): 404-14. https://dx.doi.org/10.1002/rmb2.12344.

28. *Stigliani S., Anserini P., Venturini P., Scaruffi P.* Mitochondrial DNA content in embryo culture medium is significantly associated with human embryo fragmentation. Hum. Reprod. 2013; 28(10): 2652-60. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/det314.

29. *Stigliani S., Persico L., Lagazio C., Anserini P., Venturini P., Scaruffi P.* Mitochondrial DNA in Day 3 embryo culture medium is a novel, non-invasive biomarker of blastocyst potential and implantation outcome. Mol. Hum. Reprod. 2014; 20(12): 1238-46. https://dx.doi.org/10.1093/molehr/gau086.

30. *Stigliani S., Orlando G., Massarotti C., Casciano I., Bovis F., Anserini P.* et al. Non-invasive mitochondrial DNA quantification on Day 3 predicts blastocyst development: a prospective, blinded, multi-centric study. Mol. Hum. Reprod. 2019; 25(9): 527-37. https://dx.doi.org/10.1093/molehr/gaz032.

31. *Макарова Н.П., Лисицына О.И., Нетша О.С., Красный А.М., Садекова А.А., Незлина А.Л., Долгушина Н.В., Зингеренко Б.В., Калинина Е.А.* Особенности профиля экспрессии митохондриальной ДНК в среде культивирования эмбрионов в программах вспомогательных репродуктивных технологий. Акушерство и гинекология. 2022; 3: 89-96. [Makarova N.P., Lisitsyna O.I., Nepsha O.S., Krasnyi A.M., Sadekova A.A., Nezlina A.L., Dolgushina N.V., Zingerenko B.V., Kalinina E.A. Mitochondrial DNA expression profile in embryo culture medium in assisted reproductive technology. Obstetrics and Gynecology. 2022; (3): 89-96. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.3.89-96.

32. *Hashimoto S., Morimoto N., Yamanaka M., Matsumoto H., Yamochi T., Goto H.* et al. Quantitative and qualitative changes of mitochondria in human preimplantation embryos. J. Assist. Reprod. Genet. 2017; 34(5): 573-80. https://dx.doi.org/10.1007/s10815-017-0886-6.

33. *Lee Y.X., Chen C.H., Lin S.Y., Lin Y.H., Tzeng C.R.* Adjusted mitochondrial DNA quantification in human embryos may not be applicable as a biomarker of implantation potential. J. Assist. Reprod. Genet. 2019; 36(9): 1855-65. https://dx.doi.org/10.1007/s10815-019-01542-6.

34. *Sfakianoudis K., Maziotis E., Karantzali E., Kokkini G., Grigoriadis S., Pantou A.* et al. Molecular drivers of developmental arrest in the human preimplantation embryo: a systematic review and critical analysis leading to mapping future research. Int. J. Mol. Sci. 2021; 22(15): 8353. https://dx.doi.org/10.3390/ijms22158353.

Поступила 07.04.2023
Принята в печать 03.07.2023
Received 07.04.2023
Accepted 03.07.2023

Сведения об авторах:

Лисицына Ольга Игоревна, аспирант, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, o_yazykova@inbox.ru, https://orcid.org/0000-0002-7775-3508, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Долгушина Наталия Витальевна, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, n_dolgushina@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0003-1116-138X, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Макарова Наталья Петровна, д.б.н., в.н.с. отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, np_makarova@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0003-1396-7272, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Бурменская Ольга Владимировна, д.б.н., заведующая лабораторией онкологической генетики, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, o_bourmenskaya@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0003-2842-3980, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Authors' information:

Olga I. Lisitsyna, postgraduate student, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, o_yazykova@inbox.ru, https://orcid.org/0000-0002-7775-3508, 4 Oparina str., Moscow, 117997, Russia.

Nataliya V. Dolgushina, Dr. Med. Sci., Professor, Deputy Director, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, n_dolgushina@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0003-1116-138X, 4 Oparina str., Moscow, 117997, Russia.

Nataliya P. Makarova, Dr. Bio. Sci., Leading Researcher of IVF Department, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, np_makarova@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0003-1396-7272, 4 Oparina str., Moscow, 117997, Russia.

Olga V. Burmenskaya, Dr. Bio. Sci., Head of the Laboratory of Oncological Genetics, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, o_bourmenskaya@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0003-2842-3980, 4 Oparina str., Moscow, 117997, Russia.

МАКЭГ 2023

III МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС

Междисциплинарные аспекты клинической и эстетической гинекологии

Конгресс «выходного дня»

ONLINE OFFLINE

- Более 20 часов вещания о вопросах диагностики и лечения заболеваний шейки матки, эстетической гинекологии, вульвологии, патоморфологии, сексологии, эндокринологии и других смежных областей медицины
- Очное присутствие российских и зарубежных лидеров мнений
- Более 7 практических авторских мастер-классов от ведущих российских и зарубежных специалистов индустрии в области онкогинекологии, эстетической гинекологии, anti-age терапии
- Живые дискуссии
- Выставка медицинского оборудования

RADISSON BLU OLYMPIYSKIY MOSCOW

30.09 – 01.10

+ 7 995 222 07 79

info@gin-kongress.ru

www.medalliance-expert.ru

www.medalliance-group.ru

gin-kongress.ru

Спонсоры:

KAPS, МедАльянсГрупп. Доверие. Надежность. Инновации., ZEISS

При поддержке:

ЖЕН PRO СВЕТ

РЕКЛАМА

©Коллектив авторов, 2023

О.М. АЛАЛИ, М.И. ЧУРНОСОВ

ПОЛНОГЕНОМНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ МИОМЫ МАТКИ

ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, Россия

Цель: *Проведение анализа опубликованных полногеномных исследований миомы матки (ММ) с целью выявления значимых полногеномных анализов ассоциаций (ПГАА) полиморфных локусов, связанных с ММ.*

Материалы и методы: *Поиск публикаций осуществлялся в электронных базах данных PubMed, PubMed Central, eLibrary и в каталоге GWAS (ПГАА) за период с 2011 г. по настоящее время. Для поиска использовались следующие ключевые слова: «uterine leiomyomas», «fibroids», «GWAS studies», «candidate genes».*

Результаты: *В обзоре описаны результаты восьми полногеномных исследований ММ, в которых было выявлено 34 ПГАА-значимых полиморфных локуса, связанных с происхождением и прогрессированием этого заболевания. Однако результаты немногочисленных репликативных исследований ПГАА оказались неоднозначными. В опубликованных исследованиях ПГАА ММ и некоторых распространенных однонуклеотидных полиморфизмов (SNP), связанных с риском развития ММ, удалось реплицировать некоторые гены и их близлежащие участки. Однако следует отметить, что 15 из 34 известных на сегодняшний день ПГАА-значимых генов показали ассоциацию с заболеванием только в одном ПГАА, и требуются дальнейшие репликативные исследования для подтверждения их роли в возникновении болезни. Секвенирование экзонов позволило выявить участие ряда генов, таких как MED12 и других, в формировании ММ, что значительно расширяет наше представление о генетических факторах, влияющих на это заболевание.*

Заключение: *В обзоре были рассмотрены основные полногеномные исследования ММ, выявлены ПГАА-значимые полиморфизмы, ассоциированные с ММ. Полученные данные о ПГАА-значимых локусах могут быть использованы как для отбора полиморфизмов в репликативных исследованиях ММ в различных популяциях, так и для расширения наших представлений о молекулярно-генетических механизмах развития этого заболевания. Секвенирование экзонов существенно способствует более глубокому пониманию генетических факторов, определяющих развитие ММ.*

Ключевые слова: *миома матки, полиморфизмы, полногеномный анализ ассоциаций (ПГАА), ассоциация, секвенирование экзонов, гены-кандидаты, репликативные исследования.*

Вклад авторов: Алали О.М., Чурносов М.И. – концепция и дизайн исследования; Алали О.М. – сбор и обработка материала, написание текста; Чурносов М.И. – редактирование.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование: Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Алали О.М., Чурносов М.И. Полногеномные исследования миомы матки. Акушерство и гинекология. 2023; 7: 28-38
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.156

©A group of authors, 2023

O.M. ALALI, M.I. CHURNOSOV

GENOME-WIDE STUDIES OF UTERINE LEIOMYOMAS

Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia

Objective: *This review aimed to investigate published genome-wide studies of uterine leiomyomas (ULs) and identify significant polymorphism loci linked to this condition using genome-wide association studies (GWAS).*

Materials and methods: *Relevant publications were searched in electronic databases such as PubMed, PubMed Central, and E-library, as well as in the GWAS catalog from 2011 to the present, using keywords such as uterine leiomyomas, fibroids, GWAS studies, and candidate genes.*

Results: *The results revealed eight genome-wide analyses of ULs, which identified 34 GWAS-significant polymorphic loci associated with disease generation and progression. However, findings from GWAS replication studies are limited and ambiguous. Among the known GWAS-significant genes, it is important to note that 15 out of the 34 genes were associated with the disease in only one GWAS, emphasizing the need for further (replicative) studies to explore the role of these genes in the development of the disease. Additionally, exon sequencing has provided valuable insights into the involvement of certain genes, such as MED12, in the formation of uterine fibroids, thereby expanding our understanding of the genetic determinants of the disease.*

Conclusion: *This review highlights the major genome-wide studies of ULs, identifies GWAS-significant polymorphisms associated with the disease, and emphasizes the potential utilization of these data in future*

replicative research and the enhancement of our knowledge about the molecular genetic mechanisms underlying the development of uterine fibroids.

Keywords: *uterine leiomyomas, polymorphisms, genome-wide association studies (GWAS), association, exon sequencing, candidate genes, replication study.*

Authors' contributions: Alali O.M., Churnosov M.I. – conception and design of the study; Alali O.M. – data collection and analysis, manuscript drafting; Churnosov M.I. – manuscript editing.
Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.
Funding: There was no funding for this study.

For citation: Alali O.M., Churnosov M.I. Genome-wide studies of uterine leiomyomas. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (7): 28-38 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.156

Миома матки (ММ, также известная как лейомиома) является наиболее распространенной доброкачественной опухолью женской репродуктивной системы [1, 2]. ММ представляет собой доброкачественную моноклональную опухоль, происходящую из гладкомышечных клеток шейки или тела матки [3, 4]. К моменту наступления менопаузы более 70% женщин имеют ММ. Она диагностируется у 20–40% женщин репродуктивного возраста [4] с частотой в течение жизни от 30 до 70% [5]. После менопаузы ММ часто регрессируют. Аналогичные показатели распространенности ММ характерны и для женщин в Российской Федерации [6]. В то время как у многих женщин ММ протекает бессимптомно, около четверти из них имеют ее клинические проявления [7] и потенциальное нарушение репродуктивной функции, а также другие признаки общего влияния ММ на качество жизни, связанное со здоровьем. При наступлении беременности у пациенток с ММ ее течение в 10–40% сопровождается осложнениями, а выкидыши у женщин с симптомной ММ встречаются в два раза чаще [8].

ММ является основной причиной гинекологической заболеваемости, одной из наиболее распространенных причин гинекологических госпитализаций и наиболее частой причиной гистерэктомии в США [9]. В Российской Федерации ММ является причиной гистерэктомии в 50–70% случаев [10]. Прогнозируется, что годовая стоимость лечения этого состояния в США превысит 34 млрд долларов, что выше, чем стоимость лечения рака груди и толстой кишки, вместе взятых [11]. Кроме того, бесплодие и проблемы с беременностью, связанные с ММ, могут увеличить общие затраты и заболеваемость [9]. ММ может влиять на повседневную деятельность, межличностные отношения и производительность труда [12]. Симптомные миомы негативно влияют на качество жизни женщин, которое ухудшается по мере увеличения количества и выраженности симптомов.

ММ представляет собой сложное заболевание, вызванное сочетанием нескольких демографических, диетических и гормональных факторов риска [9, 13–15], а также биологических, эпигенетических и генетических причин [16, 17]; генетический компонент составляет от 40 до 50% [18]. В последние годы многие ученые исследуют генетические основы образования, развития и прогрессирования ММ.

В настоящее время нигде в мире не используются данные о влиянии генотипов однонуклеотидного полиморфизма на риск развития или рецидива миомы, хотя прогнозирование такого риска может помочь в принятии клинических решений. Низкие отношения шансов для всех известных полиморфных локусов косвенно свидетельствуют о том, что генетический риск развития миомы обычно определяется совокупностью нескольких факторов [15]. Учитывая это, разумным подходом к разработке диагностических систем является использование многофакторных методов оценки генетического риска с использованием генотипирования одновременно по нескольким локусам. Однако единственной известной работой, использующей этот принцип, остается опубликованное в 2012 г. исследование Bongadgi N.S. et al. [19]. Описаны генетические детерминанты, каждая из которых сама по себе несет высокий риск заболевания [20, 21], но такие маркеры крайне редко встречаются в популяции и, как следствие, вносят незначительный вклад в общую заболеваемость. Кроме того, известные детерминанты этого типа ограничены отдельными этно-территориальными группами, что не позволяет использовать их в других популяциях.

Полногеномный анализ ассоциаций (ПГАА, Genome-Wide Association Studies – GWAS) используется для изучения роли генетических маркеров в возникновении и прогрессировании различных многофакторных заболеваний, в том числе ММ [22]. В настоящее время генетические основы ММ активно изучаются различными научными коллективами с применением ПГАА. В то же время опубликованные данные иногда противоречат друг другу и имеют низкую воспроизводимость в различных группах населения.

Следует отметить, что население России характеризуется значительным этно-территориальным разнообразием, что определяет выраженные различия в генетической структуре разных народов России, и это может оказать существенное влияние на результаты исследований генов-кандидатов, ассоциированных с ММ. Этот фактор необходимо учитывать при планировании и проведении генетико-эпидемиологических исследований ММ в российских популяциях.

Целью данного обзора было проведение анализа опубликованных полногеномных исследований ММ с целью выявления ПГАА-значимых полиморфных локусов, ассоциированных с ММ.

Материалы и методы

Поиск публикаций осуществлялся в электронных базах данных PubMed, PubMed Central, eLibrary и в

каталоге GWAS (ПГАА) за период с 2011 г. по настоящее время. Для поиска использовались следующие ключевые слова: «uterine leiomyomas», «fibroids», «GWAS studies», «candidate genes».

Результаты и обсуждение

На момент написания (июль 2022 г.) каталог полногеномных исследований Национального института изучения генома человека (https://www.ebi.ac.uk/gwas/) включает результаты восьми исследований, в которых изучалась предрасположенность к ММ.

Первое ПГАА-исследование ММ провели Cha P.C. et al. на выборке японских женщин в 2011 г. Всего было протестировано 457 044 однонуклеотидных полиморфизма (SNP) на их связь с ММ в 1612 клинически подтвержденных случаях, в которых были выявлены тяжелые симптомы ММ, включая дисменорею или гиперменорею, или в анамнезе имелись гистерэктомия, миомэктомия или эмболизация маточных артерий из японского проекта BioBank и 1428 контролей без ММ в анамнезе. Затем эта связь была воспроизведена в независимой японской когорте из 3466 случаев и 3245 контролей без ММ в анамнезе. Было показано, что три локуса на хромосомах 10q24.33, 22q13.1 и 11p15.5 имеют значимые полногеномные корреляции с ММ. SNP, демонстрирующие наиболее значимую ассоциацию в комбинированном анализе в каждом из этих локусов, – rs7913069 (p=8,65×10^{-14}, отношение шансов (ОШ)=1,47), rs12484776 (p=2,79×10^{-12}, ОШ=1,23) и rs2280543 (p=3,82×10^{-12}, ОШ=1,39) соответственно (табл. 1) [23].

Hellwege J.N. et al. опубликовали первое многоэтапное полногеномное исследование ассоциаций риска ММ у афроамериканок в 2017 г., в котором было изучено 675 206 SNP. Ассоциации с риском миомы были смоделированы с использованием логистической регрессии с поправкой на основные компоненты, а результаты были подвергнуты метаанализу. В нем была выявлена значимая ассоциация между 3399 случаями и 4764 контролями (были подтверждены с помощью визуализации органов малого таза, генотипированы и причислены к 1000 геномам) при rs739187 (частота аллеля риска=0,27) в *CYTH4* (ОШ (95% доверительный интервал)=1,23 (1,16–1,30), p=7,82×10^{-9}). Этот первый многоэтапный ПГАА миомы среди афроамериканок обнаружил новые локусы риска миомы в пределах *CYTH4* с вероятным биологическим значением для миомы [24].

Rafnar T. et al. в 2018 г. опубликовали первый ПГАА ММ в европейских популяциях, в котором было изучено 150 656 SNP. Полученные данные указывают на генетическую связь между миомой и злокачественными новообразованиями, а также на важность эстрогенов в развитии опухоли. Авторы провели метаанализ двух полногеномных исследований ассоциаций миомы у европейских женщин (16 595 гистологически подтвержденных случаев миомы и 52 330 контрольных). Согласно результатам метаанализа, в рост миом вовлечены как минимум два генетических пути, один из которых связан с онкогенезом (rs78378222 в *TP53*, rs10069690 в *TERT*, rs1800057 и rs1801516 в *ATM*, rs7907606 в *OBFC1*). В другом пути наиболее значимая ассоциация с миомой связана с низкочастотным вариантом 3'UTR в *TP53*, rs78378222 (p=4,03×10^{-37}, регрессионный метаанализ, ОШ=1,74) [25].

Välimäki N. et al. провели полногеномное исследование ассоциаций у 15 453 больных с ММ, которые были идентифицированы на основании как самооценки фенотипа ММ, так и кодов Международной классификации болезней, и 392 628 контрольных пациентов в 2018 г. (изучено 805 426 SNP). Полногеномная статистика выявила rs117245733 в 13q14.11 как единственный SNP с предполагаемой (p<1010^{-5}) ассоциацией как в когорте UKBB (ОШ=1,26; p=4,2×10^{-9}), так и в когорте Хельсинки (ОШ=1,82; p=8,1×10^{-6}). Гены, участвующие в стабильности генома, представлены *TERT, TERC, OBFC1, TP53* и *ATM*. Гены, участвующие в развитии мочеполовой системы, – *WNT4, WT1, SALL1, MED12, ESR1, GREB1, FOXO1, DMRT1* и маркерный антиген стволовых клеток матки CD44 образуют другую сильную подгруппу. Комбинированный риск по 22 локусам был связан с опухолями, положительными по мутации *MED12* [26].

Edwards T.L. et al. в 2019 г. провели двухэтапный метаанализ генетических вариантов у женщин европейского и африканского происхождения на семи сайтах сети электронных медицинских карт и геномики (eMERGE) (3704 случая, подтвержденных методами визуализации, и 5591 контролей, подтверж-

Таблица 1. Результаты полногеномных исследований ММ

Авторы	Публикация	Исследуемые выборки		Популяция	Количество ПГАА-значимых SNP
		Случаи, *n*	Контроль, *n*		
Cha P.C. et al. (2011)	[23]	5073	4673	Японцы	3
Hellwege J.N. et al. (2017)	[24]	3399	4764	Афроамериканцы	1
Rafnar T. et al. (2018)	[25]	16 595	52 330	Европейцы	21
Välimäki N. et al. (2018)	[26]	15 453	392 628	Биобанк Великобритании	22
Edwards T.L. et al. (2019)	[27]	21 804	205 525	Европейцы и африканцы	11
Gallagher C.S. et al. (2019)	[28]	35 474	267 505	Европейцы	29
Masuda T. et al. (2020)	[29]	5236	39 556	Японцы	4
Sakai K. et al. (2020)	[30]	13 746	70 316	Японцы	9

денных методами визуализации), а также и женщин европейского и африканского происхождения из британского биобанка (UKBB, 5 772 случая и 61 457 контролей). Всего в метаанализ исследований ПГАА было включено 827 762 SNP. Окончательный анализ с 21 804 случаями и 205 525 контролями выявил 326 значимых для всего генома вариантов в 11 локусах, включая три новых локуса на хромосоме 1q24 (sentinel-SNP rs14361789; $p=4,7\times10^{-8}$), хромосоме 16q12.1 (sentinel-SNP rs4785384; $p=1,5\times10^{-9}$) и хромосоме 20q13.1 (sentinel-SNP rs6094982; $p=2,6\times10^{-8}$). Статистически значимые результаты дополнительно подтверждают ранее идентифицированные локусы, такие как SNP рядом с *WT1, TNRC6B, SYNE1, BET1L* и *CDC42/WNT4*. В нем сообщается о специфических по происхождению находках для сигнального SNP rs10917151 в локусе *CDC42/WNT4* ($p=1,76\times10^{-24}$) [27].

Gallagher C.S. et al. в 2019 г. провели метаанализ ПГАА 35 474 случаев (подтвержденных либо на основе самоотчетов, либо клинически задокументированных случаев ММ) и 267 505 контрольных женщин европейского происхождения. В этом ПГАА было изучено 302 979 SNP; идентифицировано 8 новых значимых для всего генома ($p<5\times10^{-8}$) локусов, ассоциированных с ММ (2p23.2, 4q22.3, 6p21.31, 7q31.2, 10p11.22, 11p14.1, 12q15 и 12q24.31), которые включают следующего кандидата интересующих генов: *HMGA1, BABAM2* и *WNT2*. Помимо проверки 21 локуса, о котором сообщалось ранее, для 10 из них были обнаружены независимые сигналы. Фенотипическая стратификация ММ по тяжелым менструальным кровотечениям в 3409 случаях и 199 171 контрольной женщине показала полногеномные значимые отношения в трех из 29 локусов ММ: 5p15.33 *(TERT)*, 5q35.2 *(FGFR4)* и 11q22.3 *(ATM)*. Четыре локуса, обнаруженные в метаанализе, также связаны с риском эндометриоза; эпидемиологический метаанализ 402 868 женщин показывает, что у женщин с эндометриозом в анамнезе как минимум в два раза выше вероятность диагноза ММ [28].

Masuda T. et al. в 2020 г. использовали данные проекта Biobank Japan Project для проведения полногеномных ассоциативных исследований пяти гинекологических заболеваний (клинически диагностированных 5236 случаев ММ, 645 эндометриоза, 647 рака яичников, 909 рака эндометрия матки и 538 рака шейки матки, и 39 556 общих женских заболеваний); контроль включал 175 574 SNP. Анализы, проведенные в рамках логистической модели, линейной смешанной модели и модели, включающей корреляции, выявили четыре локуса для ММ (rs7412010, chr:g.22436446 G>C на 1p36, *CDC42/WNT4*, $p=1,2\times10^{-12}$; rs12415148, chr10:g.105680586 T>C на 10q24, *STN1 (OBFC1)*, $p=3,5\times10^{-10}$; rs12225799, chr11:g.241124 C>G на 11p15, *BET1L/RIC8A*, $p=1,1\times10^{-21}$; rs17332320, chr22:g.40711620 G>T на 22q31, *TNRC6B*, $p=1,6\times10^{-12}$) [29].

Sakai K. et al. провела двухэтапное ПГАА в 2020 г. с 13 746 случаями ММ, диагностированными с помощью ультразвукового исследования и/или магнитно-резонансной томографии, и 70 316 контрольных пациентов без ММ и злокачественных новообразований в анамнезе из японской популяции с последующим повторным исследованием с 3483 случаями и 4795 контролями. В данном ПГАА изучено 951 117 SNP, обнаружено 9 значимых локусов, в том числе новый на 12q23.2 (rs17033114, $p=6,12\times10^{-25}$ с ОШ=1,177 (1,141–1,213), *LINC00485*). Анализ подгрупп показал, что 5 локусов (3q26.2, 5p15.33, 10q24.33, 11p15.5, 13q14.11) были статистически значимыми среди множественных миом и 2 локуса (3q26.2, 10q24.33) были значимы среди подслизистых миом. Плейотропный анализ показал, что все 9 локусов были связаны по крайней мере с одним пролиферативным заболеванием, что указывает на то, что эти гены играют роль в одном и том же неопластическом пути. Кроме того, аллель T риска rs2251795 (3q26.2) был связан с большей длиной теломер как в нормальных, так и в опухолевых тканях [30]. Кроме того, имеются противоречивые данные о том, что как в кариотипически нормальных, так и в аномальных образцах миом теломерные повторы в среднем на ~40% короче, чем в соответствующем миометрии [31]. Полученные данные проливают свет на важную роль генетических причин в этиологии миомы.

За период с 2011 г. по настоящее время (2022 г.) выполнено 8 полногеномных исследований ММ (табл. 1), в результате которых выявлено 34 гена и 79 ПГАА-значимых однонуклеотидных полиморфизмов (SNP), ассоциированных с развитием ММ [23–30]. В таблице 2 представлены данные о вовлеченных в ММ генах, показана ассоциация с заболеванием в двух и более ПГАА (выявлено 19 генов и 62 ПГАА-значимых полиморфизма локусов, ассоциированных с риском развития ММ).

Полногеномные исследования ММ проводились среди жителей Японии (2 ПГАА), Европы (3 ПГАА) и др. В опубликованных полногеномных исследованиях ММ и некоторых распространенных однонуклеотидных полиморфизмов (SNP), связанных с риском миомы, некоторые гены и их близлежащие сайты были реплицированы: в 7 исследованиях расположены в 10q24.3 (*SLK/OBFC1*) [23, 25–30], 11p15.5 *(BET1L/RIC8A/SIRT3/PSMD13)* [23, 25–30], 22q13.1 *(TNRC6B)* [23, 25–30], в 6 исследованиях: 1p36.12*(CDC42/WNT4)* [25–30], в 4 исследованиях: 2p25.1 *(GREB1)* [25, 26, 28, 30], 5p15.33 *(TERT)* [25, 26, 28, 30], 6q25.2 *(SYNE1/ESR1)* [25–28], 9p24.3 *(KANK1/DMRT1)* [25–28], 11p13 *(WT1/CD44/PDHX)* [25–28], 13q14.11 *(LINC0/FOXO1 / FLJ42392)* [25, 26, 28, 30], 17p13.1 (*SHBG/TP53*) [25–28], в 3 исследованиях: 3q26.2 *(ACTRT3/TERC/MYNN/LRRC34)* [26, 28, 30], 4q12 *(SCFD2/LNX1)* [25, 26, 28], 4q13.3 *(SMMT1B1)* [25, 26, 28], 11q22.3 *(ATM/C11orf65)* [25, 26, 28], в 2 исследованиях: 5q35.2 *(FGFR4)* [26,28], 12q13.11 *(SLC38A2)* [26, 28], 20p12.3 *(MCM8/TRMT6)* [25,28], Xq13.1 *(MED12/TEX11/SLC7A3)* [26, 28].

Следует отметить, что 15 из 34 известных на сегодняшний день ПГАА-значимых генов показали ассоциацию с заболеванием только в одном полногеномном исследовании, что, безусловно, недостаточно и диктует необходимость дальнейших репликативных исследований для установления роли этих генов в возникновении ММ. Кроме того, ММ содержит генетические изменения некоторых генов-драйверов, включая мутации *MED12*, биаллельную инактивацию

Таблица 2. Ведущие однонуклеотидные полиморфизмы в независимых локусах, ассоциированные с ММ по данным полногеномных исследований

SNPs (эффекторный аллель)	Локализация SNP (hg38)	Гены	Хромосомы	ОШ (эффекторный аллель) (95% ДИ), p	Источники
rs10917151	22096228	*CDC42/WNT4*	1p36.12	ОШ=1,12 (A), $p=5,1\times10^{-14}$	Rafnar T. et al. (2018) [25]
				ОШ=1,16 (A), $p=1,8\times10^{-24}$	Edwards T.L. et al. (2019) [27]
rs7412010	22109953			ОШ=1,13 (C), $p=2,4\times10^{-29}$	Gallagher C.S. et al. (2019) [28]
				ОШ=1,15 (C), $p=1,2\times10^{-12}$	Masuda T. et al. (2020) [29]
rs2235529	22123994			ОШ=1,14 (T), $p=1,1\times10^{-17}$	Välimäki N. et al. (2018) [26]
rs3820282	22141722			ОШ=0,86 (C), $p=3,5\times10^{-35}$	Sakai K. et al. (2020) [30]
rs148143917	11524625	*GREB1*	2p25.1 3q26.2	ОШ=0,74 (C), $p=8,1\times10^{-10}$	Rafnar T. et al. (2018) [25]
rs12479436	11526213			ОШ=1,12 (G), $p=9,5\times10^{-19}$	Sakai K. et al. (2020) [30]
rs35417544	11540277			ОШ=1,09 (T), $p=2,3\times10^{-19}$	Gallagher C.S. et al. (2019) [28]
rs10929757	11562535			ОШ=0,92 (A), $p=8,1\times10^{-12}$	Rafnar T. et al. (2018) [25]
				ОШ=1,08 (C), $p=1,2\times10^{-09}$	Välimäki N. et al. (2018) [26]
rs35446936	169768720	*ACTRT3/TERC/ MYNN/ LRRC34*		ОШ=1,06 (A), $p=1,0\times10^{-08}$	Gallagher C.S. et al. (2019) [28]
rs2251795	169773941			ОШ=0,90 (A), p=1,2×10-14	Sakai K. et al. (2020) [30]
rs10936600	169796797			ОШ=0,91 (T), $p=6,4\times10^{-12}$	Välimäki N. et al. (2018) [26]
rs765333492	53021103	*SCFD2/LNX1*	4q12	ОШ=2,76 (C), $p=2,3\times10^{-13}$	Rafnar T. et al. (2018) [25]
rs62323680	53680025			ОШ=1,16 (A), $p=8,3\times10^{-13}$	Välimäki N. et al. (2018) [26]
rs62323682	53684007			ОШ=1,15 (T), $p=4,9\times10^{-18}$	Gallagher C.S. et al. (2019) [28]
rs12640488	69735020	*SMMT1B1*	4q13.3	ОШ=1,06 (A), $p=4,0\times10^{-14}$	Gallagher C.S. et al. (2019) [28]
rs2202282	69768723			ОШ=1,09 (T), $p=6,5\times10^{-13}$	Rafnar T. et al. (2018) [25]
				ОШ=1,07 (T), $p=8,7\times10^{-10}$	Välimäki N. et al. (2018) [26]
rs10069690	1279675	*TERT*	5p15.33	ОШ=1,12 (T), $p=3,6\times10^{-18}$	Rafnar T. et al. (2018) [25]
rs2242652	1279913			ОШ=0,90 (G), $p=2,4\times10^{-14}$	Sakai K. et al. (2020) [30]
rs72709458	1283640			ОШ=1,12 (T), $p=6,9\times10^{-16}$	Välimäki N. et al. (2018) [26]
				ОШ=1,10 (T), $p=4,7\times10^{-21}$	Gallagher C.S. et al. (2019) [28]
rs2456181	177023836	*FGFR4*	5q35.2	ОШ=1,07 (G), $p=6,3\times10^{-09}$	Välimäki N. et al. (2018) [26]
				ОШ=1,06 (C), $p=1,1\times10^{-11}$	Gallagher C.S. et al. (2019) [28]
rs58415480	152241136	*SYNE1/ESR1*	6q25.2	ОШ=1,18 (G), $p=9,0\times10^{-24}$	Rafnar T. et al. (2018) [25]
				ОШ=1,18 (G), $p=6,0\times10^{-29}$	Välimäki N. et al. (2018) [26]
				ОШ=0,84(C), $p=2,39\times10^{-31}$	Edwards T.L. et al. (2019) [27]
				ОШ=1,19 (C), $p=1,9\times10^{-54}$	Gallagher C.S. et al. (2019) [28]
rs73639400	683423	*KANK1/DMRT1*	9p24.3	ОШ=1,12 (C), $p=7,9\times10^{-12}$	Rafnar T. et al. (2018) [25]
rs7027685	802228			ОШ=1,11 (T), $p=3,8\times10^{-18}$	Välimäki N. et al. (2018) [26]
rs7030354	804231			ОШ=1,11 (T), $p=2,0\times10^{-17}$	Rafnar T. et al. (2018) [25]
rs10976689	804886			ОШ=1,06 (A), p=2,4× 0-13	Gallagher C.S. et al. (2019) [28]
rs1812264	805427			ОШ=0,91 (T), $p=1,3\times10^{-18}$	Edwards T.L. et al. (2019) [27]

rs1265164	103915096	*SLK/OBFC1*	10q24.33	ОШ=0,91 (G), p=1,0×10^{-08}	Välimäki N. et al. (2018) [26]
rs9419958	103916188			ОШ=1,10 (T), p=1,1×10^{-16}	Gallagher C.S. et al. (2019) [28]
rs12415148	103920828			ОШ=1,25 (C), p=3,5×10^{-10}	Masuda T. et al. (2020) [29]
rs7907606	103920874			ОШ=1,1 (G), p=3,1×10^{-09}	Rafnar T. et al. (2018) [25]
				ОШ=0,89 (T), p=2,5×10^{-16}	Edwards T.L. et al. (2019) [27]
rs7913069	103954641			ОШ=1,47 (T), p=8,6×10^{-14}	Cha P.C. et al. (2011) [23]
rs75228775	103961086			ОШ=0,76 (C), p=7,5×10^{-33}	Sakai K. et al. (2020) [30]
rs11031731	32343884	*WT1/CD44/PDHX*	11p13	ОШ=1,14 (A), p=5,4×10^{-16}	Rafnar T. et al. (2018) [25]
rs61889186	32346024			ОШ=1,12 (C), p=1,4×10^{-25}	Gallagher C.S. et al. (2019) [28]
rs10835889	32348834			ОШ=1,14 (A), p=5,5×10^{-19}	Välimäki N. et al. (2018) [26]
				ОШ=1,16 (A), p=1,2×10^{-24}	Edwards T.L. et al. (2019) [27]
rs2785202	35063288			ОШ=1,06 (C), p=6,9×10^{-14}	Gallagher C.S. et al. (2019) [28]
rs2553772	35063906			ОШ=1,07 (G), p=4,4×10^{-09}	Välimäki N. et al. (2018) [26]
rs7124615	186604	*BET1L/RIC8A/SIRT3/PSMD13*	11p15.5	ОШ=0,86 (T), p=1,3 × 10^{-20}	Edwards T.L. et al. (2019) [27]
rs2280543	203788			ОШ=1,39 (C), p=3,8×10^{-12}	Cha P.C. et al. (2011) [23]
				ОШ=1,34 (C), p=2,1×10^{-47}	Sakai K. et al. (2020) [30]
rs11246001	210899			ОШ=0,82 (T), p=5,2×10^{-12}	Rafnar T. et al. (2018) [25]
rs507139	225196			ОШ=0,83 (A), p=1,4×10^{-16}	Rafnar T. et al. (2018) [25]
				ОШ=0,84 (A), p=3,2×10^{-13}	Välimäki N. et al. (2018) [26]
rs547025	232855			ОШ=1,13 (T), p=1,5×10^{-14}	Gallagher C.S. et al. (2019) [28]
rs12225799	241124			ОШ=0,76 (G), p=1,1×10^{-21}	Masuda T. et al. (2020) [29]
rs1800057	108272729	*ATM/C11orf65*	11q22.3	ОШ=1,28 (G), p=3,1×10^{-11}	Rafnar T. et al. (2018) [25]
rs141379009	108278480			ОШ=1,32 (G), p=2,0×10^{-18}	Välimäki N. et al. (2018) [26]
rs1801516	108304735			ОШ=0,91 (A), p=7,4×10^{-08}	Rafnar T. et al. (2018) [25]
rs149934734	108444879			ОШ=1,33 (T), p=1,1×10^{-27}	Gallagher C.S. et al. (2019) [28]
rs2131371	46402739	*SLC38A2*	12q13.11	ОШ=1,08 (A), p=1,6×10^{-18}	Gallagher C.S. et al. (2019) [28]
rs12832777	46437346			ОШ=1,09 (C), p=2,3×10^{-11}	Välimäki N. et al. (2018) [26]
rs117245733	40149807	*LINC0/FOXO1/FLJ42392*	13q14.11	ОШ=1,32 (A), p=2,2×10^{-10}	Rafnar T. et al. (2018) [25]
				ОШ=1,31 (A), p=5,7×10^{-14}	Gallagher C.S. et al. (2019) [28]
rs7989971	40169962			ОШ=1,09 (C), p=3,3×10^{-10}	Sakai K. et al. (2020) [30]
rs7986407	40605661			ОШ=1,07 (G), p=7,0×10^{-08}	Rafnar T. et al. (2018) [25]
				ОШ=1,09 (G), p=1,2×10^{-11}	Välimäki N. et al. (2018) [26]
rs78378222	7668434	*SHBG/TP53*	17p13.1	ОШ=1,74 (G), p=4,0×10^{-37}	Rafnar T. et al. (2018) [25]
				ОШ=1,53 (G), p=9,7×10^{-25}	Välimäki N. et al. (2018) [26]
				ОШ=0,54 (T), p=3,2×10^{-33}	Edwards T.L. et al. (2019) [27]
				ОШ=1,54 (T), p=7,1×10^{-31}	Gallagher C.S. et al. (2019) [28]
rs16991615	5967581	*MCM8/TRMT6*	20p12.3	ОШ=1,16 (A), p=3,6×10^{-10}	Rafnar T. et al. (2018) [25]
				ОШ=1,11 (A), p=8,8×10^{-10}	Gallagher C.S. et al. (2019) [28]

rs12484776	40256869			ОШ=1,23 (G), p=2,8×10^{-12}	Cha P.C. et al. (2011) [23]
				ОШ=0,89 (A), p=4,6×10^{-18}	Sakai K. et al. (2020) [30]
rs4821939	40263247			ОШ=1,08 (A), p=7,8×10^{-16}	Gallagher C.S. et al. (2019) [28]
rs733381	40273644	*TNRC6B*	22q13.1	ОШ=1,10 (G), p=5,7×10^{-11}	Välimäki N. et al. (2018) [26]
rs12484951	40307071			ОШ=1,11 (G), p=3,2×10^{-13}	Rafnar T. et al. (2018) [25]
rs3830738	40315223			ОШ=0,91 (A), p=2,7×10^{-13}	Edwards T.L. et al. (2019) [27]
rs17332320	40315616			ОШ=1,15 (T), p=1,6×10^{-12}	Masuda T. et al. (2020) [29]
rs5937008	70873188	*MED12/ TEX11/ SLC7A3*	Xq13.1	ОШ=0,91 (T), p=5,6×10^{-16}	Välimäki N. et al. (2018) [26]
rs4360450	70926548			ОШ=1,08 (A), p=2,1×10^{-18}	Gallagher C.S. et al. (2019) [28]

FH и перестройки *HMGA2* [32, 33]. Однако в настоящее время только часть генетических вариаций ММ может быть объяснена.

Патогеномика ММ предлагает новые взгляды на профилактику, диагностику и лечение этого заболевания. Для лечения ММ со сверхэкспрессией гена *HMGA2* особенно перспективным является ингибирование сигнального пути, связанного с активацией гена инсулиноподобного фактора роста 2 мРНК-связывающего белка 2 (IGF2BP2). Новым и перспективным подходом к фармакотерапии ММ является эффективное управление его размером (супрессия генов *TGF-* и *ACVR1*). В настоящее время появляется больше возможностей для определения вероятности развития ММ и особенностей его клинического проявления благодаря обнаружению генов-кандидатов заболевания, а также нежелательных сочетаний минорных аллелей и их эпигенетической регуляции. Таким образом, можно разработать инновационные подходы к лечению этого важного гинекологического заболевания, а также стратегии его ранней профилактики [34].

Однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) также были реплицированы в 4 исследованиях, включая rs58415480 [25–28] и rs78378222 [25–28]. Большинство из них были повторены в 2 исследованиях, таких как rs10917151 [25, 27], rs7412010 [28, 29], rs10929757 [25, 26], rs2202282 [25, 26], rs72709458 [26, 28], rs2456181 [26, 28], rs7907606 [25, 27], rs10835889 [26, 28], rs2280543 [23, 30], rs507139 [25, 26], rs117245733 [25, 28], rs7986407 [25, 26], rs16991615 [25, 28] и rs12484776 [23, 30]. Таким образом, в полногеномных исследованиях были реплицированы 16 SNP из 79 ПГАА-значимых локусов, что может свидетельствовать о достоверности данных об ассоциации этих полиморфизмов с ММ. Кроме того, эти 16 полиморфных ПГАА-значимых SNP, реплицированных для ММ, могут быть рекомендованы для дальнейших репликативных исследований в других популяциях. Вероятность подтверждения их связи с заболеванием у различных этно-территориальных групп населения достаточно высока. Важно отметить, что подавляющее большинство ассоциированных с ММ локусов (63 из 79 известных на сегодняшний день) показали ассоциацию с заболеванием только в одном ПГАА, и, конечно, для этих локусов необходимы дополнительные репликативные исследования, которые подтвердят или опровергнут их связь с болезнью.

Во многих исследованиях, наряду с применением ПГАА, было выполнено дополнительное секвенирование экзонов. В одном исследовании, проведенном Яценко С.А. и соавт., для изучения геномного ландшафта ММ использовались полноэкзомное секвенирование и геномные массивы. Это исследование включало анализ 16 недавно замороженных образцов миомы и соответствующих неповрежденных тканей миометрия, а также 153 образцов миосарком матки, полученных от женщин, у которых была диагностирована миома или миосаркома матки и которым в рамках клинического лечения была проведена абдоминальная гистерэктомия. Авторы идентифицировали несколько повторяющихся генетических изменений в генах, участвующих в ремоделировании хроматина, клеточной пролиферации и клеточных сигнальных путях. Они также обнаружили, что геномный ландшафт ММ очень гетерогенен, MED12-отрицательные миомы включают изменения числа копий, влияющие на компоненты медиаторного комплекса, такие как *MED8, MED18, CDK8* и длинную межгенную небелковую кодирующую РНК 340 (CASC15), которые могут влиять на архитектуру медиатора и/или транскрипционную активность. Авторы обнаружили мутации, связанные с миомагенезом, в генах *COL4A6, DCN* и *AHR*, а также в новых генах *NRG1, ADAM18, HUWE1, FBXW4, FBXL13* и *CAPRIN1* [35].

Kämpjärvi K. et al. в дополнение к ПГАА использовали целевое секвенирование экзонов для изучения генетических мутаций в ММ у большой когорты женщин. 611 опухолей, отрицательных по мутации экзона 2 *MED12*, были проанализированы на наличие потенциальных мутаций экзона 1 *MED12*. Авторы обнаружили, что большинство ММ имели мутации в гене субъединицы 12 медиаторного комплекса *(MED12)*, который участвует в регуляции транскрипции, поскольку наблюдались пять мутаций, которые были вставками/делециями в рамке считывания. Согласно данным экспрессии в масштабе всего транскриптома, мутации экзона 1 и экзона 2 *MED12* приводят к одному и тому же отчетливому глобальному паттерну экспрессии генов, при этом *RAD51B* является наиболее повышенным геном. Мутации экзона 1 и экзона 2 нарушают связь между *MED12*, циклином С и CDK8/19 и удаляют связанную с медиатором активность киназы CDK, согласно экспериментам по иммунопреципитации и активности киназы.

Полученные данные подчеркивают важность *MED12* при ММ и демонстрируют, что экзон 1 и экзон 2 имеют схожие онкогенные эффекты, а также подчеркивают необходимость включения экзона 1 в будущие исследования *MED12* [36].

В другом исследовании, проведенном Firdaus R. et al., целевое секвенирование экзонов использовалось для изучения генетических мутаций в ММ у группы немецких женщин. В данном исследовании 22 множественные фибромиомы из одной и той же матки и из разных маток 4 женщин были протестированы на наличие соматических мутаций в регионах «горячих точек» *MED12*. Авторы обнаружили, что большинство ММ имеют мутации в гене субъединицы 12 медиаторного комплекса *(MED12)*, который участвует в регуляции транскрипции. В частности, они выявили множественные мутации в экзоне 2 гена *MED12*, которые были связаны с более высокой скоростью роста лейомиомы, и фланкирующие интронные области, семь экзонных вариантов и пять интронных вариантов, которые предоставляют доказательства того, что множественные ММ в одной матке могут быть не клонального происхождения. В исследовании также сравнивались профили мутаций ММ у немецких женщин с профилями из других популяций, и было обнаружено, что характер мутаций в разных этнических группах был сходным [37].

В этом исследовании, проведенном Ajabnoor G.M. et al., использовали направленное секвенирование экзонов для исследования генетических мутаций в ММ у когорты женщин из Саудовской Аравии. Всего в отделении гистопатологии KAUH, Джидда, было собрано 154 образца ткани миомы и миометрия, соответствующих 77 образцам матки, полученным при гистерэктомии. Авторы обнаружили, что большинство ММ имеют мутации в гене субъединицы 12 медиаторного комплекса *(MED12)*, который участвует в регуляции транскрипции. Они отметили, что более 44% (34/77) миом арабских женщин имеют различные мутации *MED12* (30 миссенс-мутаций, 1 участок сплайсинга и 3 вставки и удаления). Они обнаружили новые соматические мутации в кодонах 36, 38 и 55 в дополнение к известному кодону 44. Большинство генетически модифицированных опухолей (27/30; 90%) показали только один вид генетических изменений, демонстрируя, что даже один сдвиг аллеля в *MED12* может иметь существенное влияние на трансформацию нормального миометрия в миомы. Когда опухоль положительна на мутацию *MED12* ($p<0,05$), наблюдается интригующая обратная связь между размером опухоли и ЛГ. Компьютерные исследования показывают, что мутации аминокислотных замен в области экзона-2 *MED12* могут привести к возможным изменениям фенотипа и стабильности белка. В исследовании также сравнивались профили мутаций ММ у женщин из Саудовской Аравии и у женщин из других популяций. Было обнаружено, что модели мутаций были схожими в разных этнических группах. Однако авторы отметили, что частота и распределение мутаций *MED12* различались между разными исследованиями и популяциями [38].

В исследовании, проведенном Bertsch E. et al., использовалось целевое секвенирование экзонов для изучения генетических мутаций в ММ и миосаркомах. Всего для исследования было отобрано 178 пациенток с гистологическим диагнозом «обычная миома» и 32 пациентки с миосаркомой матки. Было обнаружено, что мутации *MED12* присутствовали в 74,7% (133/178) миом, что согласуется со многими независимыми исследованиями. Для сравнения, мутации *MED12* были обнаружены всего в 9,7% (3/32) миосарком. Эти данные показывают, что *MED12* может играть функциональную роль, как в доброкачественных, так и в злокачественных опухолях гладкой мускулатуры матки. Конкретные обнаруженные мутации различались для каждой опухоли, однако большинство мутаций *MED12* были обнаружены в экзоне 2 гена *MED12*. При дальнейшем изучении экспрессии HMGA2 во всех миомах и миосаркомах было показано, что сверхэкспрессия HMGA2 присутствует исключительно в миомах без мутации *MED12*, составляя 10,1% (18/178) от общего числа миом и 40% (18/45) от миом без мутации *MED12*. Сверхэкспрессия HMGA2 наблюдалась в 25% (8/32) миосарком, а в HMGA2-положительных миосаркомах не было обнаружено мутаций *MED12*. Эти данные ясно указывают на то, что мутации *MED12* и сверхэкспрессия HMGA2 являются независимыми генетическими событиями в миомах и что они могут играть отдельные роли в формировании ММ [39].

Также проводятся репликативные ПГАА-исследования значимых локусов, ассоциированных с развитием ММ. В частности, исследование Wise L. et al. (2012) [40] было посвящено изучению генетических факторов ММ у афроамериканок (проведено генотипирование более 1500 этнически значимых генетических маркеров). В выборке из 2453 пациенток с ММ, подтвержденными ультразвуковым исследованием или хирургическим путем, и 2102 участниц контрольной группы (Black Women's Health Study (BWHS)) было установлено участие в формировании ММ трех полиморфных локусов отдельных участков трех хромосом 2q37 (rs7573626), 4p16.1 (rs9715724) и 10q26 (rs7100028). Следует отметить, что ассоциации трех полиморфных локусов с развитием заболевания, ранее показанные в ПГАА-исследовании Cha P.C. et al. (2011) для японской популяции [23], не были подтверждены в данном исследовании [40].

Репликативное исследование трех ПГАА-значимых полиморфных локусов ММ, установленных ранее для японской популяции Cha P.C. et al. (2011) [23], было проведено Edwards T.L. et al. (2013) среди европейцев Америки [41]. В выборке американских женщин европеоидной расы, включающей 1086 пациенток с ММ, диагностированными с помощью визуализации малого таза, и 1549 человек в контрольной группе, сформированной из двух когорт (Right from the Start (RFTS) и биобанка ДНК BioVU), выявлена ассоциация развития ММ с двумя SNP – rs12484776 гена *TNRC6B* и rs2280543 гена *BET1L*. Ассоциация rs12484776 гена *TNRC6B* с объемом миоматозных узлов и rs2280543 гена *BET1L* с развитием интрамуральных миоматозных узлов была показана Edwards T.L. et al. (2013) [42].

В исследовании, проведенном Bondagji N.S. et al. в 2017 г. среди саудовских женщин, выполнено

генотипирование 105 пациенток с ММ, диагностированных с помощью бимануального исследования, ультразвуковой визуализации и гистопатологического подтверждения биоптатов матки, полученных при гистерэктомии, и 112 здоровых контрольных женщин по пяти генетическим полиморфизмам; также исследовали силу корреляции между частотами генотипа и аллеля с риском развития ММ. Результаты показали, что у саудовских женщин с ММ была высокая распространенность аллеля G rs12484776 по сравнению с контрольной группой (ОШ 1,86; 95% ДИ 1,10–3,14; $p<0,01$). Авторы работы показали, что лица с генотипом AG по полиморфизму rs12484776 имеют в 2,6 раза больший риск развития ММ по сравнению с лицами с другими генотипами (ОШ 2,69; 95% ДИ 1,45–5,00; $p<0,001$). Не было показано, что частоты распределения генотипов для rs7913069 и rs2280543 повышают риск заболевания (для всех тестов $p>0,05$) [19].

Исследование, проведенное в 2018 г. Liu B. et al., было направлено на воспроизведение двух первоначальных важных генетических факторов, *TNRC6B* и BET1L, в популяции ханьцев. В общей сложности было набрано 674 женщины с ММ, диагностированной с помощью ультразвукового исследования, и 1381 человек, из которых были отобраны и генотипированы 55 SNP, картированных в *TNRC6B* и *BET1L*. Ассоциации между целевыми SNP и соответствующими клиническими признаками ММ были проанализированы только среди случаев. Два SNP, rs2280543 от *BET1L* ($\chi^2=18,3$; ОШ=0,64; $p=1,87\times10^{-5}$) и rs12484776 от *TNRC6B* ($\chi^2=19,7$; ОШ=1,40; $p=8,91\times10^{-6}$), были идентифицированы как значимо связанные с ММ. Rs2280543 значимо ассоциировался с количеством узлов миомы ($p=0,0007$), тогда как rs12484776 – с размером узлов ($\chi^2=54,88$; $p=3,44\times10^{-11}$). Оба SNP были значительными eQTL для своих генов [43].

В исследовании Lee S.C. et al. (2022) была впервые воспроизведена связь между *BET1L* rs2280543 и ММ у тайваньских женщин. Всего для исследования были отобраны 341 пациентка с ММ и 1656 лиц контрольной группы. Авторы интегрировали оцифрованные данные из базы данных Тайваньского биобанка (TWB) в медицинские записи участников (собраны диагностированные заболевания, генотип, образ жизни и биохимические данные) из Национальной базы данных исследований медицинского страхования (NHIRD). Участники с генотипом *BET1L* rs2280543 CT/TT имели ОШ=0,69 с 95% ДИ 0,51–0,93 по сравнению с участниками с генотипом *BET1L* rs2280543 CC (дикий тип). Вегетарианская диета и ММ не имели достоверной связи: ОШ=1,09 с 95% ДИ 0,77–1,55. С другой стороны, тест взаимодействия между rs2280543 и вегетарианской диетой был значимым ($p=0,046$). По сравнению с лицами с генотипом CC у вегетарианцев с генотипом CT/TT была снижена частота ММ:

Таблица 3. Обзор репликативных SNP со значимыми ассоциациями в независимых локусах в ММ по данным полногеномных и репликативных исследований

SNPs (эффекторный аллель)	Локализация SNP (hg38)	Гены	Хромосомы	ОШ (эффекторный аллель) (95% ДИ), *p*	Источник
rs7913069	103954641	*SLK/OBFC1*	10q24.33	**ОШ=1,47 (T) (1,23–1,75), $p=8,6\times10^{-14}$**	**Cha P.C. et al. (2011) [23]**
				ОШ=0,97 (T) (0,86–1,10), $p>0,05$	Wise L. et al. (2012) [40]
				ОШ=1,80 (T) (0,77–4,21), $p=0,16$	Bondagji N.S. et al. (2017) [19]
				ОШ=1,11 (T), $p=0,68$	Edwards T.L. et al. (2013) [42]
rs2280543	203788	*BET1L*	11p15.5	**ОШ=1,39 (C) (1,17–1,64), $p=3,8\times10^{-12}$**	**Cha P.C. et al. (2011) [23]**
				ОШ=1,34 (C) (1,30-1,50), $p=2,1\times10^{-47}$	**Sakai K. et al. (2020) [30]**
				ОШ=1,13 (C) (0,94–1,35), $p>0,05$	Wise L. et al. (2012) [40]
				ОШ=0,67 (T) (0,38–0,96), $p=6,9\times10^{-3}$	Edwards T.L. et al. (2013) [42]
				ОШ= 1,52 (T) (0,66–3,52), $p=0,31$	Bondagji N.S. et al. (2017) [19]
				ОШ=0,64 (T), $p=1,87\times10^{-5}$	Liu B. et al. (2018) [43]
				ОШ=0,68 (T) (0,51–0,93), $p=0,014$	Lee S.C. et al. (2022) [44]
rs12484776	40256869	*TNRC6B*	22q13.1	**ОШ=1,23 (G) (1,11–1,37), $p=2,8\times10^{-12}$**	**Cha P.C. et al. (2011) [23]**
				ОШ=0,89 (A) (0,80-0,88), $p=4,6\times10^{-18}$	**Sakai K. et al. (2020) [30]**
				ОШ=1,10 (G) (0,95–1,28), $p>0,05$	Wise L. et al. (2012) [40]
				ОШ=1,21 (G) (1,07–1,35), $p=8,7\times10^{-3}$	Edwards T.L. et al. (2013) [42]
				ОШ=1,86 (G) (1,10–3,14), $p<0,01$	Bondagji N.S. et al. (2017) [19]
				ОШ=1,40 (G), $p=8,91\times10^{-6}$	Liu B. et al. (2018) [43]

Примечание. Данные ПГАА выделены жирным шрифтом.

ОШ=0,15 с 95% ДИ 0,05–0,47. Авторы обнаружили, что генотип *BET1L* rs2280543 CT/TT был связан со снижением заболеваемости ММ, особенно среди вегетарианцев [44].

Следует отметить, что различия в полученных результатах (ассоциации, подтвержденные в одних исследованиях, но не подтвержденные в других) могут быть вызваны уникальной генетической структурой изучаемых популяций, определяемой их этническими характеристиками, уникальными особенностями того, как факторы риска окружающей среды (питание и т.д.) влияют на этих людей, и другими факторами. Кроме того, необходимо продолжить репликативные исследования ММ с целью выявления локусов, определяющих предрасположенность женщин определенной этно-территориальной группы (популяции) к развитию этого заболевания.

Результаты указанных выше репликативных исследований обобщены в таблице 3. Проведенные ПГАА и репликативные исследования указывают на важнейшую роль в развитии ММ полиморфизмов rs2280543 гена *BET1L* (11p15.5), rs12484776 *TNRC6B* (22q13.1) (табл. 3). Полиморфный локус rs2280543 гена *BET1L* (11p15.5) был ПГАА-значимым в двух исследованиях [23, 30], и было подтверждено, что он связан с заболеванием в трех повторных исследованиях [42–44]. При этом аллель C rs2280543 оказался фактором риска развития ММ, а аллель T этого полиморфизма – защитным фактором (табл. 3). В двух репликативных исследованиях ассоциация этого полиморфизма с ММ не была подтверждена [19, 40]. Полиморфизм rs12484776 *TNRC6B* (22q13.1) также был связан с ММ в двух полногеномных исследованиях [23,30] и воспроизведен в трех независимых исследованиях [19, 42, 43]. Вариант аллеля G rs12484776 *TNRC6B* (22q13.1) был ассоциирован с повышенным риском развития ММ, а аллель A оказался защитным фактором в отношении этого заболевания (табл. 3). В одном из исследований не было обнаружено статистически значимых ассоциаций этого полиморфизма с ММ [40]. Локус rs7913069 *SLK/OBFC1* (10q24.33) хотя и является ПГАА-значимым для ММ [23], но ни одно из трех проведенных репликативных исследований не подтвердило его ассоциации с заболеванием [19, 40, 42].

Заключение

В обзоре рассмотрены основные полногеномные исследования ММ и определены ПГАА-значимые полиморфизмы, ассоциированные с ММ. Полученные данные о ПГАА-значимых локусах могут быть использованы для отбора полиморфизмов в репликативных исследованиях ММ в различных популяциях, а также для углубления понимания молекулярно-генетических механизмов развития заболевания. В результате секвенирования экзонов показано участие ряда генов, таких как *MED12*, в формировании ММ, что существенно расширяет представления о генетических детерминантах заболевания.

Литература/References

1. *Donnez J., Dolmans M.M.* Uterine fibroid management: from the present to the future. Hum. Reprod. Update. 2016; 22(6): 665-86. https://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmw023.
2. *Druyer S.M., Catherino W.H.* Prevalence, morbidity, and current medical management of uterine leiomyomas. Int. J. Gynecol. Obstet. 2015; 131(2): 117-22. https://dx.doi.org/10.1016/j.ijgo.2015.04.051.
3. *Bulun S.E.* Uterine fibroids. N. Engl. J. Med. 2013; 369(14): 1344-55. https://dx.doi.org/10.1056/NEJMra1209993.
4. *Ponomarenko I., Reshetnikov E., Polonikov A., Verzilina I., Sorokina I., Yermachenko A.* et al. Candidate genes for age at menarche are associated with uterine leiomyoma. Front. Genet. 2021; 11: 512940. https://dx.doi.org/10.3389/fgene.2020.512940. 11:512940.
5. *Doherty L., Mutlu L., Sinclair D., Taylor H.* Uterine fibroids: clinical manifestations and contemporary management. Reprod. Sci. 2014; 21(9): 1067-92. https://dx.doi.org/10.1177/1933719114533728.
6. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Миома матки. Клинические рекомендации. 2020. [Ministry of Health of the Russian Federation. Uterine fibroids. Clinical guidelines. 2020. (in Russian)]. Available at: https://base.garant.ru/400455113/
7. *Alali O.M., Churnosov M.I.* The etiopathogenesis of uterine leiomyomas: a review. Gynecology. 2023; 25(1): 22-30. https://dx.doi.org/10.26442/20795696.2023.1.201827.
8. *Van Heertum K., Barmat L.* Uterine fibroids associated with infertility. Women's Health. 2014; 10(6): 645-53. https://dx.doi.org/10.2217/WHE.14.27.
9. *Wise L.A., Laughlin-Tommaso S.K.* Epidemiology of uterine fibroids–from menarche to menopause. Clin. Obstet. Gynecol. 2016; 59(1): 2-24. https://dx.doi.org/10.1097/GRF.0000000000000164.
10. *Адамян Л.В.*, ред. Миома матки: диагностика, лечение и реабилитация. Клинические рекомендации по ведению больных. М.: Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 2015. 100с. [Adamyan L.V., ed. Uterine fibroids: diagnosis, treatment and rehabilitation. Clinical guidelines for managing patients. Moscow: Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov; 2015. 100p. (in Russian)].
11. *Alsudairi H.N., Alrasheed A.T., Dvornyk V.* Estrogens and uterine fibroids: an integrated view. Res. Results Biomed. 2021; 7(2): 156-63. https://dx.doi.org/10.18413/2658-6533-2021-7-2-0-6.
12. *Al-Hendy A., Myers E.R., Stewart E.* Uterine fibroids: burden and unmet medical need. Semin. Reprod. Med. 2017; 35(6): 473-80. https://dx.doi.org/10.1055/s-0037-1607264.
13. *Pavone D., Clemenza S., Sorbi F., Fambrini M., Petraglia F.* Epidemiology and risk factors of uterine fibroids. Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2018; 46: 3-11. https://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2017.09.004.
14. *Ciebiera M., Włodarczyk M., Słabuszewska-Jóźwiak A., Nowicka G., Jakiel G.* Influence of vitamin D and transforming growth factor β3 serum concentrations, obesity, and family history on the risk for uterine fibroids. Fertil. Steril. 2016; 106(7): 1787-92. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.09.007.
15. *Пономаренко И.В., Чурносов М.И.* Современные представления об этиопатогенезе и факторах риска лейомиомы матки. Акушерство и гинекология. 2018; 8: 27-32. [Ponomarenko I.V., Churnosov M.I. Current views on the etiopathogenesis and risk factors of uterine leiomyoma. Obstetrics and Gynecology. 2018; (8): 27-32 (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.8.27-32.
16. *Qin H., Lin Z., Vásquez E., Xu L.* The association between chronic psychological stress and uterine fibroids risk: a meta-analysis of observational studies. Stress Health. 2019; 35(5): 585-94. https://dx.doi.org/10.1002/smi.2895.
17. *Пономаренко И.В., Полоников А.В., Чурносов М.И.* Полиморфные локусы гена LHCGR ассоциированы с развитием миомы матки. Акушерство и гинекология. 2018; 10: 86-91. [Ponomarenko I.V., Polonikov A.V. Polymorphic loci of the LHCGR gene are associated with the development

of uterine leiomyma. Obstetrics and Gynecology. 2018; (10): 86-91. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.10.86-91.

18. *Meadows K.L., Andrews D.M., Xu Z., Carswell G.K., Laughlin S.K., Baird D.D., Taylor J.A.* Genome-wide analysis of loss of heterozygosity and copy number amplification in uterine leiomyomas using the 100K single nucleotide polymorphism array. Exp. Mol. Pathol. 2011; 91(1): 434-9. https://dx.doi.org/10.1016/j.yexmp.2011.03.007.
19. *Bondagji N.S., Morad F.A., Al-Nefaei A.A., Khan I.A., Elango R., Abdullah L.S.* et al. Replication of ПГАА loci revealed the moderate effect of TNRC6B locus on susceptibility of Saudi women to develop uterine leiomyomas. J. Obstet. Gynaecol. Res. 2017; 43(2): 330-8. https://dx.doi.org/10.1111/jog.13217.
20. *Nikpey P., Nazari T., Khalili S., Ebrahimi A.* The role of epidermal growth factor receptor (EGFR) common gene mutations in Iranian women with uterine fibroids. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2018; 229: 103-7. https://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.08.017.
21. *Zhang K., Winer H., Aissani B.* Admixture mapping of genetic variants for uterine fibroids. J. Hum. Genet. 2015; 60(9): 533-8. https://dx.doi.org/10.1038/jhg.2015.60.
22. *Dehghan A.* Genome-wide association studies. Methods Mol. Biol. 2018; 1793: 37-49. https://dx.doi.org/10.1007/978-1-4939-7868-7_4.
23. *Cha P.C., Takahashi A., Hosono N., Low S.K., Kamatani N., Kubo M., Nakamura Y.* A genome-wide association study identifies three loci associated with susceptibility to uterine fibroids. Nat. Genet. 2011; 43(5): 447-50. https://dx.doi.org/10.1038/ng.805.
24. *Hellwege J.N., Jeff J.M., Wise L.A., Gallagher C.S., Wellons M., Hartmann K.E.* et al. A multi-stage genome-wide association study of uterine fibroids in African Americans. Hum. Genet. 2017; 136(10): 1363-73. https://dx.doi.org/10.1007/s00439-017-1836-1.
25. *Rafnar T., Gunnarsson B., Stefansson O.A., Sulem P., Ingason A., Frigge M.L.* et al. Variants associating with uterine leiomyoma highlight genetic background shared by various cancers and hormone-related traits. Nat. Commun. 2018; 9(1): 1-9. https://dx.doi.org/10.1038/s41467-018-05428-6.Välimäki N.
26. *Kuisma H., Pasanen A., Heikinheimo O., Sjöberg J., Bützow R.* et al. Genetic predisposition to uterine leiomyoma is determined by loci for genitourinary development and genome stability. Elife. 2018; 7: e37110. https://dx.doi.org/10.7554/eLife.37110.
27. *Edwards T.L., Giri A., Hellwege J.N., Hartmann K.E., Stewart E.A., Jeff J.M.* et al. A trans-ethnic genome-wide association study of uterine fibroids. Front. Genet. 2019; 10: 511. https://dx.doi.org/10.3389/fgene.2019.00511.
28. *Gallagher C.S., Mäkinen N., Harris H.R., Rahmioglu N., Uimari O., Cook J.P.* et al. Genome-wide association and epidemiological analyses reveal common genetic origins between uterine leiomyomata and endometriosis. Nat. Commun. 2019; 10(1): 4857. https://dx.doi.org/10.1038/s41467-019-12536-4.
29. *Masuda T., Low S.K., Akiyama M., Hirata M., Ueda Y., Matsuda K.* et al. GWAS of five gynecologic diseases and cross-trait analysis in Japanese. European J. Hum. Genet. 2020; 28(1): 95-107. https://dx.doi.org/10.1038/s41431-019-0495-1.
30. *Sakai K., Tanikawa C., Hirasawa A., Chiyoda T., Yamagami W., Kataoka F.* et al. Identification of a novel uterine leiomyoma GWAS locus in a Japanese population. Sci. Rep. 2020; 10(1): 1197. https://dx.doi.org/10.1038/s41598-020-58066-8.
31. *Koltsova A.S., Efimova O.A., Malysheva O.V., Osinovskaya N.S., Liehr T., Al-Rikabi A.* et al. Cytogenomic profile of uterine leiomyoma: in vivo vs. in vitro comparison. Biomedicines. 2021; 9(12): 1777. https://dx.doi.org/10.3390/biomedicines9121777.
32. *Mäkinen N., Mehine M., Tolvanen J., Kaasinen E., Li Y., Lehtonen H.J.* et al. MED12, the mediator complex subunit 12 gene, is mutated at high frequency in uterine leiomyomas. Science. 2011; 334(6053): 252-5. https://dx.doi.org/10.1126/science.1208930.
33. *Fusco A., Fedele M.* Roles of HMGA proteins in cancer. Nat. Rev. Cancer. 2007; 7(12): 899-910. https://dx.doi.org/10.1038/nrc2271.
34. *Baranov V.S., Osinovskaya N.S., Yarmolinskaya M.I.* Pathogenomics of uterine fibroids development. Int. J. Mol. Sci. 2019; 20(24): 6151. https://dx.doi.org/10.3390/ijms20246151.
35. *Yatsenko S.A., Mittal P., Wood-Trageser M.A., Jones M.W., Surti U., Edwards R.P.* et al. Highly heterogeneous genomic landscape of uterine leiomyomas by whole exome sequencing and genome-wide arrays. Fertil. Steril. 2017; 107(2): 457-66. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.10.035.
36. *Kämpjärvi K., Park M.J., Mehine M., Kim N.H., Clark A.D., Bützow R.* et al. Mutations in exon 1 highlight the role of MED 12 in uterine leiomyomas. Hum. Mutat. 2014; 35(9): 1136-41. https://dx.doi.org/10.1002/humu.22612.
37. *Firdaus R., Agrawal P., Anagani M., Vijayalakshmi K., Hasan Q.* Multiple mutations in exon-2 of med12 identified in uterine leiomyomata. J. Reprod. Infertil. 2021; 22(3): 201-9. https://dx.doi.org/10.18502/jri.v22i3.6720.
38. *Ajabnoor G.M., Mohammed N.A., Banaganapalli B., Abdullah L.S., Bondagji O.N., Mansouri N.* et al. Expanded somatic mutation spectrum of MED12 gene in uterine leiomyomas of Saudi Arabian women. Front. Genet. 2018; 9: 552. https://dx.doi.org/10.3389/fgene.2018.00552.
39. *Bertsch E., Qiang W., Zhang Q., Espona-Fiedler M., Druschitz S., Liu Y.* et al. MED12 and HMGA2 mutations: two independent genetic events in uterine leiomyoma and leiomyosarcoma. Mod. Pathol. 2014; 27(8): 1144-53. https://dx.doi.org/10.1038/modpathol.2013.243.
40. *Wise L.A., Ruiz-Narvaez E.A., Palmer J.R., Cozier Y.C., Tandon A., Patterson N.* et al. African ancestry and genetic risk for uterine leiomyomata. Am. J. Epidemiol. 2012; 176(12): 1159-68. https://dx.doi.org/10.1093/aje/kws276.
41. *Edwards T.L., Michels K.A., Hartmann K.E., Velez Edwards D.R.* BET1L and TNRC6B associate with uterine fibroid risk among European Americans. Hum. Genet. 2013; 132(8): 943-53. https://dx.doi.org/10.1007/s00439-013-1306-3.
42. *Edwards T.L., Hartmann K.E., Velez Edwards D.R.* Variants in BET1L and TNRC6B associate with increasing fibroid volume and fibroid type among European Americans. Hum. Genet. 2013; 132(12): 1361-9. https://dx.doi.org/10.1007/s00439-013-1340-1.
43. *Liu B., Wang T., Jiang J., Li M., Ma W., Wu H., Zhou Q.* Association of BET1L and TNRC6B with uterine leiomyoma risk and its relevant clinical features in Han Chinese population. Sci. Rep. 2018; 8(1): 7401. https://dx.doi.org/10.1038/s41598-018-25792-z.
44. *Lee S.C., Chou Y.H., Tantoh D.M., Hsu S.Y., Nfor O.N., Tyan Y.S., Liaw Y.P.* Risk of uterine leiomyoma based on BET1L rs2280543 single nucleotide polymorphism and vegetarian diet. BMC Women's Health. 2022; 22(1): 139. https://dx.doi.org/10.1186/s12905-022-01721-1.

Поступила 18.04.2023
Принята в печать 30.06.2023
Received 18.04.2023
Accepted 30.06.2023

Сведения об авторах:
Алали Ола Мохамад, аспирант, Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Россия, alaliola9@gmail.com, https://orcid.org/0000-0003-4370-6719
Чурносов Михаил Иванович, д.м.н., профессор, Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Россия, churnosov@bsu.edu.ru, https://orcid.org/0000-0003-1254-6134

Authors' information:
Ola Mohamad Alali, PhD student, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia, alaliola9@gmail.com, https://orcid.org/0000-0003-4370-6719
Mikhail I. Churnosov, Dr. Med. Sci., Professor, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia, churnosov@bsu.edu.ru, https://orcid.org/0000-0003-1254-6134

АЛГОРИТМЫ ПРИМЕНЕНИЯ МЕНОПАУЗАЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У ЖЕНЩИН В ПЕРИОД ПЕРИ- И ПОСТМЕНОПАУЗЫ. СОВМЕСТНАЯ ПОЗИЦИЯ ЭКСПЕРТОВ РОАГ, РАМ, АГЭ, РАОП*[1]

АЛГОРИТМ СТАРТА МГТ В ПЕРИОД ПЕРИМЕНОПАУЗЫ

- Менопаузальный переход (перименопауза)
- Циклическая комбинированная МГТ
- Низкодозированная терапия: 1 мг эстрадиола/10 мг дидрогестерона
- Сохраняющиеся симптомы в течение 1-2 месяцев
- Стандартная доза МГТ: 2 мг эстрадиола/10 мг дидрогестерона

АЛГОРИТМ СМЕНЫ ДОЗИРОВОК МГТ В ПЕРИОД ПЕРИМЕНОПАУЗЫ

- Менопаузальный переход (перименопауза)
- Циклическая комбинированная МГТ: 2 мг эстрадиола/10 мг дидрогестерона
- Низкодозированная терапия: 1 мг эстрадиола/10 мг дидрогестерона
- Сохраняющиеся симптомы в течение 1-2 месяцев
- Стандартная доза МГТ: 2 мг эстрадиола/10 мг дидрогестерона

АЛГОРИТМ ВЫБОРА РЕЖИМА ПРИ ПЕРЕХОДЕ С КОК НА МГТ

- Возраст
  - < 55 лет
    - Циклическая МГТ
      - < 45 лет → В стандартной /высокой дозе
      - ≥ 45 лет → В низкой дозе
  - ≥ 55 лет
    - Непрерывная МГТ → В низкой/ультранизкой дозе

АЛГОРИТМ СТАРТА МГТ В ПЕРИОД ПОСТМЕНОПАУЗЫ

- Низкодозированная МГТ 1мг эстрадиола/5 мг дидрогестерона 3-5 лет
- Оценка клинической эффективности
- Ультранизкодозированная МГТ 0,5 мг эстрадиола/2,5 мг дидрогестерона

Ежегодная оценка польза/риск

АЛГОРИТМ СМЕНЫ ДОЗИРОВОК МГТ В ПЕРИОД ПОСТМЕНОПАУЗЫ

- Низкодозированная МГТ: 1 мг эстрадиола/5 мг дидрогестерона
- Ультранизкодозированная МГТ: 0,5 мг эстрадиола/2,5 мг дидрогестерона
- Сохранение текущей дозы (так долго, как необходимо)

АЛГОРИТМ ПЕРЕХОДА С ЦИКЛИЧЕСКОЙ НА НЕПРЕРЫВНУЮ МГТ

- Отсутствие / крайне скудная закономерная менструальноподобная реакция
- Исключить беременность и другие причины аменореи
- Циклическая МГТ »» Непрерывная МГТ

КОК – комбинированные оральные контрацептивы; МГТ – менопаузальная гормональная терапия.
*Адаптировано из «Алгоритмы применения менопаузальной гормональной терапии у женщин в период пери- и постменопаузы. Совместная позиция экспертов РОАГ, РАМ, АГЭ, РАОП» / под ред. В.Н. Серова, С.В. Сичинавы. Акушерство и гинекология. 2020; 3: 203–228. *Профессиональные организации, принявшие участие в формировании Алгоритмов: РОАГ – Российское общество акушеров-гинекологов, РАМ – Российская ассоциация по менопаузе, АГЭ – Ассоциация гинекологов-эндокринологов, РАОП – Российская ассоциация по остеопорозу.
Информация подготовлена при поддержке ООО «Эббот Лабораторис».
RU/53932 (v1.0)

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

©Коллектив авторов, 2023

К.В. КОСТЮКОВ[1], А.Т. НИКИТИНА[1,2], А.Е. ЧЕРЕПАНОВА[2], К.А. ГЛАДКОВА[1]

ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ БЕРЕМЕННОСТИ ДВОЙНЕЙ, ОСЛОЖНЕННОЙ ГИБЕЛЬЮ ОДНОГО ИЗ ПЛОДОВ, ПРИ РАЗНЫХ ТИПАХ ПЛАЦЕНТАЦИИ

[1]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия
[2] ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Актуальность: *Многоплодная беременность ассоциирована с повышенным риском перинатальной заболеваемости и смертности. От типа плацентации при антенатальной гибели одного плода из двойни зависит перинатальный исход выжившего плода.*

Цель: *Оценить влияние типа хориальности на перинатальный исход беременности двойней, осложненной гибелью одного из плодов.*

Материалы и методы: *Ретроспективное исследование течения 113 беременностей двойней и неонатального исхода 99 новорожденных на базе ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России в 2014–2022 гг. В зависимости от типа хориальности были сформированы 2 группы: монохориальная и дихориальная. Проводилось сравнение течения антенатального периода и неонатального исхода новорожденных в группах.*

Результаты: *Проанализировано течение 20 дихориальных и 93 монохориальных беременностей двойней. Среди исследуемых групп частота беременностей, наступивших в результате вспомогательных репродуктивных технологий, была выше при дихориальной двойне – 40%, чем при монохориальной – 18,3%, $p<0,05$. При сравнении течения антенатального периода исследуемых групп было выявлено, что средний срок внутриутробной гибели одного из плодов при монохориальной двойне был 21,9 недели против 29,6 при дихориальной, $p<0,01$. При монохориальной двойне дискордантность массы тела новорожденных встречалась в 51,6% случаев, при дихориальной – в 25%, $p<0,05$. Низкие оценки состояния новорожденных по шкале Апгар на 1-й минуте встречались чаще при монохориальной двойне – 24%, чем при дихориальной – 10%, $p=0,03$. Разница частоты неонатальной заболеваемости между группами была статистически не значима ($p=0,61$).*

Заключение: *Монохориальный тип плацентации, по сравнению с дихориальным, ассоциирован с развитием специфических осложнений. Гибель одного из плодов при монохориальной беременности наступала значительно раньше, чем при дихориальной. При монохориальном типе плацентации были случаи гибели второго плода и спонтанная гибель одного плода из двойни при неосложненном течении беременности. Неонатальная смертность и заболеваемость были сопоставимы по частоте в обеих группах, однако для монохориального типа плацентации были характерны тяжелые осложнения со стороны центральной нервной и сердечно-сосудистой систем, а также сепсис.*

Ключевые слова: *многоплодная беременность, монохориальная двойня, дихориальная двойня, антенатальная гибель плода.*

Вклад авторов: Костюков К.В. – разработка дизайна исследования, статистический анализ полученных данных, написание текста рукописи; Никитина А.Т., Черепанова А.Е. – получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи; Гладкова К.А. – редактирование текста рукописи.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
Финансирование: Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Одобрение Этического комитета: Исследование было одобрено локальным Этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.
Согласие пациентов на публикацию: Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.
Обмен исследовательскими данными: Данные, подтверждающие выводы этого исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку, после одобрения ведущим исследователем.

Для цитирования: Костюков К.В., Никитина А.Т., Черепанова А.Е., Гладкова К.А. Перинатальные исходы беременности двойней, осложненной гибелью одного из плодов, при разных типах плацентации. Акушерство и гинекология. 2023; 7: 40-46
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.45

©A group of authors, 2023

K.V. KOSTYUKOV[1], A.T. NIKITINA[1,2], A.E. CHEREPANOVA[2], K.A. GLADKOVA[1]

PERINATAL OUTCOMES OF TWIN PREGNANCIES WITH SINGLE FETAL DEMISE AND DIFFERENT TYPES OF PLACENTATION

[1]Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia
[2]I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow, Russia

Relevance: *Multiple pregnancies carry a higher risk of perinatal morbidity and mortality. In pregnancies complicated by intrauterine death of one of the co-twins, the perinatal outcome of the surviving fetus depends on the type of placentation.*

Objective: *To investigate the impact of dichorionic and monochorionic twin pregnancies complicated by single fetal demise on perinatal outcomes.*

Materials and methods: *A retrospective study was conducted at V.I. Kulakov NMRC for OG&P from 2014 to 2022, analyzing 113 twin pregnancies and neonatal outcomes of 99 newborns. The study subjects were divided into groups of dichorionic and monochorionic twin pregnancies. The groups were compared in terms of the course of the antenatal period and outcomes of the neonates.*

Results: *The study analyzed 20 dichorionic and 93 monochorionic twin pregnancies. Pregnancy rates resulting from assisted reproductive technologies were higher in dichorionic twins (40%) compared to monochorionic twins (18.3%; $p<0.05$). The mean gestational age at intrauterine death of one co-twin was significantly lower in monochorionic twins (21.9 weeks) compared to dichorionic twins (29.6 weeks; $p<0.01$). Discordance in body weight of newborns was more prevalent in monochorionic twins (51.6%) compared to dichorionic twins (25%; $p<0.05$). Low Apgar scores in the 1st minute were more common in monochorionic twins (24%) than in dichorionic twins (10%; $p=0.03$). However, there was no statistically significant difference in overall morbidity between the two groups ($p=0.61$).*

Conclusion: *Monochorionic placentation, compared to dichorionic placentation, is associated with specific complications in twin pregnancies complicated by single fetal demise. In monochorionic twins, the occurrence of single fetal demise happened much earlier than in dichorionic twins. Furthermore, monochorionic placentation was associated with cases of second fetal death and spontaneous demise of one of the co-twins in uncomplicated pregnancies. Neonatal mortality and morbidity rates were similar between the two groups. However, monochorionic placentation was characterized by severe central nervous and cardiovascular complications, as well as sepsis.*

Keywords: *multiple pregnancy, monochorionic twins, dichorionic twins, antenatal fetal death.*

Authors' contributions: Kostyukov K.V. – conception and design of the study, statistical analysis, manuscript drafting; Nikitina A.T., Cherepanova A.E. – data collection and analysis, review of the relevant literature; Gladkova K.A. – manuscript editing.
Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.
Funding: There was no funding for this study.
Ethical Approval: The study was reviewed and approved by the Research Ethics Committee of the V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia.
Patient Consent for Publication: All patients provided informed consent for the publication of their data.
Authors' Data Sharing Statement: The data supporting the findings of this study are available on request from the corresponding author after approval from the principal investigator.

For citation: Kostyukov K.V., Nikitina A.T., Cherepanova A.E., Gladkova K.A. Perinatal outcomes of twin pregnancies with single fetal demise and different types of placentation. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (7): 40-46 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.45

Многоплодная беременность имеет более высокий риск развития неблагоприятного исхода по сравнению с одноплодной. Одним из наиболее грозных осложнений многоплодия является антенатальная гибель одного из плодов. Частота внутриутробной гибели одного плода из двойни после 20 недель беременности составляет, по данным литературы, от 2,6 до 6,2% всех беременностей двойней [1].

В зависимости от типа плацентации многоплодные беременности разделяют на монохориальные и дихориальные, частота встречаемости которых составляет 30 и 70% соответственно [2]. Частота летальности среди плодов при монохориальной двойне составляет 15%, и не более 3% – при дихориальной [1]. Такие особенности строения монохориальной плаценты, как наличие сосудистых анастомозов и неравномерное разделение плаценты между близнецами, являются причинами развития специфических осложнений: фето-фетального трансфузионного синдрома (ФФТС), синдрома анемии-полицитемии (САП), синдрома селективной задержки роста плода (ССЗРП). Перечисленные патологические состояния, как и различные врожденные аномалии развития и другие осложнения беременности, являются факторами риска гибели одного или обоих плодов при многоплодии [3]. К материнским факторам риска гибели плода относятся преэклампсия, преждевремен-

ная отслойка нормально расположенной плаценты, несостоятельность рубца на матке после предыдущих хирургических вмешательств, тромбоэмболические и инфекционные осложнения. Возможна и спонтанная гибель плода неясной этиологии [2].

Внутриутробная гибель одного плода может возникнуть в любом триместре беременности, но последствия будут различными в зависимости от срока гибели. Гибель одного плода из двойни в I триместре, также известная, как «синдром исчезающего близнеца», встречается в 29% случаев и обычно не влияет на прогноз для второго плода. В отличие от гибели в I триместре, потеря плода во II и III триместрах беременности сопровождается высокой частотой осложнений для выжившего плода. Возможны гибель второго близнеца, формирование задержки роста плода, грубого поражения головного мозга с последующим формированием необратимых неврологических нарушений.

Известно, что при антенатальной гибели одного плода из монохориальной двойни существенно повышается риск неврологической заболеваемости выжившего плода по сравнению с гибелью плода из дихориальной двойни: частота неврологических нарушений составляет 26 и 2% соответственно [1]. Это вызвано тем, что при гибели одного из монохориальных близнецов происходит перераспределение кровотока выжившего плода по плацентарным анастомозам к погибшему. Вследствие этого у выжившего плода развиваются острая гипотония и анемия, которая является причиной централизации кровообращения, ишемического поражения центральной нервной системы (ЦНС), почек и последующей полиорганной недостаточности, что нередко приводит в гибели второго близнеца в течение первых суток [3]. Сообщалось, что у выживших близнецов встречались различные структурные аномалии, такие как гипоплазия зрительного нерва, гипоксически-ишемические поражения белого вещества мозга, микроцефалия, вентрикуломегалия, порэнцефалия, геморрагические поражения белого вещества, постгеморрагическая гидроцефалия [3]. Так, среди выживших детей из двойни отмечена более высокая частота детского церебрального паралича, по сравнению с теми случаями, когда выживают оба. По данным Luu T.M. и Vohr B., вероятность развития церебрального паралича составляет 9,5% [4].

Таким образом, антенатальная гибель одного плода из двойни и вероятность гибели или развития перинатальных осложнений выжившего плода делает изучение данной темы крайне актуальной.

Цель исследования: оценка перинатального исхода и неонатальной заболеваемости при антенатальной гибели одного плода из двойни при монохориальной и дихориальной беременностях.

Материалы и методы

Было проведено ретроспективное исследование, включающее 113 беременных и 99 новорожденных, которые проходили обследование и лечение на базе ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России в 2015–2022 гг.

Критерии включения: беременность двойней – монохориальной диамниотической и дихориальной диамниотической, осложненная гибелью одного из плодов. *Критерии невключения:* многоплодная беременность высшего порядка (тройни, четверни), монохориальная моноамниотическая двойня, неизвестная хориальность.

Срок беременности рассчитывался по данным 1-го дня последней менструации или копчико-теменного размера большего плода, измеренного при ультразвуковом исследовании (УЗИ) в 10–14 недель беременности. Тип хориальности и амниальности многоплодной беременности определялся при УЗИ в сроке до 14 недель. Наличие Т-признака подтверждало монохориальную диамниотическую двойню, в то время как наличие λ-признака – дихориальную диамниотическую.

Дискордантность массы тела плодов рассчитывалась по формуле:

$((A-B)\times100)/A$,

где А – масса тела большего плода, В – меньшего. Разница более 25% оценивалась как клинически значимая.

С целью оценки перинатальных исходов было предложено разделить общее число случаев на основании типа хориальности. Сформированы две группы – дихориальная и монохориальная беременности. Учитывая данные о сроке и методе родоразрешения, также выделены принципиально значимые для исследования клинические группы: преждевременные, своевременные, физиологические, оперативные роды; в случаях родоразрешения путем операции кесарева сечения указаны срочность (экстренное или плановое), а также показания – плодовые или материнские; была произведена оценка антенатального течения беременности.

Неонатальные исходы оценивались по следующим критериям: антропометрические данные новорожденного (длина и масса тела), гестационный возраст, оценка состояния на 1-й и 5-й минутах по шкале Апгар, госпитализация и продолжительность нахождения в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН), появление дыхательных расстройств, поражение ЦНС, наличие патологий со стороны сердечно-сосудистой и других систем. В данной работе не оценивались долгосрочные исходы после выписки из стационаров.

Статистический анализ

Для статистической обработки данных и построения графиков использовали электронные таблицы Microsoft Excel и пакет программ GraphPad Prism 8 (GraphPad Software, USA). Для определения нормальности распределения использовали обобщенный тест Д'Агостино–Пирсона. Данные с нормальным распределением представлены как среднее значение (стандартное отклонение), для их сравнения использовали t-test. Данные с распределением, отличным от нормального, представлены как медиана (интерквартильный размах), для их сравнения использовали критерий Манна–Уитни. Качественные данные представлены как абсолютное значение *(n)* и %, для их сравнения использовали точный тест Фишера. Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты

Проведен ретроспективный анализ течения беременности и родов 113 пациенток, проходивших обследование и лечение на базе ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России с 2014 по 2022 гг. В ходе исследования установлено, что гибель одного плода из двойни наблюдалась значительно чаще при монохориальном типе плацентации – 93/113 (82,3%) случая по сравнению с дихориальным – 20/113 (17,4%), $p<0,01$. Наиболее частыми причинами антенатальной гибели одного плода из монохориальной двойни являлись специфические осложнения: сочетание ФФТС и ССЗРП – в 30/113 (32%) случаях, изолированный ССЗРП – в 17/113 (18,3%), ФФТС – в 16/113 (17%), САП – в 6/113 (6,5%). У 25/93 (26,9%) беременных монохориальной двойней произошла спонтанная гибель плода при неосложненном течении беременности. Основной причиной гибели плода при дихориальной двойне явилась задержка роста – 5/20 (25%).

Сравнение групп по таким характеристикам, как возраст беременных, индекс массы тела и паритет, показало отсутствие значимой разницы.

В исследуемых группах статистически значимо различалась частота наступления беременности с помощью вспомогательных репродуктивных технологий. Данный показатель был достоверно выше при дихориальной двойне – 8/20 (40%); в то время как при монохориальной двойне он составил 17/93 (18,3%), $p=0,04$.

Клинические характеристики беременных исследуемых групп представлены в таблице 1.

Проанализированы сроки гибели одного плода из двойни при разном типе плацентации. Выявлено статистически значимое различие: при монохориальной двойне срок гибели одного из плодов составил 21,9 недели(20,1; 26,1), а при дихориальной – 29,6 (27,1; 31,7) недели, $p<0,01$.

Также статистически различалась частота встречаемости дискордантного роста плодов. Значимая дискордантность предполагаемой массы плодов (более 25%) достоверно чаще встречалась при монохориальном типе плацентации, составляя 48/93 (51,6%); в то время как при дихориальном – только 5/20 (25%), $p=0,04$. При этом выраженность дискордантного роста плодов в исследуемых группах статистически значимо не различалась и составила в среднем 40,5 (10,8)%.

В группе монохориальной двойни были отмечены 6 случаев гибели второго плода в течение 24 ч после гибели первого, а также 8 случаев самопроизвольного прерывания беременности в сроке менее 22 недель.

Большинство беременных были родоразрешены преждевременно (72/113 (63,7%) пациентки). Частота преждевременных родов в группах исследования значимо не различалась, составляя 57/93 (67,1%) и 15/20 (75%) соответственно, $p=0,59$.

Оперативное абдоминальное родоразрешение было выполнено 60/113 беременным (53,9%). При этом его частота в группах значимо не различалась и составила при монохориальной двойне 47/93 (50,5%), дихориальной – 13/20 (65%), $p=0,35$.

Таблица 1. Характеристики исследуемых групп

Параметры	Все беременности $n=113$	Дихориальные $n=20$	Монохориальные $n=93$	p
Возраст беременной, лет, M (SD)	33,2 (5,8)	35,4 (6,6)	32,7 (5,6)	0,06
ИМТ, кг/м², M (SD)	26,4 (4,8)	27,6 (4,8)	26,1 (4,8)	0,13
Количество беременностей, Me (Q1; Q3)	2 (1; 3)	2 (1; 2)	2 (1; 3)	0,19
Повторнородящие, *n* (%)	59 (52,2%)	8 (40%)	51 (54,8%)	0,32
Наступление беременности в результате ВРТ, *n* (%)	25 (22,1%)	8 (40%)	17 (18,3%)	**0,04**

ИМТ – индекс массы тела. ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии.
Выделены значимые показатели, $p<0,05$. Для сравнения признаков в группах применялся точный критерий Фишера и χ^2.

Таблица 2. Характеристики исследуемых групп. Антенатальный период

Параметры	Все беременности $n=113$	Дихориальные $n=20$	Монохориальные $n=93$	p
Срок гибели плода, недель, Me (Q1; Q3)	23 (20,4; 28,1)	29,6 (27,1; 31,7)	21,9 (20,1; 26,1)	**<0,01**
Дискордантность предполагаемой массы тела плодов, *n* (%)	53 (46,9%)	5 (25%)	48 (51,6%)	**0,04**
% дискордантности между плодами, M (SD)	40,5% (10,8)	46% (22,9)	39,9% (8,9)	0,23
Гибель второго плода в течение 24 ч, *n* (%)	6 (5,3%)	0	6 (6,5%)	
Самопроизвольный выкидыш, *n* (%)	8 (7,1%)	0	8 (8,6%)	
Преждевременные роды, *n* (%)	72 (63,7%)	15 (75%)	57 (67,1%)	0,59
Оперативное родоразрешение, *n* (%)	60 (53,9%)	13 (65%)	47 (50,5%)	0,32

Выделены значимые показатели, $p<0,05$.

Таблица 3. Характеристики исследуемых групп. Неонатальный период

Параметры	Все новорожденные *n*=99	Из дихориальной двойни *n*=20	Из монохориальной двойни *n*=79	*p*
Гестационный возраст, недель, Me (Q1; Q3)	33,3 (29,9; 37,1)	33,8 (31,2; 36,3)	33 (29; 37,2)	0,37
Масса тела новорожденного, г, Me (Q1; Q3)	2200 (1450; 2910)	2089 (1533; 2558)	2314 (1420; 2990)	0,66
Длина новорожденного, см, Me (Q1; Q3)	46 (40; 50)	45,5 (40; 48,8)	46 (41; 50)	0,72
Оценка по Апгар, 1-я мин. <6 баллов, *n* (%)	21 (21,2%)	2 (10%)	19 (24%)	**0,03**
Оценка по Апгар, 5-я мин. <7 баллов, *n* (%)	16 (16,2%)	2 (10%)	14 (17,7%)	0,11
Госпитализация в ОРИТН, *n* (%)	54 (54,5%)	13 (65%)	41 (51,9%)	0,33
Длительность госпитализации в ОРИТН, сутки, Me (Q1; Q3)	6,5 (3; 10)	7 (4; 16)	5 (3; 10,5)	0,56
Неонатальная смертность, *n* (%)	10 (10,1%)	1 (5%)	9 (11,4%)	0,68
Неонатальная заболеваемость, *n* (%)	57 (57,6%)	13 (65%)	44 (55,7%)	0,61
Неврологическая	15 (15,2%)	0	15 (18,9%)	
Респираторная	40 (40,4%)	8 (40%)	32 (40,5%)	
Сепсис	3 (3%)	0	3 (3,8%)	
ВПС	11 (11,1%)	0	11 (13,9%)	
Патология ЖКТ	9 (9,1%)	1 (5%)	8 (10,1%)	
Анемия	7 (7,1%)	2 (10%)	5 (6,3%)	
Ретинопатия	5 (5,1%)	1 (5%)	4 (5,1%)	

ВПС – врожденные пороки сердца, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.
Выделены значимые показатели, $p<0,05$.

Клинические характеристики течения антенатального периода исследуемых групп представлены в таблице 2.

Сравнение гестационного возраста новорожденных показало отсутствие значимого различия в исследуемых группах. Медиана гестационного возраста дихориальной двойни составила 33,8 недели, в то время как при монохориальной – 33 недели, p=0,37.

Анализ массы тела и длины новорожденных также показал отсутствие статистически значимой разницы между монохориальной и дихориальной двойнями – 2314 и 2089 г (p=0,66); 45,5 и 46 см (p=0,72) соответственно.

Оценка состояния новорожденных проводилась на основании шкалы Апгар. В каждой из групп рассчитывалось количество детей, у которых на 1-й минуте после рождения оценка составляла 6 и менее баллов, на 5-й минуте – 7 и менее. При монохориальной двойне количество детей с низкими оценками по шкале Апгар было значительно больше, чем при дихориальной, – на 1-й минуте 24 и 10% (p=0,03), на 5-й – 17,7 и 10% (p=0,11) соответственно.

Тяжелое течение раннего неонатального периода, потребовавшее госпитализации новорожденного в ОРИТН, наблюдалось в 65% случаев дихориальной двойни и 51,9% случаев монохориальной, p=0,33. Длительность пребывания новорожденных в ОРИТН была сопоставимой в исследуемых группах и составила при дихориальной двойне 7 дней, при монохориальной – 5, p=0,56.

Частота ранней неонатальной смертности в исследуемой когорте составила 10,1%. Анализ данного показателя в группах не выявил статистически значимого различия. При дихориальном типе плацентации неонатальная смертность наблюдалась в 1/20 (5%) случае, при монохориальном – в 9/93 (11,4%), p=0,68.

Общая частота неонатальной заболеваемости в исследуемой когорте составила 57,6%. Сравнение данной частоты в группах не показало значимого различия: при дихориальной двойне – 65%, при монохориальной – 55,7%, p=0,61.

В ходе подробного анализа структуры неонатальной заболеваемости установлено преобладание респираторных и неврологических нарушений. В исследуемых группах частота респираторной заболеваемости при дихориальном типе плацентации составила 40%, при монохориальном – 40,5%, p>0,99. Неврологическая заболеваемость наблюдалась только при монохориальном типе плацентации и составила 18,9%. Также для выжившего плода из монохориальной двойни были характерны наличие аномалий сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта и врожденный сепсис.

Подробная клиническая характеристика новорожденных и течения неонатального периода исследуемых групп представлены в таблице 3.

Обсуждение

По данным метаанализа 10 публикаций, посвященных многоплодным беременностям и их осложнениям, установлено, что внутриутробная гибель одного плода встречается у 6% двоен, из которых большая

часть приходится на монохориальные [5]. В настоящем исследовании частота антенатальной гибели плода при монохориальной двойне также преобладала над дихориальной. Наиболее частыми причинами гибели одного плода из монохориальной двойни являются специфические осложнения. По данным Morris R.K. et al. выявлено, что в 47% случаев гибели плода причиной являлся ФФТС, в 6% – ССЗРП. При этом в 27% случаев причину внутриутробной гибели одного плода из монохориальной двойни установить не удается [2]. В нашем исследовании также установлено преобладание среди причин гибели плода специфических осложнений монохориального многоплодия. Наиболее часто встречались ФФТС (32%) и ССЗРП (18,3%). Частота спонтанной внутриутробной гибели плода без установленных причин в исследуемой когорте занимала также значимое место, составляя 26,9%. Причиной гибели плода при дихориальной беременности в 25% случаев явилась задержка роста.

Также установлено, что риск гибели и заболеваемости выжившего близнеца в три-четыре раза выше при монохориальной беременности, чем при дихориальной. По данным Livnat E.J. et al. [6], антенатальная летальность второго плода при монохориальной двойне составляет 12%, в то время как при дихориальной – 4%. Подобная частота была продемонстрирована в данном исследовании: в 15% случаев монохориальных двоен происходила внутриутробная гибель второго плода или прерывание беременности. При этом в группе дихориальной двойни данные осложнения не встречались. Вероятной причиной гибели второго близнеца при монохориальной двойне являются плацентарные анастомозы, обеспечивающие резкое перераспределение кровотока.

Гибель одного плода из двойни может произойти в любом сроке гестации. Известно, что гибель в I триместре беременности не приводит к неблагоприятным последствиям для второго плода и течения беременности. Гибель плода во II и III триместрах нередко приводит к преждевременным родам, задержке роста выжившего плода, повышает частоту его заболеваемости и смертности [5]. При этом, если антенатальная гибель одного плода из двойни происходит после 32-й недели беременности, то риски неблагоприятных исходов для выжившего плода снижаются. В ходе данного исследования было установлено статистически значимое различие в сроках гибели одного из плодов – при монохориальной двойне он составил 21,9 (20,1; 26,1) недели, а при дихориальной – 29,6 (27,1; 31,7) недели, $p<0,01$. Более ранние сроки репродуктивных потерь при монохориальной двойне можно объяснить тем, что наиболее частой причиной гибели плода явился ФФТС, возникающий с 16-й по 26-ю недели гестации. Для дихориальной двойни характерны более поздние сроки антенатальной гибели плода; в данном исследовании он составил 29,6 недели, что объяснимо более поздней манифестацией задержки роста и декомпенсацией состояния плода. Это подтверждается данными исследования Burgess J.L. et al. [7], которые проанализировали 768 многоплодных беременностей и установили, что антенатальная гибель одного из плодов после 34 недель наблюдалась только при дихориальной двойне.

По данным литературы, многоплодная беременность, осложненная антенатальной гибелью одного из плодов, сопровождается высокой частотой преждевременных родов [8]. В большинстве случаев многоплодной беременности, осложненной гибелью одного плода, роды развиваются спонтанно в течение следующих недель, а примерно в 90% случаев родоразрешение происходит в течение 3 недель после гибели одного плода [3]. Частота преждевременных родов при монохориальной беременности с внутриутробной гибелью одного плода составляет 68%, по сравнению с 54% – у дихориальных близнецов [1]. Анализ сроков родоразрешения в исследуемой когорте показал, что частота преждевременных родов составила 63,7%. При этом влияние типа хориальности оказалось статистически не значимым: частота преждевременных родов при монохориальной беременности – 67,1%, при дихориальной – 75%, $p=0,59$. Схожие значения были продемонстрированы в исследовании DeBolt C.A. [1], в котором частота преждевременных родов при монохориальной беременности составляла 68% и 54% – при дихориальной. В то же время существуют данные о более высокой частоте преждевременных родов при монохориальном типе плацентации. В исследовании, опубликованном Arinkan S.A. et al. [9], риск преждевременных родов у выжившего плода был в 13 раз выше в группе с монохориальной двойней, чем с дихориальной. Это объяснялось высокой частотой монохориальных беременностей, осложненных ФФТС. Нередко причиной преждевременного родоразрешения при гибели одного плода из двойни является ятрогения. По данным Mackie F.L. et al. [5], частота ятрогенных преждевременных родов при монохориальном типе плацентации была значительно выше – 60,4%, по сравнению с дихориальным – 32,4%.

При анализе состояния новорожденных не обнаружилось достоверной разницы в исследуемых группах между средним гестационным возрастом, массой тела и длиной. Неудовлетворительное состояние детей при рождении на основании шкалы Апгар было распространено в группе монохориальной двойни, по сравнению с дихориальной.

В ходе нашего исследования не была выявлена связь между хориальностью и неонатальными исходами. Неонатальная заболеваемость и смертность были представлены примерно с одинаковой частотой среди моно- и дихориальных двоен, осложненных гибелью одного плода. Однако, по данным Conte G. et al., выявлена повышенная частота неонатальной летальности среди выживших близнецов из монохориальной двойни – 15% против 3% при дихориальной соответственно [10]. В настоящем исследовании большое количество новорожденных было госпитализировано в ОРИТН, что объясняется высоким процентом преждевременных родов. На это также было указано в исследовании Morris R.K. et al. [2].

Детальный анализ неонатальной заболеваемости в исследуемых группах показал сопоставимую частоту патологий, вызванных недоношенностью, таких как заболевания респираторной системы, желудочно-кишечного тракта, ретинопатии и анемия. При этом только в группе монохориальной двойни встречались

неврологические нарушения, патология сердечно-сосудистой системы и сепсис. Среди них одними из наиболее тяжелых осложнений неонатального периода явились неврологические нарушения, которые встречались у 18,9% новорожденных. По результатам метаанализа повышенная неврологическая заболеваемость также встречалась у 26% выживших из монохориальной двойни, в то время как при дихориальной – только у 2% [9]. Это позволяет предположить, что отсутствие неврологических нарушений у выжившего плода при дихориальной беременности объясняется наличием собственной плаценты.

Таким образом, тип хориальности при многоплодной беременности, осложненной гибелью одного из плодов, оказывает большое влияние на перинатальный исход. Монохориальный тип является прогностическим неблагоприятным: повышен риск гибели второго плода и прерывания беременности, развития необратимой неврологической заболеваемости новорожденного.

Наличие у новорожденных из дихориальной двойни в основном заболеваний, обусловленных недоношенностью, обеспечивает относительно благоприятный прогноз, по сравнению с новорожденными из монохориальной двойни.

Сильная сторона исследования – выборка из 11 беременных и 99 новорожденных. Все пациенты в данном исследовании наблюдались и проходили лечении на базе одного центра.

Основными ограничениями данной работы являются ретроспективный дизайн и количественные различия между группами.

Заключение

Монохориальный тип плацентации, по сравнению с дихориальным, ассоциирован с развитием специфических осложнений, повышающих риск неблагоприятных исходов беременности. Гибель одного из плодов при монохориальной беременности наступает значительно раньше, чем при дихориальной. Также только при монохориальном типе плацентации были случаи гибели второго плода и спонтанная гибель одного плода из двойни при неосложненном течении беременности. Неонатальная смертность и заболеваемость были сопоставимы по частоте в обеих группах, однако для монохориального типа плацентации были характерны тяжелые осложнения со стороны центральной нервной и сердечно-сосудистой систем, а также сепсис. У новорожденных из дихориальной двойни относительно благоприятный прогноз; это объясняется тем, что заболеваемость в основном обусловлена недоношенностью.

Литература/References

1. *DeBolt C.A., Mullins J., Borgida A.F.* Single fetal demise in twin pregnancy. Topics Obstet. Gynecol. 2018; 38(4): 1-5. https://dx.doi.org/10.1097/01.PGO.0000530584.45244.97.
2. *Morris R.K., Mackie F., Garces A.T., Knight M., Kilby M.D.* The incidence, maternal, fetal and neonatal consequences of single intrauterine fetal death in monochorionic twins: A prospective observational UKOSS study. PLoS One. 2020; 15(9): e0239477. https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0239477.
3. *Stefanescu B.I., Adam A.M., Constantin G.B., Trus C.* Single fetal demise in twin pregnancy-A great concern but still a favorable outcome. Diseases. 2021; 9(2): 33. https://dx.doi.org/10.3390/diseases9020033.
4. *Luu T.M., Vohr B.* Twinning on the brain: the effect on neurodevelopmental outcomes. Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet. 2009; 151C(2): 142-7. https://dx.doi.org/10.1002/ajmg.c.30208.
5. *Mackie F.L., Rigby A., Morris R.K., Kilby M.D.* Prognosis of the co-twin fol-lowing spontaneous single intrauterine fetal death in twin pregnancies: a sys-tematic review and meta-analysis. BJOG. 2019; 126(5): 569-78. https://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.15530.
6. *Livnat E.J., Burd L., Cadkin A., Keh P., Ward A.B.* Fetus papyraceus in twin pregnancy. Obstet. Gynecol. 1978; 51(1, Suppl.): 41s-5s.
7. *Burgess J.L., Unal E.R., Nietert P.J., Newman R.B.* Risk of late-preterm still-birth and neonatal morbidity for monochorionic and dichorionic twins. Am. J. Obstet. Gynecol. 2014; 210(6): 578.e1-9. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2014.03.003.
8. *Костюков К.В., Гладкова К.А.* Перинатальные исходы при монохориальной многоплодной беременности, осложненной синдромом селективной задержки роста плода. Акушерство и гинекология. 2020; 6: 50-8. [Kostyukov K.V., Gladkova K.A. Perinatal outcomes of monochorionic multiple pregnancies with selective intrauterine growth restriction. Obstetrics and Gynecology. 2020; (6): 50-8. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.6.50-58.
9. *Arinkan S.A., Arsoy R., Api M.* Assesment of pregnancy outcomes among twin pregnancies with single fetal demise regarding chorionicity and fetal death time. J. Turk. Ger. Gynecol. Assoc. 2019; 20: 147. https://dx.doi.org/10.4274/jtgga.galenos.2018.2018.0053.
10. *Conte G., Righini A., Griffiths P.D., Rustico M., Lanna M., Mackie F.L.* et al. Brain-injured survivors of monochorionic twin pregnancies complicated by single intrauterine death: MR findings in a multicenter study. Radiology. 2018; 288(2): 582-90. https://dx.doi.org/10.1148/radiol.2018171267.

Поступила 16.02.2023
Принята в печать 28.06.2023
Received 16.02.2023
Accepted 28.06.2023

Сведения об авторах:
Костюков Кирилл Витальевич, д.м.н., заведующий отделением функциональной и ультразвуковой диагностики отдела визуальной диагностики, НМИЦ АГиП им. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(926)214-97-84, kostyukov_k@yahoo.com, https://orcid.org/0000-0003-3094-4013, 117997, Россия, Москва, ул. Ак. Опарина, д. 4.
Гладкова Кристина Александровна, к.м.н., с.н.с. отдела медицины плода Института акушерства, заведующая 1-м акушерским отделением патологии беременности, НМИЦ АГиП им. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(916)321-10-07, k_gladkova@oparina4.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Ак. Опарина, д. 4.
Никитина Арина Тимофеевна, студент, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, arinia2000@yandex.ru, 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.
Черепанова Алина Евгеньевна, студент, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, acherepanova1@gmail.com, 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

Authors' information:
Kirill V. Kostyukov, Dr. Med. Sci., Head of the Department of the Ultrasound and Functional Diagnosis, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, +7(926) 214-97-84, kostyukov_k@yahoo.com, https://orcid.org/0000-0003-3094-4013, 117997, Russia, Moscow, Ak. Oparin str., 4.
Kristina A. Gladkova, Ph.D., Senior Researcher at the Fetal Medicine Unit, Institute of Obstetrics, Head of the 1st Obstetric Department of Pregnancy Pathology, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, +7(916)321-10-07, k_gladkova@oparina4.ru, 117997, Russia, Moscow, Ak. Oparin str., 4.
Arina T. Nikitina, student, I.M. Sechenov First MSMU, Ministry of Health of Russia, arinia2000@yandex.ru, 119991, Russia, Moscow, Trubetskaya str., 8-2.
Alina E. Cherepanova, student, I.M. Sechenov First MSMU, Ministry of Health of Russia, acherepanova1@gmail.com, 119991, Russia, Moscow, Trubetskaya str., 8-2.

©Коллектив авторов, 2023

Т.Е. БЕЛОКРИНИЦКАЯ, Н.И. ФРОЛОВА, В.А. МУДРОВ, К.А. КАРГИНА, Е.А. ШАМЕТОВА, Ч.Ц. ЖАМЬЯНОВА, Ш.Р. ОСМОНОВА

ПОСТКОВИДНЫЙ СИНДРОМ У ЖЕНЩИН РАННЕГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Чита, Россия

Цель: *Провести сравнительную оценку частоты и степени выраженности новых стойких симптомов, возникших у молодых соматически здоровых женщин после перенесенной новой коронавирусной инфекции (НКИ) и женщин, не заболевших в период пандемии.*

Материалы и методы: *Для оценки независимого влияния COVID-19 на развитие постковидного синдрома (ПКС) обследованы небеременные женщины моложе 35 лет, без избытка массы тела/ожирения, сахарного диабета, хронической артериальной гипертензии и других соматических и хронических инфекционных заболеваний. Основная группа – пациентки, переболевшие в июле-октябре 2021 г. SARS-CoV-2-инфекцией, подтвержденной методом ПЦР (n=181); группа сравнения – не заболевшие в этот период женщины (n=71). Симптомами ПКС считали клинические проявления, отсутствовавшие до COVID-19, появившиеся не ранее 4 недель от начала заболевания и длившиеся не менее 2 месяцев, которые не могли быть объяснены альтернативными диагнозами. Статистическая база данных сформирована на основе первичной медицинской документации и активного опроса пациенток по специальной анкете с оценкой симптомов по 10-балльной шкале. Опрос проводился в 1-й фазе менструального цикла для исключения симптомов предменструального синдрома, имеющих сходную клиническую картину с проявлениями ПКС.*

Результаты: *Частота появления новых стойких симптомов в период пандемии у молодых исходно соматически здоровых женщин, переболевших COVID-19, и в группе незаболевших была сходной: 96,1 и 93,0% соответственно (ОШ=1,88 (95% ДИ 0,58; 6,14); $p_{\chi 2}$=0,327). Только после перенесенной НКИ отмечены такие симптомы, как кашель (43,6%), одышка (26,5%), боли в груди (18,2%), потеря веса (18,8%), выпадение волос (60,8%) (в группе сравнения 0,0%, $p_{\chi 2}$<0,001). Пациентки с ПКС чаще отмечали ухудшение памяти – 49,2% против 12,7% (ОШ=6,66 (95% ДИ 3,13; 14,21); $p_{\chi 2}$<0,001); головную боль – 43,1% против 11,3% (ОШ=5,96 (95% ДИ 2,7; 13,17); $p_{\chi 2}$<0,001); депрессию – 19,9% против 8,5% (ОШ=2,69 (95% ДИ 1,08; 6,7); $p_{\chi 2}$=0,029); миалгию – 31,5% против 8,5% (ОШ=4,98 (95% ДИ 2,04; 12,17); $p_{\chi 2}$<0,001). У женщин, не болевших COVID-19, с одинаковой частотой с перенесшими инфекцию регистрировались усталость/быстрая утомляемость (69,0% против 71,8%, $p_{\chi 2}$=0,66), сонливость (54,9% против 43,6%, $p_{\chi 2}$=0,11), сердцебиение (19,7% против 29,8%, $p_{\chi 2}$=0,1), изменение характера менструального цикла (22,5% против 21,0%, $p_{\chi 2}$=0,865), кожные проявления (2,8% против 6,6%, $p_{\chi 2}$=0,24), а бессонница развивалась значимо чаще (32,4% против 26,0%, $p_{\chi 2}$=0,012). После заболевания COVID-19 была более выражена интенсивность ухудшения памяти (4,0 против 1,0 балла, p<0,001), головной боли (5,0 против 3,0 балла; p=0,001); миалгии (5,0 против 1,0 балла, p<0,001); меньшую степень выраженности имела бессонница (3,0 против 5,0 балла; p=0,004).*

Заключение: *ПКС широко распространен у исходно соматически здоровых женщин молодого репродуктивного возраста. Появление ряда аналогичных сходных по частоте симптомов у не заболевших в период пандемии женщин может быть связано с посттравматическим стрессово-тревожным расстройством. Необходимы дальнейшие углубленные междисциплинарные исследования для выяснения патофизиологических механизмов развития новых стойких симптомов, связанных с пандемией COVID-19.*

Ключевые слова: *COVID-19, постковидный синдром, стресс-связанные расстройства, женщины раннего репродуктивного возраста.*

Вклад авторов: Белокриницкая Т.Е., Фролова Н.И. – концепция и дизайн исследования, написание текста; Жамьянова Ч.Ц., Каргина К.А., Осмонова Ш.Р., Шаметова Е.А. – набор первичного материала, формирование баз данных; Мудров В.А. – статистическая обработка данных; Белокриницкая Т.Е. – редактирование.

Конфликт интересов: Авторы статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Благодарности: Выражаем благодарность клиническим ординаторам кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета и факультета дополнительного профессионального образования Читинской государственной медицинской академии: Агарковой М.А., Багышовой А.Н., Гладышевой Н.А., Микаелян Е.А., Пивиевой А.А., Родионовой К.А., Тюкавкину А.В. за помощь в проведении анкетного опроса пациенток.

Одобрение Этического комитета: Исследование было одобрено локальным Этическим комитетом ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России.

Согласие пациентов на публикацию: Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Обмен исследовательскими данными: Данные, подтверждающие выводы этого исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку, после одобрения ведущим исследователем.

Для цитирования: Белокриницкая Т.Е., Фролова Н.И., Мудров В.А., Каргина К.А., Шаметова Е.А., Жамьянова Ч.Ц., Осмонова Ш.Р. Постковидный синдром у женщин раннего репродуктивного возраста. Акушерство и гинекология. 2023; 7: 47-54
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.67

©A group of authors, 2023

T.E. BELOKRINITSKAYA, N.I. FROLOVA, V.A. MUDROV, K.A. KARGINA, E.A. SHAMETOVA, CH.TCH. ZHAMYANOVA, SH.R. OSMONOVA

POST-COVID-19 SYNDROME IN EARLY REPRODUCTIVE AGE WOMEN

Chita State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, Chita, Russia

Objective: *To compare the incidence and severity of new persistent symptoms in young, somatically healthy women after novel coronavirus infection (NCI) with those who did not become ill during the pandemic.*

Materials and methods: *To assess the independent impact of COVID-19 on the development of post-COVID syndrome (PCS), this study included non-pregnant women under 35 years of age, without excess body weight/obesity, diabetes mellitus, chronic arterial hypertension, and other somatic and chronic infectious diseases. The study group included patients who recovered from SARS-CoV-2 infection between July and October 2021, as confirmed by PCR (n=181). The control group consisted of women who did not become ill during the study period (n=71). Clinical manifestations of PCS were defined as symptoms that were absent before COVID-19, occurred no earlier than four weeks after disease onset, lasted at least two months, and could not be explained by alternative diagnoses. A statistical database was formed based on primary medical documentation and an active survey of patients, using a special questionnaire with symptom assessment on a 10-point scale. The survey was conducted in the 1st phase of the menstrual cycle to exclude the symptoms of premenstrual syndrome, which have a clinical picture similar to that of PCS.*

Results: *The incidence of new persistent symptoms during the pandemic in young initially somatically healthy women who had recovered from COVID-19 and in the non-diseased group was similar:96.1% and 93.0%, respectively (OR=1.88 (95% CI 0.58; 6.14); $p_{\chi 2}$=0.327). Only patients who had NCI experienced symptoms such as coughing (43.6%), shortness of breath (26.5%), chest pain (18.2%), weight loss (18.8%), hair loss (60.8%) %) (in the comparison group 0.0%, $p_{\chi 2}$<0.001). Patients with PCS more often reported memory impairment – 49.2% vs. 12.7% (OR=6.66 (95% CI 3.13; 14.21); $p_{\chi 2}$<0.001); headache – 43.1% vs. 11.3% (OR=5.96 (95% CI 2.7; 13.17); $p_{\chi 2}$<0.001); depression – 19.9% vs. 8.5% (OR=2.69 (95% CI 1.08; 6.7); $p_{\chi 2}$=0.029); myalgia – 31.5% versus 8.5% (OR=4.98 (95% CI 2.04;12.17); $p_{\chi 2}$<0.001). Fatigue/fatigue (69.0% vs. 71.8%, $p_{\chi 2}$=0.66), drowsiness (54.9% vs. 43.6%, $p_{\chi 2}$=0.11), palpitations (19.7% vs. 29.8%, $p_{\chi 2}$=0.1), changes in menstrual cycle (22.5% vs. 21.0%, $p_{\chi 2}$=0.865), skin manifestations (2.8% vs. 6.6%, $p_{\chi 2}$=0.24), and insomnia developed significantly more frequently (32.4% vs. 26.0%, $p_{\chi 2}$=0.012). After COVID-19, the intensity of memory impairment (4.0 versus 1.0 points, p<0.001) and headache (5.0 versus 3.0 points; p=0.001) were more pronounced. Myalgia (5.0 vs. 1.0 points, p<0.001), and insomnia (3.0 versus 5.0 points; p=0.004) were less severe.*

Conclusion: *PCS is highly prevalent among initially somatically healthy women of early reproductive age. The occurrence of several similar symptoms of similar frequency in women who did not become ill during the pandemic may be associated with post-traumatic stress-anxiety disorder. Further in-depth interdisciplinary studies are required to elucidate the pathophysiological mechanisms underlying the development of new, persistent symptoms associated with the COVID-19 pandemic.*

Keywords: *COVID-19, post-COVID-19 syndrome, stress-related disorders, early reproductive age women.*

Authors' contributions: Belokrinitskaya T.E., Frolova N.I. – conception and design of the study, manuscript drafting; Zhamyanova Ch.C., Kargina K.A., Osmonova Sh.R., Shametova E.A. – primary material collection, formation of databases; Mudrov V.A. – statistical analysis; Belokrinitskaya T.E. – manuscript editing.
Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.
Funding: There was no funding for this study.
Acknowledgements: The authors would like to thank the residents of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Pediatrics, and the Department of Postgraduate Education, Chita State Medical Academy Agarkova M.A., Bagyshova A.N., Gladysheva N.A., Mikayelyan E.A., Pivneva A.A., Rodionova K.A., Tyukavkin A.V. for their help in conducting the patients' survey.
Ethical Approval: The study was reviewed and approved by the Research Ethics Committee of the Chita State Medical Academy, Ministry of Health of Russia.
Patient Consent for Publication: All patients provided informed consent for the publication of their data.
Authors' Data Sharing Statement: The data supporting the findings of this study are available on request from the corresponding author after approval from the principal investigator.

For citation: Belokrinitskaya T.E., Frolova N.I., Mudrov V.A., Kargina K.A., Shametova E.A., Zhamyanova Ch.Tch., Osmonova Sh.R. Post-COVID-19 syndrome in early reproductive age women. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (7): 47-54 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.67

Прошло 3 года с тех пор, как Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) 11 февраля 2020 г. определила официальное название инфекции, вызванной новым коронавирусом, – COVID-19 (Coronavirus disease 2019) и 11 марта 2020 г. объявила миру о начале пандемии, вызванной вирусом SARS-CoV-2. По данным статистики ВОЗ, за 3 года пандемии в мире зарегистрировано более 758 млн случаев заболевания и более 6,8 млн летальных исходов от COVID-19 [1]. Проявление новых стойких симптомов после выздоровления пациентов от новой коронавирусной инфекции (НКИ) стало еще одной актуальной медико-социальной проблемой, связанной с пандемией. Многочисленные сообщения исследователей в разных странах мира показали, что COVID-19 оказывает разнообразное долгосрочное воздействие на дыхательную, сердечно-сосудистую, нервную, эндокринную, пищеварительную системы, кожу и ее придатки, психический статус и др. [2–6].

Стойкие симптомы, возникающие или сохраняющиеся более 4 недель от начальных клинических проявлений COVID-19, международные эксперты предложили называть постковидным синдромом (ПКС, post-COVID-19 syndrome, long-covid) [3, 7]. Однако в настоящее время в мире отсутствует регламентированная номенклатура симптомов, сохраняющихся после выздоровления от COVID-19, не определены единые подходы к длительности периодов их проявления [7–9]. В октябре 2021 г. эксперты ВОЗ приняли консенсус, согласно которому ПКС – это состояние после COVID-19, возникающее у лиц с вероятным или подтвержденным заражением SARS-CoV-2, обычно через 3 месяца после появления симптомов COVID-19, которые длятся не менее 2 месяцев и не могут быть объяснены альтернативным диагнозом. Симптомы ПКС обычно оказывают влияние на повседневную активность человека, впервые могут появиться сразу после острого эпизода COVID-19 или сохраняться после выздоровления; могут существовать постоянно или рецидивировать через некоторое время. В современной клинической практике отсутствуют критерии минимального количества симптомов, необходимых для постановки диагноза [10]. При этом ПКС внесен в Международную классификацию болезней 10 пересмотра: код U09.9 – Состояние после COVID-19 неуточненное.

По данным обращаемости пациентов и активным опросам переболевших COVID-19 после острого периода заболевания от 35 до 87,5% людей продолжают страдать от разнообразных полиорганных симптомов (головная боль, повышенная утомляемость, нарушения сна, памяти, одышка, кашель, боли в сердце, сердцебиения/нарушения ритма, миалгия, выпадение волос, высыпания на коже и др.) [5–8, 11].

К настоящему времени опубликованы новые данные, которые указывают на сложный многокомпонентный патогенез ПКС, где основными патогенетическими механизмами являются иммунное хроническое воспаление, дисфункция нервной системы, системное повреждение эндотелия, генерализованный микрососудистый тромбоз и тромбоваскулит [2, 3, 5, 6, 12].

При наличии большого количества публикаций по проблеме ПКС следует отметить ряд существующих противоречий. Во-первых, исследователей настораживает факт, что степень тяжести перенесенной НКИ напрямую не влияет на частоту развития и выраженность симптомов ПКС. Показано, что пациенты, перенесшие COVID-19 в бессимптомной или легкой форме, также впоследствии длительно страдают от ПКС [8, 13]. Во-вторых, существует мнение, что ПКС развивается главным образом у пациентов с коморбидными заболеваниями (артериальной гипертензией, сахарным диабетом, ожирением и др.) [3, 12, 14].

В-третьих, ряд авторов объясняют симптомы ПКС стрессово-тревожными расстройствами, вызванными массовой заболеваемостью, высокой летальностью, ощущением постоянной опасности за свое здоровье, социальной изоляцией, негативными изменениями в трудовом статусе и материальном благополучии и др. [13, 15, 16].

Несмотря на достаточно большое количество публикаций, посвященных патогенезу и клиническим проявлениям ПКС у взрослых и детей, в отечественных и международных базах данных мы не обнаружили сведений о данном осложнении COVID-19 у молодых женщин, являющихся основой репродуктивного потенциала нации, от состояния здоровья которых зависит физическое и психическое благополучие потомства [17].

Цель исследования: провести сравнительную оценку частоты и степени выраженности новых стойких симптомов, возникших у молодых соматически здоровых женщин после перенесенной НКИ и женщин, не заболевших в период пандемии.

Материалы и методы

Для оценки независимого влияния COVID-19 и во избежание действия возможных ко-факторов развития ПКС (ожирения, артериальной гипертензии, сахарного диабета, позднего возраста [3, 13]) клинические группы были сформированы из небеременных женщин в возрасте до 35 лет, не имеющих избытка массы тела/ожирения, сахарного диабета, хронической артериальной гипертензии и других соматических и хронических инфекционных заболеваний. Основную группу составили пациентки, заболевшие в июле-октябре 2021 г. НКИ, подтвержденной методом полимеразной цепной реакции в назофарингеальном материале (n=181) [18]. Продолжительность заболевания была рассчитана с первого дня появления клинических симптомов COVID-19 до клинически, лабораторно и вирусологически подтвержденного выздоровления. Степень тяжести острого периода течения НКИ у пациентов была ранжирована как легкая, средняя или тяжелая (случаев критического течения не было) согласно критериям, изложенным в клинических рекомендациях Минздрава России по COVID-19 [18]. Клиническими проявлениями ПКС считали стойкие симптомы, отсутствовавшие до COVID-19, поя-

вившиеся не ранее 4 недель от начала заболевания и длившиеся не менее 2 месяцев, которые не могли быть объяснены альтернативными диагнозами [3, 7, 10]. В группу сравнения вошли не заболевшие в этот же период женщины (n=71). Опрос участниц исследования проводился в 1-й фазе менструального цикла для исключения симптомов предменструального синдрома, имеющих сходную клиническую картину с проявлениями ПКС.

Оценку степени выраженности симптомов проводили по шкале Йоркширского скрининга на реабилитацию после COVID-19 (COVID-19 Yorkshire Rehabilitation Screen, C19-YRS), согласно которой каждому симптому присваивались баллы от 0 (отсутствует) до 10 (беспокоит очень сильно) [19].

Для формирования базы данных была разработана специальная анкета, содержащая информацию о социальных, медико-биологических, клинических характеристиках женщин, для заполнения которой использовали первичную медицинскую документацию (медицинская карта пациента, получающего медицинскую помощь в амбулаторных условиях, – форма 025/у, история болезни – форма 003/у); для оценки стойких симптомов проводили дополнительный опрос пациенток.

Статистический анализ

При проведении статистического анализа авторы руководствовались принципами Международного комитета редакторов медицинских журналов (ICMJE) и рекомендациями «Статистический анализ и методы в публикуемой литературе» (SAMPL) [20, 21]. Анализ нормальности распределения количественных и порядковых признаков, с учетом численности исследуемых групп, равной более 50 женщин, проводился путем оценки критерия Колмогорова–Смирнова. Для сравнения двух независимых групп по одному количественному признаку использовался критерий Манна–Уитни (U). Номинальные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей, сравнение проводили при помощи критерия χ^2 Пирсона. Если количество ожидаемых наблюдений хотя бы в одной из ячеек четырехпольной таблицы составляло менее 10, использовался критерий хи-квадрат с поправкой Йейтса на непрерывность. Точный критерий Фишера использовали, если количество ожидаемых наблюдений хотя бы в одной из ячеек четырехпольной таблицы составляло менее 5. Статистически значимым считали p<0,05. Учитывая ретроспективный анализ

Таблица 1. Виды и частота новых стойких симптомов, появившихся у молодых женщин в пандемию COVID-19 2021 г.

Частота симптомов	Группы исследования		ОШ (95% ДИ)	χ^2 Пирсона
	Пациентки, перенесшие COVID (n=181)	Женщины, не заболевшие COVID (n=71)		
Усталость/быстрая утомляемость	71,8% (130/181)	69,0% (49/71)	1,14 (0,63; 2,08)	χ^2=0,2; p=0,66
Миалгия	31,5% (57/181)	8,5% (6/71)	4,98 (2,04;12,17)	χ^2=14,44, **p<0,001**
Потеря веса	18,8% (34/181)	0,0% (0/71)	–	χ^2=15,42, **p<0,001**
Одышка	26,5% (48/181)	0,0% (0/71)	–	χ^2=23,26, **p<0,001**
Боль в груди	18,2% (33/181)	0,0% (0/71)	–	χ^2=14,89, **p<0,001**
Кашель	43,6% (79/181)	0,0% (0/71)	–	χ^2=45,14, **p<0,001**
Сердцебиение	29,8% (54/181)	19,7% (14/71)	1,73 (0,89; 3,37)	χ^2=2,65; p=0,100
Ухудшение памяти	49,2% (89/181)	12,7% (9/71)	6,66 (3,13; 14,21)	χ^2=28,58, **p<0,001**
Бессонница	26,0% (47/181)	32,4% (23/71)	0,73 (0,4; 1,33)	χ^2=6,46; p=0,012
Головная боль	43,1% (78/181)	11,3% (8/71)	5,96 (2,7; 13,17)	χ^2 = 23,0, **p<0,001**
Сонливость	43,6% (79/181)	54,9% (39/71)	0,63 (0,37; 1,1)	χ^2=2,61; p=0,110
Депрессия	19,9% (36/181)	8,5% (6/71)	2,69 (1,08; 6,7)	χ^2=4,8; p=0,029
Изменение характера менструального цикла	21,0% (38/181)	22,5% (16/71)	0,91 (0,47; 1,77)	χ^2=0,07; p=0,865
Запор	7,7% (14/181)	8,5% (6/71)	1,10 (0,41; 2,99)	χ^2=0,04; p=0,849
Диарея	14,4% (26/181)	7,0% (5/71)	2,21 (0,82; 6,02)	χ^2=2,53; p=0,112
Учащенное мочеиспускание	7,7% (14/181)	8,5% (6/71)	1,10 (0,41; 2,99)	χ^2=0,04; p=0,849
Выпадение волос	60,8% (110/181)	0,0% (0/71)	–	χ^2=76,57, **p<0,001**
Кожные проявления	6,6% (12/181)	2,8% (2/71)	2,45 (0,53; 11,23)	χ^2=1,41; p=0,24

Примечание: χ^2 – хи-квадрат Пирсона, p – уровень статистической значимости, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал.

Таблица 2. Оценка степени тяжести симптомов, которых не было до пандемии, у пациенток сравниваемых групп (баллы от 0 до 10)

Симптомы	Группы исследования		Тестовая статистика
	Пациентки, перенесшие COVID (*n*=181)	Женщины, не заболевшие COVID (*n*=71)	
Усталость/быстрая утомляемость	5,0 (4,6; 6,1)	2,0 (2,0; 2,7)	U=730,5, ***p*<0,001**
Миалгия	5,0 (4,3; 6,1)	1,0 (0,9; 1,4)	U=19,5, ***p*<0,001**
Потеря веса	3,0 (3,0; 4,1)	0,0	–
Одышка	4,0 (3,6; 4,5)	0,0	–
Боль в груди	3,0 (3,0; 4,1)	0,0	–
Кашель	4,0 (3,9; 4,5)	0,0	–
Сердцебиение	3,0 (2,6; 4,5)	2,5 (2,4; 3,5)	U=290,5; *p*=0,18
Ухудшение памяти	4,0 (3,8; 4,7)	1,0 (1,0; 2,3)	U = 96,5, ***p*<0,001**
Бессонница	5,0 (4,4; 5,1)	3,0 (3,0; 3,7)	U=313,5, ***p*=0,004**
Головная боль	5,0 (5,0; 5,9)	3,0 (2,4; 3,0)	U=96,0; ***p*=0,001**
Сонливость	5,0 (4,8; 5,9)	5,0 (4,9; 5,9)	U=1506,5; *p*=0,84
Депрессия	4,0 (3,7; 4,7)	3,0 (2,8; 5,6)	U=107,0; *p*=0,97
Изменение характера менструального цикла	3,5 (3,0; 6,1)	3,0 (3,0; 4,6)	U=93,4; *p*=0,66
Запор	3,0 (2,7; 3,7)	3,0 (2,7; 3,5)	U=125,5; *p*=0,98
Диарея	3,0 (3,0; 4,7)	3,0 (2,3; 3,0)	U=61,0; *p*=0,83
Учащенное мочеиспускание	2,5 (2,1; 3,2)	2,5 (1,8; 2,5)	U=106,5; *p*=0,43
Выпадение волос	5,0 (5,0; 5,6)	0,0	–
Кожные проявления	2,5 (2,4; 4,3)	2,0 (2,0; 2,6)	U=9,0; *p*=0,69

Примечание: U – критерий Манна–Уитни, *p* – уровень статистической значимости.

результативных и факторных признаков, оценка значимости различий номинальных данных проводилась за счет определения отношения шансов (ОШ). Статистическая значимость *(p)* оценивалась исходя из значений 95% доверительного интервала (ДИ). Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics Version 25.0 (International Business Machines Corporation, США).

Результаты и обсуждение

Возраст пациенток был сопоставим и составлял в основной группе 25,0 (25,0; 26,6) года, в группе сравнения – 24,0 (24,0; 25,1) года (U=5606,0; *p*=0,12), что с учетом единых критериев включения в исследование позволяет считать значимыми последующие выводы.

Частота появления новых стойких симптомов в период пандемии у молодых исходно соматически здоровых женщин, переболевших COVID-19, и в группе не заболевших была сходной и составила 96,1% (174/181) и 93,0% (66/71) соответственно (ОШ=1,88 (95% ДИ 0,58; 6,14); $p_{\chi 2}$=0,327). В отечественных и зарубежных источниках литературы мы не встретили исследований, посвященных гендерным и возрастным отличиям распространенности ПКС. Общепопуляционные показатели, приводимые в публикациях разных стран, варьируют в широком диапазоне: от 10,0 до 96,0%, составляя в большинстве наблюдений более 50,0% [3, 11, 22]. В нашем исследовании мы выявили достаточно высокий показатель частоты развития стойких симптомов после выздоровления от НКИ – 96,1%, что, вероятно, обусловлено молодым возрастом пациенток (менее 35 лет), которые исходно были соматически здоровы и поэтому более тщательно фиксировали внимание на любом ранее отсутствовавшем у них клиническом признаке.

При оценке степени тяжести течения COVID-19 установлено, что 86,7% (157/181) женщин раннего репродуктивного возраста перенесли заболевание в легкой форме, у 12,2% (22/181) течение было среднетяжелым (ОШ=47,28 (95% ДИ 25,46; 87,81); χ^2=195,5; p<0,001), у 1,1% (2/181) – тяжелое (все $p_{\chi 2}$<0,001). В целом частота развития среднетяжелого и тяжелого течения COVID-19 была практически в 6,5 раза ниже, чем легкой формы (ОШ=42,8 (95% ДИ 23,3; 78,6); χ^2=201,4; p<0,001).

Таким образом, мы подтвердили факт, что молодой возраст, отсутствие беременности и коморбидного фона существенно снижает риск среднетяжелого и тяжелого течения НКИ [18, 23].

В таблице 1 представлены виды и частота новых стойких симптомов, появившихся в пандемию COVID-19 у переболевших и не заболевших COVID-19 женщин; в таблице 2 приведена оценка степени выраженности симптомов в баллах.

Согласно полученным данным, у молодых женщин в период пандемии усталость и/или быстрая утомляемость были самыми распространенными новыми стойкими симптомами, с одинаковой частотой зарегистрированными как после перенесенной НКИ, так и у не заболевших: 71,8% (130/181) против 69,0% (49/71, $p_{\chi 2}$=0,66). Факты о распространенности данного симптома, выявленные нами, в целом совпадают с выводами других авторов, что это осложнение развивается с наибольшей частотой 46,8–84,5% [3, 24]. Однако следует отметить, что степень его тяжести преобладала в группе женщин, перенесших COVID-19 (5,0 против 2,0 балла, p<0,001).

Из неврологических симптомов пациентки с ПКС чаще отмечали ухудшение памяти – 49,2% (89/181) против 12,7% (9/71) (ОШ=6,66 (95% ДИ 3,13; 14,21); $p_{\chi 2}$<0,001); головную боль – 43,1% (78/181) против 11,3% (8/71) (ОШ=5,96 (95% ДИ 2,7; 13,17); $p_{\chi 2}$<0,001), интенсивность которых превышала таковую в группе не заболевших в этот период пандемии женщин: 4,0 против 1,0 балла (p<0,001) и 5,0 против 3,0 балла (p=0,001) соответственно. Аналогичную частоту развития нарушений памяти (50%) при ПКС обнаружили Shan D. et al. (2022) на большой когорте пациенток и объяснили полученный факт выраженными двусторонними метаболическими нарушениями в отделах центральной нервной системы, регулирующих когнитивные процессы, краткосрочное и долгосрочное запоминание информации [25].

На депрессию значимо чаще жаловались женщины с COVID-19 в анамнезе, чем не заболевшие COVID-19: 19,9% (36/181) против 8,5% (6/71) (ОШ=2,69 (95% ДИ 1,08; 6,7); $p_{\chi 2}$=0,029). При этом степень выраженности симптома оказалась сопоставимой: 4,0 против 3,0 балла (p=0,97). Отечественные исследования, проведенные на популяции, включающей женщин (78,9%) и мужчин (21,1%) в возрасте от 18 и более 55 лет, выявили более высокую частоту развития депрессии в постковидном периоде: 68,6% [3].

Согласно сведениям литературы, боли в мышцах и суставах – довольно распространенный симптом ПКС, частота которого в популяции россиян составляет 63,9% [3]. У обследованных нами молодых женщин миалгия зарегистрирована в постковидном периоде в 31,5% (57/181) случаев и кратно реже у не заболевших COVID-19 – 8,5% (6/71) (ОШ=4,98 (95% ДИ 2,04; 12,17); $p_{\chi 2}$<0,001). Интенсивность симптома закономерно была более выраженной у переболевших НКИ: 5,0 против 1,0 балла (p<0,001).

Исходя из патогенеза и клинической картины COVID-19, выглядят вполне логичными и объяснимыми полученные нами факты о наличии у переболевших пациенток в постковидном периоде кашля (43,6% (79/181) против 0,0% (0/71), $p_{\chi 2}$<0,001), одышки (26,5% (48/181) против 0,0% (0/71), $p_{\chi 2}$<0,001), боли в груди (18,2% (33/181) против 0,0% (0/71), $p_{\chi 2}$<0,001), потери веса (18,8% (34/181) против 0,0% (0/71), $p_{\chi 2}$<0,001), выпадения волос (60,8% (110/181) против 0,0% (0/71), $p_{\chi 2}$<0,001). В современных рекомендациях NICE (2020), CDC (2020), ВОЗ (2021) и имеющихся отечественных и зарубежных источниках указанные симптомы отмечаются как характерные для пациентов с ПКС [3, 7–10, 19]. Эксперты считают, что полиорганные нарушения при ПКС обусловлены вирус-индуцированным воспалением, которое после выздоровления пациента от COVID-19 приобретает характер иммунного и хронического, а также гиперпродукцией цитокинов, поражением эндотелия сосудов, гемокоагуляционными и аутоиммунными нарушениями, оксидативным стрессом [3, 4, 6, 12, 14, 25].

Согласно сведениям, представленным в таблице 1, у пациенток, не болевших COVID-19 в исследуемый период времени, также отмечены многочисленные новые стойкие симптомы, которых не было ранее. У них с одинаковой частотой с перенесшими НКИ регистрировались усталость/быстрая утомляемость (69,0% (49/71) против 71,8% (130/181), $p_{\chi 2}$=0,66), сонливость (54,9% (39/71) против 43,6% (79/181), $p_{\chi 2}$=0,11), сердцебиение (19,7% (14/71) против 29,8% (54/181), $p_{\chi 2}$=0,1), изменение характера менструального цикла (22,5% (16/71) против 21,0% (38/181), $p_{\chi 2}$=0,865), кожные проявления (2,8% (2/71) против 6,6% (12/181), $p_{\chi 2}$=0,24), и только бессонница развивалась значимо чаще (32,4% (23/71) против 26,0% (47/181), $p_{\chi 2}$=0,012), хотя и имела меньшую степень выраженности (3,0 против 5,0; p=0,004).

Полученные нами факты о возникновении новых стойких симптомов у пациенток, не заболевших в период пандемии, находят объяснение в исследованиях Шепелевой И.И. и соавт. (2020) [26], Абриталина Е.Ю. (2021) [13], Котовой О.В. и соавт. (2021) [15], которые показали, что COVID-19 оказывает не только прямое (нейротоксическое), но и опосредованное действие на нервную систему и психику человека, что обусловлено боязнью заражения и потери близких в условиях массовой заболеваемости, трудной доступности медицинской помощи, отсутствия эффективных методов лечения. В психологическое состояние населения вносили существенный вклад негативные эмоциональные реакции на самоизоляцию, социальную дистанцию, панический спрос на ряд товаров, сложность планирования своей жизни в перспективе, изменения в трудовом статусе и материальном благополучии, на систематическую информацию о человеческих жертвах пандемии и др.

Наше исследование проводилось во второй год пандемии, в 2021 г., когда доминировал генетический вариант Дельта вируса SARS-CoV-2, возникший в результате естественной мутации и характеризующийся большей патогенностью, ростом частоты развития тяжелых пневмоний и неблагоприятных исходов [27, 28]. Психиатрами и психологами отмечено, что в пандемию COVID-19 наблюдался специфический синдром, названный «headline stress disorder»: высокий эмоциональный

ответ в виде стресса и тревожности. По мнению исследователей, этот синдром может приобретать физические симптомы: сильное сердцебиение, бессонницу, нарушения менструального цикла и другие психосоматические расстройства. Симптомы и ранние предупреждающие признаки посттравматических стресс-связанных расстройств по своей природе могут быть хроническими либо эпизодическими [13, 15].

Таким образом, на формирование ПКС, несомненно, оказывают влияние биологические свойства вируса SARS-CoV-2 и его способность вызывать ряд полиорганных патологических процессов, обусловленных иммунным хроническим воспалением, генерализованными эндотелиопатией, микротромбозами, васкулитами и др. [2, 3, 5, 6, 12]. Появление новых стойких симптомов, сходных с клиническими проявлениями ПКС, у молодых соматически здоровых женщин, не заболевших COVID-19, может быть вызвано высоким эмоциональным ответом на изменения условий жизни в пандемию с последующими посттравматическими стрессово-тревожными расстройствами в виде целого спектра психосоматических нарушений [13, 15, 26].

Заключение

Наше исследование продемонстрировало широкую распространенность ПКС у исходно соматически здоровых женщин молодого репродуктивного возраста. Появление ряда аналогичных сходных по частоте симптомов у не заболевших в период пандемии женщин может быть связано с посттравматическим стрессово-тревожным расстройством. Необходимы дальнейшие углубленные междисциплинарные исследования для выяснения патофизиологических механизмов развития новых стойких симптомов, связанных с пандемией COVID-19.

Литература/References

1. https://covid19.who.int/
2. *Адамян Л.В., Вечорко В.И., Конышева О.В., Харченко Э.И., Дорошенко Д.А.* Постковидный синдром в акушерстве и репродуктивной медицине. Проблемы репродукции. 2021; 27(6): 30-40. [Adamyan L.V., Vechorko V.I., Konysheva O.V., Kharchenko E.I., Doroshenko D.A. Post-COVID-19 syndrome in Obstetrics and Reproductive Medicine. Russian Journal of Human Reproduction. 2021; 27(6): 30 40. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17116/repro20212706130.
3. *Воробьев П.А.*, ред. Рекомендации по ведению больных с коронавирусной инфекцией COVID-19 в острой фазе и при постковидном синдроме в амбулаторных условиях. Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2021; 7-8: 3-96. [Vorobyev P.A., ed. Recommendations for the management of patients with COVID-19 coronavirus infection in the acute phase and with post-COVID syndrome on an outpatient basis. Problems of Standardization in Healthcare. 2021; (7-8): 3-96. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.26347/1607-2502202107-08003-096.
4. *Baig A.M.* Chronic COVID syndrome: need for an appropriate medical terminology for long-COVID and COVID long-haulers. J. Med. Virol. 2021; 93(5): 2555-6. https://dx.doi.org/10.1002/jmv.26624.
5. *Silva Andrade B., Siqueira S., de Assis Soares W.R., de Souza Rangel F., Santos N.O., Dos Santos Freitas A.* et al. Long-COVID and Post-COVID health complications: an Up-to-date review on clinical conditions and their possible molecular mechanisms. Viruses. 2021; 13(4): 700. https://dx.doi.org/10.3390/v13040700.
6. *Maamar M., Artime A., Pariente E., Fierro P., Ruiz Y., Gutiérrez S.* et al. Post-COVID-19 syndrome, low-grade inflammation and inflammatory markers: a cross-sectional study. Curr. Med. Res. Opin. 2022; 38(6): 901-9. https://dx.doi.org/10.1080/03007995.2022.2042991.
7. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19 NICE guideline [NG188]. Available at: https://www.nice.org.uk/guidance/ng188 Accesseed 18.12.2020.
8. *Greenhalgh T., Knight M., A'Court C., Buxton M., Husain L.* Management of post-acute COVID-19 in primary care. BMJ. 2020; 370: m3026. https://dx.doi.org/10.1136/bmj.m3026.
9. *Fernández-de-Las-Peñas C., Palacios-Ceña D., Gómez-Mayordomo V., Cuadrado M.L., Florencio L.L.* Defining post-COVID symptoms (postacute COVID, long COVID, persistent post-COVID): an integrative classification. Int. J. Environ. Res. Public Health. 2021; 18(5): 2621. https://dx.doi.org/10.3390/ijerph18052621.
10. *Soriano J.B., Murthy S., Marshall J.C., Relan P., Diaz J.V.*; WHO Clinical Case Definition Working Group on Post-COVID-19 Condition. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus. Lancet Infect. Dis. 2022; 22(4): e102-7. https://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00703-9. Available at: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1
11. *Pavli A., Theodoridou M., Maltezou H.C.* Post-COVID syndrome: incidence, clinical spectrum, and challenges for primary healthcare professionals. Arch. Med. Res. 2021; 52(6): 575-81. https://dx.doi.org/10.1016/j.arcmed.2021.03.010.
12. *Maltezou H.C., Pavli A., Tsakris A.* Post-COVID syndrome: an insight on its pathogenesis. Vaccines (Basel). 2021; 9(5): 497. https://dx.doi.org/10.3390/vaccines9050497.
13. *Абриталин Е.Ю.* О причинах возникновения и лечении депрессивных нарушений при COVID-19. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2021;121(8): 87-92. [Abritalin E.Yu. About the causes and therapy of depressive disorders in COVID-19. Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov. 2021; 121(8): 87-92. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17116/jnevro202112108187.
14. *Ludvigsson J.F.* Case report and systematic review suggest that children may experience similar long-term effects to adults after clinical COVID-19. Acta Paediatr. 2021; 110: 914-21. https://dx.doi.org/10.1111/apa.15673.
15. *Котова О.В., Медведев В.Э., Акарачкова Е.С., Беляев А.А.* Ковид-19 и стресс-связанные расстройства. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2021; 121(5-2): 122-8. [Kotova O.V., Medvedev V.E., Akarachkova E.S., Belyaev A.A. COVID-19 and stress-related disorders. Journal of Neurology and Psychiatry imeni S.S. Korsakov. 2021; 121(5-2): 122-8. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17116/jnevro2021121052122.
16. *Taylor S., Landry C.A., Paluszek M.M., Fergus T.A., McKay D., Asmundson G.J.G.* COVID stress syndrome: concept, structure, and correlates. Depress Anxiety. 2020; 37(8): 706-14. https://dx.doi.org/10.1002/da.23071.
17. *Нацун Л.Н.* Здоровье женщин репродуктивного возраста. Society and Security Insights. 2020; 3: 167-81. [Natsun L.N. Women's of reproductive age health. Society and Security Insights. 2020; (3): 167-81. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.14258/ssi(2020)3-12.
18. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Временные методические рекомендации профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 17 (14.12.2022). 260с. [Ministry of Health of the Russian Federation. Temporary methodological recommendations prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 17 (28.01.2023). 260p. (in Russian)]. Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/061/254/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V17.pdf?1671088207
19. *Sivan M., Taylor S.* NICE guideline on long COVID. BMJ. 2020; 371: m4938. https://dx,doi.org/10.1136/bmj.m4938.

20. International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals: writing and editing for biomedical publication, 2011. Available at: https://www.icjme.org Accessed 25.02.2023.
21. *Lang T.A., Altman D.G.* Statistical analyses and methods in the published literature: The SAMPL guidelines. Medical Writing. 2016; 25(3): 31-6. https://dx.doi.org/10.18243/eon/2016.9.7.4.
22. *Kayaaslan B., Eser F., Kalem A.K., Kaya G., Kaplan B., Kacar D.* et al. Post-COVID syndrome: a single-center questionnaire study on 1007 participants recovered from COVID-19. J. Med. Virol. 2021; 93(12): 6566-74. https://dx.doi.org/10.1002/jmv.27198.
23. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Организация оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным при новой коронавирусной инфекции COVID-19. Методические рекомендации. Версия 5. 28.12.2021. 135с. [Ministry of Health of epy Russian Federation. Organization of medical care for pregnant women, women in labor, women in labor and newborns with a new coronavirus infection COVID-19. Methodological guidelines. Version 5. 28.12.2021. 135 p. (in Russian)]. Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/052/original/BMP_preg_5.pdf
24. *Sandler C.X., Wyller V.B.B., Moss-Morris R., Buchwald D., Crawley E., Hautvast J.* et al. Long COVID and post-infective fatigue syndrome: a review. Open Forum Infect. Dis. 2021; 8(10): ofab440. https://dx.doi.org/10.1093/ofid/ofab440.
25. *Shan D., Li S., Xu R., Nie G., Xie Y., Han J.* et al. Post-COVID-19 human memory impairment: A PRISMA-based systematic review of evidence from brain imaging studies. Front. Aging Neurosci. 2022; 14: 1077384. https://dx.doi.org/10.3389/fnagi.2022.1077384.
26. *Шепелева И.И., Чернышева А.А., Кирьянова Е.М., Сальникова Л.И., Гурина О.И.* COVID-19: поражение нервной системы и психологопсихиатрические осложнения. Социальная и клиническая психиатрия. 2020; 30(4): 76-82. [Shepeleva I.I., Chernysheva A.A., Kiryanova E.M., Salnikova L.I., Gurina O.I. The nervous system damages and psychological and psychiatric complications on the COVID-19 pandemic. Social and Clinical Psychiatry. 2020; 30(4): 76-82. (in Russian)].
27. *Sharif N., Alzahrani K.J., Ahmed S.N., Khan A., Banjer H.J., Alzahrani F.M.* et al. Genomic surveillance, evolution and global transmission of SARS-CoV-2 during 2019–2022. PLoS One. 2022; 17(8): e0271074. https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0271074.
28. *Белокриницкая Т.Е., Фролова Н.И., Колмакова К.А., Шаметова Е.А.* Факторы риска и особенности течения COVID-19 у беременных: сравнительный анализ эпидемических вспышек 2020 и 2021 г. Гинекология. 2021; 23(5): 421-7. [Belokrinitskaya T.E., Frolova N.I., Kolmakova K.A., Shametova E.A. Risk factors and features of COVID-19 course in pregnant women: a comparative analysis of epidemic outbreaks in 2020 and 2021. Gynecology. 2021; 23(5): 421-7 (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.26442/20795696.2021.5.201107.

Поступила 15.05.2023
Принята в печать 16.06.2023
Received 15.05.2023
Accepted 16.06.2023

Сведения об авторах:
Белокриницкая Татьяна Евгеньевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии педиатрического факультета и факультета дополнительного профессионального образования, Читинская государственная медицинская академия Минздрава России, +7(3022)32-30-58, tanbell24@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-5447-4223, 672000, Россия, Чита, ул. Горького, д. 39а.
Фролова Наталия Ивановна, д.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета и факультета дополнительного профессионального образования, Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, taasyaa@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-7433-6012, 672000, Россия, Чита, ул. Горького, д. 39а.
Мудров Виктор Андреевич, д.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета и факультета дополнительного профессионального образования, Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, mudrov_viktor@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-5961-5400, 672000, Россия, Чита, ул. Горького, д. 39а.
Каргина Кристина Андреевна, ассистент кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета и факультета дополнительного профессионального образования, Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, kristino4ka100@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-8817-6072, 672000, Россия, Чита, ул. Горького, д. 39а.
Шаметова Евгения Александровна, ассистент кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета и факультета дополнительного профессионального образования, Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, solnce181190@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-2205-2384, 672000, Россия, Чита, ул. Горького, д. 39а.
Жамьянова Чимита Цыреновна, клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета и факультета дополнительного профессионального образования, Читинская государственная медицинская академия Минздрава России, chimita_tunka@mail.ru, https://orcid.org/0009-0007-5293-615X, 672000, Россия, Чита, ул. Горького, д. 39а.
Осмонова Шахназахон Рустамовна, клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета и факультета дополнительного профессионального образования, Читинская государственная медицинская академия Минздрава России, rinary_19@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-5505-3818, 672000, Россия, Чита, ул. Горького, д. 39а.
Автор, ответственный за переписку: Татьяна Евгеньевна Белокриницкая, tanbell24@mail.ru

Authors' information:
Tatiana E. Belokrinitskaya, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Obstetrics and Gynecology Department of the Pediatric Faculty and Faculty of Professional Retraining, Chita State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, +7(3022) 32-30-58, tanbell24@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-5447-4223, 672000, Russia, Chita, Gorky str., 39a.
Natalya I. Frolova, Dr. Med. Sci., Associate Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology of the Pediatric Faculty and Faculty of Professional Retraining, Chita State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, taasyaa@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-7433-6012, 672000, Russia, Chita, Gorky str., 39a.
Viktor A. Mudrov, Dr. Med. Sci., Associate Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology of the Pediatric Faculty and Faculty of Professional Retraining, Chita State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, taasyaa@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-7433-6012, 672000, Russia, Chita, Gorky str., 39a.
Kristina A. Kargina, Assistant at the Department of Obstetrics and Gynecology of the Pediatric Faculty and Faculty of Professional Retraining, Chita State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, kristino4ka100@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-8817-6072, 672000, Russian Federation, Chita, Gorky str., 39a.
Evgeniya A. Shametova, Assistant at the Department of Obstetrics and Gynecology of the Pediatric Faculty and Faculty of Professional Retraining, Chita State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, solnce181190@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-2205-2384, 672000, Russia, Chita, Gorky str., 39a.
Chimita Tch. Zhamyanova, PhD Student of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Pediatric Faculty and Faculty of Professional Retraining, Chita State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, https://orcid.org/0009-0007-5293-615X, 672000, Russia, Chita, Gorky str., 39a.
Shakhnozakhon R. Osmonova, PhD Student of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Pediatric Faculty and Faculty of Professional Retraining, Chita State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, https://orcid.org/0000-0002-5505-3818, 672000, Russia, Chita, Gorky str., 39a.
Corresponding author: Tatiana E. Belokrinitskaya, tanbell24@mail.ru

©Коллектив авторов, 2023

О.В. БУРМЕНСКАЯ, В.В. КОМЕТОВА, А.А. СМЕТНИК, В.В. РОДИОНОВ, Д.Ю. ТРОФИМОВ, Л.А. АШРАФЯН, Г.Т. СУХИХ

ОСОБЕННОСТИ ПРОФИЛЕЙ ТРАНСКРИПЦИИ ГЕНОВ ПРИ ФИБРОЗНО-КИСТОЗНОЙ БОЛЕЗНИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

Цель: *Определение транскрипционных профилей генов и выявление дифференциальных различий в экспрессии генов в зависимости от формы фиброзно-кистозной болезни (ФКБ).*

Материалы и методы: *Исследовано 128 образцов фиксированных в формалине парафинизированных тканей молочной железы, полученных в результате хирургического вмешательства, с установленными по гистологии: непролиферативной формой ФКБ, протоковой гиперплазией без атипии, атипичной протоковой гиперплазией, протоковой карциномой in situ и нормальной тканью. Методом количественной ПЦР в режиме реального времени выполнено исследование экспрессионного профиля 46 генов-кандидатов.*

Результаты: *В зависимости от гистологического типа образца установлены общие закономерности экспрессии мРНК исследованных генов при различных формах ФКБ и спектры дифференциально экспрессируемых генов при пролиферативных с атипией формах ФКБ (18 генов) и непролиферативных формах ФКБ (14 генов).*

Заключение: *Пролиферативная с атипией форма ФКБ, обладающая наибольшим риском развития рака молочной железы, характеризуется статистически значимым повышением экспрессии мРНК генов MKI67, CCNB1, KIF14, PTTG1, ANLN, TMEM45B, TPX2, PRLR, FGFR4, MMP11, GATA3, EXO1, TYMS, NAT1 и снижением экспрессии мРНК генов MYC, RANK, TNFA, MMP9.*

Ключевые слова: *фиброзно-кистозная болезнь, транскрипционные профили генов, ПЦР в режиме реального времени.*

Вклад авторов: Ашрафян Л.А., Родионов В.В., Сухих Г.Т. – концепция и дизайн исследования; Кометова В.В., Бурменская О.В. – подбор и обработка материала; Трофимов Д.Ю. – организация и проведение ПЦР-исследования; Бурменская О.В. – статистическая обработка данных; Бурменская О.В., Сметник А.А. – написание текста; Родионов В.В. – редактирование.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Финансирование: Работа выполнена при частичной финансовой поддержке научных исследований в рамках Государственного задания «Оценка индивидуального риска рака молочной железы у женщин с доброкачественными заболеваниями (фиброзно-кистозной болезнью) молочных желез» (номер государственного учета НИОКТР 121040600432-9).

Одобрение Этического комитета: Исследование было одобрено локальным Этическим комитетом ФГБУ НМИЦ АГиП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России.

Согласие пациентов на публикацию: Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Обмен исследовательскими данными: Данные, подтверждающие выводы этого исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку, после одобрения ведущим исследователем.

Для цитирования: Бурменская О.В., Кометова В.В., Сметник А.А., Родионов В.В., Трофимов Д.Ю., Ашрафян Л.А., Сухих Г.Т. Особенности профилей транскрипции генов при фиброзно-кистозной болезни молочной железы. Акушерство и гинекология. 2023; 7: 55-65
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.77

©A group of authors, 2023

O.V. BURMENSKAYA, V.V. KOMETOVA, A.A. SMETNIK, V.V. RODIONOV, D.YU. TROFIMOV, L.A. ASHRAFYAN, G.T. SUKHIKH

GENE TRANSCRIPTION PROFILES IN FIBROCYSTIC BREAST DISEASE

Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Objective: *To investigate gene transcription profiles and identify differences in gene expression between different forms of fibrocystic breast disease (FBD).*

Materials and methods: *We studied 128 formalin-fixed, paraffin-embedded breast tissue samples obtained at the time of surgery with histologically confirmed non-proliferative FBD, typical ductal hyperplasia, atypical ductal hyperplasia, ductal carcinoma in situ, and normal tissue. The expression profiles of the 46 candidate genes were analyzed by real-time quantitative PCR.*

Results: *Depending on the histological type of the sample, we established the general patterns of mRNA expression of the genes studied in different forms of FBD, and the spectra of differentially expressed genes in proliferative FBD with atypia (18 genes) and non-proliferative forms of FBD (14 genes).*

Conclusion: *Proliferative FBD with atypia, which carries the highest risk of developing breast cancer, is characterized by a statistically significant increase in the mRNA expression of MKI67, CCNB1, KIF14, PTTG1, ANLN, TMEM45B, TPX2, PRLR, FGFR4, MMP11, GATA3, EXO1, TYMS, and NAT1, and a decrease in the mRNA expression of MYC, RANK, TNFA, and MMP9.*

Keywords: *fibrocystic breast disease, gene transcription profiles, real-time PCR.*

Authors' contributions: Ashrafyan L.A., Rodionov V.V., Sukhikh G.T. – conception and design of the study; Kometova V.V., Burmenskaya O.V. – data collection and analysis; Trofimov D.Yu. – organization and conduct of PCR; Burmenskaya O.V. – statistical analysis; Burmenskaya O.V., Smetnik A.A. – manuscript drafting; Rodionov V.V. – manuscript editing.
Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.
Funding: The work was partially supported financially within the framework of State Task "Assessment of Individual Risk of Breast Cancer in Women with Benign Breast Disease (fibrocystic breast disease)" (State Registration Number 121040600432-9).
Ethical Approval: The study was reviewed and approved by the Research Ethics Committee of the V.I. Kulakov NMRC for OG&P.
Patient Consent for Publication: All patients provided informed consent for the publication of their data.
Authors' Data Sharing Statement: The data supporting the findings of this study are available on request from the corresponding author after approval from the principal investigator.

For citation: Burmenskaya O.V., Kometova V.V., Smetnik A.A., Rodionov V.V., Trofimov D.Yu., Ashrafyan L.A., Sukhikh G.T. Gene transcription profiles in fibrocystic breast disease. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (7): 55-65 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.77

По определению ВОЗ (1984), мастопатия представлена как фиброзно-кистозная болезнь (ФКБ), характеризующаяся нарушением соотношения эпителиального и соединительнотканного компонентов, широким спектром пролиферативных и регрессивных изменений тканей молочной железы [1].

Статистический учет ФКБ не ведется, но, по оценкам ряда авторов, ее частота в женской популяции составляет 50%, что позволяет обоснованно считать – именно эта группа заболеваний является самой распространенной патологией молочных желез [2–4].

В целом ФКБ не рассматривается как предраковое заболевание, однако многие ее формы существенно повышают риск развития рака молочной железы (РМЖ). У женщин с доброкачественными опухолями и высокой маммографической плотностью молочной железы риск развития РМЖ в 3 раза выше по сравнению с женщинами с умеренной маммографической плотностью и без доброкачественных опухолей молочной железы [5]. По-разному оцениваются риски развития РМЖ в зависимости от выявленных при биопсии молочной железы морфологических изменений. По различным оценкам, риск РМЖ незначительно повышен или равен популяционному при непролиферативной форме заболевания и повышен в 1,5–3,5 или в 2–10 раз по сравнению с популяционным при пролиферативных формах заболевания без атипии и с атипией соответственно [6, 7].

В связи с актуальностью оценки рисков РМЖ при ФКБ целесообразно было определить особенности экспрессионных профилей генов, которые принимают или могут принимать участие в неопластической трансформации. Более подробно функции этих генов и их роль в патогенезе заболеваний молочной железы будут рассмотрены при описании и обсуждении полученных результатов.

Цель настоящего исследования состояла в определении транскрипционных профилей генов и выявлении дифференциальных различий в экспрессии генов в зависимости от формы ФКБ.

Материалы и методы

Для реализации поставленной цели исследовано 128 образцов фиксированных в формалине парафинизированных (FFPE) тканей молочной железы, полученных в результате хирургического вмешательства в отделении патологии молочной железы ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. Из них: 21 образец непролиферативной формы ФКБ, 40 образцов протоковой гиперплазии без атипии (typical ductal hyperplasia, TDH), 20 образцов атипичной протоковой гиперплазии (atypical ductal hyperplasia, ADH), 22 образца протоковой карциномы *in situ* (ductal carcinoma in situ, DCIS), а также 25 образцов нормальной ткани (табл. 1).

Образцы нормальных тканей у пациенток без рака были получены после редукционной (уменьшающей) маммопластики, когда по данным патоморфологического исследования операционного материала не были описаны какие-либо патологические изменения со стороны ткани молочной железы. Образцы тканей с типичной и атипичной пролиферацией у пациенток без рака были получены после выполнения инцизионной или core-биопсии при ФКБ. Образцы нормальной ткани, TDH, ADH, DCIS у больных РМЖ были получены из операционного материала на расстоянии от опухолевого узла.

Методом обратной транскрипции и полимеразной цепной реакции исследован широкий спектр генов, представленный в таблице 2. Реакцию ставили в двух повторах для каждого маркера, рассчитывали среднее значение Ct. Исследования проведены в соответствии с методикой, опубликованной нами ранее [8].

В соответствии с традиционным методом определения уровня экспрессии гена [9] по завершении амплификации уровень представленности транскриптов рассчитывали методом сравнения индикаторных циклов (метод ΔΔCt) с нормировкой относительно нормировочного фактора, рассчитанного по референсным генам *B2M*, *GUSB*, и относительно значения медианы (Me) уровня экспрессии маркера в группе образцов нормальной ткани в качестве референсного уровня. При такой нормировке меди-

ана значения уровня экспрессии в нормальной ткани соответствует единице, относительно этого значения рассчитываются показатели экспрессии в образцах.

Статистический анализ

Статистический анализ данных осуществляли с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics 17.0. В связи с несоответствием исследованных показателей нормальному распределению для оценки значимости межгрупповых различий применялся непараметрический U-критерий Манна–Уитни. Статистически значимыми считали различия при уровне $p<0,05$. В качестве меры центральной тенденции в группах исследования рассчитывали медиану (Me), учитывали также интерквартильный размах (Q1–Q5). Данные по группам исследования представлены в виде Me [Q1; Q3].

Результаты и обсуждение

По результатам исследования мРНК исследуемых генов при сравнении с нормальной тканью определены два принципиально разных транскрипционных профиля: с низкой (непролиферативная форма ФКБ) и высокой пролиферативной активностью (DCIS, ADH, TDH).

При непролиферативной форме ФКБ выявлены следующие статистически значимые изменения в экспрессии генов: повышение уровня экспрессии мРНК сульфатазы STS, гормональных рецепторов ESR1, ESR2, AR, прогестерон-ассоциированного мембранного компонента PGRMC1, факторов транскрипции ZNF703, FOXA1, генов апоптоза *BCL2*, *BAG1*, маркеров дифференцировки клетки MGB1, KRT5, а также гена гомологичной рекомбинации *BRCA1*, *NAT1*, *PD-L1*, *OPG*, *CD68*; снижение маркеров пролиферации (MKI67, MYBL2, CCND1, PTTG1, ANLN) и RANKL (рис. 1, табл. 3). Помимо этого, отмечена активация провоспалительного ответа (повышение IL1B).

Экспрессия мРНК генов в группах TDH и ADH имела схожие с DCIS тенденции, более выраженные при атипии. В отличие от непролиферативной формы заболевания изменения транскрипционного профиля генов в группе ADH характеризовались статистически значимым повышением уровня экспрессии маркеров пролиферации (MKI67, KIF14, PTTG1, TPX2, TMEM45B, CCNB1, ANLN), репликации и репарации ДНК (EXO1, BRCA1, TYMS), факторов транскрипции GATA3, FOXA1, рецептора 4 фактора роста фибробластов FGFR4, матриксной металлопротеиназы MMP11, рецепторов гормонов (ESR1, AR, PRLR), а также PD-L1, OPG, CD68 и NAT1; статистически значимым понижением экспрессии мРНК генов иммунитета и воспаления *MMP9*, *TNFA*, *RANK*, *RANKL*, транскрипционного фактора MYC по сравнению с нормальной тканью (табл. 3, рис. 2).

Экспрессия мРНК генов в группе TDH имела схожие с ADH тенденции, однако статистически значимые различия были получены для меньшего числа генов. Отмечено повышение уровня экспрессии мРНК маркера репарации ДНК BRCA1, факторов транскрипции GATA3, FOXA1, маркеров пролиферации TMEM45B, CCND1, рецептора факторов роста

Таблица 1. Характеристика образцов ткани

Характеристика образцов ткани	Количество образцов
Нормальная ткань	25
Непролиферативная форма ФКБ	21
TDH: · без рака · при раке	40 21 19
ADH: · без рака · при раке	20 1 19
DCIS: · без инвазивного рака · при инвазивном раке	22 14 18

Таблица 2. Спектр маркеров

Функциональная группа	Маркер
Гормоны	STS, CYP19A1
Рецепторы гормонов	ESR1, ESR2, PGR, AR, PRLR, PGRMC1
Рецепторы ростовых факторов	ERBB2, FGFR4
Пролиферация, регуляция клеточного цикла, митоза, формирование веретена деления	MKI67, MYBL2, CCNB1, AURKA, CCND1, KIF14, PTTG1, TMEM45B, TMEM45A, TPX2, ANLN
Инвазия	CTSL2, MMP11
Апоптоз	BCL2, BAG1
Факторы транскрипции	GATA3, FOXA1, ZNF703, MYC
Репликация и репарация ДНК	TYMS, EXO1, BRCA1, BRCA2
Дифференцировка клеток	SCGB2A2/MGB1, KRT5
Иммунитет, воспаление	CD274/PD-L1, TRAC, CD68, TNFRSF11A/RANK, TNFSF11/RANKL, TNFRSF11B/OPG, TNFA, VEGFA, IL1B, MMP9
Другое	NAT1
Референсные гены	B2M, GUSB

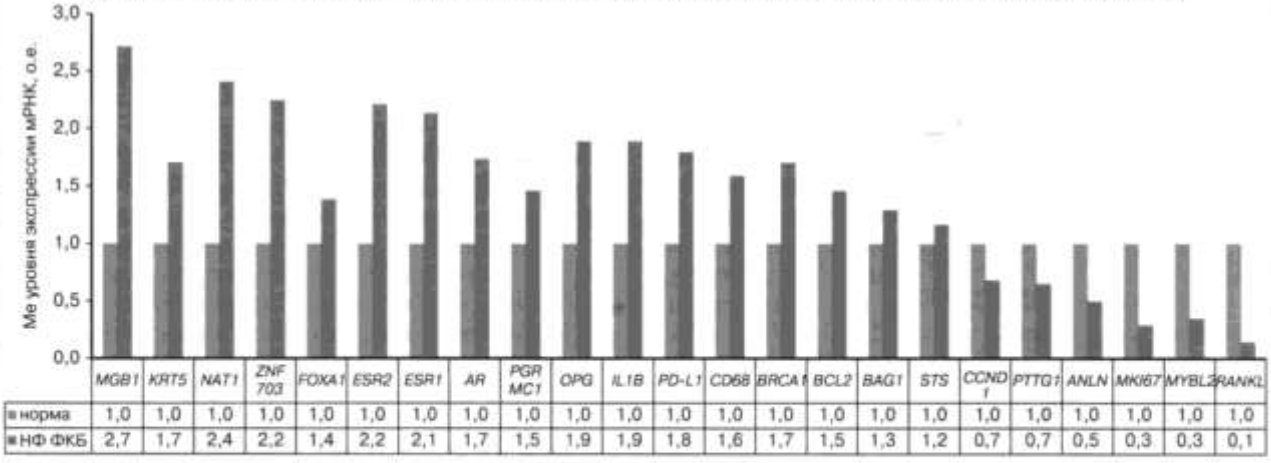
Таблица 3. Сравнение уровней экспрессии мРНК генов в группах

Маркер	Норма *n*=25	Группа непролиферативной ФКБ *n*=21		TDH *n*=40		ADH *n*=20			DCIS *n*=22	
	Me [Q1; Q3]	Me [Q1; Q3]	*p*-value[a]	Me [Q1; Q3]	*p*-value[a]	Me [Q1; Q3]	*p*-value[a]	*p*-value[b]	Me [Q1; Q3]	*p*-value[a]
Пролиферация и регуляция клеточного цикла										
MKI67	1,0 [0,5; 2,3]	0,3 [0,1; 0,4]	**0,002**	0,8 [0,2; 1,6]	0,567	2,3 [1,6; 3,2]	**0,034**	**0,002**	3,8 [2,7; 4,6]	<0,001
MYBL2	1,0 [0,4; 1,2]	0,3 [0,2; 0,6]	**0,002**	0,5 [0,3; 0,7]	0,069	0,6 [0,4; 0,9]	0,443	**0,015**	0,9 [0,7; 2,2]	0,353
CCNB1	1,0 [0,7; 1,4]	0,8 [0,5; 2,0]	0,468	1,2 [0,7; 2,9]	0,150	2,4 [1,9; 3,3]	**<0,001**	**0,001**	2,8 [2,1; 3,3]	<0,001
AURKA	1,0 [0,9; 1,6]	1,0 [0,7; 1,1]	0,106	1,3 [0,9; 2,2]	0,581	1,7 [1,0; 2,3]	0,058	**0,002**	2,0 [1,4; 2,5]	0,002
CCND1	1,0 [0,8; 1,2]	0,7 [0,6; 0,9]	**0,029**	0,7 [0,5; 1,0]	0,028	0,9 [0,7; 2,4]	0,723	0,080	1,3 [0,8; 1,6]	0,062
KIF14	1,0 [1,0; 1,0]	1,0 [1,0; 1,0]	0,080	1,0 [1,0; 2,7]	0,853	2,9 [1,0; 6,8]	**0,034**	**<0,001**	7,1 [1,0; 10,5]	0,003
PTTG1	1,0 [0,8; 1,5]	0,7 [0,4; 1,0]	**0,018**	1,1 [0,5; 2,2]	0,951	4,2 [2,3; 6,9]	**<0,001**	**<0,001**	5,0 [3,8; 6,6]	<0,001
TMEM45B	1,0 [0,3; 1,5]	1,3 [0,7; 2,9]	0,153	2,5 [1,4; 4,1]	<0,001	2,8 [1,1; 4,4]	**0,001**	**0,001**	3,0 [1,6; 6,5]	<0,001
TMEM45A	1,0 [0,6; 1,4]	0,7 [0,5; 1]	0,080	0,9 [0,5; 1,5]	0,664	1,6 [0,9; 2,4]	0,102	0,016	1,5 [1,0; 2,6]	0,027
TPX2	1,0 [0,6; 1,9]	0,9 [0,7; 1,2]	0,507	1,1 [0,6; 2,5]	0,929	3,0 [1,8; 4,2]	**<0,001**	**<0,001**	3,3 [2,4; 5,0]	<0,001
ANLN	1,0 [0,5; 1,5]	0,5 [0,3; 0,8]	**0,024**	1,0 [0,6; 1,6]	0,934	1,6 [1,0; 2,3]	**0,049**	**<0,001**	2,1 [1,7; 3,5]	0,001
Рецепторы гормонов и факторов роста										
ESR1	1,0 [0,6; 1,4]	2,1 [1,5; 3,0]	**0,001**	1,4 [0,9; 2,1]	**0,020**	2,6 [1,1; 3,9]	0,001	0,850	2,8 [1,1; 4,2]	0,001
ESR2	1,0 [0,7; 2,6]	2,2 [1,6; 3,5]	**0,003**	2,0 [1,2; 3,1]	0,060	1,7 [0,7; 2,5]	0,680	0,072	1,4 [0,9; 2,0]	0,764
PGR	1,0 [0,5; 1,7]	0,8 [0,5; 1,2]	0,494	0,8 [0,4; 1,3]	0,577	0,9 [0,4; 1,6]	0,828	0,772	0,7 [0,3; 1,2]	0,098
PGRMC1	1,0 [0,8; 1,2]	1,5 [0,9; 1,7]	**0,013**	1,1 [0,7; 1,5]	0,266	0,8 [0,6; 1,4]	0,443	**0,008**	0,6 [0,4; 0,8]	<0,001
PRLR	1,0 [0,9; 1,2]	1,1 [0,8; 1,8]	0,232	1,1 [0,8; 1,8]	0,051	1,5 [1,0; 2,5]	**0,008**	0,140	1,9 [1,2; 3,4]	<0,001
AR	1,0 [0,7; 1,4]	1,7 [1,3; 2,5]	**0,001**	1,5 [1,0; 2,4]	**0,006**	2,1 [1,2; 3,5]	0,002	0,449	1,9 [0,9; 2,9]	0,009
ERBB2	1,0 [0,9; 1,4]	1,2 [0,9; 1,7]	0,314	1,4 [0,8; 1,7]	0,143	1,0 [0,8; 1,6]	0,766	0,330	1,6 [1,1; 2,6]	0,001
FGFR4	1,0 [0,6; 2,2]	1,7 [0,8; 3,1]	0,094	2,3 [1,1; 5,5]	0,003	5,8 [3,0; 9,6]	**<0,001**	**<0,001**	7,0 [3,3; 11,9]	<0,001
Инвазия										
CTSL2	1,0 [0,8; 1,7]	0,8 [0,6; 1,4]	0,381	1,2 [0,9; 1,8]	0,215	1,5 [1,0; 2,6]	0,079	**0,019**	1,6 [1,3; 2,2]	0,016
MMP11	1,0 [0,3; 1,6]	1,1 [0,7; 1,6]	0,326	2,4 [1,1; 4,0]	**0,002**	2,3 [1,2; 4,3]	**0,002**	**0,003**	4,1 [2,1; 7,8]	<0,001
Апоптоз										
BCL2	1,0 [0,5; 1,5]	1,5 [1,1; 2,1]	**0,010**	1,0 [0,7; 1,5]	0,704	1,0 [0,7; 1,5]	0,723	**0,028**	0,8 [0,6; 0,9]	0,248
BAG1	1,0 [0,8; 1,1]	1,3 [1,1; 1,8]	**0,006**	0,9 [0,6; 1,4]	0,664	1,1 [0,8; 1,3]	0,528	**0,024**	1,0 [0,7; 1,5]	0,765
Факторы транскрипции										
FOXA1	1,0 [0,8; 1,4]	1,4 [1,0; 2,5]	**0,010**	1,4 [1,2; 2,0]	**0,005**	2,1 [1,3; 3,4]	**0,002**	0,284	2,0 [1,4; 3,6]	**<0,001**
GATA3	1,0 [0,7; 1,3]	1,3 [0,9; 2,3]	0,084	1,4 [0,9; 2,5]	**0,025**	2,7 [1,3; 3,8]	**0,001**	**0,025**	2,4 [1,5; 3,9]	**<0,001**
ZNF703	1,0 [0,6; 1,8]	2,2 [1,0; 3,4]	**0,043**	2,1 [0,9; 3,2]	0,090	2,7 [1,2; 4,3]	0,014	0,351	1,8 [0,8; 3,6]	0,067
MYC	1,0 [0,8; 1,1]	0,9 [0,7; 1,2]	0,684	0,5 [0,3; 0,8]	**0,001**	0,6 [0,4; 0,8]	0,006	0,004	0,5 [0,3; 0,7]	**<0,001**
Репликация и репарация ДНК										
EXO1	1,0 [0,3; 1,6]	0,4 [0,3; 1,1]	0,238	0,4 [0,3; 1,2]	0,338	2,0 [0,4; 8,5]	**0,032**	**0,006**	9,7 [5,0; 15,7]	**<0,001**
TYMS	1,0 [0,8; 2,1]	1,1 [0,8; 1,5]	0,716	1,2 [0,9; 1,7]	0,664	1,6 [1,3; 2,2]	**0,039**	**0,013**	1,7 [1,4; 2,4]	**0,034**
BRCA1	1,0 [0,8; 1,5]	1,7 [1,3; 2,1]	**0,002**	1,6 [1,0; 2,2]	**0,043**	1,8 [1,5; 2,6]	**0,002**	0,591	1,7 [1,5; 2,4]	**0,001**
BRCA2	1,0 [0,7; 1,4]	1,0 [0,8; 1,1]	0,974	0,8 [0,6; 1,2]	0,310	0,9 [0,6; 1,2]	0,536	0,346	0,9 [0,7; 1,2]	0,974
Дифференцировка клеток										
KRT5	1,0 [0,7; 1,3]	1,7 [1,4; 2,3]	**<0,001**	1,2 [1,0; 2,1]	0,069	1,1 [0,6; 1,7]	0,714	**0,012**	0,6 [0,4; 1,0]	**0,018**
MGB1	1,0 [0,7; 2,3]	2,7 [2,0; 4,5]	**0,015**	1,9 [0,8; 4,4]	0,160	1,1 [0,5; 2,7]	0,991	**0,040**	0,9 [0,4; 4,6]	0,932

Иммунитет, воспаление											
CD68	1,0 [0,8; 1,3]	1,6 [1,1; 2,3]	**0,019**	1,4 [0,9; 1,9]	0,043	1,7 [1,3; 2,3]	**0,001**	0,587	1,5 [1,3; 2,1]	**<0,001**
PD-L1	1,0 [0,7; 1,9]	1,8 [1,1; 2,5]	**0,031**	1,4 [0,7; 2,0]	0,415	2,1 [1,3; 3,3]	**0,008**	0,226	2,1 [1,6; 2,7]	**0,003**
TRAC	1,0 [0,7; 1,3]	0,9 [0,7; 1,2]	0,797	0,8 [0,4; 1,1]	0,092	0,8 [0,6; 1,1]	0,238	0,277	1,1 [0,7; 1,5]	0,514
RANK	1,0 [0,5; 1,4]	1,1 [0,4; 1,8]	0,817	0,8 [0,4; 1,3]	0,544	0,3 [0,1; 0,3]	**<0,001**	**<0,001**	0,2 [0,1; 0,5]	**<0,001**
RANKL	1,0 [0,4; 2,6]	0,1 [0,1; 0,4]	**0,002**	0,4 [0,1; 1,6]	0,128	0,1 [0,1; 0,6]	**0,002**	0,530	0,3 [0,1; 0,4]	**0,003**
OPG	1,0 [0,7; 1,6]	1,9 [1,5; 2,2]	**0,006**	1,5 [0,9; 2,6]	**0,027**	1,5 [1,1; 2,1]	**0,049**	0,187	2,0 [1,0; 3,8]	**0,014**
TNFA	1,0 [0,6; 2,2]	1,5 [1,1; 1,8]	0,130	1,1 [0,7; 1,7]	0,978	0,7 [0,4; 1,1]	**0,036**	**0,001**	0,6 [0,3; 1,0]	**0,010**
VEGFA	1,0 [0,5; 1,5]	0,9 [0,6; 1,4]	0,808	1,2 [0,7; 1,8]	0,348	0,6 [0,4; 0,8]	0,053	**0,043**	0,5 [0,4; 0,7]	**0,002**
IL1B	1,0 [0,6; 1,7]	1,9 [1,4; 2,6]	**0,020**	1,7 [0,7; 2,8]	0,188	1,2 [0,5; 2,0]	0,828	**0,020**	1,0 [0,6; 1,6]	0,957
MMP9	1,0 [0,7; 3,8]	0,7 [0,7; 1,3]	0,157	1,5 [0,7; 3,2]	0,814	0,6 [0,5; 0,7]	**0,001**	**0,018**	0,7 [0,6; 1,2]	**0,024**
Гормоны											
CYP19A	1,0 [1,0; 1,0]	1,0 [1,0; 2,6]	0,276	1,0 [1,0; 2,6]	0,293	1,2 [1,0; 1,6]	0,359	0,737	1,8 [1,0; 2,8]	**0,007**
STS	1,0 [0,8; 1,2]	1,2 [1,1; 1,6]	**0,010**	0,9 [0,7; 1,1]	0,263	1,0 [0,7; 1,5]	0,688	0,079	0,9 [0,7; 1,1]	0,304
Другое											
NAT1	1,0 [0,3; 1,4]	2,4 [1,5; 3,1]	**<0,001**	2,7 [1,4; 5,3]	**<0,001**	10,4 [7,1; 14,4]	**<0,001**	<0,001	8,6 [5,3; 12,4]	**<0,001**

p-value[a] – уровень значимости различий по сравнению с нормальной тканью, *p*-value[b] – уровень значимости различий по сравнению с НФ ФКБ.

Рис. 1. Статистически значимые изменения в уровне экспрессии мРНК генов при непролиферативной форме ФКБ



	MGB1	KRT5	NAT1	ZNF 703	FOXA1	ESR2	ESR1	AR	PGR MC1	OPG	IL1B	PD-L1	CD68	BRCA1	BCL2	BAG1	STS	CCND 1	PTTG1	ANLN	MKI67	MYBL2	RANKL
норма	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
НФ ФКБ	2,7	1,7	2,4	2,2	1,4	2,2	2,1	1,7	1,5	1,9	1,9	1,8	1,6	1,7	1,5	1,3	1,2	0,7	0,7	0,5	0,3	0,3	0,1

FGFR4, матриксной металлопротеиназы MMP11, рецепторов гормонов (ESR1, AR), а также OPG, CD68; статистически значимое понижение экспрессии мРНК гена *MYC* по сравнению с нормальной тканью (табл. 3, рис. 2).

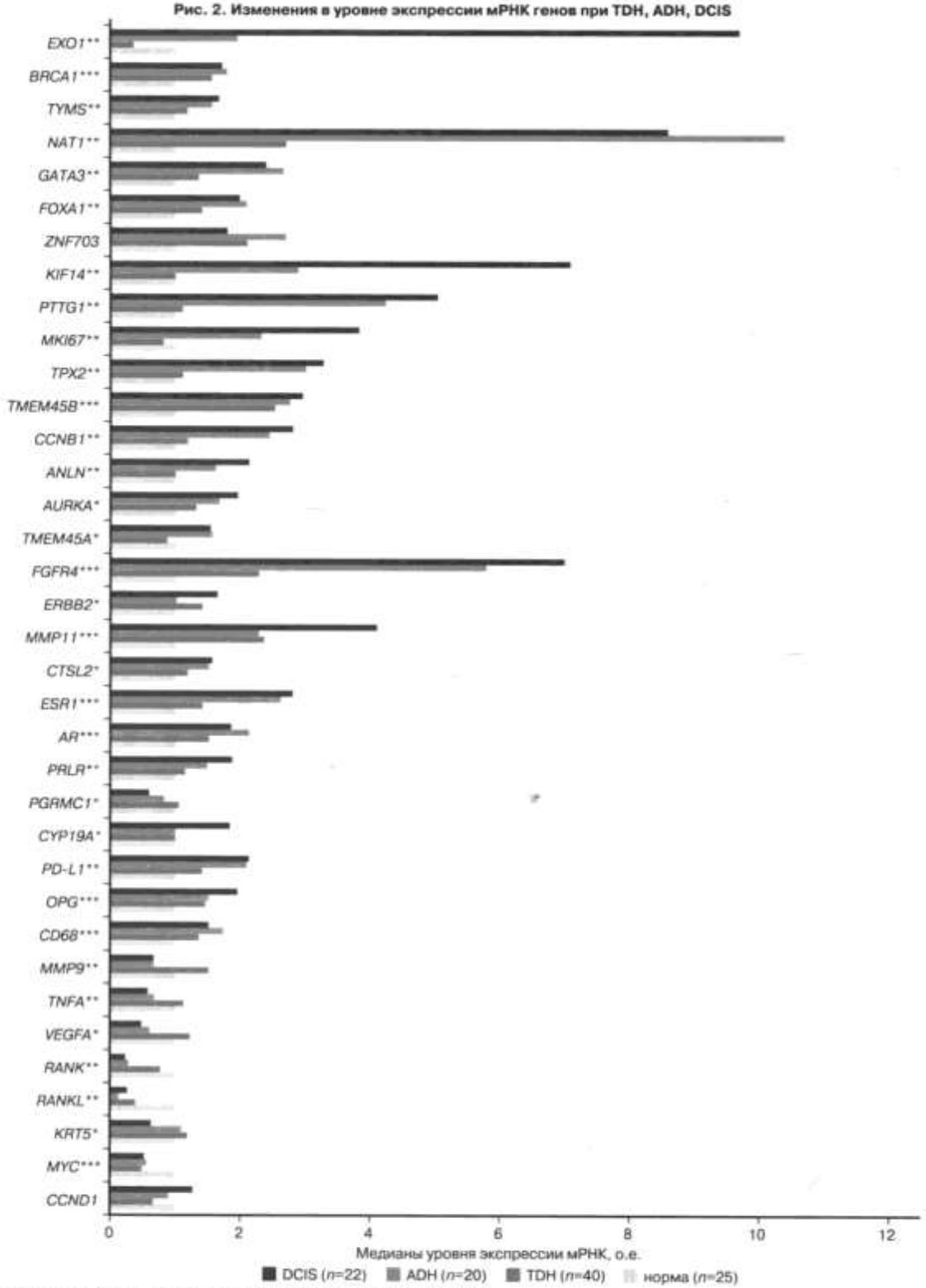
Высокая пролиферативная активность сопровождалась повышением матриксной металлопротеиназы MMP11 в 2,4 (p=0,002), в 2,3 (p=0,002), в 4,1 (p<0,001) раза в группах TDH, ADH, DCIS соответственно, а также маркеров репликации и репарации ДНК (EXO1 в 2,0 (p=0,032), в 9,7 (p<0,001) раза и TYMS в 1,6 (p=0,039), в 1,7 раза (p=0,034) в группах ADH, DCIS соответственно). Повышение экспрессии мРНК гена гомологичной рекомбинации *BRCA1* наблюдалось во всех группах исследования: в 1,7 (p=0,002) раза при непролиферативной форме ФКБ, в 1,6 (p=0,043), 1,8 (p=0,002), 1,7 (p=0,001) раза в группах TDH, ADH, DCIS соответственно.

Факторы репликации и репарации ДНК обеспечивают точный синтез ДНК в контрольных точках клеточного цикла, исправляя ошибки в последовательности нуклеотидов. В норме они являются «стражами генома» и предотвращают геномную нестабильность. При высокой пролиферативной активности контроль точности репликации ДНК усиливается. В то же время BRCA1 является полифункциональным белком, участвует в регуляции транскрипции, ремоделировании хроматина и убиквитинировании, осуществляет контроль клеточного цикла. Повышение мРНК BRCA1 при непролиферативной ФКБ может быть связано с его участием в процессах, отличных от гомологичной рекомбинации. В этой связи заслуживает внимания публикация Chiang H.C. et al., в которой подробно рассматриваются и доказываются механизмы влияния BRCA1 на экспрессию ESR1 и транскрип-

цию генов, ответственных за дифференцировку люминального эпителия [10]; возможно именно эту функцию поддерживает BRCA1 при непролиферативных формах заболевания.

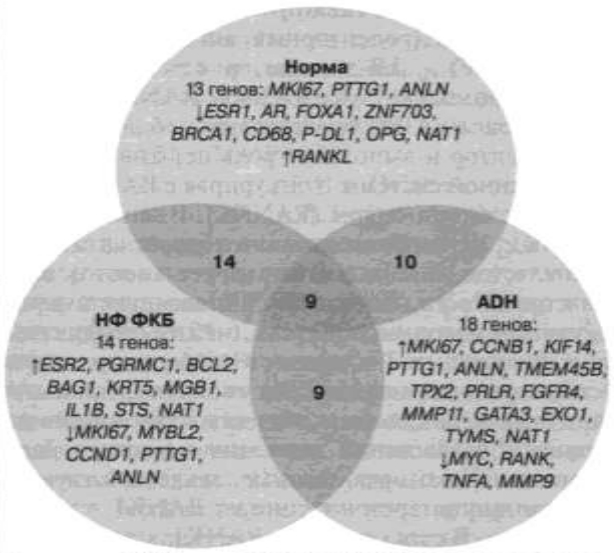
Вследствие увеличения соотношения эпителиального и соединительнотканного компонента при непролиферативной форме ФКБ мы наблюдаем повышение уровней экспрессии и цитокератина

Рис. 2. Изменения в уровне экспрессии мРНК генов при TDH, ADH, DCIS



*Статистически значимые различия в группе DCIS по сравнению с нормой.
**Статистически значимые различия в группах ADH, DCIS по сравнению с нормой.
*** Статистически значимые различия в группах TDH, ADH, DCIS по сравнению с нормой.
Статистически значимые различия по сравнению с нормой для ZNF703 получены только в группе ADH, для CCND1 – только в группе TDH.

Рис. 3. Распределение дифференциально экспрессируемых генов в группах нормальной ткани, НФ ФКБ и ADH



Экспрессия мРНК 9 генов (*AURKA, TMEM45A, PGR, ERBB2, CTSL2, BRCA2, TRAC, VEGFA, CYP19A*) не имела статистически значимых различий в нормальной ткани, при НФ ФКБ и ADH. Экспрессия мРНК 14 генов (*CCNB1, KIF14, TMEM45B, TPX2, PRLR, FGFR4, MMP11, GATA3, MYC, EXO1, TYMS, RANK, TNFA, MMP9*) не имела статистически значимых различий в нормальной ткани и при НФ ФКБ. Экспрессия мРНК 10 генов (*MYBL2, CCND1, ESR2, PGRMC1, BCL2, BAG1, KRT5, MGB1, IL1B, STS*) не имела статистически значимых различий в нормальной ткани и при ADH. Экспрессия мРНК 9 генов (*ESR1, AR, FOXA1, ZNF703, BRCA1, CD68, PD-L1, RANKL, OPG*) не имела статистически значимых различий в группах НФ ФКБ и ADH.

KRT5 в 1,7 раза (<0,001) и маммоглобина MGB1 в 2,7 раза (p=0,015) как маркеров дифференцировки люминального эпителия. Напротив, при карциноме *in situ* происходит понижение KRT5 в 1,6 раза (p=0,018) уже из-за потери дифференцировки эпителия.

Учитывая гормонозависимость ФКБ, нами были исследованы уровни экспрессии гормонов (STS – сульфатазы, CYP19A1 – ароматазы) и гормональных рецепторов (ESR1 – α-эстрогенового, ESR2 – β-эстрогенового, PGR – прогестеронового, AR – андрогенового, PRLR – пролактинового и прогестерон-ассоциированного мембранного компонента PGRMC1).

Статистически значимое повышение определено для STS в группе непролиферативной формы ФКБ в 1,2 раза (p=0,010), в также для CYP19A1 в группе DCIS в 1,8 раза (p=0,007). Ген сульфатазы STS кодирует белок гидролиза 3-бета-гидроксистероидных сульфатов, которые служат метаболическими предшественниками эстрогенов, андрогенов и холестерина. Ген ароматазы *CYP19A1* кодирует белок цитохрома P450, который катализирует последние этапы биосинтеза эстрогена.

Эстрогены играют одну из ключевых ролей в патогенезе заболеваний молочной железы и РМЖ, опосредуя свое действие через рецепторы как транскрипционные факторы сами по себе, так и через другие факторы, контролирующие активность генов, в том числе участвующих в росте или дифференцировке клеток. В группе непролиферативной формы наблюдалось статистически значимое повышение экспрессии и α, и β рецепторов эстрогенов в 2,1 (p=0,001) и 2,2 раза (p=0,003) соответственно; а в группах TDH, ADH и DCIS – только α-эстрогенового рецептора в 1,4 (p=0,020), 2,6 (p=0,001) и 2,8 (p=0,001) раза соответственно. Очевидно, такие изменения при пролиферативных процессах (группы TDH, ADH и DCIS) приводят к увеличению соотношения ESR1/ESR2, которое мы можем рассматривать как фактор риска неопластической трансформации. Родионова М.В. и соавт. в своей обзорной публикации отмечают, что эффект эстрогенов зависит от соотношения в клетке разных типов рецепторов; при этом β-эстрогеновые рецепторы могут подавлять функцию α рецепторов [11].

Как было показано для культуры клеток РМЖ человека, коэкспрессирующих оба типа эстрогеновых рецепторов, пролиферативный ответ при воздействии эстрогенов наблюдается только при низком уровне экспрессии β-эстрогеновых рецепторов [12].

Ранее в своей работе мы уже отмечали высокие и средние положительные корреляционные связи уровня экспрессии ESR1 с транскрипционными факторами FOXA1, GATA3, ZNF703 при РМЖ [8]. Эти транскрипционные факторы участвуют в клеточном ответе на стимуляцию эстрадиолом, в пролиферации, росте и дифференцировке клеток молочной железы. Полагают, что FOXA1, GATA-связывающий белок 3 (GATA3) и ESR1 ответственны за поддержание люминального фенотипа опухоли, а в модельных экспериментах продемонстрирован синергетический эффект ESR1 и FOXA1 на гены-мишени [13].

Статистически значимое повышение уровня экспрессии FOXA1 по сравнению с нормальной тканью наблюдалось во всех группах: в 1,4 раза (p=0,010) при непролиферативной форме ФКБ, в 1,4 (p=0,005), 2,1 (p=0,032), 2 (p<0,001) раза при TDH, ADH и DCIS соответственно. При этом TDH, ADH и DCIS характеризовались статистически значимым повышением уровня экспрессии мРНК GATA3 в 1,4 (p=0,025), 2,7 (p=0,001), 2,4 (p<0,001) раза соответственно, а непролиферативная форма и ADH – повышением ZNF703 в 2,2 (p=0,043) и в 2,7 (p=0,014) раза соответственно. ZNF703 более известен как маркер люминального В подтипа РМЖ, гиперэкспрессию которого в опухоли связывают с амплификацией гена [14].

В то же время наши представления о данном маркере претерпевают изменения. Методом иммуногистохимии показано, что 34,2% трижды негативных опухолей экспрессируют данный маркер, а нокдаун этого гена приводит к остановке клеточного цикла в G1-фазе [15].

Наше исследование является первым, в котором ZNF703 идентифицирован как потенциально важный маркер ФКБ.

Помимо ESR1, активация пролиферации может осуществляться посредством и других гормональных рецепторов. Во всех группах мы наблюдали статистически значимое повышение экспрессии мРНК андрогенового рецептора AR в 1,7 (p=0,001), 1,5 (p=0,006), 2,1 (p=0,002), 1,9 (p=0,009) раза соот-

ветственно для групп непролиферативной формы ФКБ, TDH, ADH и DCIS. В то время как повышенный уровень экспрессии мРНК пролактинового рецептора в 1,5 (p=0,008) и 1,9 (p<0,001) раза отмечен только в группах ADH и DCIS соответственно. Полагают, что пролактин (PRL) способствует как дифференцировке молочных желез, так и онкогенезу [16].

Экспрессия мРНК прогестерон-ассоциированного мембранного компонента PGRMP1 была статистически значимо выше при непролиферативной форме в 1,5 раза (p=0,013) раза и снижена в 1,7 раза (p<0,001) в группе DCIS. PGRMC1 является медиатором воздействия стероидных гормонов, в том числе эстрогенов и прогестерона, играет важную роль в яичниках и матке в поддержании женской фертильности и беременности. Его функция в молочной железе не выяснена в полной мере. Экспериментальные данные, полученные на мышах, свидетельствуют о том, что PGRMC1 необходим для развития молочных желез во время полового созревания и беременности вне зависимости от экспрессии прогестеронового рецептора [17].

Известно, что PGRMC1 значительно увеличивает эстрогензависимую пролиферацию клеток молочной железы, а для пациентов с РМЖ его высокая экспрессия ассоциирована с худшим прогнозом [18].

В литературе отсутствуют данные об экспрессии PGRMC1 при ФКБ. Полученные нами данные о повышенной экспрессии при непролиферативной форме ФКБ и пониженной – при DCIS вступают в противоречие с известной опосредованной PGRMC1 функцией эстроген-зависимой пролиферации. Вероятно, мы не вполне оцениваем роль и участие PGRMC1 в разнообразных биологических процессах. Известно, что PGRMC1 участвует в модуляции синтеза жирных кислот, связан с функционированием митохондрий, регуляцией гликолиза/глюконеогенеза, регуляцией опосредованного веретеном деления мейотического/митотического разделения хромосом, индукцией процессов созревания клеток и тканей, эпигенетической регуляцией метилирования CpG и упаковки генома и других [19]. В случае непролиферативной формы ФКБ повышенная экспрессия PGRMC1 может быть связана с его участием в процессах созревания люминального эпителия.

Усиливают пролиферативную активность и взаимодействия ростовых факторов со своими рецепторами. При пролиферативных формах ФКБ выявлено повышение экспрессии мРНК рецептора фактора роста фибробластов FGFR4: в 2,3 раза (p=0,003) при TDH, в 5,8 раза (p<0,001) при ADH, в 7 раз (p<0,001) при DCIS. FGFR4 является тирозинкиназой. Полагают, что ее аберрантная активация вследствие генетических изменений вовлечена в развитие и прогрессирование нескольких типов рака, включая РМЖ [20].

В качестве одной из потенциальных систем, контролирующих разрастание эпителия, мы также рассматривали RANKL/RANK/OPG. Эти соединения играют ключевую роль в регуляции дифференцировки остеокластов и обмене кальция. Система RANKL/RANK/OPG состоит из трех основных сигнальных молекул: активатора RANK, связывающегося с RANKL (рецепторный активатор ядерного фактора (NF) – kB-лиганд), и остеопротегерина (OPG). Взаимодействуя с RANKL, RANK активирует остеокласты. OPG представляет собой растворимый рецептор и выполняет роль негативного регулятора данной системы, конкурируя с RANK за связывание с его лигандом (RANKL). Взаимодействуя с RANKL, остеопротегерин ингибирует активацию остеокластов, а также стимулирует апоптоз остеокластов *in vitro*. Каскад RANK является важным регулятором взаимодействия между дендритными и Т-клетками Т-клеточного иммунного ответа. Особую роль данная система имеет в физиологии молочных желез, в частности для гормонально-зависимого разрастания эпителия во время беременности. Некоторые данные свидетельствуют о том, что прогестерон индуцирует RANKL в молочной железе. В свою очередь, RANKL контролирует пролиферацию клеток эпителия молочной железы при физиологических условиях, связанных с более высоким уровнем прогестерона в сыворотке, таких как лютеиновая фаза менструального цикла и беременность [21].

Система RANKL/RANK рассматривалась нами как возможный нижестоящий медиатор прогестеронового воздействия, направленного на пролиферацию эпителиальных клеток молочной железы, потенциально способствующего инициации и прогрессированию патологических процессов в молочной железе.

Данный путь активации пролиферации эпителия, вероятно, не был задействован. Вопреки ожиданиям, получено статистически значимое снижение мРНК RANK в 3,6 (p<0,001), 3,3 (p<0,001) раза в группах ADH и DCIS соответственно и RANKL в 2,6 (p=0,002), 7,8 (p=0,002), 3,8 (p=0,003) раза в группах непролиферативной формы ФКБ, ADH, DCIS соответственно. Статистически значимое повышение уровня экспрессии мРНК остеопротегерина OPG в 1,9 (p=0,006), 1,5 (p=0,027), 1,5 (p=0,049), 2 (p=0,014) раза в группах непролиферативной формы заболевания, TDH, ADH, DCIS соответственно, что скорее указывает на участие данной системы в апоптозе. Повышены при непролиферативной форме ФКБ и другие маркеры апоптоза – BCL2 и BAG1 в 1,5 (p=0,010) и 1,3 (p=0,010) раза соответственно.

Одно из самых заметных изменений в уровне экспрессии мы наблюдали для гена ариламин-N-ацетилтрансферазы NAT1 во всех группах исследования по сравнению с нормальной тканью. Определено повышение экспрессии мРНК NAT в 2,4 (p<0,001), 2,7 (p<0,001), 10,4 (p<0,001), 8,6 (p<0,001) раза в группах непролиферативной формы ФКБ, TDH, ADH, DCIS соответственно. NAT1 является ферментом, метаболизирующим лекарственные средства. Можно было бы предположить влияние препаратов, используемых во время операции, но все ткани подвергались данному воздействию, включая контроль, а изменения неидентичны. Полагают,

что NAT1 влияет на пролиферацию, выживаемость опухолевых клеток, способствует инвазии как *in vitro*, так и *in vivo*; однако точные механизмы данного влияния не установлены [22].

Интересно, что при исследовании 1904 образцов опухолей молочной железы Li P. et al. обнаружили отрицательную корреляционную связь между экспрессией NAT1 и MMP9 [23].

В нашей работе при ADH и DCIS отмечено снижение мРНК MMP9 в 1,5 раза на фоне существенного повышения экспрессии мРНК NAT1, что согласуется с данными Li P. et al. [23].

При планировании работы мы прогнозировали повышение MMP9. Как и другие матриксные металлопротеиназы, MMP9 может играть существенную роль в инвазии опухолей, поскольку она отвечает за деградацию внеклеточного матрикса вблизи от пролиферирующих опухолевых клеток. MMP9 обнаруживается более чем в 97% инвазивных карцином протоков; ее экспрессия увеличивается при нарастании гистологической степени злокачественности [24].

Помимо этого, MMP9 может рекрутировать воспалительные клетки, которые усиливают прогрессирование опухоли [25], и играет роль в ангиогенезе опухоли [26].

С учетом наших результатов, вероятно, при ФКБ и на ранних этапах канцерогенеза MMP9 не задействована в патологических процессах. Снижение активности MMP9 в группах ADH и DCIS, по нашим данным, сопровождается снижением уровней экспрессии мРНК фактора некроза опухолей TNFA в 1,5 (p=0,036), 1,7 (p=0,010) раза соответственно, а также фактора роста эндотелия сосудов VEGFA в 2,1 раза (p=0,002) при DCIS. Полученные результаты согласуются с работами Vandooren J. [25] и Vu T.H. [26].

Провоспалительный фон отмечен только при непролиферативной форме ФКБ, что ассоциируется с повышением экспрессии мРНК IL1B в 1,9 раза (p=0,020). Во всех группах, по-видимому, происходило рекрутирование макрофагов, что нашло отражение в повышении уровня экспрессии мРНК CD68 в 1,6 (p=0,019), 1,4 (p=0,043), 1,7 (p=0,001), 1,5 (p<0,001) раза в группах непролиферативной формы заболевания, TDH, ADH и DCIS соответственно. При этом выраженного рекрутирования Т-клеток, вероятно, не происходило, статистически значимых изменений уровня экспрессии α-цепи Т-клеточного рецептора (TRAC) не выявлено. Более того, при непролиферативной форме, ADH и DCIS наблюдалось статистически значимое повышение уровня экспрессии PD-L1 в 1,8 (p=0,031); 2,1 (p=0,008), 2,1 (p=0,003) раза соответственно. PD-L1 экспрессируется в основном на антиген-презентирующих клетках иммунной системы, участвуя в норме в механизмах формирования аутотолерантности. Его экспрессия также определена и на опухолевых клетках. PD-L1 блокирует избыточную активацию эффекторных Т-лимфоцитов путем взаимодействия с рецептором PD-1 – белком программируемой гибели клеток. Повышение экспрессии белка PD-L1 позволяет клеткам избежать иммунного ответа организма. В случае онкологии это способствует высокой агрессивности опухолей и увеличивает риск летального исхода. Взаимодействие PD-L1 с PD-1 приводит к уменьшению пролиферации клеток, несущих PD-1, снижению выработки ими цитокинов и цитолитической активности, индуцирует апоптоз Т-лимфоцитов, что приводит к функциональной инактивации или истощению Т-клеток, а вследствие этого – подавлению противоопухолевой иммунной реакции [27, 28].

При сравнении группы ADH и непролиферативной ФКБ как форм с максимальным и минимальным риском развития РМЖ статистически значимое повышение экспрессии мРНК при ADH отмечено для 17 генов, понижение – для 10 генов по сравнению с непролиферативной формой ФКБ (табл. 3).

Подводя итоги, в качестве маркеров, отличающих пролиферативную форму заболевания с атипией от непролиферативных форм ФКБ и нормы, отобраны 18 генов, маркирующих группу высокого риска неопластической трансформации: *MKI67*, *CCNB1*, *KIF14*, *PTTG1*, *ANLN*, *TMEM45B*, *TPX2*, *PRLR*, *FGFR4*, *MMP11*, *GATA3*, *EXO1*, *TYMS*, *NAT1*, *MYC*, *RANK*, *TNFA*, *MMP9* (рис. 3).

Экспрессия мРНК 9 генов (*AURKA*, *TMEM45A*, *PGR*, *ERBB2*, *CTSL2*, *BRCA2*, *TRAC*, *VEGFA*, *CYP19A*) не имела статистически значимых различий в нормальной ткани, при непролиферативных формах ФКБ и ADH. Экспрессия мРНК 14 генов (*CCNB1*, *KIF14*, *TMEM45B*, *TPX2*, *PRLR*, *FGFR4*, *MMP11*, *GATA3*, *MYC*, *EXO1*, *TYMS*, *RANK*, *TNFA*, *MMP9*) не имела статистически значимых различий в нормальной ткани и при непролиферативных формах ФКБ. Экспрессия мРНК 10 генов (*MYBL2*, *CCND1*, *ESR2*, *PGRMC1*, *BCL2*, *BAG1*, *KRT5*, *MGB1*, *IL1B*, *STS*) не имела статистически значимых различий в нормальной ткани и при ADH. Экспрессия мРНК 9 генов (*ESR1*, *AR*, *FOXA1*, *ZNF703*, *BRCA1*, *CD68*, *PD-L1*, *RANKL*, *OPG*) не имела статистически значимых различий в группах НП ФКБ и ADH.

Заключение

При исследовании транскрипционных профилей генов в образцах тканей молочной железы при различных формах ФКБ наиболее выраженные изменения в экспрессии генов были отмечены для атипичной протоковой гиперплазии (ADH). При пролиферативной с атипией форме ФКБ, обладающей наибольшим риском развития РМЖ, определены 18 генов с дифференциальной экспрессией. Профиль транскрипции мРНК в группе TDH имел схожие с ADH тенденции, но менее выраженные, с изменением в уровне экспрессии значительно меньшего числа генов. Профиль экспрессии в образцах тканей с непролиферативной формой ФКБ был противоположным и характеризовался высоким уровнем транскрипционной активности, дифференцировки клеток, гормональной рецепции, апоптоза, провоспалительного иммунного ответа на фоне снижения пролиферативной активности.

Литература/References

1. *Каприн А.Д., Рожкова Н.И.*, ред. Маммология. Национальное руководство. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 496с. [Kaprin A.D., Rozhkova N.I.,

eds. Mammology. National guide. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. 496p. (in Russian)].

2. *Dyrstad S., Yan Y., Fowler A., Colditz G.A.* Breast cancer risk associated with benign breast disease: systematic review and meta-analysis. Breast Cancer Res. Treat. 2015; 149(3): 569-75. https://dx.doi.org/10.1007/s10549-014-3254-6.
3. *Onstad M., Stuckey A.* Benign breast disorders. Obstet. Gynecol. Clin. North Am. 2013; 40(3): 459-73. https://dx.doi.org/10.1016/j.ogc.2013.05.004.
4. *Рожкова Н.И., Меских Е.В., Бурдина Л.М., Сметник В.П., Бурдина И.И.* Лекарственная патогенетическая коррекция доброкачественных заболеваний молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы. 2008; 2: 48-54. [Rozhkova N.I., Meskikh Y.V., Burdina L.M., Smetnik V.P., Burdina I.I. Medical pathogenetic correction of benign breast disorders. Tumors of Female Reproductive System. 2008; (2): 48-54. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17650/1994-4098-2008-0-2-48-54.
5. *Román M., Louro J., Posso M., Alcántara R., Peñalva L., Sala M.* et al. Breast density, benign breast disease, and risk of breast cancer over time. Eur. Radiol. 2021; 31(7): 4839-47. https://dx.doi.org/10.1007/s00330-020-07490-5.
6. *Керчелаева С.Б., Сметник А.А., Беспалов В.Г.* Мастопатия и профилактика рака молочной железы как междисциплинарная проблема. РМЖ. Мать и дитя. 2016; 24(15): 1018-25. [Kerchelaeva S.B., Smetnik A.A., Bespalov V.G. Mastopathy and breast cancer prevention as interdisciplinary problem. RMJ. 2016; 24(15): 1018-25. (in Russian)].
7. *Hartmann L.C., Sellers T.A., Frost M.H., Lingle W.L., Degnim A.C., Ghosh K.* et al. Benign breast disease and the risk of breast cancer. N. Engl. J. Med. 2005; 353(3): 229-37. https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa044383.
8. *Бурменская О.В., Трофимов Д.Ю., Кометова В.В., Сергеев И.В., Маерле А.В., Родионов В.В., Сухих Г.Т.* Разработка и опыт использования транскрипционной сигнатуры генов в диагностике молекулярных подтипов рака молочной железы. Акушерство и гинекология. 2020; 2: 132-40. [Burmenskaya O.V., Trofimov D.Yu., Kometova V.V., Sergeev I.V., Maerle A.V., Rodionov V.V., Sukhikh G.T. Development and experience of using the transcriptional gene signature in the diagnosis of molecular breast cancer subtypes. Obstetrics and Gynecology. 2020; (2): 132-40. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.2.132-140.
9. *Schmittgen T.D., Zakrajsek B.A., Mills A.G., Gorn V., Singer M.J., Reed M.W.* Quantitative reverse transcription–polymerase chain reaction to study mRNA decay: comparison of endpoint and real-time methods. Anal. Biochem. 2000; 285(2): 194-204. https://dx.doi.org/10.1006/abio.2000.4753.
10. *Chiang H.C., Zhang X., Li J., Zhao X., Chen J., Wang H.T.* et al. BRCA1-associated R-loop affects transcription and differentiation in breast luminal epithelial cells. Nucleic Acids Res. 2019; 47(10): 5086-99. https://dx.doi.org/10.1093/nar/gkz262.
11. *Родионова М.В., Воротников И.К., Родионов В.В., Чхиквадзе Н.В., Дудко Е.А., Рябчиков Д.А., Ошкина Е.В., Богуш Т.А.* Эстрогеновые рецепторы бета как маркеры эффективности гормональной терапии рака молочной железы. Российский биотерапевтический журнал. 2015; 14(2): 39-40. [Rodionova M.V., Vorotnikov I.K., Rodionov V.V., Chkhivladze N.V., Dudko E.A., Ryabchikov D.A., Oshkina E.V., Bogush T.A. Role of estrogen beta in the development and treatment of breast cancer. Russian Biotherapeutic Journal. 2015; 14(2): 39-40. (in Russian)].
12. *Sotoca A.M., van den Berg H., Vervoort J., van der Saag P., Ström A., Gustafsson J.-A.* et al. Influence of cellular ERalpha/ERbeta ratio on the ERalpha-agonist induced proliferation of human T47D breast cancer cells. Toxicol Sci. 2008; 105(2): 303-11. https://dx.doi.org/10.1093/toxsci/kfn141.
13. *Chaudhary S., Krishna B.M., Mishra S.K.* A novel FOXA1/ ESR1 interacting pathway: A study of ncomine breast cancer omicroarrays. Oncol. Lett. 2017; 14(2): 1247-64. https://dx.doi.org/10.3892/ol.2017.6329.
14. *Sircoulomb F., Nicolas N., Ferrari A., Finetti P., Bekhouche I., Rousselet E.* et al. ZNF703 gene amplification at 8p12 specifies luminal B breast cancer. EMBO Mol. Med. 2011; 3(3): 153-66. https://dx.doi.org/10.1002/emmm.201100121.
15. *Zhang X., Mu X., Huang O., Wang Z., Chen J., Chen D., Wang G.* ZNF703 promotes triple-negative breast cancer cells through cell-cycle signaling and associated with poor prognosis. BMC Cancer. 2022; 22(1): 226. https://dx.doi.org/10.1186/s12885-022-09286-w.
16. *Clevenger C.V., Rui H.* Breast cancer and prolactin - new mechanisms and models. Endocrinology. 2022; 163(10): bqac122. https://dx.doi.org/10.1210/endocr/bqac122.
17. *Kim G., Lee J.G., Cheong S.A., Yon J.M., Lee M.S., Hong E.J., Baek I.J.* Progesterone receptor membrane component 1 is required for mammary gland development. Biol. Reprod. 2020; 103(6): 1249-59. https://dx.doi.org/10.1093/biolre/ioaa164.
18. *Li X., Ruan X., Gu M., Mueck A.O.* PGRMC1 can trigger estrogen-dependent proliferation of breast cancer cells: estradiol vs. equilin vs. ethinylestradiol. Climacteric. 2019; 22(5): 483-8. https://dx.doi.org/10.1080/13697137.2019.1582624.
19. *Cahill M.A., Neubauer H.* PGRMC proteins are coming of age: a special issue on the role of PGRMC1 and PGRMC2 in metabolism and cancer biology. Cancers (Basel). 2021; 13(3): 512. https://dx.doi.org/10.3390/cancers13030512.
20. *Helsten T., Elkin S., Arthur E., Tomson B.N., Carter J., Kurzrock R.* The FGFR landscape in cancer: analysis of 4,853 tumors by next-generation sequencing. Clin. Cancer Res. 2016; 22(1): 259-67. https://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-3212.
21. *Infante M., Fabi A., Cognetti F., Gorini S., Caprio M., Fabbri A.* RANKL/RANK/OPG system beyond bone remodeling: involvement in breast cancer and clinical perspectives. J. Exp. Clin. Cancer Res. 2019; 38(1): 12. https://dx.doi.org/10.1186/s13046-018-1001-2.
22. *Tiang J.M., Butcher N.J., Minchin R.F.* Effects of human arylamine N-acetyltransferase I knockdown in triple-negative breast cancer cell lines. Cancer Med. 2015; 4(4): 565-74. https://dx.doi.org/10.1002/cam4.415.
23. *Li P., Butcher N.J., Minchin R.F.* Arylamine N-acetyltransferase i regulates expression of matrix metalloproteinase 9 in breast cancer cells: role of hypoxia-inducible factor 1-α. Mol. Pharmacol. 2019; 96(5): 573-9. https://dx.doi.org/10.1124/mol.119.117432.
24. *Merdad A., Karim S., Schulten H.J., Dallol A., Buhmeida A., Al-Thubaity F.* et al. Expression of matrix metalloproteinases (MMPs) in primary human breast cancer: MMP-9 as a potential biomarker for cancer invasion and metastasis. Anticancer Res. 2014; 34(3): 1355-66.
25. *Vandooren J., Van den Steen P.E., Opdenakker G.* Biochemistry and molecular biology of gelatinase B or matrix metalloproteinase-9 (MMP-9): the next decade. Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol. 2013; 48(3): 222-72. https://dx.doi.org/10.3109/10409238.2013.770819.
26. *Vu T.H., Shipley J.M., Bergers G., Berger J.E., Helms J.A., Hanahan D.* et al. MMP-9/gelatinase B is a key regulator of growth plate angiogenesis and apoptosis of hypertrophic chondrocytes. Cell. 1998; 93(3): 411-22. https://dx.doi.org/10.1016/s0092-8674(00)81169-1.
27. *Dong H., Strome S.E., Salomao D.R., Tamura H., Hirano F., Flies D.B.* et al. Tumorassociated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion. Nat. Med. 2002; 8(8): 793-800. https://dx.doi.org/10.1038/nm730.
28. *Боголюбова А.В., Ефимов Г.А., Друцкая М.С., Недоспасов С.А.* Иммунотерапия опухолей, основанная на блокировке иммунологических контрольных «точек» («чекпойнтов»). Медицинская иммунология. 2015;17(5): 395-406. [Bogolyubova A.V., Efimov G.A., Drutskaya M.S., Nedospasov S.A. Cancer immunotherapy based on the blockade of immune checkpoints. Medical Immunology (Russia). 2015; 17(5): 395-406. (in Russian)].

Поступила 27.03.2023
Принята в печать 16.06.2023
Received 27.03.2023
Accepted 16.06.2023

Сведения об авторах:
Бурменская Ольга Владимировна, д.б.н., заведующая лабораторией онкологической генетики, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии, перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-22-92, o_bourmenskaya@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0003-2842-3980, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Трофимов Дмитрий Юрьевич, чл.-корр. РАН, профессор, д.б.н., директор Института репродуктивной генетики, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии, перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-49-51, d_trofimov@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-1569-8486, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Кометова Влада Владимировна, к.м.н., заведующая отделением онкопатологии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии, перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-23-11, v_kometova@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0001-9666-6875, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Родионов Валерий Витальевич, профессор, д.м.н., заведующий отделением патологии молочной железы, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии, перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(926)629-34-00, v_rodionov@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0003-0096-7126, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Сметник Антонина Александровна, к.м.н, заведующая отделением гинекологической эндокринологии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(905)540-09-11, a_smetnik@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-0627-3902, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Ашрафян Лев Андреевич, д.м.н., профессор, академик РАН, заместитель директора, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России; директор Института онкогинекологии и маммологии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(926)740-27-45, levaa2004@yahoo.com, https://orcid.org/0000-0001-6396-4948, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Сухих Геннадий Тихонович, академик РАН, профессор, д.м.н., Директор, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии, перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-18-00, g_sukhikh@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-7712-1260, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Authors' information:
Olga V. Burmenskaya, Dr. Bio. Sci., Head of the Laboratory of Oncological Genetics, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-22-92, o_bourmenskaya@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0003-2842-3980, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.
Dmitry Yu. Trofimov, Corresponding Member of the RAS, Professor, Dr. Med. Sci., Director of the Institute of Reproductive Genetics, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-49-51, d_trofimov@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-1569-8486, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.
Vlada V. Kometova, PhD, Head of Oncopathology Department, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(905)183-77-83, vladakometova@gmail.com, https://orcid.org/0000-0001-9666-6875, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.
Valery V. Rodionov, Professor, Dr. Med. Sci., Head of Breast Cancer Department, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(926)629-34-00, dr.valery.rodionov@gmail.com, https://orcid.org/0000-0003-0096-7126, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.
Antonina A. Smetnik, PhD, Head of the Department of Gynecological Endocrinology, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(905)540-09-11, a_smetnik@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-0627-3902, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.
Lev A. Ashrafyan, Dr. Med. Sci., Professor, Academician of RAS, Head of the Institute of Oncogynecology and Mammology, Deputy Director, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(926)740-27-45, L_Ashrafyan@Oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0001-6396-4948, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.
Gennady T. Sukhikh, Academician of RAS, Professor, Dr. Med. Sci., Director of the Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-18-00, g_sukhikh@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-7712-1260, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.

©Коллектив авторов, 2023

А.М. БИРЮКОВА[1], И.Е. АНТУХ[1], Т.А. НАЗАРЕНКО[1], С.В. ХОХЛОВА[1], Я.О. МАРТИРОСЯН[1], Г.С. ТУМЯН[2], В.О. ШПИРКО[2]

РЕПРОДУКТИВНАЯ ФУНКЦИЯ ПАЦИЕНТОК С ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПОСЛЕ ЗАВЕРШЕНИЯ ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

[1]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия
[2]НИИ КО ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, отделение химиотерапии гемобластозов, Москва, Россия

Цель: *Оценить состояние овариального резерва у пациенток с лимфомой Ходжкина и неходжкинскими лимфомами после завершения полихимиотерапии (ПХТ), установить факторы, влияющие на восстановление/потерю репродуктивной функции, и определить долгосрочные перспективы функционирования репродуктивной системы.*

Материалы и методы: *Проконсультированы и пролечены 247 пациенток с лимфопролиферативными заболеваниями, включавшими лимфому Ходжкина и неходжкинские лимфомы. Среди пациенток с лимфопролиферативными заболеваниями были отслежены исходы лечения и проведено разделение на группы: I (n=194) – восстановившие менструальный цикл после завершения лечения, II (n=53) – с диагностированной преждевременной недостаточностью яичников.*

Была проведена оценка анамнестических, клинических и репродуктивных характеристик пациенток. Сравнивали состояние овариального резерва по концентрациям антимюллерова и фолликулостимулирующего гормонов, числу антральных фолликулов в яичниках до проведения ПХТ и после ее завершения. Проводили сравнительную оценку указанных параметров между группами пациенток, восстановивших и не восстановивших менструальный цикл после завершения лечения.

Результаты: *Частота восстановления менструального цикла среди пациенток с лимфомой Ходжкина составила 79,68%, потеря функции яичников – 20,32%; среди больных с неходжкинскими лимфомами – 75 и 25% соответственно. Восстановление менструального цикла происходит в среднем через 3 месяца после завершения химиотерапии при обоих типах лимфопролиферативных заболеваний. 149 (60,32%) женщин, планирующих беременность, забеременели и 46,56% (115) родили здоровых детей. Прогностическими факторами восстановления менструального цикла после завершения лечения явились возраст женщины моложе 28,5 года и уровень антимюллерова гормона выше 2,45 нг/мл. ПХТ оказывает негативное влияние на функцию яичников; в 2 раза, по сравнению с исходными значениями, снижаются показатели овариального резерва, что прогнозирует преждевременное истощение функции яичников в течение 2,5–10 лет в зависимости от исходных параметров овариального резерва.*

Заключение: *Необходимо определять исходное состояние овариального резерва у молодых женщин с диагностированной лимфомой при планировании ПХТ с целью прогноза восстановления или потери репродуктивной функции после завершения лечения. Пациенткам с исходно сниженными показателями овариального резерва и женщинам, которым назначается высокодозная ПХТ, целесообразно провести предварительный забор и криоконсервацию ооцитов/эмбрионов вследствие высокого риска резкого снижения и потери функции яичников.*

Ключевые слова: *лимфома Ходжкина, неходжкинские лимфомы, сохранение репродуктивной функции.*

Вклад авторов: Бирюкова А.М. – сбор и обработка материала, проверка критически важного содержания; Антух И.Е. – обзор литературы по теме статьи, концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста, редактирование статьи; Назаренко Т.А. – концепция и дизайн исследования, редактирование статьи, проверка критически важного содержания, одобрение окончательной версии статьи; Хохлова С.В. – сбор и обработка материала, проверка критически важного содержания, одобрение окончательной версии статьи; Мартиросян Я.О. – обзор литературы по теме статьи, написание текста, редактирование статьи, проверка критически важного содержания; Тумян Г.С. – концепция и дизайн исследования, одобрение окончательной версии статьи; Шпирко В.О. – обзор литературы по теме статьи, сбор и обработка материала.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование: Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Одобрение Этического комитета: Исследование было одобрено локальным Этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.
Согласие пациентов на публикацию: Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.
Обмен исследовательскими данными: Данные, подтверждающие выводы этого исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку, после одобрения ведущим исследователем.

Для цитирования: Бирюкова А.М., Антух И.Е., Назаренко Т.А., Хохлова С.В., Мартиросян Я.О., Тумян Г.С., Шпирко В.О. Репродуктивная функция пациенток с лимфопролиферативными заболеваниями после завершения химиотерапевтического лечения. Акушерство и гинекология. 2023; 7: 66–73
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.79

©A group of authors, 2023

A.M. BIRYUKOVA[1], I.E. ANTUKH[1], T.A. NAZARENKO[1], S.V. KHOKHLOVA[1], YA.O. MARTIROSYAN[1], G.S. TUMYAN[2], V.O. SHPIRKO[2]

REPRODUCTIVE FUNCTION OF PATIENTS WITH LYMPHOPROLIFERATIVE DISEASES AFTER COMPLETION OF CHEMOTHERAPY

[1]Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia
[2]N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Objective: *The objective of this study was to investigate the state of ovarian reserve in patients with Hodgkin's lymphoma and non-Hodgkin's lymphoma after completion of polychemotherapy (PCT). The study also aimed to identify factors influencing the recovery or loss of reproductive function and determine the long-term prospects for reproductive function.*

Materials and methods: *The study included 247 women with lymphoproliferative diseases, including Hodgkin's lymphoma and non-Hodgkin's lymphoma. The patients were divided into two groups: group I (n=194), consisting of those who returned to their menstrual cycle after treatment completion, and group II (n=53), consisting of those diagnosed with premature ovarian failure. Anamnestic, clinical, and reproductive characteristics of the patients were assessed. The state of the ovarian reserve was compared in terms of AMH, FSH concentrations and antral follicle count in the ovaries before and after PCT. These parameters were compared between the groups of patients who did and did not have their menstrual cycles restored after treatment completion.*

Results: *Among patients with Hodgkin's lymphoma, the frequency of menstrual cycle recovery and loss of ovarian function was 79.68% and 20.32%, respectively. In patients with non-Hodgkin's lymphoma, the frequencies were 75% and 25%, respectively. Restoration of the menstrual cycle occurred on average 3 months after completion of chemotherapy in both types of lymphoproliferative diseases. One hundred forty-nine (60.32%) women who planned a pregnancy became pregnant, and 46.56% (115) gave birth to healthy children. Predictive factors for the restoration of the menstrual cycle after treatment completion were the woman's age being less than 28.5 years and AMH levels above 2.45 ng/ml. PCT had a negative effect on ovarian function, with the ovarian reserve indicators decreasing twofold compared to the initial values. This decrease predicted premature depletion of ovarian function within 2.5–10 years, depending on the initial parameters of the ovarian reserve.*

Conclusion: *It is important to determine the baseline ovarian reserve in young women with lymphoma when planning PCT to predict the recovery or loss of reproductive function after treatment completion. For patients with initially reduced ovarian reserve and women receiving high-dose PCT, preliminary collection and cryopreservation of oocytes/embryos are advisable due to the high risk of a sharp decline and loss of ovarian function.*

Keywords: *Hodgkin lymphoma, non-Hodgkin lymphoma, preservation of reproductive function.*

Authors' contributions: Biryukova A.M. – material collection and processing, verification of important content; Antukh I.E. – review of the literature on the topic of the article, concept and design of the study, material collection and processing, text writing, editing; Nazarenko T.A. – concept and design of the study, paper editing, review of impotrant content, approval of the final version of the paper; Khokhlova S.V. – material collection and processing, verification of important content, approval of the final version of the article; Martirosyan Ya.O. – literature review on the topic of the article, text writing, editing, checking important content; Tumyan G.S. – concept and designof the study, approval of the final version of the article; Shpirko V.O. – literature review on the topic of the article, material collection and processing.
Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.
Funding: There was no funding for this study.
Ethical Approval: The study was reviewed and approved by the Research Ethics Committee of the V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia.
Patient Consent for Publication: All patients provided informed consent for the publication of their data.
Authors' Data Sharing Statement: The data supporting the findings of this study are available on request from the corresponding author after approval from the principal investigator.

For citation: Biryukova A.M., Antukh I.E., Nazarenko T.A., Khokhlova S.V., Martirosyan Ya.O., Tumyan G.S., Shpirko V.O. Reproductive function of patients with lymphoproliferative diseases after completion of chemotherapy. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (7): 66-73 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.79

Новое мультидисциплинарное направление в медицине – онкофертильность – обеспечивает сохранение и возможность реализации репродуктивной функции онкологическими больными. На сегодняшний день этот вопрос находится в фокусе пристального внимания и изучения врачей и исследователей и становится все более востребованным для молодых пациентов, заболевших раком [1–4]. Среди обращающихся больных лимфопролиферативные заболевания – лимфома Ходжкина и неходжкинские лимфомы – занимают ведущее место, уступая по частоте встречаемости раку молочной железы [5, 6]. Полихимиотерапия (ПХТ) является основным методом лечения у этой категории больных, что обе-

спечивает, с одной стороны, высокую вероятность излечения заболевания, с другой – значительный риск резкого снижения и потери репродуктивной функции [7–10]. Большинство специалистов считают, что восстановление/потеря репродуктивной функции зависят от возраста пациентки, состояния овариального резерва на момент заболевания, стадии заболевания, степени гонадотоксичности лечения, репродуктивных планов пациентки после завершения лечения. Учеными отмечено, что у пациенток с лимфомой Ходжкина старше 35 лет уровень антимюллерова гормона (АМГ) через год после ПХТ восстанавливался не более чем на 37% первоначальных значений [11]. У пациенток, перенесших высокогонадотоксичные схемы лечения, в 70% случаев уровень АМГ становится ниже определяемой границы в течение 3 лет [12, 13]. Откладывание беременности, в свою очередь, снижает репродуктивные возможности женщины.

Несмотря на имеющиеся в литературе сведения, не созданы модели, использование которых позволило бы оценить и прогнозировать состояние овариального резерва после окончания лечения и выбрать оптимальную тактику для сохранения репродуктивной функции или репродуктивного материала у молодых женщин, заболевших лимфопролиферативными заболеваниями.

Цель исследования: оценить состояние овариального резерва у пациенток с лимфомой Ходжкина и неходжкинскими лимфомами после завершения ПХТ, установить факторы, влияющие на восстановление/потерю репродуктивной функции и определить долгосрочные перспективы функционирования репродуктивной системы.

Материалы и методы

Были обследованы 247 пациенток с гемобластозами; из них 187/247 (75,7%) женщин – с лимфомами Ходжкина и 60/247 (24,3%) – с неходжкинскими лимфомами. Средний возраст пациенток составил 23,69±6,6 года. Распределение больных с лимфомой Ходжкина по стадиям заболевания представлено на рисунке 1.

На рисунке 2 представлено распределение по стадиям заболевания пациенток с неходжкинскими лимфомами.

Все пациентки получали ПХТ, используемые препараты и частота их применения представлены на рисунке 3.

Высокодозная ПХТ с высокой степенью гонадотоксичности и последующей трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток проведена 33 пациенткам. Ятрогенная потеря репродуктивной функции зафиксирована в 100% случаев.

Была проведена оценка анамнестических, клинических и репродуктивных характеристик пациенток. Сравнивали состояние овариального резерва по концентрациям АМГ, фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), числу антральных фолликулов в яичниках до проведения ПХТ и после ее завершения. Проводили сравнительную оценку указанных параметров между группами пациенток, восстановивших и не восстановивших менструальный цикл после завершения лечения. Оценивали наличие овуляции при восстановлении менструального цикла и частоту беременностей среди тех пациенток, которые были заинтересованы в беременности.

Рис. 1. Распределение больных с лимфомой Ходжкина по стадиям заболевания

Рис. 2. Стадии заболевания у пациенток с неходжкинскими лимфомами

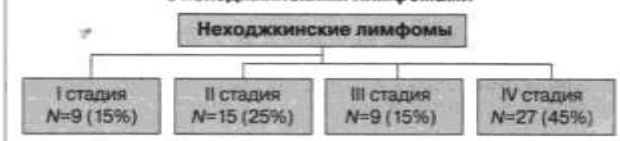
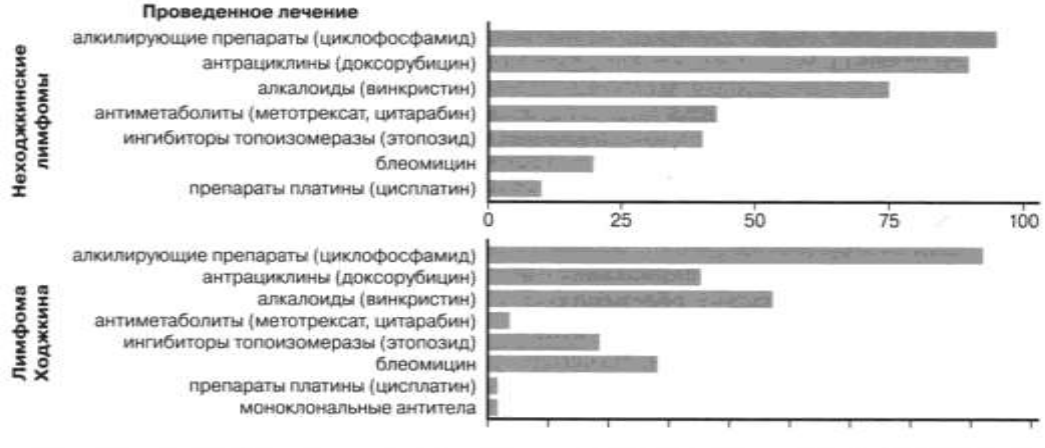


Рис. 3. Используемые препараты для ПХТ и частота их применения



Статистический анализ

Для статистического анализа и построения графиков использовали пакет статистических программ GraphPad Prism (GraphPad Software, США). Для определения нормальности распределения использовали обобщенный тест Д'Агостино–Пирсона. Параметрические данные представлены как среднее значение (стандартное отклонение), для их сравнения использовали t-test. Непараметрические данные представлены как медиана (интерквартильный размах), для их сравнения использовали критерий Манна–Уитни. Качественные данные представлены как абсолютное значение *(n)* и %, для их сравнения использовали точный тест Фишера. Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты

ПХТ пациенткам проведена онкогематологами согласно имеющимся стандартам; но среди стандартных схем существует вариабельность использования отдельных препаратов. Учитывая этот факт, с целью удобства расчета было принято решение присвоить условные баллы режимам химиотерапии на основании существующих литературных научных данных о степени гонадотоксичности каждого препарата [14–16]. Каждый препарат в используемом режиме химиотерапии соответствовал условному количеству баллов. Таким образом, различным режимам химиотерапии было присвоено от 0 до 5 баллов, что позволило выделить 3 степени гонадотоксичности используемых препаратов: 0–1 – низкая, 2–3 – умеренная, 4–5 – высокая. Пациентки получали от 3 до 20 курсов ПХТ с суммарной условной токсичностью до 45 баллов за весь период лечения (в среднем 14,68 балла для неходжкинских лимфом и 23,65 балла для лимфомы Ходжкина). У 194/247 (78,5%) женщин после окончания лечения восстановился менструальный цикл, у 53/247 (21,5%) пациенток диагностирована аменорея. Средний период восстановления менструального цикла составил 3 месяца. Из 247 женщин, планирующих беременность, 149 (60,32%) забеременели и 115 (46,56%) родили здоровых детей.

Был проведен сравнительный анализ исходных характеристик пациенток, восстановивших и не восстановивших менструальный цикл после завершения лечения. Эти данные представлены в таблице 1.

Полученные данные показывают, что достоверная разница обнаружена в исходных показателях овариального резерва, уровнях АМГ и числе антральных фолликулов. Пациентки, не восстановившие менструальный цикл, были старше, хотя и относились к группе женщин активного репродуктивного возраста; также у них был выше исходный уровень ФСГ, ниже значения АМГ и меньшее число антральных фолликулов. Тогда как по степени гонадотоксичности проведенной ПХТ группы не различались.

Было показано, что основными прогностическими факторами восстановления или потери репродуктивной функции после завершения лечения являются возраст пациентки (рис. 4) и уровень АМГ (рис. 5).

Путем проведения линейной логистической регрессии была разработана модель предикции развития преждевременной недостаточности яичников (ПНЯ) на основании возраста пациентки и уровня АМГ. Переменные в уравнении представлены в таблице 2. Площадь под кривой для данной модели составила 0,833 (95% ДИ 0,720–0,946). При пороге отсечки значения модели менее -1,480 чувствительность составила 65,2%, специфичность – 93,3% (рис. 6).

Полученные данные позволили прогнозировать высокую вероятность потери репродуктивной функции у женщин после проведения ПХТ при исходном возрасте старше 28,5 года и уровне АМГ ниже 2,45 нг/л при умеренной степени гонадотоксичности проводимой терапии.

Оценивая влияние проведенной ПХТ на состояние овариального резерва пациенток с восстановившимся менструальным циклом, мы сравнили основные характеристики до и после проведенной терапии. Эти данные представлены в таблице 3.

Представленные данные показали снижение овариального резерва у пациенток как с низким, так и с высоким исходным состоянием резерва. Значения АМГ снизились практически в 2 раза, повысились уровни ФСГ, более чем в 2 раза уменьшилось число

Таблица 1. Сравнительная характеристика клинико-лабораторных параметров пациенток, восстановивших и не восстановивших менструальный цикл после лечения

Клинико-лабораторные параметры	Восстановившие менструальный цикл *n*=194	Не восстановившие менструальный цикл *n*= 53	*p*
Возраст, лет	23,39±6,48	27,43±6,52	**0,001**
Число антральных фолликулов в яичниках	13,93±6,88	9,67±6,66	**0,063**
Продолжительность менструального цикла, дней	28,0 (26,5–29,0)	28,0 (28,0–30,0)	**0,031**
АМГ, нг/мл	3,33±2,58	1,94±0,75	**0,061**
ФСГ, мМЕ/мл	5,58±2 5,4±2	9,77±9,07 5,87±3,07	**0,045** *0,059*
Пациенты с операциями на яичниках в анамнезе, %	2,06	11,32	**0,00001**
Количество курсов ПХТ	5,87±1,97	6,13±1,59	0,502
Число условных баллов за курс ПХТ	21,5 ±10,14	24,64±12,3	0,181

Таблица 2. Коэффициенты модели линейной регрессии предикции ПНЯ

Переменная	Коэффициент B	Среднеквадратическая ошибка B	Статистика Вальда	Значения	Exp(B) Оценка соотношения шансов
Возраст, лет	0,137	0,065	4,453	035	1,147
АМГ, нг/мл	-0,430	0,267	2,599	017	,650
Константа	-4,508	2,414	3,487	062	,011

Таблица 3. Сравнительная оценка состояния овариального резерва после завершения ПХТ

Параметры овариального резерва	Низкий риск ПНЯ, высокий овариальный резерв *n*=192		Высокий риск ПНЯ, средне-сниженный овариальный резерв *n*=55		*p*
Группа связанных совокупностей	до лечения средн.	после лечения средн.	до лечения средн.	после лечения средн.	
Возраст, лет	23	25	31	32	**0,001**
АМГ, нг/мл	3,7 (1,28–6,7)	2,1 (0,73–4,8)	1,1 (0,8–1,23)	0,08 (0,021 – 0,32)	**0,027**
ФСГ, мМЕ/мл	3,62 (2,2–7,3)	5,4 (2,9–8,1)	6,41 (5,32–10,4)	21,6 (8,3–9,5)	**0,017**
Число антральных фолликулов	15,2 (9,0–20,0)	6,6 (4,0–12,0)	8,3 (2,0–9,0)	4,5 (0–7,0)	0,056

Рис. 4. ROC-кривая предикции ПНЯ по возрасту пациентки до проведения ПХТ

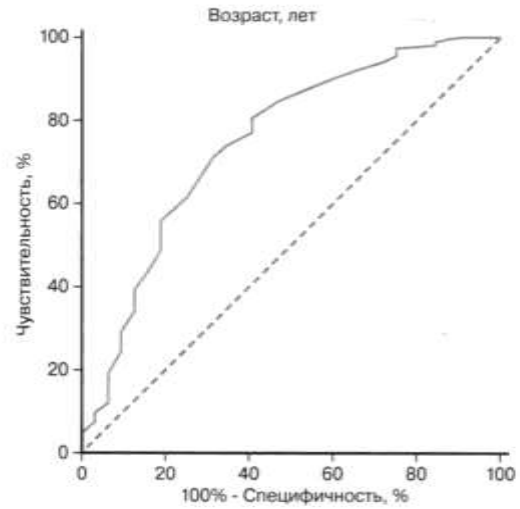
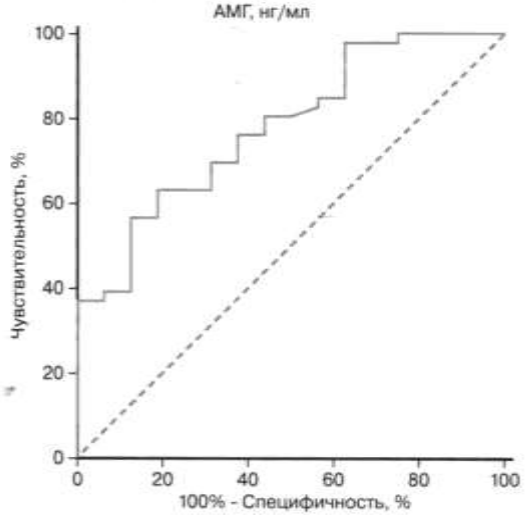


Рис. 5. ROC-кривая предикции ПНЯ по уровню АМГ (нг/мл) пациентки до проведения ПХТ



антральных фолликулов в яичниках, хотя возраст пациенток относился к активному репродуктивному.

Полученные данные позволили прогнозировать потерю или резкое снижение репродуктивной функции у пациенток, перенесших химиотерапевтическое лечение в течение 2,5–10 лет. При этом при исходно сниженных показателях овариального резерва этот период может соответствовать 2,5–5 годам, а при исходно высоком овариальном резерве – 7–10 годам (рис. 7, 8).

Обсуждение

Несомненен интерес специалистов к вопросам сохранения и реализации репродуктивной функции молодых женщин, заболевших раком. В структуре онкологических заболеваний лимфопролиферативные заболевания, в частности лимфома Ходжкина и неходжкинские лимфомы, занимают ведущее место. Характерными особенностями этих заболеваний являются манифестация в молодом и детском возрасте, обязательное химиотерапевтическое лечение, хороший прогноз излечения [6, 17–19]. В этой связи вопросы сохранения репродуктивной функции и деторождения у этого контингента больных являются наиболее актуальными [15, 20]. В настоящем исследовании группа больных с лимфомой Ходжкина и неходжкинскими лимфомами заняла второе место по обращаемости после рака молочной железы, составив 247 пациенток. Все пациентки были молодого возраста – 23,69±6,6 года, у 78,5% из них восстановился менструальный цикл, беременность наступила у 149 из женщин, желающих забеременеть, у 21,5% диагностированы

Рис. 6. ROC-кривая предикции ПНЯ по возрасту и уровню АМГ (нг/мл) пациентки до проведения ПХТ

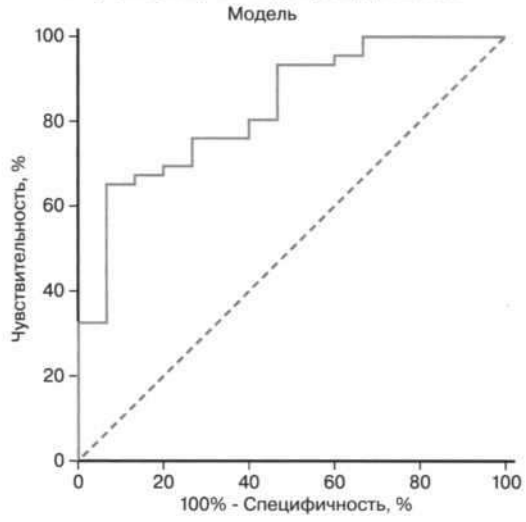


Рис. 7. Кривая гипотетической модели вероятности преждевременной менопаузы в группе низкого риска ПНЯ (АМГ ⩾ 2,45 нг/мл, возраст ≤ 28 лет)

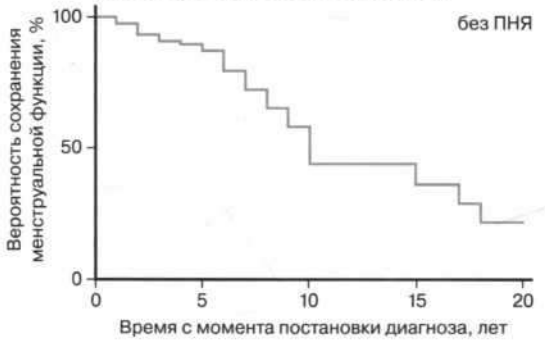
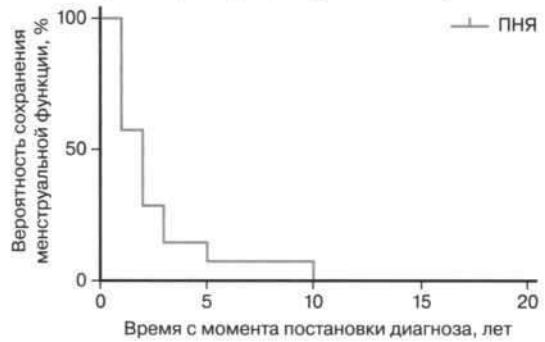


Рис. 8. Кривая гипотетической модели вероятности преждевременной менопаузы в группе высокого риска ПНЯ (АМГ <2,45 нг/мл, возраст > 28 лет)



стойкая аменорея и преждевременная недостаточность яичников. Основным вопросом проведенного исследования явилось определение прогностических критериев восстановления/потери репродуктивной функции и влияния ПХТ на состояние овариального резерва пациенток, что позволило бы осуществлять эффективные и научно обоснованные мероприятия, обеспечивающие деторождение у этой группы больных.

В литературе существуют данные, указывающие на значение возраста и исходного состояния овариального резерва на прогноз восстановления репродуктивной функции у пациенток, перенесших ПХТ [21, 22]. Тем не менее не существует убедительных и обоснованных рекомендаций на этот счет. Мы попытались оценить влияние ПХТ на функцию яичников; для унификации результатов ввели балльную оценку степени гонадотоксичности проведенного лечения. По нашим данным, все пациентки получили химиотерапию умеренной степени гонадотоксичности, и восстановление/потеря репродуктивной функции не зависела от вида и длительности лечения у восстановивших и не восстановивших менструальный цикл. В то же время использование высокодозной ПХТ, проведенной у 33 пациенток перед трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток, привело к формированию ПНЯ у всех больных. По нашим данным, решающими прогностическими факторами явились возраст больных 28,5 года и уровень АМГ ⩾2,45 нг/мл до начала лечения. Мы попытались оценить состояние овариального резерва у пациенток, восстановивших менструальный цикл, до и после терапии. Значения АМГ снизились практически в 2 раза, повысились уровни ФСГ, более чем в 2 раза уменьшилось количество антральных фолликулов в яичниках, хотя возраст пациенток относился к активному репродуктивному. Полученные данные продемонстрировали негативное влияние ПХТ на овариальный резерв пациенток, а математическая модель прогноза функции репродуктивной системы достоверно показала, что у пациенток, имеющих исходно средние/сниженные показатели овариального резерва, потеря или резкое снижение репродуктивной функции может произойти уже через 2,5–5 лет; при изначально высоких показателях овариального резерва этот период может составить 7–10 лет. В литературе есть указания на раннее наступление менопаузы у женщин, перенесших ПХТ [9]. Полученные данные позволяют разработать тактику ведения молодых женщин, заболевших лимфомами и желающих в дальнейшем иметь детей.

Заключение

Необходимо определять исходное состояние овариального резерва у молодых женщин с диагностированной лимфомой при планировании ПХТ с целью прогноза восстановления или потери репродуктивной функции после завершения лечения. Пациенткам с исходно сниженными показателями овариального резерва и женщинам, которым назначается высокодозная ПХТ, целесообразно провести предварительный забор и криоконсервацию ооцитов/эмбрионов вследствие высокого риска резкого снижения и потери функции яичников. ПХТ приводит к снижению овариального резерва у всех пациенток, восстановивших менструальный цикл после завершения лечения; существует риск резкого снижения функции яичников и формирования

ПНЯ в течение 2,5–10 лет в зависимости от исходного состояния овариального резерва, что делает целесообразной предварительную криоконсервацию репродуктивного материала тем пациенткам, которые на данный момент не планируют беременность.

Литература/References

1. *Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В.*, ред. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2019. 250с. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V., eds. Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality). Moscow: P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute, Branch of the Federal State Budgetary Institution "NMIC of Radiology" of the Ministry of Health of Russia; 2019. 250p. (in Russian)].
2. *Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A.* Cancer statistics, 2019. CA Cancer J. Clin. 2019; 69(1): 7-34. https//dx.doi.org/10.3322/caac.21551.
3. *Ruggeri M., Pagan E., Bagnardi V., Bianco N., Gallerani E., Buser K.* et al. Fertility concerns, preservation strategies and quality of life in young women with breast cancer: Baseline results from an ongoing prospective cohort study in selected European Centers. Breast. 2019; 47: 85-92. https//dx.doi.org/10.1016/j.breast.2019.07.001.
4. *Kreuser E.D., Hetzel W.D., Billia D.O., Thiel E.* Gonadal toxicity following cancer therapy in adults: significance, diagnosis, prevention and treatment. Cancer Treat. Rev. 1990; 17(2-3): 169-75. https//dx.doi.org/10.1016/0305-7372(90)90043-f.
5. *Smith K.L., Gracia C., Sokalska A., Moore H.* Advances in fertility preservation for young women with cancer. Am. Soc. Clin. Oncol. Educ. Book. 2018; 38: 27-37. https//dx.doi.org/10.1200/EDBK_208301.
6. *Kim S.S., Donnez J., Barri P., Pellicer A., Patrizio P., Rosenwaks Z.* et al.; ISFP Practice Committee. Recommendations for fertility preservation in patients with lymphoma, leukemia, and breast cancer. J. Assist. Reprod. Genet. 2012; 29(6): 465-8. https//dx.doi.org/10.1007/s10815-012-9786-y.
7. *Bedaiwy M.A., Abou-Setta A.M., Desai N., Hurd W., Starks D., El-Nashar S.A.* et al. Gonadotropin-releasing hormone analog cotreatment for preservation of ovarian function during gonadotoxic chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. Fertil. Steril. 2011; 95(3): 906-14.e144. https//dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.11.017.
8. *Martinez F.*; International Society for Fertility Preservation–ESHRE–ASRM Expert Working Group. Update on fertility preservation from the Barcelona International Society for Fertility Preservation-ESHRE-ASRM 2015 expert meeting: indications, results and future perspectives. Fertil. Steril. 2017; 108(3): 407-15.e11. https//dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.05.024.
9. *Sutcliffe S.B.* Cytotoxic chemotherapy and gonadal function in patients with Hodgkin's disease. Facts and thoughts. JAMA. 1979; 242(17): 1898-9.
10. *Behringer K., Wildt L., Mueller H., Mattle V., Ganitis P., van den Hoonaard B.* et al. No protection of the ovarian follicle pool with the use of GnRH-analogues or oral contraceptives in young women treated with escalated BEACOPP for advanced-stage Hodgkin lymphoma. Final results of a phase II trial from the German Hodgkin Study Group. Ann. Oncol. 2010; 21(10): 2052-60. https//dx.doi.org/10.1093/annonc/mdq066.
11. *Fréour T., Barrière P., Masson D.* Anti-müllerian hormone levels and evolution in women of reproductive age with breast cancer treated with chemotherapy. Eur. J. Cancer. 2017; 74: 1-8. https//dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2016.12.008.
12. *Behringer K., Thielen I., Mueller H., Goergen H., Eibl A.D., Rosenbrock J.* et al. Fertility and gonadal function in female survivors after treatment of early unfavorable Hodgkin lymphoma (HL) within the German Hodgkin Study Group HD14 trial. Ann. Oncol. 2012; 23(7): 1818-25. https//dx.doi.org/10.1093/annonc/mdr575.
13. *Tan S.J., Lee L.J., Tzeng C.R., Wang C.W., Hsu M.I., Chen C.H.* Targeted anti-apoptosis activity for ovarian protection against chemotherapy-induced ovarian gonadotoxicity. Reprod. Biomed. Online. 2014; 29(5): 612-20. https//dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2014.07.014.
14. *Paluch-Shimon S., Cardoso F., Partridge A.H., Abulkhair O., Azim H. Jr, Bianchi-Micheli G.* et al. ESO-ESMO 4th International Consensus Guidelines for Breast Cancer in Young Women (BCY4). Ann. Oncol. 2020; 31(6): 674-96. https//dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2020.03.284.
15. *Blumenfeld Z., Avivi I., Linn S., Epelbaum R., Ben-Shahar M., Haim N.* Prevention of irreversible chemotherapy-induced ovarian damage in young women with lymphoma by a gonadotrophin-releasing hormone agonist in parallel to chemotherapy. Hum. Reprod. 1996; 11(8): 1620-6. https//dx.doi.org/10.1093/oxfordjournals.humrep.a019457.
16. Ассоциация онкологов России. Клинические рекомендации. Рак молочной железы. 2017. [Association of Oncologists of Russia. Clinical recommendations. Breast cancer. 2017. (in Russian)].
17. *Peccatori F.A., Azim H.A. Jr, Orecchia R., Hoekstra H.J., Pavlidis N., Kesic V.* et al. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann. Oncol. 2013; 24(Suppl. 6): vi160-70. https//dx.doi.org/10.1093/annonc/mdt199.
18. *Blumenfeld Z., Dann E.* GnRH agonist for the prevention of chemotherapy-induced ovarian failure in lymphoma. J. Clin. Oncol. 2013; 31(29): 3721. https//dx.doi.org/10.1200/JCO.2012.47.8222.
19. *Demeestere I., Brice P., Peccatori F.A., Kentos A., Dupuis J., Zachee P.* et al. No evidence for the benefit of gonadotropin-releasing hormone agonist in preserving ovarian function and fertility in lymphoma survivors treated with ghemotherapy: final long-term report of a prospective randomized trial. J. Clin. Oncol. 2016; 34(22): 2568-74. https//dx.doi.org/10.1200/JCO.2015.65.8864.
20. *von Wolff M., Germeyer A., Liebenthron J., Korell M., Nawroth F.* Practical recommendations for fertility preservation in women by the FertiPROTEKT network. Part II: fertility preservation techniques. Arch. Gynecol. Obstet. 2018; 297(1): 257-67. https//dx.doi.org/10.1007/s00404-017-4595-2.
21. *Behringer K., Breuer K., Reineke T., May M., Nogova L., Klimm B.* et al. Secondary amenorrhea after Hodgkin's lymphoma is influenced by age at treatment, stage of disease, chemotherapy regimen, and the use of oral contraceptives during therapy: a report from the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. J. Clin. Oncol. 2005; 23(30): 7555-64. https//dx.doi.org/10.1200/JCO.2005.08.138.
22. *Bildik G., Akin N., Senbabaoglu F., Sahin G.N., Karahuseyinoglu S., Ince U.* et al. GnRH agonist leuprolide acetate does not confer any protection against ovarian damage induced by chemotherapy and radiation in vitro. Hum. Reprod. 2015; 30(12): 2912-25. https//dx.doi.org/10.1093/humrep/dev257.

Поступила 28.03.2023
Принята в печать 04.05.2023
Received 28.03.2023
Accepted 04.05.2023

Сведения об авторах:
Бирюкова Альмина Михайловна, к.м.н., заведующая по клинической работе НОЦ ВРТ с клиническим отделением им. Фредерика Паулсена, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, a_birukova@oparina4.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Антух Ирина Евгеньевна, аспирантка НОЦ ВРТ с клиническим отделением им. Фредерика Паулсена, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(916)089-08-09, nika06@inbox.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Назаренко Татьяна Алексеевна, д.м.н., профессор, заведующая отделением НОЦ ВРТ с клиническим отделением им. Фредерика Паулсена, директор Института репродуктивной медицины, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, t_nazarenko@oparina4.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Хохлова Светлана Викторовна, д.м.н., заведующая отделением противоопухолевой лекарственной терапии, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, s_hohlova@oparina4.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Мартиросян Яна Ованнесовна, к.м.н., н.с. НОЦ ВРТ с клиническим отделением им. Фредерика Паулсена, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(925)124-99-99, ya_martirosyan@oparina4.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Тумян Гояне Сепуховна, д.м.н., заведующая отделением химиотерапии гемобластозов, НИИ КО ФГБУ НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина Минздрава России, 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24.
Шпирко Валерия Олеговна, врач-онколог отделения химиотерапии гемобластозов, НИИ КО ФГБУ НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина Минздрава России, 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24.

Authors' information:
Almina M. Biryukova, PhD, deputy chief accountant for clinical work at the Scientific Clinical Center of ART named after Frederik Paulsen, V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, a_birukova@oparina4.ru, 4 Akademika Oparina str., Moscow, Russia, 117997.
Irina E. Antukh, postgraduate student at the Scientific Clinical Center of ART named after Frederik Paulsen, V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(916)089-08-09, nika06@inbox.ru, 4 Akademika Oparina str., Moscow, Russia, 117997.
Tatiana A. Nazarenko, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Department at the Scientific Clinical Center of ART named after Frederik Paulsen, Director of the Institute of Reproductive Medicine, V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, t_nazarenko@oparina4.ru, 4 Akademika Oparina str., Moscow, Russia, 117997.
Svetlana V. Khokhlova, Dr. Med. Sci., Head of the Department of Anticancer Drug Therapy, V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, s_hohlova@oparina4.ru, 4 Akademika Oparina str., Moscow, Russia, 117997.
Yana O. Martirosyan, PhD, Researcher at the Scientific Clinical Center of ART named after Frederik Paulsen, V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(925)124-99-99, ya_martirosyan@oparina4.ru, 4 Akademika Oparina str., Moscow, Russia, 117997.
Goyane S. Tumyan, Dr. Med. Sci., Head of the Chemotherapy Department for Hematologic Malignancies, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, 24 Kashirskoye Shosse, Moscow, Russia, 115522.
Valeria O. Shpirko, oncologist at the Chemotherapy Department for Hematologic Malignancies, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, 24 Kashirskoye Shosse, Moscow, Russia, 115522.

©Коллектив авторов, 2023

Ш.К. МУФТАЙДИНОВА[3], Д.Н. СЕНИНА[1,2], В.В. ЛИТВИНОВА[1], Н.М. ФАЙЗУЛЛИНА[1], А.В. АСАТУРОВА[1], Н.А. БУРАЛКИНА[1], Д.Л. ОВОДЕНКО[1], Л.З. ФАЙЗУЛЛИН[1], В.Д. ЧУПРЫНИН[1]

ЭКСПРЕССИЯ ЭФРИНОВОГО РЕЦЕПТОРА А1 НА МЕМБРАНЕ ЭПИТЕЛИОЦИТОВ ЖЕЛЕЗ СЛИЗИСТОЙ ТЕЛА МАТКИ У ПАЦИЕНТОК С РАКОМ ЭНДОМЕТРИЯ И ЭНДОМЕТРИОЗОМ

[1]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия
[2]ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия
[3]Ташкентская медицинская академия, Ташкент, Узбекистан

Цель: *Оценка экспрессии рецептора EphA1 на мембране эпителиоцитов желез эутопического и эктопического эндометрия у женщин без патологии эндометрия, с эндометриозом разной степени тяжести и раком эндометрия.*

Материалы и методы: *В исследование включены 46 пациенток репродуктивного возраста, находившихся на лечении в ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России с 2020 по 2021 гг. Пациентки разделены на 4 группы: 1-я группа – 20 женщин с глубоким эндометриозом (ГЭ), 2-я – 21 пациентка с перитонеальным эндометриозом (ПЭ), 3-я (группа сравнения) – 6 пациенток с раком эндометрия (РЭ) и 4-я (контрольная) – 9 пациенток без эндометриоза, прооперированных по поводу трубно-перитонеального фактора бесплодия, у которых по данным гистологического заключения не выявлено патологических изменений в эндометрии. Группы дополнительно разделены на подгруппы в зависимости от фазы менструального цикла накануне операции. Полуколичественную оценку экспрессии EphA1 на эпителиоцитах желез слизистой тела матки проводили методом иммуногистохимии с использованием кроличьих поликлональных антител ab217363 и программы ImageJ с открытым исходным кодом для анализа и обработки изображений.*

Результаты: *Нами впервые показано, что в нормальном эндометрии значимо высокая экспрессия эфринового рецептора EphA1 на поверхности железистых клеток наблюдается в секреторной фазе менструального цикла по сравнению с пролиферативной. Такой же характер экспрессии рецептора выявлен в эутопическом эндометрии пациенток с ПЭ – более высокий в секреторной, чем в пролиферативной фазе. В эутопическом эндометрии пациенток с ГЭ выявлен значимо повышенный уровень экспрессии EphA1 как в пролиферативной, так и в секреторной фазах менструального цикла по сравнению с пациентками без эндометриоза или с ПЭ. В очагах на брюшине и при ПЭ, и при ГЭ более высокий уровень по сравнению с нормой обнаружен только в пролиферативной фазе цикла. Наиболее высокий гиперэкспрессированный уровень выявлен на мембране железистых клеток пораженного РЭ и в глубоко инфильтративных очагах на кишечнике при ГЭ в обеих фазах цикла.*

Заключение: *Сверхэкспрессия эфринового рецептора EphA1 в железистых клетках эндометриоидной ткани при РЭ и ГЭ делает его перспективной мишенью для разработки новых технологий диагностики и терапии этих заболеваний.*

Ключевые слова: *глубокий инфильтративный эндометриоз, диагностический биомаркер, ангиогенез, рецептор EphA1.*

Вклад авторов: Муфтайдинова Ш.К., Сенина Д.Н., Литвинова В.В., Оводенко Д.Л. – клиническая характеристика и формирование групп; Файзуллина Н.М. – постановка иммуногистохимической реакции; Асатурова А.В. – постановка и анализ иммуногистохимической реакции; Буралкина Н.А., Файзуллин Л.З. – постановка задачи и оценка полученных результатов; Чупрынин В.Д. – общая организация и руководство исследованием.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование: Исследование не имело финансирования.
Одобрение Этического комитета: Исследование было одобрено Этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.
Согласие пациентов на публикацию: Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.
Обмен исследовательскими данными: Данные, подтверждающие выводы этого исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку, после одобрения ведущим исследователем.

Для цитирования: Муфтайдинова Ш.К., Сенина Д.Н., Литвинова В.В., Файзуллина Н.М., Асатурова А.В., Буралкина Н.А., Оводенко Д.Л., Файзуллин Л.З., Чупрынин В.Д. Экспрессия эфринового рецептора А1 на мембране эпителиоцитов желез слизистой тела матки у пациенток с раком эндометрия и эндометриозом. Акушерство и гинекология. 2023; 7: 74-80
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.82

©A group of authors, 2023

SH.K. MUFTAYDINOVA[3], D.N. SENINA[1,2], V.V. LITVINOVA[1], N.M. FAYZULLINA[1], A.V. ASATUROVA[1], N.A. BURALKINA[1], D.L. OVODENKO[1], L.Z. FAYZULLIN[1], V.D. CHUPRYNIN[1]

EXPRESSION OF EPHRIN RECEPTOR A1 ON THE MEMBRANE OF EPITHELIOCYTE GLANDS OF THE UTERINE MUCOSA IN PATIENTS WITH ENDOMETRIAL CANCER AND ENDOMETRIOSIS

[1]Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
[2]I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow, Russia
[3]Tashkent Medical Academy, Tashkent, Uzbekistan

Objective: *To assess the expression of the Epha1 receptor on the epithelial cell membrane of the glands of the eutopic and ectopic endometrium in women without endometrial pathology, with endometriosis of varying severity and endometrial cancer.*

Materials and methods: *The study included 46 patients of reproductive age who were treated in the National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov of the Ministry of Health of the Russian Federation from 2020 to 2021. The patients were divided into four groups: Group 1 included 20 women with deep endometriosis (DE), Group 2 included 21 patients with peritoneal endometriosis (PE), Group 3 (comparison group) included 6 patients with endometrial cancer (EC), and Group 4 (control) included 9 patients without endometriosis (no pathological changes in the endometrium) and operated on for tubal-peritoneal infertility factor. The groups were additionally divided into subgroups depending on the phase of the menstrual cycle on the day before the operation. Semi-quantitative evaluation of EphA1 expression on the epithelial cells of the glands of the uterine mucosa was performed by immunohistochemistry, using rabbit polyclonal antibodies ab217363 and the ImageJ open source program for image analysis and processing.*

Results: *We have shown for the first time that in healthy endometrium, a significantly higher expression of the ephrin receptor EphA1 on the surface of glandular cells is observed in the secretory phase of the menstrual cycle (MC), compared to the proliferative one. The same pattern of receptor expression was found in the eutopic endometrium of patients with PE - higher in the secretory than in the proliferative phases. In the eutopic endometrium of patients with DE, a significantly increased level of EphA1 expression was found in the proliferative and secretory phases of MC compared to patients without endometriosis or with PE. In foci on the peritoneum in both PE and DE, a higher level compared to the norm was found only in the proliferative phase of the cycle. The highest hyperexpressed level was found on the membrane of the glandular cells of the endometrium affected by cancer and in deeply infiltrative foci on the intestine with DE in both phases of the cycle.*

Conclusion: *Overexpression of the ephrin receptor EphA1 in glandular cells of endometrial tissue in EC and DE makes it a promising target for the development of new technologies for the diagnosis and treatment of these diseases.*

Keywords: *deep infiltrative endometriosis, diagnostic biomarker, angiogenesis, EphA1 receptor.*

Authors' contributions: Muftaydinova Sh.K., Senina D.N., Litvinova V.V., Ovodenko D.L. – clinical characterization and group formation; Fayzullina N.M. – immunohistochemical reaction; Asaturova A.V. – immunohistochemical reaction and analysis; Buralkina N.A., Fayzullin L.Z. – problem setting and evaluation of the results obtained; Chuprynin V.D. – general organization and management of the study.
Conflicts of interest: Authors declare lack of the possible conflicts of interest.
Funding: Work done without sponsorship.
Ethical Approval: The study was approved by the Ethics Committee of the Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia.
Patient Consent for Publication: Patients have signed informed consent for the publication of their data.
Authors' Data Sharing Statement: The data supporting the findings of this study are available on request from the corresponding author after approval from the principal investigator.

For citation: Muftaydinova Sh.K., Senina D.N., Litvinova V.V., Fayzullina N.M., Asaturova A.V., Buralkina N.A., Ovodenko D.L., Fayzullin L.Z., Chuprinin V.D. Expression of ephrin receptor A1 on the membrane of epitheliocyte glands of the uterine mucosa in patients with endometrial cancer and endometriosis. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (7): 74–80 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.82

Эндометриоз – хроническое воспалительное заболевание с высокой распространенностью и серьезными репродуктивными и общими последствиями для здоровья [1, 2]. Эндометриоз является одним из наиболее распространенных доброкачественных гинекологических новообразований у женщин в пременопаузе и затрагивает, по различным оценкам, 10–15% женщин репродуктивного возраста [3]. Несмотря на многолетние исследования, патогенетические механизмы заболевания остаются невыясненными, а методы диагностики и лечения – малоэффективными. Это заболевание представляет значимую проблему общественного здравоохранения, сильно влияющую на качество жизни женщин, а также являющуюся значительным экономическим бременем.

В соответствии с клиническими проявлениями различают 3 фенотипа заболевания: перитонеальный эндометриоз (ПЭ), эндометриома яичников и глубокий инфильтративный эндометриоз (ГЭ) [4]. Понятие ГЭ подразумевает инфильтрацию эндометриоза глубже 5 мм под брюшиной и представляет собой наиболее агрессивную форму заболевания. ГЭ имеет общие признаки злокачественных заболеваний: повышенная пролиферативная и сниженная апоптотическая активность, инвазивность, адгезивность, склонность к метастазированию; может трансформироваться в злокачественные опухоли [5, 6]. Это дает основание предполагать возможность использования методов терапии рака и для ГЭ. В связи с этим представляют интерес рецепторы эфрина (Eph), которые зарекомендовали себя в экспериментальных исследованиях на животных в качестве перспективной мишени при лечении рака [7].

Эфриновые рецепторы (Eph) входят в семейство рецепторных тирозинкиназ, участвующих в эмбриогенезе, управляя ростом органов межклеточными коммуникациями [8]. Eph экспрессируются на поверхности клеточной мембраны, и их функциональная активация осуществляется путем связывания с соответствующим лигандом, эфрином. Тирозинкиназы рецепторов Eph и их лиганды эфрина являются критическими регуляторами передачи сигналов и формирования паттерна, зависящими от клеточных контактов. Связывание Eph/ephrin может приводить к активации различных биологических функций, таких как адгезия, или отталкивание, или повышенная или сниженная подвижность [9]. Патологическое повышение или снижение экспрессии Eph ассоциируется с различными заболеваниями – раком, сердечно-сосудистыми заболеваниями, болезнями мозга и др. [10]. В связи с этим Eph представляют интерес в качестве терапевтических мишеней при лечении различных заболеваний [11].

Рецептор EphA1 впервые был обнаружен в линии клеток рака печени человека, продуцирующих эритропоэтин, в 1987 г., показана его повышенная экспрессия (сверхэкспрессия) при различных видах рака человека, включая карциному желудка, колоректальный рак, рак яичников и молочной железы [12]. Рецептор регулирует многие аспекты биологии опухоли, выживаемости пациентов и рассматривается в качестве терапевтической мишени для лечения рака [13]. В то же время мы не нашли в поисковых системах работ по экспрессии EphA1 при РЭ. Аналогично не обнаружили работ по экспрессии рецептора в эутопическом и эктопическом эндометрии при эндометриозе.

В связи с этим целью настоящей работы было провести сравнительное исследование экспрессии EphA1 на мембране эпителиоцитов желез слизистой тела матки у пациенток с эндометриозом и РЭ методом иммуногистохимии.

Материалы и методы

Работа выполнена на базе ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

Для проведения исследования из 46 пациенток были сформированы 4 группы: 1-ю группу составили 20 женщин с ГЭ (10 – в пролиферативной, 10 – в секреторной фазе менструального цикла (МЦ)), 2-ю – 21 женщина с ПЭ (12 – в пролиферативной, 8 – в секреторной фазе МЦ), 3-ю – 6 женщин с РЭ (высокодифференцированный эндометриоидный гистологический тип, стадия FIGO Ia pT1aNxM0), 4-ю (контрольную) группу составили 9 женщин без эндометриоза, прооперированных по поводу трубно-перитонеального фактора бесплодия, у которых по данным гистологического заключения не выявлено эндометриоза и других патологических изменений в эндометрии. Группы дополнительно разделены на подгруппы в зависимости от фазы МЦ накануне операции. Критериями исключения послужили: наличие тяжелых экстрагенитальных заболеваний и другой онкопатологии. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в данном исследовании. Исследование было одобрено Этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

Для полуколичественной оценки экспрессии EphA1 использовали стандартную технику иммуногистохимического окрашивания депарафинизированных препаратов антителами, как описано ранее [14]. Для выявления EphA1 использовали антитела фирмы Abcam Inc – кроличьи поликлональные антитела клона ab217363 в разведении 1:200 и в качестве вторичных антител – козий антикроличий иммуноглобулин IgG H&L (HRP) – клон ab205718. В качестве отрицательного контроля использовали срезы, окрашенные без специфических антител.

Статистический анализ

Статистический анализ проводили с использованием пакета программ MedCalc Statistical Software 11.5.0. Статистическую значимость между сравниваемыми группами определяли с применением непараметрического U-критерия Манна–Уитни. Данные представлены в виде медианы (Me) и квартилей Q1 и Q3 в формате Me (Q1; Q3). Уровень статистической значимости при проверке нулевой гипотезы считали соответствующим $p<0,5$.

Результаты

Данные, представленные в таблице, показывают, что на мембране эпителиоцитов желез слизистой тела матки у пациенток без патологии эндометрия экспрессия рецептора EphA1 значимо более высокая в секреторной фазе, чем в пролиферативной (35,0 и 22.0 у.е. соответственно, $p=0,003$, рисунок, А, Б).

Уровень экспрессии рецептора на мембране эпителиоцитов желез в раковых клетках эндометрия значимо превосходил экспрессию в клетках нормального эндометрия как в пролиферативной, так и в секреторной фазах (46,0 у.е., $p=0,003$, таблица, рисунок, В), что указывает на аномально повышенный (сверхэкспрессированный) уровень EphA1 в раковых клетках (рисунок, Д).

При ПЭ экспрессия EphA1 на мембране эпителиоцитов желез в эутопическом эндометрии значимо не

отличалась от таковой в контрольной группе в соответствующих фазах цикла. В то же время на поверхностных очагах на брюшине повышенная экспрессия рецептора выявилась в пролиферативной, но не в секреторных фазах цикла (таблица).

У пациентов с ГЭ на мембране эпителиоцитов желез в эутопическом эндометрии повышенная экспрессия EphA1 выявлялась только в пролиферативной фазе: 32,5 у.е. по сравнению с 22,0 у.е. в норме (p=0,009). В секреторной фазе цикла экспрессия EphA1 на мембране эпителиоцитов желез эутопического эндометрия была на том же уровне, что и в нормальном эндометрии, – 36,0 у.е. У этих же пациентов на мембране эпителиоцитов желез в эктопических очагах на брюшине, представляющих собой поверхностную форму эндометриоза, повышенная экспрессия EphA1 выявлялась также только в пролиферативной (41,0 у.е., p=0,003), но не в секреторной фазе цикла (таблица).

Значимо повышенная экспрессия EphA1 и в пролиферативной, и секреторной фазах была выявлена на эпителиоцитах желез в глубоко инфильтративных очагах пациентов с ГЭ (48,0, p=0,002 и 52,0, p=0,001 соответственно). При этом экспрессия в обеих фазах цикла была на уровне экспрессии на поверхности эпителиоцитов желез пораженного РЭ, что иллюстрирует фотография Д на рисунке.

Обсуждение

Эфриновые рецепторы и их лиганды-эфрины находятся на поверхности клеток, и взаимодействие между ними, осуществляемое путем межклеточного контакта, активирует широкий спектр сигнальных путей, направленных на пролиферацию, апоптоз, дифференцировку, клеточную адгезию, миграцию [15]. EphA1 вместе с его основным лигандом EphrinA1 играет важную роль в обеспечении репродуктивной функции путем регуляции фолликулогенеза, овуляции, транспорта эмбрионов, имплантации и формирования плаценты [16]. EphA1 экспрессируется на внешней мембране эпителиальных клеток эндометрия, тогда как его лиганд EphrinA1 выявляется на внешней мембране клеток бластоцистов, что опосредует установление маточной имплантации и обеспечивает пролиферацию и инвазию трофобласта в толщу децидуальной ткани [17]. Процесс прикре-

Рисунок. Экспрессия рецепторов EphA1 в контрольной группе в фазах пролиферации (А) и секреции (Б); в эктопическом эндометрии в фазе пролиферации ГЭ (В) и секреции (Г) на железистых клетках пораженного РЭ (Д). ×200

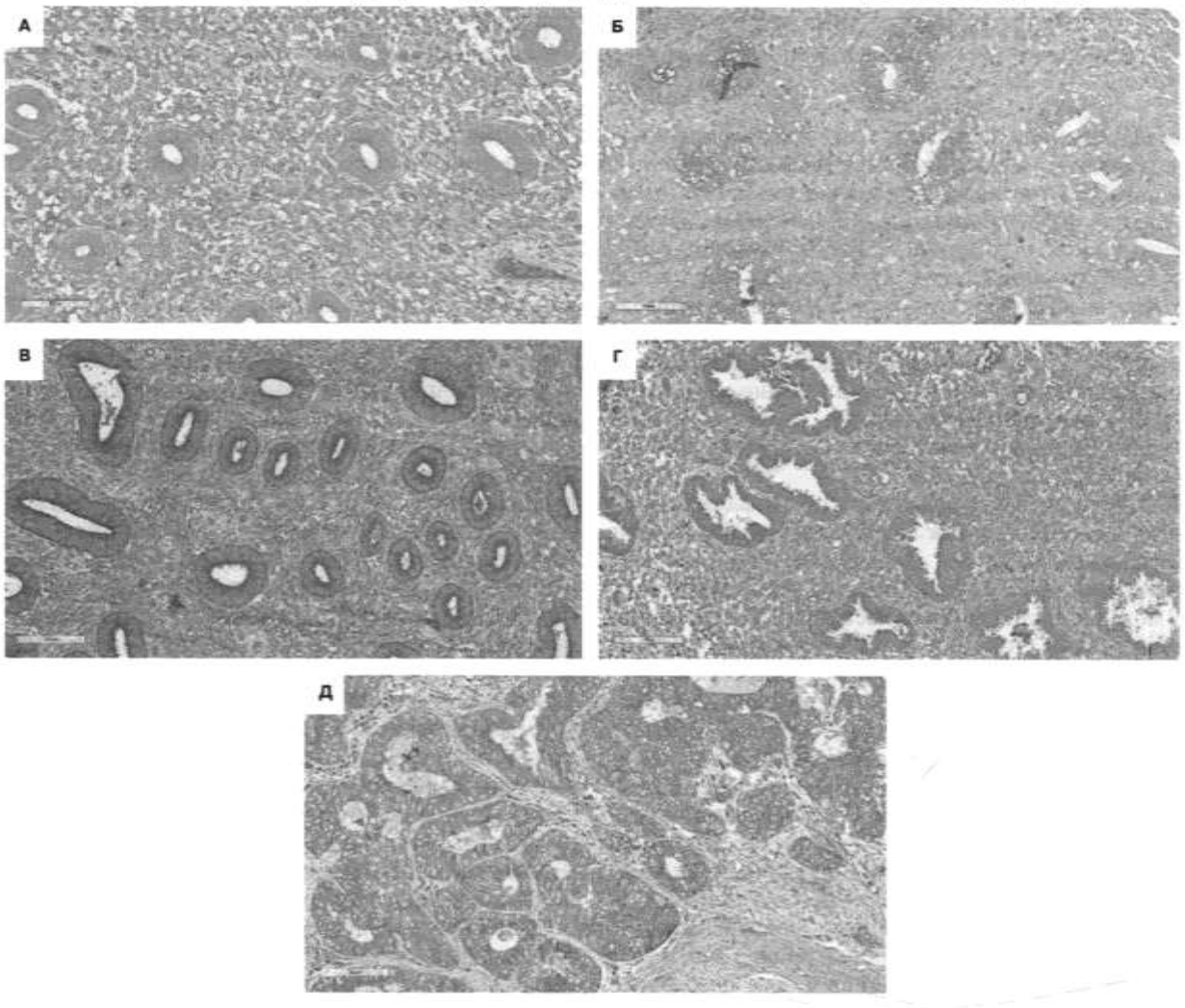


Таблица. Экспрессия EphA1 в железистых эндометриальных клетках у женщин с/без эндометриоза и РЭ

Интенсивность экспрессии (у.е.)	Группы	Ткань	n[4]	Кол-во абс.[5] (а/б)	Фаза МЦ	P
32,5 (22,5; 41)	ГЭ (1-я группа)	Эндометрий	10	19/112	Пролиферация	0,009[1] 0,006[3]
36,0 (28; 46)			10	11/68	Секреция	>0,05[2] 0,03[3]
41,0 (26,5; 54,5)		Фрагмент тазовой брюшины с эндометриоидными гетеротопиями	8	8/46	Пролиферация	0,003[1] >0,05[3]
38,5 (32; 51)			6	3/12	Секреция	>0,05[2] 0,04[3]
48,0 (31; 57)		Очаг ГЭ	12	26/156	Пролиферация	0,002[1] >0,05[3]
52,0 (45; 62)			8	14/84	Секреция	0,001[2] >0,05[3]
19,0 (15; 23)	ПЭ (2-я группа)	Эндометрий	12	4/19	Пролиферация	>0,05[1] 0,0004[3]
31,0 (15; 34)			8	5/25	Секреция	>0,05[2] 0,006[3]
34,5 (26; 42,5)		Фрагмент тазовой брюшины с эндометриоидными гетеротопиями	12	6/38	Пролиферация	0,01[1] 0,01[3]
35,0 (29,5; 40)			8	3/17	Секреция	>0,05[2] 0,006[3]
46,0 (30; 52)	РЭ (3-я группа)	Эндометрий	6	10/58	Без определения фазы МЦ	0,0007[1] 0,002[2]
22,0 (15,5; 30,5)	Контроль (4-я группа)	Эндометрий	5	10/60	Пролиферация	
35,0 (24; 46)			**4**	**13/80**	**Секреция**	**0,003[1]**

Примечание: [1] – статистическая значимость по отношению к норме в пролиферативной фазе, [2] – по отношению к норме в секреторной фазе, [3] – по отношению к раку эндометрия; [4] – число пациентов (абс.); [5] – количество измерений (абс.): а – желез, б – клеток.

пления эмбриона приходится на секреторную фазу менструального цикла, что объясняет выявленную в нашей работе повышенную экспрессию EphA1 именно в этой фазе. В секреторной фазе формируется рецептивность эндометрия, важным фактором которой является разрастание кровеносной сосудистой системы в толще эндометрия, обеспечивающееся повышенной экспрессией в этот период ангиогенных факторов [18]. Китайскими исследователями было показано, что EphA1 активирует ангиогенез путем прямой стимуляции сигнальной системы SDF-1/CXCR4, контролирующей рост сосудистой системы в ткани [19].

Повышенная экспрессия EphA1 выявлялась при многих видах рака, в том числе и при раке яичников и цервикального канала [16, 20]. Целенаправленное ингибирование этой экспрессии на экспериментальных моделях часто сопровождается торможением различных стадий онкологического процесса. В связи с этим эфриновые рецепторы в последнее время рассматриваются как перспективные мишени для терапии различных онкологических заболеваний [21]. Мы не обнаружили в поисковых системах публикаций по экспрессии EphA1 при злокачественных поражениях эндометрия. Проведенные нами исследования показали, что и при РЭ, в частности ранней форме рака (высокодифференцированный эндометриоидный гистологический тип, стадия FIGA Ia pT1aNxM0), выявляется значимо повышенная, по сравнению с нормой, экспрессия EphA1, что может быть использовано в дальнейшем для разработки терапии заболевания.

Эндометриоз, особенно ГЭ, имеет ряд общих биологических процессов со злокачественными заболеваниями, в регуляции которых участвуют эфриновые рецепторы [5]. Ранее нами было показано, что EphA2 при ГЭ проявляет повышенную экспрессию на поверхности эпителиоцитов желез эктопического эндометрия пациентов с ГЭ, схожую со сверхэкспрессированным уровнем в раковых клетках эндометрия [22]. Аналогично было показано, что EphB4 проявляет повышенную экспрессию в эктопическом эндометрии по сравнению с эутопическим [23]. Более того, в экспериментах с трансплантированными мышами показано, что подавление экспрессии EphB4 приводит к торможению роста эндометриоидных клеток путем ингибирования ангиогенеза [24].

В нашем исследовании была выявлена повышенная экспрессия EphA1 в эутопическом эндометрии в пролиферативной фазе цикла при ГЭ, но не в контрольной (здоровой) группе или у пациенток с ПЭ, что может быть обусловлено повышенным уровнем системного воспалительного ответа при ГЭ. Однако в секреторной фазе повышения экспрессии рецептора в эутопическом эндометрии пациенток с ГЭ мы не обнаружили. На сегодняшний день нет публикаций по экспрессии EphA1 в эндометриоидных тканях, и необходимы дальнейшие исследования для понимания особенности его функции. Однако выявленная повышенная экспрессия EphA1 в эндометрии женщин с ГЭ в пролиферативной фазе в дальнейшем может быть использована для дифференциации эндометриоза по тяжести заболевания.

В эктопических очагах на брюшине и при ПЭ, и при ГЭ повышенная экспрессия рецептора выявилась только в пролиферативной фазе, но не в секреторной. В то же время на мембране эпителиоцитов желез в инфильтративных очагах эндометрия выявилась значимо повышенная экспрессия EphA1 в обеих фазах цикла, не уступавшая экспрессии в аналогичных тканях пораженных РЭ. Эта сверхэкспрессия еще раз подтверждает наличие общих механизмов патогенеза при раке и эндометриозе.

Заключение

Представленные данные открывают новые перспективы в понимании молекулярных процессов, участвующих в патогенезе эндометриоза и РЭ. Повышенный сверхэкспрессированный уровень EphA1 делает его перспективной мишенью для лечения как ГЭ, так и РЭ. Необходимо провести дальнейшее исследование в данном направлении, чтобы понять механизм развития патологических процессов, лежащих в основе бесплодия и болевых симптомов у женщин с эндометриозом.

Литература/References

1. *Адамян Л.В., Мартиросян Я.О., Асатурова А.В.* Этиопатогенез эндометриоз-ассоциированного бесплодия (обзор литературы). Проблемы репродукции. 2018; 24(2): 28-33. [Adamyan L.V., Martirosyan Y.O., Asaturova A.V. Etiopathogenesis of endometriosis-associated infertility (a review). Russian Journal of Human Reproduction. 2018; 24(2): 28 33. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17116/repro201824228-33.
2. *Bulun S.E., Yilmaz B.D., Sison C., Miyazaki K., Bernardi L., Liu S.* et al. Endometriosis. Endocr. Rev. 2019; 40(4): 1048-79. https://dx.doi.org/10.1210/er.2018-00242.
3. *Shafrir A.L., Farland L.V., Shah D.K., Harris H.R., Kvaskoff M., Zondervan K., Missmer S.A.* Risk for and consequences of endometriosis: A critical epidemiologic review. Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2018; 51: 1-15. https://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.06.001.
4. *Koninckx P.R., Ussia A., Adamyan L., Tahlak M., Keckstein J., Wattiez A., Martin D.C.* The epidemiology of endometriosis is poorly known as the pathophysiology and diagnosis are unclear. Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2021; 71: 14-26. https://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2020.08.005.
5. *Kajiyama H., Suzuki S., Yoshihara M., Tamauchi S., Yoshikawa N., Niimi K.* et al. Endometriosis and cancer. Free Radic. Biol. Med. 2019; 133: 186-92. https://dx.doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.12.015.
6. *Шеголев А.И., Быков А.Г., Туманова У.Н., Павлович С.В.* Эндометриоз и развитие опухолей. Акушерство и гинекология. 2016; 11: 49-56. [Shchegolev A.I., Bykov A.G., Tumanova U.N., Pavlovich S.V. Endometriosis and the development of tumors. Obstetrics and Gynecology. 2016; (11): 49-56. (in Russian)]. http://dx.doi.org/10.18565/aig.2016.11.49-56.
7. *Buckens O.J., El Hassouni B., Giovannetti E., Peters G.J.* The role of Eph receptors in cancer and how to target them: novel approaches in cancer treatment. Expert Opin. Investig. Drugs. 2020; 29(6) 567-82. https://dx.doi.org/10.1080/13543784.2020.1762566.
8. *Kaczmarek R., Zimmer K., Gajdzis P., Gajdzis M.* The role of Eph receptors and ephrins in corneal physiology and diseases. Int. J. Mol. Sci. 2021; 22(9): 4567. https://dx.doi.org/10.3390/ijms22094567.
9. *Pitulescu M.E., Adams R.H.* Eph/ephrin molecules--a hub for signaling and endocytosis. Genes Dev. 2010; 24(22): 2480-92. https://dx.doi.org/10.1101/gad. 1973910.
10. *Kania A., Klein R.* Mechanisms of ephrin-Eph signalling in development, physiology and disease. Nat. Rev. Mo.l Cell Biol. 2016; 17(4): 240-56. https://dx.doi.org/10.1038/nrm.2015.16.
11. *Tang F.H.F., Davis D., Arap W., Pasqualini R., Staquicini F.I.* Eph receptors as cancer targets for antibody-based therapy. Adv. Cancer Res. 2020; 147: 303-17. https://dx.doi.org/10.1016/bs.acr.2020.04.007.
12. *Ieguchi K., Maru Y.* Roles of EphA1/A2 and ephrin-A1 in cancer. Cancer Sci. 2019; 110(3): 841-8. https://dx.doi.org/10.1111/cas.13942.
13. *Wang Y., Yu H., Shan Y., Tao C., Wu F., Yu Z.* et al. EphA1 activation promotes the homing of endothelial progenitor cells to hepatocellular carcinoma for tumor neovascularization through the SDF-1/CXCR4 signaling pathway. J. Exp. Clin. Cancer Res. 2016; 35(1): 65. https://dx.doi.org/10.1186/s13046-016-0339-6.
14. *Чупрынин В.Д., Муфтайдинова Ш.К., Сенина Д.Н., Файзуллина Н.М., Асатурова А.В., Буралкина Н.А., Файзуллин Л.З., Оводенко Д.Л., Козаченко А.В.* Экспрессия эфринового рецептора А3 на мембране эпителиоцитов желез слизистой тела матки у пациенток с эндометриозом и раком эндометрия. Акушерство и гинекология. 2022; 6: 98-104. [Chuprynin V.D., Muftaydinova Sh.K., Senina D.N., Fayzullina N.M., Asaturova A.V., Buralkina N.A., Fayzullin L.Z., Ovodenko D.L., Kozachenko A.V. Expression of ephrin receptor A3 in glandular epithelial cells of uterine endometrium in patients with endometriosis and endometrial cancer. Obstetrics and Gynecology. 2022; (6): 98-104. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.6.98-104.
15. *Gucciardo E., Sugiyama N., Lehti K.* Eph - and ephrin - dependent mechanisms in tumor and stem cell dynamics. Cell. Mol. Life Sci. 2014; 71(19): 3685-710. https://dx.doi.org/10.1007/s00018-014-1633-0.
16. *Wu Y., Du Z., Mou J., Qiu X., Chen J., Cai S.* et al. The Functions of EphA1 receptor tyrosine kinase in several tumors. Curr. Med. Chem. 2023; 30(20): 2340-53. https://dx.doi.org/10.2174/0929867329666220820125638.
17. *Fujii H., Tatsumi K., Kosaka K., Yoshioka S., Fujiwara H., Fujii S.* Eph–ephrin a system regulates murine blastocyst attachment and spreading. Dev Dyn. 2006; 235(12): 3250-8. https://dx.doi.org/10.1002/dvdy.20977.
18. *Bourlev V., Volkov N., Pavlovitch S., Lets N., Larsson A., Olovsson M.* The relationship between microvessel density, proliferative activity and expression of vascular endothelial growth factor-A and its receptors in eutopic endometrium and endometriotic lesions. Reproduction. 2006; 132(3): 501-9. https://dx.doi.org/10.1530/rep.1.01110.
19. *Wang S., Gao S., Li Y., Qian X., Luan J., Lv X.* Emerging importance of chemokine receptor CXCR4 and its ligand in liver disease. Front. Cell. Dev. Biol. 2021;9:716842. https://dx.doi.org/10.3389/fcell.2021.716842.
20. *Wu Y., Du Z., Mou J., Qiu X., Chen J., Cai S.* et al. The functions of EphA1 receptor tyrosine kinase in several tumors. Curr. Med. Chem. 2023;30(20):2340-53. https://dx.doi.org/10.2174/0929867329666220820125638.
21. *Lodola A., Giorgio C., Incerti M., Zanotti I., Tognolini M.* Targeting Eph/ephrin system in cancer therapy. Eur. J. Med. Chem. 2017; 142: 152-62. https://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.07.029.
22. *Shchegolev A., Muftaydinova S., Fayzullina N.M., Buralkina N., Fayzullin L.Z., Chuprynin V.D.* Overexpression of ephrin receptor a2 in the ectopic endometrium of patients with deep infiltrative endometriosis. Virchow's Archiv. 2019; 475(Suppl. 1): S318.
23. *Yerlikaya G., Balendran S., Pröstling K., Reischer T., Birner P., Wenzl R.* et al. Comprehensive study of angiogenic factors in women with endometriosis compared to women without endometriosis. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2016; 204: 88-98. https://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.07.500.
24. *Rudzitis-Auth J., Fuß S.A., Becker V., Menger M.D., Laschke M.W.* Inhibition of erythropoietin-producing hepatoma receptor B4 (EphB4) signalling suppresses the vascularisation and growth of endometriotic lesions. Br. J. Pharmacol. 2020; 177(14): 3225-39. https://dx.doi.org/10.1111/bph.15044.

Поступила 04.04.2023
Принята в печать 06.07.2023
Received 04.04.2023
Accepted 06.07.2023

Сведения об авторах:
Муфтайдинова Шахноза Киёмиддиновна, докторант (DSc), Ташкентская медицинская академия, Ташкент, Узбекистан, +998(90)540-85-87, 100109, Узбекистан, Ташкент, ул. Фараби, д. 2.
Сенина Дарья Николаевна, аспирант хирургического отделения, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Минздрава России, 119992, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4, +7(904)189-30-63, seninadasha1995@gmail.com
Литвинова Валентина Владимировна, ординатор 2 года, НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, Valentina_li@list.ru, https://orcid.org/0000-0001-9437-2005, Spin-code: 9540-7046, AuthorID: 1089646, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Файзуллина Нафиса Мунаваровна, к.х.н., с.н.с. 1-го патологоанатомического отделения, НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(916)453-40-87, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Асатурова Александра Вячеславовна, д.м.н., заведующая 1-м патологоанатомическим отделением, НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(926)994-43-14, a_asaturova@oparina4.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Буралкина Наталья Александровна, д.м.н., с.н.с. хирургического отделения отдела оперативной гинекологии и общей хирургии, НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-78-33, n_buralkina@oparina4.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Файзуллин Леонид Закиевич, к.б.н., в.н.с. лаборатории молекулярно-генетических методов, НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(916)710-67-89, l_faizullin@oparina4.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Оводенко Дмитрий Леонидович, д.м.н., заведующий отделением по клинической работе, врач-онколог отделения инновационной онкологии и гинекологии, НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-09-88, d_ovodenko@oparina4.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Чупрынин Владимир Дмитриевич, к.м.н., заведующий хирургическим отделением отдела оперативной гинекологии и общей хирургии, НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-78-33, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Authors' information:
Shaxnoza K. Muftaydinova, doctoral student (DSc), Tashkent Medical Academy, Tashkent, Uzbekistan, +998(90)540-85-87, 100109, Uzbekistan, Tashkent, Farabi str., 2.
Daria N. Senina, graduate student of the Surgical Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, 119992, Russia, Moscow, Trubetskaya str., 8-2; Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4, +7(904)189-30-63, seninadasha1995@gmail.com
Valentina V. Litvinova, Resident, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, Valentina_li@list.ru, https://orcid.org/0000-0001-9437-2005, Spin-code: 9540-7046, AuthorID: 1089646, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.
Nafisa M. Fayzullina, Ph.D., Senior Researcher at the 1st Pathology Department, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(916)453-40-87, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.
Alexandra V. Asaturova, Dr. Med. Sci., Head of the 1st Pathology Department, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(926)994-43-14, a_asaturova@oparina4.ru, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.
Natalya A. Buralkina, Dr. Med. Sci., Senior Researcher at Surgical Department, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-78-33, n_buralkina@oparina4.ru, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.
Leonid Z. Fayzullin, PhD, Leading Researcher at the Laboratory of Molecular Genetic Methods, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(916)710-67-89, l_faizullin@oparina4.ru, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.
Dmitry L. Ovodenko, Dr. Med. Sci., Head of the Department of Clinical Work, Oncologist at the Department of Innovative Oncology and Gynecology, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-09-88, d_ovodenko@oparina4.ru, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.
Vladimir D. Chuprynin, PhD, Head of the Surgical Department, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-35-75, v_chuprynin@oparina4.ru, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.

©Коллектив авторов, 2023

Д.Н. СЕНИНА[1,2], В.Д. ЧУПРЫНИН[1], А.В. АСАТУРОВА[1], В.В. ЧУРСИН[1], Н.А. БУРАЛКИНА[1]

ВОЗМОЖНЫЕ ПРЕДИКТОРЫ РИСКА РЕЦИДИВА ГЛУБОКОГО ЭНДОМЕТРИОЗА

[1]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия
[2]ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

Цель: *Оценить индивидуальные факторы риска рецидива глубокого эндометриоза (ГЭ) на основании полученных клинико-анамнестических и молекулярно-биологических данных и разработать формулу индивидуального риска рецидива ГЭ.*

Материалы и методы: *Проведено изучение клинико-анамнестических данных 200 пациенток с ГЭ, проходивших хирургическое лечение на базе отделения общей хирургии НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России в период с 2020 по 2021 гг. Первую группу исследования составили 80 пациенток с рецидивом ГЭ, вторую – 120 пациенток с впервые выявленным ГЭ. Всем пациенткам проводилось хирургическое лечение с последующим иммуногистохимическим (ИГХ) исследованием. С помощью бинарной логистической регрессии были отобраны наиболее значимые факторы риска рецидива ГЭ и разработана компьютерная модель возможного рецидива ГЭ.*

Результаты: *В ходе углубленного изучения клинико-анамнестических и ИГХ-данных пациенток выявлено 5 факторов риска рецидива ГЭ; к ним относятся: возраст пациенток на момент операции, длительность заболевания, экспрессия в рецепторе эфрина EphA1 в эктопическом эндометрии, белок к рецептору VEGF в эутопическом и эктопическом эндометрии. На основании выявленных факторов риска разработана математическая модель, обладающая чувствительностью 97,3% и специфичностью 85,7%, точность математической модели составляет 93,1%. Продолжительность межрецидивного интервала в среднем составила 48 (24;72) месяцев. Межрецидивный интервал был значимо длительнее у пациенток с более радикальным объемом операции (3 (2; 11,5) против 1 (1; 3) года соответственно, $p<0,05$). У пациенток после выполненного шейвинга кишки межрецидивный интервал был практически в 3 раза меньше, в отличие от женщин после резекции кишки (2 (1; 3) против 3 (2; 11,5) лет соответственно, $p=0,001$). Иссечение всех видимых эндометриоидных очагов снижает риски рецидива эндометриоза.*

Заключение: *На основании полученных данных с применением бинарной логистической регрессии разработана математическая модель, которая обладает высокой чувствительностью и специфичностью. В дальнейшем необходима валидация представленной модели с целью определения возможных рисков развития рецидива эндометриоза, что может быть полезным в работе врача акушера-гинеколога.*

Ключевые слова: *глубокий эндометриоз, рецидив, факторы риска.*

Вклад авторов: Сенина Д.Н. – сбор и обработка материала, написание текста; Чупрынин В.Д. – редактирование текста; Асатурова А.В. – сбор и обработка материала, редактирование текста; Чурсин В.В. – анализ отечественной и зарубежной литературы, редактирование текста; Буралкина Н.А. – формирование концепции, дизайна исследования, редактирование текста.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Источник финансирования – государственное задание «Комплексный подход к диагностике и выбору метода хирургического лечения у пациенток репродуктивного возраста при глубоком инфильтративном эндометриозе».

Одобрение Этического комитета: Исследование было одобрено локальным Этическим комитетом НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России.

Согласие пациентов на публикацию. Пациентки подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Обмен исследовательскими данными. Данные, подтверждающие выводы этого исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку, после одобрения ведущим исследователем.

Для цитирования: Сенина Д.Н., Чупрынин В.Д., Асатурова А.В., Чурсин В.В., Буралкина Н.А. Возможные предикторы риска рецидива глубокого эндометриоза. Акушерство и гинекология. 2023; 7: 81-89

https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.122

©A group of authors, 2023

D.N. SENINA[1,2], V.D. CHUPRYNIN[1], A.V. ASATUROVA[1], V.V. CHURSIN[1], N.A. BURALKINA[1]

POSSIBLE PREDICTORS OF RECURRENCE RISK OF DEEP ENDOMETRIOSIS

[1]Academician V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
[2]I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow, Russia

Objective: *To evaluate individual risk factors for recurrence of deep endometriosis (DE) on the basis of the obtained clinical, anamnestic and molecular biological data and to develop a formula for the individual recurrence risk of DE.*
Materials and methods: *This was a study of the clinical and anamnestic data of 200 patients with DE who underwent surgical treatment at the Department of General Surgery of the National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow during the period from 2020 to 2021. Group I consisted of 80 patients with recurrent DE, and group II included 120 patients with newly diagnosed DE. All patients underwent surgical treatment followed by immunohistochemical (IHC) assessment. The most significant risk factors for the recurrence of DE were selected using binary logistic regression, and the computer model of a possible recurrence of DE was developed.*
Results: *The detailed study of clinical, anamnestic and IHC data of the patients revealed five risk factors for recurrence of DE, namely: the age of the patients at the time of surgery, the duration of the disease, EphA1 expression in the ectopic endometrium, protein to the VEGF receptor in the eutopic and ectopic endometrium. A mathematical model with a sensitivity of 97.3% and a specificity of 85.7% was developed on the basis of the identified risk factors; the accuracy of the mathematical model was 93.1%. The duration of the recurrence interval averaged 48 (24;72) months. The recurrence interval was significantly longer in patients with a more radical extent of surgery (3 (2;11.5) years versus 1 (1;3) years, respectively ($p<0.05$)). The recurrence interval was almost three times less in patients after bowel shaving compared to women after intestinal resection (2 (1;3) years versus 3 (2;11.5) years, respectively, $p=0.001$)). The excision of all visible endometrioid foci reduces the risk of recurrence of endometriosis.*
Conclusion: *The mathematical model with high sensitivity and specificity was developed on the basis of the obtained data using binary logistic regression. In order to determine the possible risks of endometriosis recurrence, it is necessary to validate the presented model which can be useful in the work of obstetrician-gynecologists.*

Keywords: *deep endometriosis, recurrence, risk factors.*

Authors' contributions: Senina D.N. – collecting and processing material, writing the text; Chuprynin V.D. – editing the text; Asaturova A.V. – collecting and processing material, editing the text; Chursin V.V. – analysis of the national and foreign literature, editing the text; Buralkina N.A. – developing the concept and design of the study, editing the text.
Conflicts of interest:. The authors declare that there are no conflicts of interest.
Funding: The study was carried out within the framework of the State Programme "Integrated approach to the diagnosis and choice of surgical treatment in patients of reproductive age with deep infiltrative endometriosis".
Ethical Approval: The study was approved by the Ethical Review Board of Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia.
Patient Consent for Publication: The patients provided an informed consent for the publication of their data.
Authors' Data Sharing Statement: The data supporting the findings of this study are available on request from the corresponding author after approval from the principal investigator.

For citation: Senina D.N., Chuprynin V.D., Asaturova A.V., Chursin V.V., Buralkina N.A. Possible predictors of recurrence risk of deep endometriosis. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (7): 81-89 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.122

Глубокий эндометриоз (ГЭ) является наиболее тяжелой формой заболевания, которой страдают примерно 5–12% женщин с эндометриозом. Единственным действенным методом лечения пациенток с ГЭ является хирургический, с оптимальным удалением эндометриоидных инфильтратов, способствующий облегчению болевого синдрома и улучшающий качество жизни таких больных. Однако, по данным различных авторов, после комплексного лечения, которое включает хирургическое лечение и гормональную супрессию, рецидив эндометриоза достигает 60% [1–5]. Учитывая тот факт, что рецидив является ведущей проблемой заболевания, необходимо выявить ранние маркеры ГЭ и возможные факторы риска рецидива эндометриоза.

В настоящее время ведется активный поиск факторов риска рецидива эндометриоза. Так, Busacca M. et al. (2006) и Biacchiardi C.P. et al. (2011) в своих исследованиях выделили следующие основные факторы: молодой возраст пациентки на момент оперативного лечения, индекс массы тела, отсутствие радикальности при оперативном вмешательстве, бесплодие. Молодой возраст пациенток как фактор риска рецидива эндометриоза, скорее всего, связан с высокой концентрацией эстрадиола в крови, так как эстрадиол опосредованно влияет на рост эндометриоидных имплантов [6, 7]. Другие авторы утверждают, что частоту рецидивов скорее обуславливает агрессивность эндометриоза, нежели радикальность оперативного вмешательства [8].

Козаченко А.В. и соавт. (2018) считают, что факторами риска рецидива эндометриоза являются: интенсивные ациклические тазовые боли, наличие оперативных вмешательств в анамнезе по поводу наружного генитального эндометриоза, бесплодие, стимуляция овуляции гормональными препаратами в рамках проведения вспомогательных репродуктивных технологий, III–IV степень распространенности заболевания, выраженный спаечный процесс в малом тазу, ГЭ, большие размеры эндометриоидных кист и/или двусторонние поражения яичников [9].

На сегодняшний день основной причиной запущенных форм эндометриоза является задержка диагностики в связи с отсутствием специфических симптомов и молекулярно-биологических маркеров диагностики.

В качестве перспективного метода ранней и минимально инвазивной диагностики эндометриоза, в том числе глубоких его форм, рассматривается анализ эндометрия; однако в настоящее время ни один из подходящих анализов слизистой тела матки не может быть рекомендован для внедрения в клиническую практику [10].

Учитывая наличие некоторых схожих черт в развитии ГЭ и злокачественных опухолей, многие маркеры, используемые сегодня в качестве биомаркеров злокачественных клеток, могут проявить себя аналогично и при эндометриозе. В этом отношении особый интерес представляют эфриновые рецепторы (Eph), принадлежащие к крупнейшему семейству рецепторных тирозинкиназ. Открытие новой системы Eph/ephrin [11], регулирующей как физиологические, так и патологические процессы, привело к инициации целого ряда исследований, в ходе которых было показано, что большинство рецепторов Eph регулируют процессы прогрессирования опухоли и могут служить маркерами прогноза выживаемости, а также мишенью для патогенетической терапии [12, 13]. Данные рецепторы активизируются путем связывания с соответствующими лигандами эфрина, прикрепленными к мембране [14].

Так, например, рецепторы EphA1 и EphA2 экспрессируются в злокачественных клетках, выявлена корреляционная зависимость прогноза выживаемости от уровня экспрессии рецепторов EphA1 и EphA2 [15].

Муфтайдинова Ш.К. и соавт. (2021) исследовали активность рецепторов EphA1, EphA2 и EphA3 в эктопических очагах эндометрия в различных фазах менструального цикла. В них была обнаружена аномально повышенная экспрессия эфриновых рецепторов, особенно в секреторную фазу менструального цикла, при различных формах эндометриоза. При поверхностном эндометриозе экспрессия EphA1 в эутопическом и эктопическом эндометрии не отличается от экспрессии в нормальном эндометрии. При ГЭ EphA1, наоборот, экспрессируется в эутопическом и эктопическом эндометрии во всех фазах менструального цикла; показатель экспрессии статистически значимо не отличается от такового при аденокарциноме [16].

Несмотря на проводимые фундаментальные исследования и достигнутые результаты, в настоящее время отсутствуют четкие представления о механизмах развития и регуляции патологического процесса при эндометриозе, в связи с чем эффективность как медикаментозного, так и хирургического лечения ГЭ остается низкой [17]. На основе изучения молекулярных аспектов патогенеза эндометриоза продолжается поиск новых способов его диагностики и лечения [18].

Рецепторы Eph при дальнейшем изучении, возможно, станут ведущими маркерами инфильтративных форм эндометриоза, что подтверждает актуальность изучаемой проблемы. Эндометриоз, обычно проявляющийся как хроническое воспалительное заболевание, характеризуется сложной системой активации и ингибирования многочисленных факторов, приводящих к нарушенной регуляции апоптоза, иммунной системы, ангиогенеза, пролиферации клеток [19]. В связи с чем исследование маркеров указанных процессов также представляет особый интерес, в частности, bcl-2, Caspase3, VEGF.

Цель исследования: оценить индивидуальные факторы риска рецидива ГЭ на основании полученных клинико-анамнестических и молекулярно-биологических данных и разработать формулу индивидуального риска рецидива ГЭ.

Материалы и методы

Проведен анализ 200 историй болезни пациенток с ГЭ, проходивших хирургическое лечение на базе отделения общей хирургии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России в период с 2020 по 2021 гг. 1-ю группу исследования составили 80 пациенток с рецидивом ГЭ, 2-ю – 120 пациенток с впервые выявленным ГЭ. В группу сравнения были включены 40 женщин с трубно-перитонеальным фактором бесплодия. Средний возраст пациенток составил 35,6±5,64 года и значимо не различался между исследуемыми группами. Диагноз ГЭ выставлен на основании лечебно-диагностической лапароскопии и подтвержден гистологическим исследованием. Проведено углубленное изучение клинико-анамнестических данных пациенток (возраст, продолжительность заболевания, хирургический анамнез, характер менструальной функции и т.д.). Особое внимание было уделено 1-й группе, где проведен углубленный анализ ранее проведенных оперативных вмешательств по поводу эндометриоза, анализировались объем операции, длительность послеоперационной гормональной терапии, межрецидивный интервал.

Во время хирургического лечения получены образцы эутопического и эктопического эндометрия (колоректальный инфильтрат); в последующем образцы подверглись иммуногистохимическому (ИГХ) исследованию рецепторов EphA1, EphA4 и EphB4, белков VEGF, Bcl-2, Caspase3.

На первом этапе ИГХ-исследования проводилось гистологическое исследование. Оценивался макропрепарат, который фиксировался в 10% растворе формалина в течение 24 ч, далее готовили парафиновые блоки и при помощи микротома изготавливали срезы толщиной 4–5 мкм. Далее препарат исследовался на световом микроскопе

при увеличении от 50 до 400. ИГХ-исследование эндометрия и эндометриоидных очагов в стенке кишки проводилось с созданием тканевых матриц при помощи набора cTissue-Tek Quick-Ray. Далее срезы окрашивали для оценки экспрессии рецепторов EphA1, EphA4, EphB4, белков VEGF, Bcl-2, Caspase3.

Для правильной подготовки ИГХ-реакции ставили положительный и отрицательные контроли; в качестве отрицательных контролей использовали образцы срезов, которые подвергали стандартной процедуре ИГХ-реакции, но без добавления первичных антител. После проведения ИГХ-реакции срезы дополнительно контрастировали гематоксилином и заключали в синтетическую среду Shandon mount TM. Далее все образцы оценивались при помощи шкалы Quick-score (Q-score). Результат окрашивания оценивался путем умножения процента положительно окрашенных клеток (P) на интенсивность окрашивания (I) (Q=P×I), максимально 300 у.е. [20].

Статистический анализ

Статистическая обработка и анализ данных пациенток проведены при помощи программ MS Office Excel и GraphPad Prism 9.0.0.121 (США). На первом этапе проведен тест на нормальность распределения данных. Учитывая, что в нашем исследовании группы имели распределение, отличное от нормального, мы использовали методы непараметрической статистики, анализ данных проводился с помощью теста Манна–Уитни, описание количественных данных представили в виде медианы (Me) с межквартильным размахом (Q1; Q3). Различия между группами считались статистически значимыми при $p<0,05$. В последующем был выполнен многофакторный логистический регрессионный анализ; в пошаговом режиме из совокупности клинических и ИГХ-данных были выделены возможные предикторы развития рецидива эндометриоза; на втором этапе проведен анализ бинарной регрессии. В результате многофакторного анализа разработана окончательная формула оценки риска рецидива ГЭ. В процессе создания математической модели использовалось уравнение регрессии:

$$y=a+b_1*x_1+b_2*x_2+...+b_n*x_n,$$

где y – зависимая переменная, принимающая два значения: 0 – нет рецидива ГЭ, 1 – есть рецидив ГЭ; a – константа; b_n – коэффициенты регрессии; x_n – независимые переменные.

Расчет вероятности диагностики рецидива эндометриоза проводился по формуле бинарной регрессии:

$$p=1/1+e^{-y}$$

где p – прогностическая вероятность; e – экспонента, приближенное значение которой равно 2,72.

Логистическая регрессия позволит прогнозировать вероятность наступления события (рецидива ГЭ) в зависимости от значений имеющихся предикторов (факторов).

Результаты

На первом этапе исследования выполнен углубленный анализ клинико-анамнестических данных пациенток в группах исследования; результаты исследования были внесены в таблицу MS Office Excel.

Средний возраст женщин с рецидивом ГЭ составил 35 (32; 39) лет, без рецидива ГЭ – 36 (32;40) лет; возраст женщин значимо не различался между группами исследований ($p=0,09$). На момент выполнения первой операции пациентки с рецидивом ГЭ были значимо моложе, в отличие от аналогичного периода жизни женщин второй группы (28 (25,75; 32) лет против 36 (32;40) лет соответственно, $p<0,0001$), что, возможно, является важным фактором в развитии рецидива эндометриоза.

Учитывая данные литературы [21, 22] о снижении массы тела у пациенток с эндометриозом, в отличие от женщин с его отсутствием, нами проанализированы массо-ростовые показатели в группах исследования. Анализ не выявил значимых различий в средних параметрах роста, массы и, соответственно, индекса массы тела у пациенток с колоректальным эндометриозом по сравнению с женщинами без эндометриоза ($p>0,05$). При углубленном изучении отмечено, что у пациенток с рецидивом ГЭ значимо чаще встречался дефицит массы тела по сравнению с женщинами с впервые выявленным заболеванием (16,3% против 3,3% соответственно, $p=0,0032$).

Согласно плану исследования, проведено сравнение менструальной функции. Выявлено, что дисменорея встречалась значимо чаще в 1-й группе пациенток по сравнению со 2-й группой (91% против 69% соответственно, $p=0,0002$). Других значимых различий не было выявлено.

Известно, что аменорея является благоприятным фактором для течения эндометриоза. В данном направлении ведутся активные поиски [23, 24]. В нашем исследовании не выявлено значимых различий в паритете женщин между группами исследования. Частота бесплодия в группах исследования встречается практически с одинаковой процентной частотой и не имеет значимых статистических различий (46,2% против 58,3%, $p=0,093$). Но у пациенток с рецидивом ГЭ длительность бесплодия встречалась значимо чаще, чем в группе с первичным ГЭ (5 (3; 7) лет против 3 (2; 4) лет соответственно, $p=0,0001$) (табл. 1).

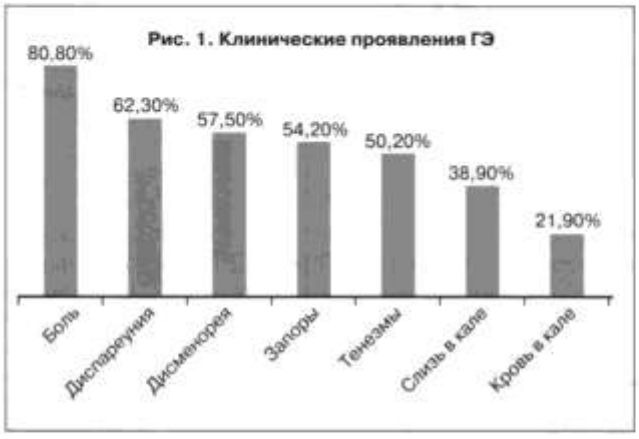
Пациентки, поступившие на оперативное лечение по поводу рецидива заболевания, имели в анамнезе различный объем предшествующих оперативных вмешательств по поводу различных форм ГЭ. При детальном изучении выявлено, что в основном у пациенток было одно оперативное вмешательство в анамнезе, а у каждой третьей – 2 и более. У большинства женщин (71,2%) было выполнено иссечение очагов эндометриоза брюшины малого таза, и у всех (100,0%) – резекция яичников. У трети из них течение эндометриоза было более агрессивным, в связи с чем им был выполнен «шейвинг» (16,3%) или сегментарная резекция кишки (12,5%).

В группе с рецидивом эндометриоза продолжительность заболевания была более длительной по

Таблица 1. Сравнительный анализ репродуктивной функции пациенток с ГЭ

Параметры / Группы	Рецидив ГЭ		Впервые выявленный ГЭ		*p*-value
	абс.	%	абс.	%	
Бесплодие, *n*	37	46,23	70	58,3	0,093
Длительность бесплодия, лет*	5 (3; 7)		3 (2; 4)		**0,0001**
Беременность в анамнезе, *n*	34	42,5	56	46,6	0,56
Срочные роды, *n*	32	40,0	37	30,8	0,18
Аборты, *n*	8	10,0	10	8,3	0,68
Самопроизвольный выкидыш, *n*	5	5,0	8	6,6	>0,99
Неразвивающаяся беременность, *n*	7	8,75	10	8,3	0,91

Примечание. Данные представлены как абсолютное число пациенток (%), χ^2-тест.
*данные представлены как Me (Q1; Q3).



сравнению с группой пациенток с первичным ГЭ (медиана пациенток с рецидивом ГЭ 6 (4; 9;) против медианы пациенток с первичным ГЭ 2 (1; 3), $p<0,05$).

Повторное оперативное вмешательство (межрецидивный интервал) пациенткам было выполнено в среднем спустя 6 (4; 10) лет. Межрецидивный интервал был значимо длиннее у пациенток с более радикальным объемом операции (3 (2; 11,5) года против 1 (1; 3) года соответственно, $p<0,05$). У пациенток после выполненного «шейвинга» кишки межрецидивный интервал был практически в 3 раза меньше в отличие от женщин после резекции кишки (2 (1; 3) года против 3 (2; 11,5) лет соответственно, $p=0,001$). После проведенного оперативного лечения 81,3% пациенток получали противорецидивную гормональную терапию различными группами препаратов: диеногест 2 мг – 57,5%; агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона – 17,5%; комбинированные оральные контрацептивы – 20%; внутриматочные системы с левоноргестрелом – 2,5%; в среднем длительность противорецидивной терапии составляла 9 (6; 12) месяцев. При анализе влияния гормональной терапии и продолжительности безрецидивного промежутка не выявлено значимых различий между группами препаратов и длительности безрецидивного интервала. Таким образом, мы можем сделать вывод, что чем радикальнее оперативное вмешательство, тем продолжительнее межрецидивный интервал.

Основными клиническими проявлениями колоректального эндометриоза были боли внизу живота (80,8%), диспареуния (62,3%), дисменорея (57,5%) кишечные симптомы (слизь в кале (38,9%), кровь в кале (21,9%), тенезмы (50,2%), запоры (54,2%)) перед или в первые дни менструации (рис. 1). Время от момента появления клинической картины до оперативного вмешательства (продолжительность заболевания) составило в среднем 4 (2; 7) года и было значимо продолжительнее у пациенток с рецидивом заболевания (6 (4; 10) лет и 3 (2; 5) года соответственно, $p<0,05$).

После проведенного комплексного дообследования пациенткам выполнено оперативное лечение. По результатам ультразвукового исследования органов малого таза, магнитно-резонансной томографии колоректальный эндометриоз диагностирован всего у 20,3%; в результате колоноскопии – у 33% пациенток в исследуемых группах. Таким образом, можно прийти к выводу, что дополнительные методы диагностики недостаточно информативны в диагностике ГЭ.

В ходе проведенного оперативного вмешательства был выполнен оптимальный объем операции с иссечением очагов ретроцервикального эндометриоза (98%); ввиду массивного рубцово-спаечного процесса малого таза выполнен адгезиолизис (83,8%), в ряде случаев – сальпингэктомия (22,5%), резекция или «шейвинг» толстой кишки – в 100%. Отмечено, что резекция кишки наиболее чаще выполнялась в группе с рецидивом ГЭ, в отличие от второй группы (75% против 43,3% соответственно, $p<0,0001$). Также у пациенток с рецидивом заболевания значимо чаще был выполнен уретеролиз нижних отделов мочевыводящих путей (43,8 и 15,8% соответственно, $p<0,0001$).

Во время оперативного вмешательства у всех пациенток были получены образцы эутопического и эктопического эндометрия. Образцы подверглись ИГХ-исследованию, в результате которого изучена экспрессия в рецепторах эфрина (EphA1, EphA4, EphB4), рецепторах белка (VEGF, Bcl-2, Caspase3) в эутопическом и эктопическом эндометрии. Из всей когорты пациенток с эндометриозом для ИГХ-исследования выбраны 23 образца с рецидивом ГЭ,

29 образцов с впервые выявленным ГЭ; в качестве группы сравнения введена дополнительная группа пациенток (n=40) без эндометриоза (с трубно-перитонеальным бесплодием).

После проведения ИГХ-исследования выявлена значимо высокая экспрессия рецепторов EphA4, EphB4, VEGF в эутопическом эндометрии женщин с ГЭ по сравнению с женщинами без эндометриоза (группа сравнения). Также отмечена значимо высокая экспрессия рецепторов EphA1, EphA4, EphB4, VEGF в колоректальном инфильтрате у пациенток с ГЭ по сравнению с эутопическим эндометрием группы контроля.

В результате исследования мы выявили значимые различия между группой с рецидивом ГЭ и пациентками с первичным ГЭ в экспрессии рецептора эфрина EphA1 в эктопическом эндометрии, а также рецептора к белку VEGF в эктопическом и эутопическом эндометрии (рис. 2).

Таким образом, в возможной математической модели мы решили использовать рецепторы эфрина EphA1 в эктопическом эндометрии, рецепторы к белку VEGF в эутопическом и эктопическом эндометрии. Статистический анализ между группами исследования представлен на рисунке 2.

В результате анализа выделены 5 статистически значимых факторов риска рецидива ГЭ, которые могут влиять на развитие рецидива. Это возраст пациентки на момент первой операции, продолжительность заболевания, экспрессия в рецепторе

Рис. 2. Экспрессия рецепторов EphA1 белка к рецептору VEGF в эктопическом эндометрии и к рецептору белка VEGF в эутопическом эндометрии в группах исследования

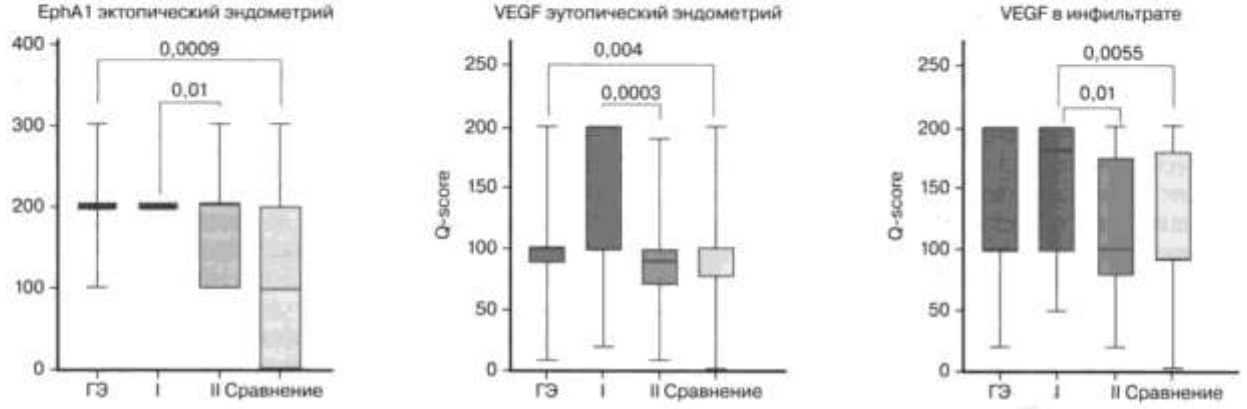


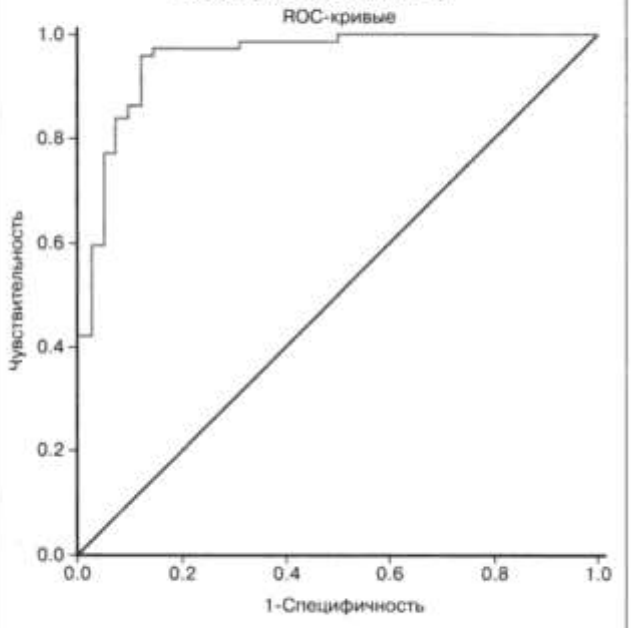
Таблица 2. Основные результаты бинарной логистической регрессии

Параметры	X	B	Среднеквадратичная ошибка	Вальд	Ст.св.	p	Exp (B)
Возраст на момент операции, лет	X1	-0,121	0,063	3,726	1	0,04	0,886
Период заболевания, лет	X2	0,396	0,143	7,691	1	0,006	1,486
EphA1, эктопический эндометрий	X3	0,026	0,010	6,943	1	0,008	1,027
VEGF, эутопический эндометрий	X4	0,026	0,009	8,307	1	0,004	1,027
VEGF, эктопический эндометрий	X5	0,021	0,008	7,184	1	0,007	1,022
Константа		-7,813	3,784	4,264	1	0,039	0,000

Таблица 3. Чувствительность, специфичность и точность математической модели факторов риска рецидива ГЭ

Наблюдаемые			Предсказанные		
			РЕЦИДИВ		Процент правильных
			0	1	
Группа	Рецидив ГЭ	0	36	6	85,7
		1	2	72	97,3
	Общая процентная доля				93,1

Рис. 3. ROC-кривая в разработанной математической модели рисков рецидива ГЭ



EphA1 в эктопическом эндометрии, экспрессия в рецепторе белка VEGF в эктопическом и эктопическом эндометрии. Результаты бинарной логистической регрессии представлены в таблице 2.

В результате проведенного исследования математическая модель факторов риска рецидива ГЭ обладает чувствительностью 97,3% и специфичностью 85,7%, точность математической модели составляет 93,1% (табл. 3).

На основании полученных рассчитанных коэффициентов регрессии определялась прогностическая вероятность диагностики рецидива ГЭ по уравнению, описанному ниже:

$$p=1/(1+2{,}72^{(-7{,}81+(-0{,}121)*x1+0{,}396*x2+0{,}026*x3+0{,}026*x4+0{,}021*x5)})*100\%,$$

где p – вероятность возникновения рецидива ГЭ; e – математическая константа 2,72. Точность математической модели составила 93,1%.

В разработанной математической модели рисков рецидива ГЭ полученные результаты были подвергнуты ROC-анализу, на основании которого построена ROC-кривая (рис. 3).

Обсуждение

По результатам некоторых исследований выделено несколько факторов риска рецидива эндометриоза: молодой возраст пациенток на момент оперативного вмешательства, возраст менархе, паритет, индекс массы тела, тяжесть заболевания, объем выполненной операции [25, 26]. Риск рецидива эндометриоза увеличивается, если поражения не полностью удалены во время оперативного вмешательства и рецидив возникает на том же месте, где ранее выполнено хирургическое лечение [27]. В нашем исследовании мы выявили, что молодой возраст пациентки на момент операции является основным фактором риска рецидива эндометриоза. В одном ретроспективном исследовании с участием 56 женщин раннего репродуктивного возраста (средний возраст составил 19,0±1,1 года) выявлен высокий процент рецидива эндометриоза у 32 пациенток (56%, 95% доверительный интервал 43–68%) в течение 5-летнего наблюдения. Исследователи отметили, что частота рецидива заболевания выше у молодых женщин по сравнению с женщинами старшего репродуктивного возраста; также отметили, что частота рецидива постоянно росла со временем от первой операции. Авторы не выявили взаимосвязи между частотой рецидивов и симптомами, стадией заболевания, послеоперационным лечением [28]. В нашем исследовании мы выявили предиктор рецидива – продолжительность заболевания; также мы выявили взаимосвязь между выполненным объемом операции и продолжительностью межрецидивного интервала – чем радикальнее выполнено оперативное вмешательство, тем ниже вероятность наступления рецидива.

Ведущую роль в прогнозировании рецидива ГЭ занимают молекулярные предикторы. Так, эфриновые рецепторы способны участвовать в таких процессах регуляции гомеостаза, как пролиферация, апоптоз, дифференцировка, клеточная адгезия и миграция клеток [29]. Рецептор EphA1 играет важнейшую роль в регуляции фолликулогенеза, транспортировке бластоцисты, а также имплантации эмбриона и формировании плаценты; данный рецептор обеспечивает инвазию трофобласта в толщу децидуализированного эндометрия [30, 31]. Экспрессия рецептора EphA1 выявлена при некоторых формах рака репродуктивной системы; так, при раке яичников и раке шейки матки выявлена значимая экспрессия рецептора EphA1 [32]. К большому сожалению, рецепторы эфрина ранее не изучались на модели с эндометриозом. Однако механизмы регуляции метаболизма клеток ГЭ схожи со злокачественными новообразованиями, в регуляции которых участвуют эфриновые рецепторы. Таким образом, мы предположили, что эфриновые рецепторы могут регулировать механизмы ангиогенеза, апоптоза, миграции, пролиферации в клетках эктопического эндометрия. В нашем исследовании мы выявили значимую экспрессию в рецепторах эфрина (EphA1, EphA4, EphB4) и к белку рецептора VEGF, что подтверждает нашу гипотезу о схожести патологических механизмов эндометриоза и рака [33]. В зарубежной литературе мы не обнаружили публикаций о связи между рецидивом ГЭ и рецепторами эфрина. Однако в нашем исследовании мы получили сверхэкспрессию в рецепторе EphA1 в эктопическом эндометрии в группе пациенток с рецидивом ГЭ в сравнении с группой пациенток с первичным ГЭ. Таким образом, EphA1 может быть использован в качестве маркера ранней диагностики рецидива ГЭ.

Оптимальным методом лечения эндометриоза является хирургическое лечение. В нашем исследовании продолжительность межрецидивного интервала в среднем составила 48 (24; 72) месяцев.

Межрецидивный интервал был значимо длительнее у пациенток с более радикальным объемом операции (3 (2; 11,5) года против 1 (1; 3) года соответственно, $p<0,05$). У пациенток после выполненного «шейвинга» кишки межрецидивный интервал был практически в 3 раза меньше в отличие от женщин после резекции кишки (2 (1; 3) года против 3 (2; 11,5) лет соответственно, $p=0,001$). Таким образом, иссечение всех видимых эндометриоидных очагов снижает риски рецидива эндометриоза.

Заключение

На основании полученных данных с применением бинарной логистической регрессии разработана математическая модель, которая обладает высокой чувствительностью и специфичностью. В дальнейшем необходима валидация представленной модели с целью определения возможных рисков развития рецидива эндометриоза, что может быть полезным в работе врача акушера-гинеколога.

Литература/References

1. *Abo C., Moatassim S., Marty N., Saint Ghislain M., Huet E., Bridoux V.* et al. Postoperative complications after bowel endometriosis surgery by shaving, disc excision, or segmental resection: a three-arm comparative analysis of 364 consecutive cases. Fertil. Steril. 2018; 109(1): 172-8.e1. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.10.001.
2. *Singh S.S., Gude K., Perdeaux E., Gattrell W.T., Becker C.M.* Surgical Outcomes in patients with endometriosis: a systematic review. J. Obstet. Gynaecol. Can. 2020; 42(7): 881-8.e11. https://dx.doi.org/10.1016/j.jogc.2019.08.004.
3. *Zakhari A., Edwards D., Ryu M., Matelski J.J., Bougie O., Murji A.* Dienogest and the risk of endometriosis recurrence following surgery: a systematic review and meta-analysis. J. Minim. Invasive Gynecol. 2020; 27(7): 1503-10. https://dx.doi.org/10.1016/j.jmig.2020.05.007.
4. *Zakhari A., Delpero E., McKeown S., Tomlinson G., Bougie O., Murji A.* Endometriosis recurrence following post-operative hormonal suppression: a systematic review and meta-analysis. Hum. Reprod. Update. 2021; 27(1): 96-107. https://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmaa033.
5. *Bozdag G.* Recurrence of endometriosis: risk factors, mechanisms and biomarkers. Womens Health (London). 2015; 11(5): 693-9. https://dx.doi.org/10.2217/whe.15.56.
6. *Busacca M., Chiaffarino F., Candiani M., Vignali M., Bertulessi C., Oggioni G., Parazzini F.* Determinants of long-term clinically detected recurrence rates of deep, ovarian, and pelvic endometriosis. Am. J. Obstet. Gynecol. 2006; 195(2): 426-32. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2006.01.078.
7. *Biacchiardi C.P., Piane L.D., Camanni M., Deltetto F., Delpiano E.M.* et al. Laparoscopic stripping of endometriomas negatively affects ovarian follicular reserve even if performed by experienced surgeons. Reprod. Biomed. Online. 2011; 23(6): 740-6. https://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2011.07.014.
8. *Джобава Э.М., Мандрыкина Ж.А., Логинова К.Б., Доброхотова Ю.Э.* Дисменорея. Этиопатогенез, дифференциальная диагностика и терапия в практике современного акушера-гинеколога. РМЖ. Мать и дитя. 2012; 1: 28-34. [Dzhobava E.M., Mandrykina Zh.A., Loginova K.B., Dobrokhotova Yu.E. Dysmenorrhea. Etiopathogenesis, differential diagnosis and therapy in the practice of a modern obstetrician-gynecologist. Russian Journal of Woman and Child Health. 2012; (1): 28-34. (in Russian)].
9. *Борисова А.В., Козаченко А.В., Франкевич В.Е., Чаговец В.В., Кононихин А.С., Стародубцева Н.Л., Коган Е.А., Адамян Л.В.* Факторы риска развития рецидива наружного генитального эндометриоза после оперативного лечения: проспективное когортное исследование. Медицинский совет. 2018; 7: 32-8. [Borisova A.V., Kozachenko A.V., Frankevich V.E., Chagovets V.V., Kononokhin A.S., Starodubtseva N.L., Kogan E.A., Adamyan L.V. Risk factors for recurrence of external genital endometriosis after surgical treatment: prospective cohortant study. Medical Council. 2018; (7): 32-8. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.21518/2079-701X-2018-7-32-38.
10. *Makieva S., Giacomini E., Ottolina J., Sanchez A.M., Papaleo E., Viganò P.* Inside the endometrial cell signaling subway: Mind the Gap(s). Int. J. Mol. Sci. 2018; 19(9): 2477. https://dx.doi.org/10.3390/ijms19092477.
11. *Hirai H., Maru Y., Hagiwara K., Nishida J., Takaku F.* A novel putative tyrosine kinase receptor encoded by the eph gene. Science. 1987; 238(4834): 1717-20. https://dx.doi.org/10.1126/science.2825356.
12. *Wada H., Yamamoto H., Kim C., Uemura M., Akita H., Tomimaru Y.* et al. Association between ephrin-A1 mRNA expression and poor prognosis after hepatectomy to treat hepatocellular carcinoma. Int. J. Oncol. 2014; 45(3): 1051-8. https://dx.doi.org/10.3892/ijo.2014.2519.
13. *Yamamoto H., Tei M., Uemura M., Takemasa I., Uemura Y., Murata K.* et al. Ephrin-A1 mRNA is associated with poor prognosis of colorectal cancer. In.t J. Oncol. 2013; 42(2): 549-55. https://dx.doi.org/10.3892/ijo.2012.1750.
14. *Davis S., Gale N.W., Aldrich T.H., Maisonpierre P.C., Lhotak V., Pawson T.* et al. Ligands for EPH-related receptor tyrosinekinases that require membrane or clustering for activity. Science. 1994; 266(5186): 816-9. https://dx.doi.org/10.1126/science.7973638.
15. *Pasquale E.B.* Eph receptors and ephrins in cancer: bidirectional signalling and beyond. Nat. Rev. Cancer. 2010; 10(3): 165-80. https://dx.doi.org/10.1038/nrc2806.
16. *Муфтайдинова Ш.К., Чупринин В.Д., Файзуллина Н.М., Буралкина Н.А., Щеголев А.И., Файзуллин Л.З., Оводенко Д.Л., Асатурова А.В., Серов В.Н.* Экспрессия рецептора тирозинкиназы (epha2) в эндометрии у пациенток с глубоким инфильтративным эндометриозом. Акушерство и гинекология. 2020; 3: 110-4. [Muftaidinova Sh.K., Chuprynin V.D., Faizullina N.M., Buralkina N.A., Shchegolev A.I., Faizullin L.Z., Ovodenko D.L., Asaturova A.V., Serov V.N. Endometrial expression of tyrosine kinase receptor (EphA2) in patients with deep infiltrating endometriosis. Obstetrics and Gynecology. 2020; (3): 110-4. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.3.110-114.
17. *Кулаков В.И., Григорян К.В., Гаспаров А.С., Камилова Д.П., Стыгар Д.А.* Восстановление репродуктивной функции у пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием после комплексного лечения. Проблемы репродукции. 1999; 2: 59-61. [Kulakov V.I., Grigoryan K.V., Gasparov A.S., Kamilova D.P., Stygar D.A. Recovery of reproductive function in patients with endometriosis-associated infertility after complex treatment. Problems of Reproduction. 1999; (2): 59-61. (in Russian)].
18. *Цицкарева Д.З., Ярмолинская М.И., Сельков С.А.* Эффективность цитокинотерапии в комбинированном лечении больных с глубоким инфильтративным эндометриозом. Журнал акушерства и женских болезней. 2016; 65(спецвыпуск): 66-8. [Tsitskareva D.Z., Yarmolinskaya M.I., Selkov S.A. Efficacy of cytokine therapy in the combined treatment of patients with deep infiltrative endometriosis. Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2016; 65(Special issue): 66-8. (in Russian)].
19. *Somigliana E., Vigano' P., Parazzini F., Stoppelli S., Giambattista E., Vercellini P.* Association between endometriosis and cancer: a comprehensive review and a critical analysis of clinical and epidemiological evidence. Gynecol. Oncol. 2006; 101(2): 331-41. https://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2005.11.033.
20. *Charafe-Jauffret E., Tarpin C., Bardou V.J., Bertucci F., Ginestier C., Braud A.C.* et al. Immunophenotypic analysis of inflammatory breast cancers: identification of an 'inflammatory signature'. J. Pathol. 2004; 202(3): 265-73. https://dx.doi.org/10.1002/path.1515.
21. *Goetz T.G., Mamillapalli R., Taylor H.S.* Low body mass index in endometriosis is promoted by hepatic metabolic gene dysregulation in mice. Biol. Reprod. 2016; 95(6): 115. https://dx.doi.org/10.1095/biolreprod.116.142877.

22. *Rowlands I.J., Hockey R., Abbott J.A., Montgomery G.W., Mishra G.D.* Body mass index and the diagnosis of endometriosis: findings from a national data linkage cohort study. Obes. Res. Clin. Pract. 2022; 16(3): 235-41. https://dx.doi.org/10.1016/j.orcp.2022.04.002.
23. *Vannuccini S., Clemenza S., Rossi M., Petraglia F.* Hormonal treatments for endometriosis: the endocrine background. Rev. Endocr. Metab. Disord. 2022; 23(3): 333-5. https://dx.doi.org/10.1007/s11154-021-09666-w.
24. *Porta R.P., Sangiuliano C., Cavalli A., Marques Pereira L.C.H., Masciullo L., Piacenti I.* et al. Effects of breastfeeding on endometriosis-related pain: a prospective observational study. Int. J. Environ. Res. Public Health. 2021; 18(20): 10602. https://dx.doi.org/10.3390/ijerph182010602.
25. *Liu X., Yuan L., Shen F., Zhu Z., Jiang H., Guo S.W.* Patterns of and risk factors for recurrence in women with ovarian endometriomas. Obstet. Gynecol. 2007; 109(6): 1411-20. https://dx.doi.org/10.1097/01.AOG.0000265215.87717.8b.
26. *Fedele L., Bianchi S., Zanconato G., Bergamini V., Berlanda N., Carmignani L.* Long-term follow-up after conservative surgery for bladder endometriosis. Fertil. Steril. 2005; 83(6): 1729-33. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2004.12.047.
27. *Carmona F., Martínez-Zamora M.A., Rabanal A., Martínez-Román S., Balasch J.* Ovarian cystectomy versus laser vaporization in the treatment of ovarian endometriomas: a randomized clinical trial with a five-year follow-up. Fertil. Steril. 2011; 96(1): 251-4. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.04.068.
28. *Tandoi I., Somigliana E., Riparini J., Ronzoni S., Vigano' P., Candiani M.* High rate of endometriosis recurrence in young women. J. Pediatr. Adolesc. Gynecol. 2011; 24(6): 376-9. https://dx.doi.org/10.1016/j.jpag.2011.06.012.
29. *Gucciardo E., Sugiyama N., Lehti K.* Eph - and ephrin - dependent mechanisms in tumor and stem cell dynamics. Cell. Mol. Life Sci. 2014; 71(19): 3685-710. https://dx.doi.org/10.1007/s00018-014-1633-0.
30. *Wu Y., Du Z., Mou J., Qiu X., Chen J., Cai S.* et al. The functions of EphA1 receptor tyrosine kinase in several tumors. Curr. Med. Chem. 2022; 30(20): 2340-53. https://dx.doi.org/10.2174/0929867329666220820125638.
31. *Fujii H., Tatsumi K., Kosaka K., Yoshioka S., Fujiwara H., Fujii S.* Eph–ephrin a system regulates murine blastocyst attachment and spreading. Dev. Dyn. 2006; 235(12): 3250-8. https://dx.doi.org/10.1002/dvdy.20977.
32. *Ieguchi K., Maru Y.* Roles of EphA1/A2 and ephrin-A1 in cancer. Cancer Sci. 2019; 110(3): 841-8. https://dx.doi.org/10.1111/cas.13942.
33. *Kajiyama H., Suzuki S., Yoshihara M., Tamauchi S., Yoshikawa N., Niimi K.* et al. Endometriosis and cancer. Free Radic. Biol. Med. 2019; 133: 186-92. https://dx.doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.12.015.

Поступила 17.05.2023
Принята в печать 21.07.2023
Received 17.05.2023
Accepted 21.07.2023

Сведения об авторах:
Сенина Дарья Николаевна, аспирант хирургического отделения, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Минздрава России, 119992, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4, +7(904)189-30-63, seninadasha1995@gmail.com
Чупрынин Владимир Дмитриевич, к.м.н., руководитель хирургического отделения, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, v_chuprynin@oparina4.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Асатурова Александра Вячеслововна, д.м.н., руководитель 1-го патологоанатомического отделения, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, a.asaturova@gmail.com, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Чурсин Вячеслав Владимирович, врач хирургического отделения, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, v_chursin@oparina4.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Буралкина Наталья Александровна, д.м.н., с.н.с. хирургического отделения, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(926)405-62-83, natalyaburalkina@yandex.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Authors' information:
Daria N. Senina, graduate student of the Surgical Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, 119992, Russia, Moscow, Trubetskaya str., 8-2; Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str., 4, +7(904)189-30-63, seninadasha1995@gmail.com
Vladimir D. Chuprynin, PhD, Head of the Surgical Department, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, v_chuprynin@oparina4.ru, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str., 4.
Alexandra V. Asaturova, Dr. Med. Sci., Head of the 1st Pathology Department, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(926)994-43-14, a_asaturova@oparina4.ru, 117997, Russia, Moscow, Oparin str., 4.
Vyacheslav V. Chursin, doctor at the surgical department, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, v_chursin@oparina4.ru, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str., 4.
Natalya A. Buralkina, Dr. Med. Sci., Senior Researcher at Surgical Department, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, natalyaburalkina@yandex.ru, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str., 4.

©Коллектив авторов, 2023

А.В. ТИМОФЕЕВА, И.С. ФЕДОРОВ, Я.А. ГОХБЕРГ, Е.А. КАЛИНИНА

ОЦЕНКА РЕЦЕПТИВНОСТИ ЭНДОМЕТРИЯ ПО УРОВНЮ МАЛЫХ НЕКОДИРУЮЩИХ РНК В МАТОЧНОМ АСПИРАТЕ У ЖЕНЩИН НА ФОНЕ ЦИКЛИЧЕСКОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

Современные методы диагностики рецептивности эндометрия, введенные в клиническую практику (ERA, Igenomix; ER-Map, iGLS; ERPeak, CooperGenomics), основаны на транскриптомном анализе ткани эндометрия при инвазивном способе его получения, что отменяет перенос эмбриона в том же цикле, что и выполнение биопсии эндометрия.

***Цель:** Оценка рецептивности эндометрия путем количественного определения малых некодирующих (мнк)РНК в маточной жидкости (МЖ) в день переноса криоконсервированного эмбриона (КЭ) на фоне циклической гормональной терапии (ЦГТ) и построение модели логистической регрессии расчета вероятности готовности эндометрия к имплантации эмбриона путем сопоставления транскриптома МЖ от пациенток с положительным и отрицательным исходом программы ВРТ.*

***Материалы и методы:** В исследование были включены 54 женщины, которым проводили аспирацию МЖ в объеме 5–50 мкл в зависимости от уровня ее секреции непосредственно перед переносом КЭ с использованием катетера (COOK, Австралия). мнкРНК, выделенные из МЖ набором miRNeasy Serum/Plasma Kit (Qiagen), были проанализированы методом глубокого секвенирования на платформе NextSeq 500/550 (Illumina, USA) с последующей валидацией полученных данных методом количественной ПЦР в реальном времени наборами miScript II RT Kit и miScript SYBR Green PCR Kit (Qiagen, Hilden, Germany).*

***Результаты:** Образцы МЖ были классифицированы на 2 группы – «рецептивный эндометрий» и «нерецептивный эндометрий» – в зависимости от результатов проведенной программы ВРТ (наличие и отсутствие имплантации соответственно). По профилю мнкРНК в образцах МЖ и толщине эндометрия на момент переноса эмбриона в полость матки были построены семь моделей логистической регрессии, среди которых наиболее точной является комбинация содержания miR-1180-3p в МЖ и толщины эндометрия (71% чувствительность, 88% специфичность) ввиду отсутствия зависимости включенных в нее переменных по данным корреляционного анализа по Спирмену ($r=0,02$; $p=0,9$) и статистической значимости всех входящих в модель коэффициентов ($p<0,05$).*

***Заключение:** Индивидуализация подхода в определении «окна имплантации» при проведении ЭКО на фоне ЦГТ в соответствии с уровнем мнкРНК в МЖ может играть важную роль в повышении эффективности программ ВРТ. Ограничением использования в клинической практике модели логистической регрессии, построенной в настоящем исследовании на обучающей выборке пациенток, является отсутствие информации об имплантационном потенциале переносимой в полость матки бластоцисты. Отрицательный исход программы ВРТ может быть обусловлен не отсутствием рецептивного эндометрия, а сниженным качеством самого эмбриона. Одновременное определение рецептивности эндометрия и имплантационного потенциала эмбриона по профилю мнкРНК приведет к снижению процента ложноотрицательных результатов и улучшению качества модели. Необходимо расширить обучающую выборку и проверить точность построенных моделей на независимой тестовой выборке.*

***Ключевые слова:** малые некодирующие РНК, мкРНК, пивиРНК, маточная жидкость, рецептивность эндометрия, имплантация эмбриона, окно имплантации, перенос криоконсервированного эмбриона, циклическая гормональная терапия, вспомогательные репродуктивные технологии.*

Вклад авторов: Тимофеева А.В. – получение экспериментальных данных, написание статьи; Федоров И.С. – получение экспериментальных данных, статистическая обработка данных; Гохберг Я.А. – сбор образцов маточной жидкости, создание клинической базы пациенток; Калинина Е.А. – редактирование статьи.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда в рамках гранта № 22-15-00363 «Эпигенетические и биохимические аспекты патологии беременности при нарушениях инвазивных свойств трофобласта: от ранней диагностики к профилактике материнской и перинатальной заболеваемости» в соответствии с соглашением № 22-15-00363 между Российским научным фондом, руководителем проекта Тимофеевой А.В. и НМИЦ АГП им. В. И. Кулакова о предоставлении гранта на проведение фундаментальных научных исследований и поисковых научных исследований от 13.05.2022 г.

Одобрение Этического комитета: Исследование было одобрено локальным Этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

Согласие пациентов на публикацию: Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Обмен исследовательскими данными: Данные, подтверждающие выводы этого исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку, после одобрения ведущим исследователем.

Для цитирования: Тимофеева А.В., Федоров И.С., Гохберг Я.А., Калинина Е.А. Оценка рецептивности эндометрия по уровню малых некодирующих РНК в маточном аспирате у женщин на фоне циклической гормональной терапии.

Акушерство и гинекология. 2023; 7: 90-102
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.110

©A group of authors, 2023

A.V. TIMOFEEVA, I.S. FEDOROV, YA.A. GOKHBERG, E.A. KALININA

EVALUATION OF ENDOMETRIAL RECEPTIVITY USING THE LEVEL OF SMALL NON-CODING RNAS IN UTERINE ASPIRATE FROM WOMEN UNDERGOING CYCLIC HORMONE THERAPY

Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Modern methods of diagnosing endometrial receptivity which have been introduced into clinical practice (ERA, Igenomix; ER-Map, iGLS; ERPeak, CooperGenomics), are based on transcriptome analysis of invasively obtained endometrial tissue; therefore, embryo cannot be transferred in the same cycle when endometrial biopsy is performed.

Objective: *To evaluate endometrial receptivity by determining the number of small non-coding RNAs (ncRNAs) in uterine fluid (UF) on the day of cryopreserved embryo (CE) transfer in women receiving cyclic hormone therapy (CHT) and to develop a logistic regression model for calculating the optimal endometrial receptivity for embryo implantation by comparing the UF transcriptome from patients with positive and negative outcomes of the ART program.*

Materials and methods: *The study included 54 women whose UF was aspirated in a volume of 5–50 μl depending on the level of its secretion immediately before the CE transfer with the help of a catheter (COOK, Australia). Small ncRNAs isolated from UF with the miRNeasy Serum/Plasma Kit (Qiagen) were analyzed using deep sequencing on the NextSeq 500/550 platform (Illumina, USA); the obtained data were subsequently validated with real-time quantitative PCR using the miScript II RT Kit and miScript SYBR Green PCR Kit (Qiagen, Hilden, Germany).*

Results: *The UF samples were classified into two groups: receptive endometrium and non–receptive endometrium depending on the results of the ART program (the presence and absence of implantation, respectively). Seven logistic regression models were developed on the basis of the small ncRNAs profile in the UF samples and endometrial thickness at the time of embryo transfer into the uterine cavity. The most accurate model appears to be the combination of content of miR-1180-3p in UF and endometrial thickness (71% sensitivity, 88% specificity) due to the lack of dependence of the variables using Spearman correlation analysis ($r=0.02$, $p=0.9$) and the statistical significance of all values included in the model ($p<0.05$).*

Conclusion: *The effectiveness of ART treatment can be improved owing to the individual approach in determining the implantation window during IVF in women receiving CHT and identifying the level of small ncRNAs in UF. The use of the logistic regression model which was developed in this study is limited in clinical practice due to the lack of information about the implantation potential of the blastocyst transferred into the uterine cavity. It is the poor quality of the embryo itself rather than the absence of the receptive endometrium that may result in a negative outcome of the ART program. Simultaneous determination of endometrial receptivity and embryo implantation potential on the basis of the small ncRNA profile can lead to a decrease in the percentage of false-negative results and improve the quality of the model. It is necessary to increase the training set of participants and to check the accuracy of the constructed models on an independent test set.*

Keywords: *small non-coding RNAs, miRNA, piwiRNA, uterine fluid, endometrial receptivity, embryo implantation, implantation window, cryopreserved embryo transfer, cyclic hormone therapy, assisted reproductive technologies.*

Authors' contributions: Timofeeva A.V. – obtaining the experimental data, writing the article; Fedorov I.S. – obtaining the experimental data and their statistical processing; Gokhberg Ya.A. – collecting the samples of uterine aspirate, creating the clinical database of patients and processing the source material; Kalinina E.A. – editing the text and approving the manuscript.
Conflicts of interest: The authors declare that there are no conflicts of interest.
Funding: The study was financially supported by the Russian Science Foundation under grant No. 22-15-00363 "Epigenetic and biochemical aspects of pregnancy pathology in impairment of invasive properties of trophoblast: from early diagnosis to prevention of maternal and perinatal morbidity" under Agreement No. 22-15-00363 dated 13.05.2022 between the Russian Science Foundation, project manager Timofeeva A.V. and Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology for providing a grant to support fundamental scientific research and pilot study.
Ethical Approval: The study was approved by the Ethical Review Board of Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia.
Patients' Consent for Publication: All patients provided an informed consent for the publication of their data.
Authors' Data Sharing Statement: The data supporting the findings of this study are available on request from the corresponding author after approval from the principal investigator.

For citation: Timofeeva A.V., Fedorov I.S., Gokhberg Ya.A., Kalinina E.A. Evaluation of endometrial receptivity using the level of small non-coding RNAs in uterine aspirate from women undergoing cyclic hormone therapy. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (7): 90-102 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.110

Бесплодие представляет собой глобальную проблему, затрагивающую 10–15% супружеских пар репродуктивного возраста в большинстве стран мира [1, 2]. За последние десятилетия в рамках проведения программ экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) в лечении бесплодия достигнут огромный прогресс по оптимизации условий культивирования эмбрионов [3, 4], оценке морфологических и молекулярно-биологических критериев их качества [5–8], выбору стадии развития эмбриона, подходящей для переноса в полость матки [9, 10]. Но не только жизнеспособность и качество эмбриона играют первостепенную роль в успешной имплантации. Рецептивность эндометрия является решающим фактором в обеспечении имплантации эмбриона в течение определенного периода менструального цикла, называемого «окном имплантации» [11, 12]. Эта средняя стадия секреторной фазы наступает через 6–10 дней после пика лютеинизирующего гормона и регулируется цитокинами, факторами роста и другими молекулами, ключевыми для развития эндометрия и эмбриона [13, 14]. Выявлено, что около 60% повторных неудач вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) обусловлено смещением «окна имплантации» [12, 15, 16]; поэтому определение готовности эндометрия к имплантации эмбриона является важной задачей в области репродукции.

Для определения рецептивности эндометрия были разработаны различные методы, включая инструментальные и инвазивные методы исследования [17]. Согласно данным метаанализа, специфичность и/или чувствительность инструментальных методов исследования по анализу толщины, объема, трехслойности эндометрия, кровотока в эндометрии, гистероскопии не позволяют достоверно оценить рецептивность эндометрия с целью прогнозирования наступления беременности в программах ВРТ [12]. Ультраструктурными маркерами рецептивности эндометрия являются пиноподии, считающиеся предпочтительными местами взаимодействия эмбриона и эндометрия [18, 19]. Кроме того, появление пиноподий совпадает с увеличением экспрессии других биомаркеров «окна имплантации», таких как муцин 1, ингибирующий лейкемию фактор (LIF) и его рецептор (интегрин αVβ3) [20], гомеодомен-содержащий транскрипционный фактор 10 (HOX10) [21]. Оценка числа и формы пиноподий при гистологическом анализе биоптата эндометрия была использована для разработки метода персонализированного переноса эмбрионов [22]. Но во избежание ошибок в подсчете числа пиноподий в образце люминальной поверхности эндометрия необходим микроскопический просмотр не менее 60 областей образца ввиду высокой вариабельности числа пиноподий (от 5 до 20%) [23], что является трудоемким процессом и исключает его использование в рутинной клинической практике.

Использование метода транскриптомного анализа биоптата эндометрия (мРНК и микроРНК) позволило выявлять пациентов со смещением окна имплантации и повысить частоту наступления беременности, особенно в группе с повторными неудачами имплантации в программе ЭКО [24–26]. Несмотря на большую информативность и точность метода транскриптомного анализа в сравнении с гистологическим исследованием биоптата эндометрия, его дороговизна и инвазивность являются препятствиями для рутинного применения в клинической практике.

Альтернативным методом оценки состояния эндометрия является исследование маточной жидкости (МЖ), аспирация которой является минимально инвазивной и безопасной и может быть выполнена непосредственно перед переносом эмбрионов без отрицательного влияния на последующую имплантацию, в отличие от общепринятой биопсии эндометрия [27, 28]. Было выявлено изменение паттерна экспрессии малых некодирующих (мнк)РНК экзосом МЖ в рецептивную стадию в сравнении с прорецептивной стадией секреторной фазы естественного менструального цикла и при контролируемой овариальной стимуляции [29], но связи с наступлением беременности выявить не удалось.

Для минимизации влияния на эндометрий контролируемой овариальной стимуляции [30] нами была выбрана модель переноса эмбриона в криоцикле.

Цель исследования: оценка рецептивности эндометрия путем количественного определения мнкРНК в МЖ в день переноса криоконсервированного эмбриона (КЭ) на фоне циклической гормональной терапии (ЦГТ) и построение модели логистической регрессии расчета вероятности готовности эндометрия к имплантации эмбриона путем сопоставления транскриптома МЖ от пациенток с положительным и отрицательным исходом программы ВРТ.

Материалы и методы

Пациенты

В отделение вспомогательных репродуктивных технологий в лечении бесплодия им. проф. Б.В. Леонова ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» обратились 54 супружеские пары для проведения программы переноса КЭ на фоне ЦГТ. Критериями включения в исследование были возраст пациентов от 29 до 39 лет, нормальный овариальный резерв у женщин с трубно-перитонеальным фактором бесплодия, нормозооспермия или мужской фактор бесплодия без выраженной патозооспермии. Критериями невключения в исследование были: 1) наличие верифицированного наружного генитального эндометриоза III–IV стадии; 2) онкологические заболевания; 3) синдром поликистозных яичников; 4) патология эндометрия; 5) интерстициальная и/или субсерозная миома матки более 4 см; 6) субмукозная миома, деформирующая полость матки; 7) генетические аномалии; 8) пороки развития половых органов; 9) перенесенные оперативные вмешательства на яичниках; 10) тяжелые формы мужского бесплодия.

Всем пациентам было проведено полное клинико-лабораторное обследование согласно Клиническим рекомендациям «Женское бесплодие», а также в соответствии с Приказом Минздрава России от 31.07.2020 N 803н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению». У всех пациентов, включенных в исследование, было получено информированное добровольное согласие

на осуществление аспирации МЖ в день переноса эмбриона с помощью одноразовых гибких катетеров.

Протокол подготовки эндометрия к переносу размороженного эмбриона на фоне ЦГТ

На 2–4-й день менструального цикла пациентам был назначен препарат эстрадиола валерат в дозировке 2 мг/сут, и после достижения нормальной толщины эндометрия (>7 мм) на 14–15-й день цикла вводили гестагены (200 мг/сут микронизированного прогестерона или 10 мг/сут дидрогестерона). День переноса КЭ в полость матки рассчитывали путем прибавления числа дней культивирования эмбриона с момента оплодотворения яйцеклетки в предыдущем цикле стимуляции суперовуляции к дате начала введения гестагенов в текущем криоцикле, как показано на рисунке 1.

Наступление беременности диагностировали при получении положительного результата β-хорионического гонадотропина человека через 14 дней

Рис. 1. Алгоритм переноса криоконсервированного эмбриона в программе ВРТ на фоне ЦГТ

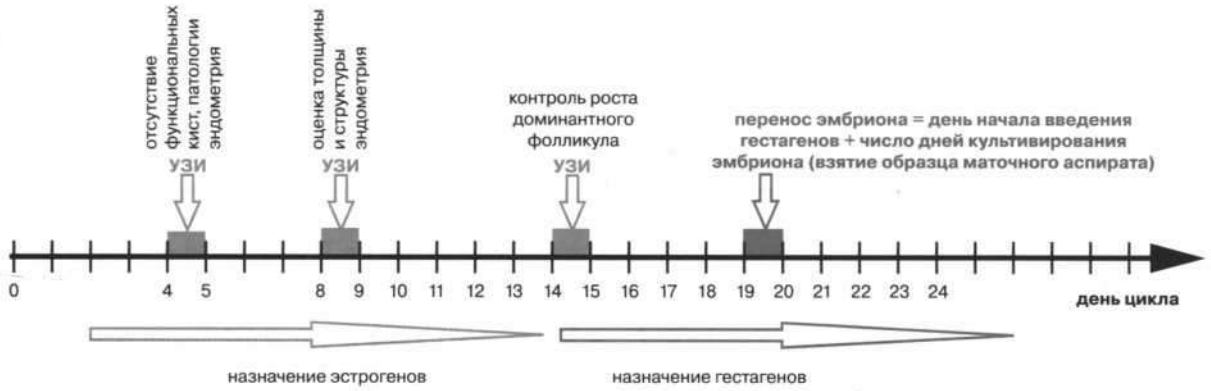
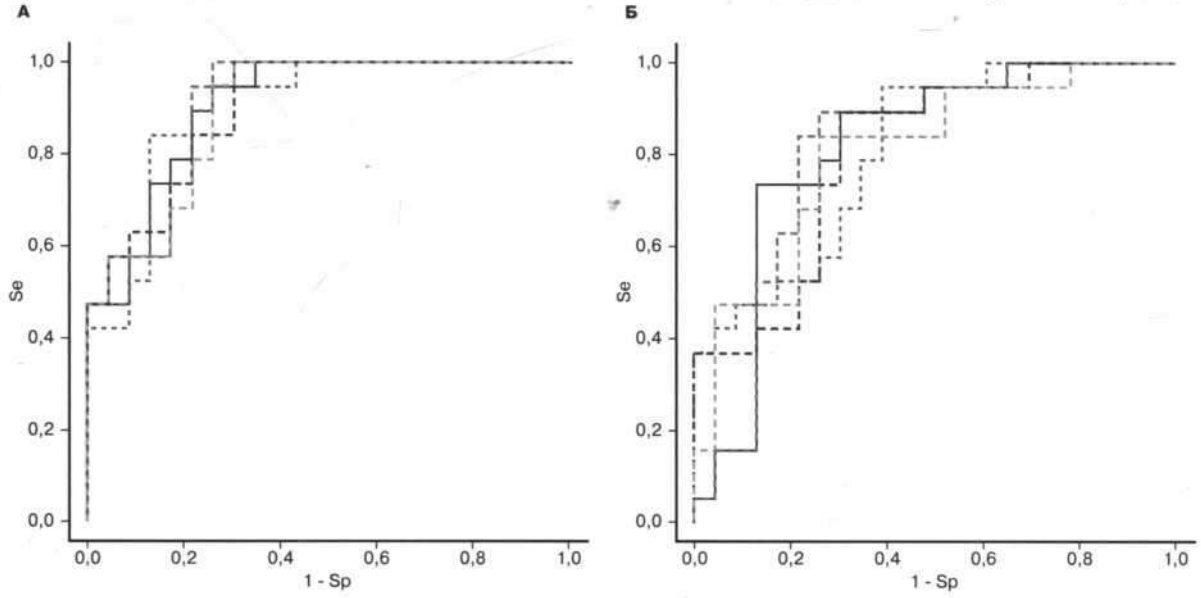


Рис. 2. Модели логистической регрессии определения готовности эндометрия к имплантации криоконсервированного эмбриона на фоне ЦГТ по данным глубокого секвенирования мкРНК (А) и пивиРНК (Б) в МЖ. Se – чувствительность, Sp – специфичность. Идентификационные номера указанных пивиРНК – в базе данных piRNAbank (http://pirnabank.ibab.ac.in/cgi-bin/accession.cgi); идентификационные номера указанных мкРНК – в базе данных miRBase (http://www.mirbase.org/search.shtml).



$p<0.001$	порог	Sp	Se
модель 1	0,5481	0,7368	0,8696
модель 2	0,4533	0,8947	0,7391
модель 3	0,3699	0,9474	0,6087
модель 4	0,4234	0,8947	0,6957
модель 5	0,529	0,8421	0,7391

$p<0.001$	порог	Sp	Se
модель 1	0,2746	0,9474	0,7391
модель 2	0,2883	1	0,7391
модель 3	0,3793	0,8421	0,8696
модель 4	0,2445	1	0,6522
модель 5	0,2533	1	0,6957

после переноса эмбриона и при визуализации плодного яйца в полости матки на 21-й день.

Аспирация МЖ

Аспирация МЖ проводилась непосредственно перед проведением переноса КЭ с использованием гибкого катетера (COOK, Австралия), который соединялся со стерильным шприцом (1 мл). Полученный материал МЖ объемом 5–50 мкл помещали в стерильный эппендорф и доводили объем физиологическим раствором 0,9% NaCl до 200 мкл. Далее материал транспортировали в лабораторию прикладной транскриптомики отдела системной биологии в репродукции ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» для хранения при -80°С и дальнейшего молекулярно-биологического анализа МЖ.

Выделение мнкРНК из образцов МЖ

Из собранных образцов МЖ были выделены РНК колоночным способом с использованием набора miRNeasy Serum/Plasma Kit (Qiagen).

Глубокое секвенирование мнкРНК

Из 14 мкл элюата колонки miRNeasy Serum/Plasma Kit (Qiagen), содержащего мнкРНК из МЖ, 7 мкл были использованы для синтеза кДНК-библиотек набором NEBNext Multiplex Small RNA Library Prep Set for Illumina (Set11 and Set2, New England Biolab®), амплифицированных в течение 20 циклов в ходе полимеразной цепной реакции (ПЦР), очищенных в 6% полиакриламидном геле и секвенированных на платформе NextSeq 500/550 (Illumina). Секвенированные последовательности в диапазоне от 16 до 50 п.н. были картированы на базы данных человека GRCh38.p15, miRBase v21 и piRNABase с использованием алгоритма Bowtie [31]. Анализ дифференциальной экспрессии мнкРНК проводили с помощью программного пакета DESeq2 [32].

Обратная транскрипция и количественная ПЦР в реальном времени

Из 14 мкл элюата колонки miRNeasy Serum/Plasma Kit (Qiagen), содержащего мнкРНК из МЖ, 5 мкл были использованы для синтеза кДНК набором miScript II RT Kit (Qiagen) по протоколу фирмы-производителя. Количественная ПЦР в реальном времени была проведена с использованием набора miScript SYBR Green PCR Kit (Qiagen, Hilden, Germany) и смысловых праймеров, специфичных для определенных мкРНК и пивиРНК (табл. 1). Программа ПЦР: (1) 15 мин при 95°С и (2) 40 циклов: 94°С в течение 15 с, оптимизированная температура отжига (45–61,6°С) в течение 30 с и 70°С в течение 30 с; (3) нагревание реакционной смеси от 65 до 95°С с шагом 0,1°С для построения кривой плавления продукта ПЦР в термоциклере StepOnePlus (Applied Biosystems). Относительную экспрессию мнкРНК в МЖ определяли методом

Таблица 1. Характеристика нуклеотидных последовательностей смысловых праймеров мнкРНК, используемых в количественной ПЦР в реальном времени

мнкРНК[1]	Идентификационный номер[1]	Нуклеотидная последовательность смыслового праймера для ПЦР, 5'–3'	Оптимизированная температура отжига праймера, °С
hsa_piR_016735	DQ593039	ccgcctgggaataccgggtgctgtaggctta	50
hsa_piR_020485	DQ598159	ggggatgtagctcagtggtagagcgcatgct	53
hsa_piR_009154	DQ582400	caggagttcaagaccagcctggccaacgta	45
hsa_piR_019914	DQ597347	gcccggctagctcagtcggtagagcatgagac	52,7
hsa_piR_004152	DQ575658	tccctggtggtctagtggttaggata	48,9
hsa_piR_015026	DQ590548	tggttcagtggtagaattctcgcctcc	45
hsa_piR_020401	DQ598029	ggctggtctcgaactcctgacctcaggt	45
hsa_piR_020541	DQ598252	ggtagtgtggccgagcggtctaaggc	48,9
hsa_piR_017716	DQ594453	ttccctggtggtctagtggttaggattcggc	45
hsa-miR-363-3p	MIMAT0000707	aattgcacggtatccatctgta	52,7
hsa-miR-34c-5p	MIMAT0000686	aggcagtgtagttagctgattgc	58,7
hsa-miR-1180-3p	MIMAT0005825	tttccggctcgcgtgggtgtgt	46,2
hsa-miR-200a-3p	MIMAT0000682	taacactgtctggtaacgatgt	51
hsa-miR-183-5p	MIMAT0000261	tatggcactggtagaattcact	62,1
hsa-miR-200b-3p	MIMAT0000318	taatactgcctggtaatgatga	51
hsa-miR-199a-5p	MIMAT0000231	cccagtgttcagactacctgttc	59,5
hsa-miR-361-3p	MIMAT0004682	tcccccaggtgtgattctgattt	60
hsa-miR-425-5p	MIMAT0003393	aatgacacgatcactcccgttga	60
hsa-miR-10a-5p	MIMAT0000253	taccctgtagatccgaatttgtg	54

[1]piRNAbank (http://pirnabank.ibab.ac.in/cgi-bin/accession.cgi) для пивиРНК; miRBase (http://www.mirbase.org/search.shtml) для мкРНК.

ΔCt, используя hsa_piR_017716 в качестве референсной РНК.

Статистический анализ

Для статистической обработки результатов использовали скрипты, написанные на языке R [33], и программу RStudio [34]. Соответствие анализируемых параметров закону нормального распределения оценивали по значениям теста Шапиро–Уилка. Статистический анализ проводили с помощью теста Манна–Уитни при парном сравнении в случае, когда распределение не соответствовало закону нормального распределения. При распределении признаков с распределением, отличающимся от нормального, их описывали в виде медианы (Me) и квартилей Q1 и Q3 в формате Me (Q1; Q3). Величину порогового уровня значимости p принимали равной 0,05. Если значение p было меньше 0,001, то p указывали в формате $p<0,001$.

Модели логистической регрессии разрабатывали с использованием программы RStudio путем поэтапного включения и исключения мнкРНК-предикторов рецептивного эндометрия в соответствии с их вкладом в модель. Прогностическую способность модели оценивали методом ROC-анализа (Receiver operating characteristic) по величине AUC (Area Under Curve), статистической значимости, уровню специфичности и чувствительности.

Результаты

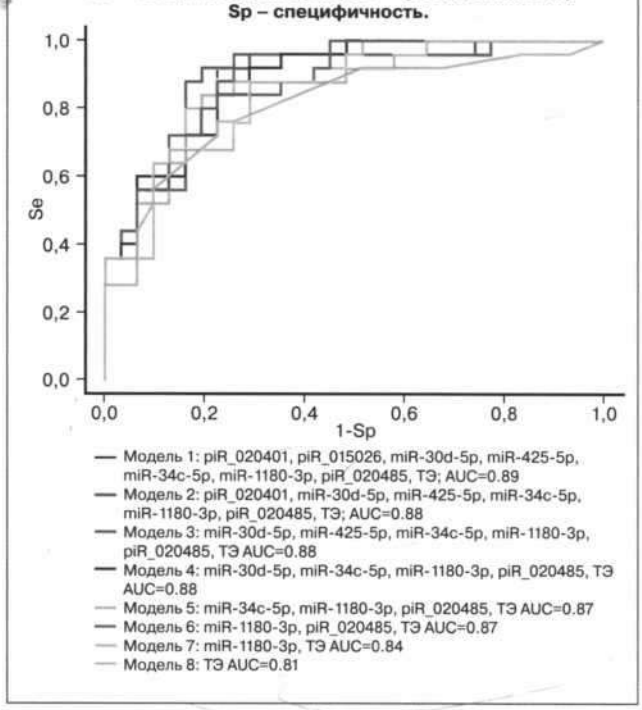
На первом этапе исследования был проведен ретроспективный анализ анамнестических и лабораторных данных супружеских пар до вступления в программу ЭКО, эмбрионального этапа в ходе стимуляции суперовуляции и последующего криопротокола на фоне ЦГТ в двух сформированных группах в зависимости от наличия или отсутствия имплантации эмбриона (табл. 2).

Из таблицы 2 следует, что в группе с отрицательным результатом программы ВРТ при переносе КЭ наблюдали статистически значимое повышение уровня тестостерона в 1,5 раза ($p=0,02$) и понижение уровня прогестерона в 2,1 раза ($p<0,001$) относительно группы с наступившей беременностью до вступления в программу ЭКО. При этом у женщин с положительным результатом программы ВРТ выявлены более высокие значения толщины эндометрия в день переноса эмбриона, по сравнению с группой женщин, у которых беременность не наступила ($p<0,001$). По анамнестическим данным и характеристикам эмбрионального этапа в ходе программы стимуляции суперовуляции сопоставляемые группы не различались.

На втором этапе исследования методом глубокого секвенирования была проведена количественная оценка мнкРНК (мкРНК и пивиРНК) в 31 из 54 образцов МЖ, собранных непосредственно перед проведением переноса КЭ. В 15 образцах МЖ женщин с отсутствием имплантации эмбриона и в 16 образцах МЖ женщин с наступившей беременностью было идентифицировано 289 мкРНК и 488 пивиРНК. Из данного списка мнкРНК в программе RStudio путем поэтапного включения и исключения каждой молекулы были найдены оптимальные комбинации мнкРНК-маркеров рецептивного эндометрия в соответствии с их вкладом в построение моделей логистической регрессии (рис. 2), где в качестве зависимой переменной (переменной отклика) выступала степень готовности эндометрия к имплантации (0 – имплантация, 1 – отсутствие имплантации). Все модели, построенные по содержанию мкРНК (рис. 2А) и пивиРНК (рис. 2Б) в МЖ, были статистически значимы и обладали высокой специфичностью (84–100%), а значит, высокой диагностической ценностью наличия рецептивного эндометрия в день переноса КЭ. Более низкие значения чувствительности построенных моделей (65–87%) могут быть обусловлены отсутствием информации об имплантационном потенциале эмбриона, переносимого в полость матки, которую можно получить до этапа криоконсервации на стадии морулы или бластоцисты [7], так как причиной отсутствия имплантации может быть не только нарушение формирования рецептивного эндометрия, но и качество самого эмбриона.

Данные секвенирования были валидированы методом количественной ПЦР в реальном времени на всей выборке пациентов, указанных в таблице 2. По значениям «-ΔCt» для 18 молекул мнкРНК, перечисленных в таблице 1, и величине толщины эндометрия были построены модели логистической регрессии в программе RStudio путем нахождения оптимальной комбинации объясняющих переменных при поэтапном их включении и исключении в соответствии с вкладом в построение модели, где в качестве зависимой переменной (переменной отклика) выступала готовность эндометрия к имплантации эмбриона.

Рис. 3. Модели логистической регрессии определения готовности эндометрия к имплантации криоконсервированного эмбриона на фоне ЦГТ по данным количественной ПЦР в реальном времени. ТЭ – толщина эндометрия, Se – чувствительность, Sp – специфичность.



Была найдена комбинация из объясняющих переменных (модель 1 рис. 3), имеющая наибольшую площадь под кривой (AUC=0,89) и состоящая из семи мнкРНК и толщины эндометрия. Методом обратного исключения из модели 1 рисунка 3 пошагово удаляли по одной самой незначимой объясняющей переменной с получением моделей 2, 3, 4, 5, 6, 7, где каждая последующая модель является производной от предыдущей (табл. 3). В результирующей модели 7 рисунка 3 все объясняющие переменные оказались статистически значимыми (табл. 3) и независимыми по данным корреляционного анализа по Спирмену (r=0,02; p=0,9). Специфичность и чувствительность модели 7 рисунка 3 составила 88 и 71% соответственно, что говорит о высокой диагностической значимости сочетанного измерения уровня miR-1180-3p в МЖ и толщины эндометрия в определении готовности эндометрия к имплантации КЭ в день его переноса. Формула расчета вероятности рецептивного эндометрия для модели 7 рисунка 3 представлена ниже:

$$\frac{1}{1+e^{-19,15-0,31x_1+1,95x_2}},$$

где: x_1 – ΔCt(miR-1180-3p), x_2 – толщина эндометрия (мм).

Таблица 2. Анамнестические и клинико-лабораторные данные супружеских пар, включенных в исследование

Параметры	Наличие имплантации эмбриона в криопротоколе на фоне ЦГТ (n=18)	Отсутствие имплантации эмбриона в криопротоколе на фоне ЦГТ (n=36)	Значимость отличий, p
Анамнестические данные			
Возраст женщины, лет	32,5 (29; 36)	34 (30; 39)	0,22
Возраст мужчины, лет	35 (31,5; 39)	39 (33,75; 44,5)	0,07
Количество попыток ЭКО в анамнезе	1 (1; 2)	1 (1; 2)	0,91
Гормональный статус женщин до вступления в программу ВРТ			
Фолликулостимулирующий гормон, МЕ/л	7,35 (6,28; 9,05)	6,91 (5,59; 8,09)	0,6
Антимюллеров гормон, нг/мл	2,64 (2,01; 3,51)	3,5 (1,96; 5,5)	0,3
Лютеинизирующий гормон, МЕ/л	4,62 (3,6; 9,4)	6,08 (4,77; 7,18)	0,26
Эстрадиол, пмоль/л	175,7 (152,05; 270,05)	225 (193,43; 282,25)	0,12
Прогестерон, нмоль/л (лютеиновая фаза)	44,4 (40,22; 51,9)	21,45 (17,6; 34,48)	< 0,001
Тестостерон, нмоль/л	0,8 (0,43; 1,35)	1,23 (0,8; 1,83)	0,02
Тиреотропный гормон, мМЕ/л	1,97 (1,31; 2,45)	1,68 (1,3; 2,35)	0,9
Тироксин, пмоль/л	13,2 (12,22; 14,29)	12,1 (11,41; 13,36)	0,05
Дегидроэпиандростерон-сульфат, мкмоль/сут	6,15 (3,06; 8,81)	3,75 (2,8; 6,62)	0,45
17-гидроксипрогестерон, нмоль/л	2,02 (1,32; 2,58)	1,77 (1,09; 2,55)	0,56
Кортизол, нмоль/л	254,5 (189,6; 442)	326 (247,25; 403,52)	0,4
Пролактин, мМЕ/л	212,5 (140,25; 314,75)	230 (171,25; 272,75)	0,8
Характеристика эмбрионального этапа в ходе программы стимуляции суперовуляции			
Количество ооцит-кумулюсных комплексов	10 (6; 12)	11 (6; 15,25)	0,49
Количество зрелых ооцитов MII	7,5 (6; 10,75)	8,5 (5,75; 11)	0,74
Количество зигот 2PN2PB	6,5 (5; 8,75)	7,5 (5,75; 10)	0,5
Общая концентрация сперматозоидов в 1 мл в день трансвагинальной пункции, млн	54 (19,25; 75,75)	60 (31; 79)	0,66
% прогрессивно подвижных сперматозоидов	46,5 (34,5; 56,75)	47 (23,75; 62)	0,81
% морфологически нормальных сперматозоидов	2 (2; 3)	2,5 (2; 3)	0,68
Количество КЭ в программе	3 (2; 5)	3 (2; 4)	0,9
Характеристика анализируемых групп при проведении программы переноса КЭ			
День менструального цикла во время переноса эмбриона	20 (19; 20,75)	20 (19; 20)	0,2
Толщина эндометрия в день переноса эмбриона, мм	9,35 (8,93; 10,17)	8,5 (8,2; 8,9)	<0,001

Примечание: данные представлены как медианы с интерквартильным размахом в виде Me (Q1; Q3) с указанием статистической значимости отличий (p) при проведении теста Манна–Уитни.

Таблица 3. Характеристики логистического регрессионного анализа

Коэффициенты	Значения коэффициентов (95% ДИ)	Критерий Вальда	Значение статистической значимости	ОШ (95% ДИ)	Sp, %	Se, %
		Модель 1			92	77
(Intercept)	14,93 (2,29; 30,13)	2,15	0,03	3,07E+06 (9,96; 1,23E+13)		
piR_020401	0,19 (-0,3; 0,74)	0,73	0,46	1,21 (0,73; 2,1)		
piR_015026	0,15 (-0,37; 0,7)	0,58	0,55	1,17 (0,68; 2,02)		
miR-30d-5p	0,8 (-0,37; 2,23)	1,23	0,21	2,24 (0,69; 9,3)		
miR-425-5p	-0,49 (-1,63; 0,49)	-0,92	0,35	0,61 (0,19; 1,64)		
miR-34c-5p	-0,28 (-0,91; 0,27)	-0,98	0,32	0,74 (0,4; 1,32)		
miR-1180-3p	0,54 (0,07; 1,13)	2,09	0,03	1,73 (1,07; 3,1)		
piR_020485	-0,44 (-1,08; 0,08)	-1,53	0,12	0,64 (0,33; 1,09)		
Толщина эндометрия (ТЭ)	-1,93 (-3,41; -0,82)	-2,96	0	0,14 (0,03; 0,43)		
		Модель 2			96	71
(Intercept)	14,98 (2,43; 30,07)	2,17	0,02	3,21E+06 (11,4; 1,15E+13)		
piR_020401	0,12 (-0,32; 0,6)	0,54	0,58	1,13 (0,72; 1,82)		
miR-30d-5p	0,74 (-0,4; 2,1)	1,17	0,23	2,1 (0,66; 8,22)		
miR-425-5p	-0,46 (-1,58; 0,5)	-0,89	0,37	0,62 (0,2; 1,66)		
miR-34c-5p	-0,28 (-0,89; 0,27)	-0,99	0,32	0,75 (0,4; 1,31)		
miR-1180-3p	0,53 (0,06; 1,11)	2,07	0,03	1,71 (1,06; 3,04)		
piR_020485	-0,36 (-0,92; 0,09)	-1,44	0,14	0,69 (0,39; 1,1)		
Толщина эндометрия (ТЭ)	-1,96 (-3,44; -0,84)	-2,99	0	0,14 (0,03; 0,42)		
		Модель 3			92	81
(Intercept)	14,38(2,09; 28,99)	2,13	0,03	1,78E+06(8,16; 3,9E+12)		
miR-30d-5p	0,77(-0,35; 2,13)	1,24	0,21	2,17(0,69; 8,46)		
miR-425-5p	-0,47(-1,57; 0,49)	-0,91	0,35	0,62(0,2; 1,63)		
miR-34c-5p	-0,3(-0,9; 0,23)	-1,09	0,27	0,73(0,4; 1,26)		
miR-1180-3p	0,59(0,17; 1,13)	2,5	0,01	1,81(1,18; 3,11)		
piR_020485	-0,3(-0,79; 0,1)	-1,36	0,17	0,73(0,45; 1,11)		
Толщина эндометрия (ТЭ)	-1,89(-3,29; -0,81)	-3,01	0	0,15(0,03; 0,44)		
		Модель 4			92	71
(Intercept)	17,72 (7,48; 30,77)	3,02	0	5,01E+07 (1,77E+03; 2,33E+13)		
miR-30d-5p	0,29 (-0,3; 0,96)	0,94	0,34	1,34 (0,73; 2,62)		
miR-34c-5p	-0,28 (-0,87; 0,26)	-1	0,31	0,75 (0,41; 1,3)		
miR-1180-3p	0,54 (0,13; 1,05)	2,4	0,01	1,72 (1,14; 2,87)		
piR_020485	-0,23 (-0,66; 0,14)	-1,16	0,24	0,78 (0,51; 1,15)		
Толщина эндометрия (ТЭ)	-1,94 (-3,35; -0,9)	-3,15	0	0,14 (0,03; 0,4)		
		Модель 5			84	81
(Intercept)	19,71 (10,2; 32,19)	3,56	0	3,65E+08 (2,71E+04; 9,6E+13)		
miR-34c-5p	-0,05 (-0,35; 0,22)	-0,36	0,71	0,94 (0,7; 1,25)		

miR-1180-3p	0,53 (0,13; 1,02)	2,41	0,01	1,7 (1,14; 2,8)		
piR_020485	-0,26 (-0,69; 0,09)	-1,36	0,17	0,76 (0,5; 1,1)		
Толщина эндометрия (ТЭ)	-2,08 (-3,45; -1,07)	-3,47	0	0,12 (0,03; 0,34)		
Модель 6					84	77
(Intercept)	19,99 (10,67; 32,37)	3,66	0	4,84E+08 (4,33E+04; 1,15E+14)		
miR-1180-3p	0,51 (0,12; 0,99)	2,41	0,01	1,67 (1,13; 2,69)		
piR_020485	-0,27 (-0,69; 0,08)	-1,42	0,15	0,75 (0,49; 1,09)		
Толщина эндометрия (ТЭ)	-2,07 (-3,43; -1,06)	-3,48	0	0,12 (0,03; 0,34)		
Модель 7					88	71
(Intercept)	19,14 (10,21; 30,77)	3,7	0	2,07E+08 (2,72E+04; 2,33E+13)		
miR-1180-3p	0,3 (0,04; 0,63)	2,07	0,03	1,36 (1,04; 1,88)		
Толщина эндометрия (ТЭ)	-1,9 (-3,11; -0,97)	-3,53	0	0,14 (0,04; 0,37)		
Модель 8					76	77
(Intercept)	15,88 (7,86; 26,06)	3,45	0	7,93E+06 (2,6E+03; 2,09E+11)		
Толщина эндометрия (ТЭ)	-1,75 (-2,9; -0,85)	-3,38	0	0,17 (0,05; 0,42)		

Таблица 4. Результаты расчета вероятности готовности эндометрия к имплантации в программе ВРТ на фоне ЦГТ при использовании модели 7 рисунка 3

Пациент	Модель №7 рис. 3 (пороговый уровень – 0,68)		Результат программы ВРТ (0 – имплантация, 1 – отсутствие имплантации), подтвержденный лабораторными методами исследования
	Вероятность готовности эндометрия к имплантации эмбриона	Прогноз (0 – имплантация, 1 – отсутствие имплантации)	
1	0,35	1	1
2	0,05	1	1
3	0,11	1	1
4	0,09	1	1
5	0,93	0	0
6	0,76	0	0
7	0,73	0	0
8	0,80	0	0

В качестве примера применения модели 7 для оценки изучаемого исхода у восьми случайно выбранных пациенток с конкретными клиническими характеристиками приведена таблица 4.

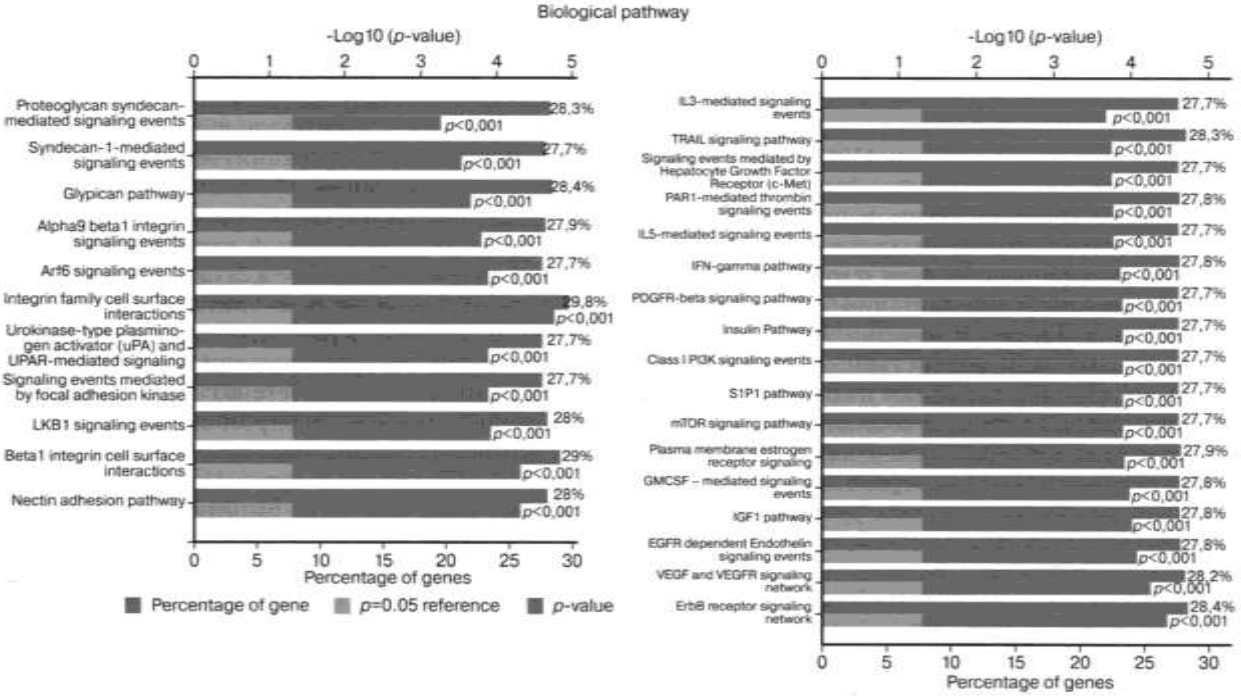
Важно отметить, что однофакторная модель, включающая лишь толщину эндометрия, обладает меньшей специфичностью для оценки его репептивности (модель 8 рис. 3, Sp=76%), как указано в таблице 3.

При анализе функциональной значимости мнкРНК, участвующих в моделях рисунка 3, были идентифицированы потенциальные гены-мишени пивиРНК с использованием алгоритма miRanda [8], а гены-мишени мкРНК были найдены в программе Funrich (http://www.funrich.org/). При анализе обогащения сигнальных путей, в которых задействованы выявленные гены-мишени мкРНК и пивиРНК, обнаружено их участие в процессах клеточной адгезии и проведения сигнала внутрь клеток через рецепторы ростовых факторов и интерлейкинов, необходимых для имплантации эмбриона и его последующего роста и развития (рис. 4).

Обсуждение

Существенным недостатком современных методов диагностики рецептивности эндометрия, введенных в клиническую практику (ERA, Igenomix; ER-Map, iGLS; ERPeak, CooperGenomics), является инвазивный способ получения ткани эндометрия, что отменяет перенос эмбриона в том же цикле, что и выполнение биопсии ткани. Известно, что

Рис. 4. Функциональная значимость генов-мишеней мнкРНК, являющихся маркерами рецептивного эндометрия, при использовании программы Funrich.



«окно имплантации» открывается в момент резкого изменения транскрипционного профиля в безреснитчатых, но не в реснитчатых эпителиоцитах, и в стромальных фибробластах, трансформирующихся в децидуальные клетки [35]. Поэтому высока вероятность различий соотношения реснитчатых, безреснитчатых эпителиоцитов и стромальных клеток в разных образцах биоптата эндометрия, взятых у одной и той же женщины. Более того, при различных патологических состояниях эндометрия, в том числе хроническом эндометрите, показатель отношения плотности реснитчатых и безреснитчатых эпителиоцитов значимо ниже контрольных значений [36]. Вышеуказанные обстоятельства могут привести к неправильной интерпретации получаемых данных транскриптомного анализа биоптата эндометрия. Кроме того, «окно имплантации» в менструальном цикле во время проведения инвазивного теста может быть сдвинуто относительно «окна имплантации» в последующих циклах переноса эмбриона из-за физиологической межцикловой вариабельности. Поэтому требуется использовать неинвазивный способ анализа рецептивности эндометрия, позволяющий предоставить комплексную оценку трансформации его клеток для обеспечения имплантации эмбриона.

В настоящем исследовании при сочетании методов глубокого секвенирования и количественной ПЦР в реальном времени были идентифицированы внеклеточные мнкРНК в МЖ в день переноса эмбриона, являющиеся маркерами рецептивного эндометрия. Построены модели логистической регрессии в виде комбинации количественных характеристик мнкРНК и толщины эндометрия. Наиболее точной для диагностики рецептивного эндометрия у женщин в день переноса КЭ на фоне ЦГТ оказалась модель сочетанного измерения уровня miR-1180-3p в МЖ и толщины эндометрия ввиду отсутствия зависимости включенных в нее переменных по данным корреляционного анализа по Спирмену (r=0,02; p=0,9) и статистической значимости всех входящих в модель коэффициентов (p<0,05). Ограничением настоящего исследования является малый размер выборки, исходя из формулы N=50+8m, где N – требуемый объем выборки, m – количество независимых переменных [37]. При использовании двух объясняющих переменных (уровень miR-1180-3p в МЖ и толщина эндометрия в день переноса эмбриона, модель 7 рисунка 3) объем выборки приближен к допустимому и отклоняется от референсного показателя меньше чем на 20%. Но для того, чтобы проверить диагностическую значимость исходной модели 1 рисунка 3 с использованием восьми объясняющих переменных, необходимо расширить обучающую выборку до 114 образцов, что мы и планируем сделать в будущем.

При анализе генов-мишеней мнкРНК-маркеров рецептивного эндометрия выявлено, что в основном они участвуют в процессах: 1) адгезии, опосредованные синдеканом-1, нектином, глипиканом, семейством интегринов; 2) протеолиза внеклеточного матрикса посредством активатора плазминогена урокиназного типа; 3) дифференцировки гранулоцитов и моноцитов-макрофагов под действием интерлейкинов-3 и -5, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора; 4) иммунных реакциях при участии интерферона гамма; 5) клеточного роста и пролиферации, опосредованных действием тромбоцитарного фактора роста, эпидермального фактора роста, сосудистого ростового фактора, инсулиноподобного фактора роста 1,

эстрогена, сфингозин-1-фосфат сигнальной системы; 6) везикулярного транспорта, контролируемого фактором АДФ-рибозилирования. Полученные данные согласуются с результатами секвенирования мРНК эпителиальных и стромальных клеток эндометрия человека в рецептивную стадию относительно прорецептивной стадии секреторной фазы менструального цикла женщин [38]. Авторы работы подчеркивают ключевую роль белков клеточной адгезии (в том числе, галектинов, интегрина бета-1, базигина и остеопонтина), регуляторов секреторных процессов и организации внеклеточного матрикса на начальных этапах имплантации эмбриона, таких как аппозиция, адгезия и инвазия. Построены сети белок-белковых взаимодействий бластоцисты и эндометрия [38–40], где одним из основных белков является интегрин бета-1. В составе мембраны клеток эндометрия интегрин бета-1 взаимодействует с гликопротеином BSG на поверхности трофэктодермы, в которой, в свою очередь, уровень интегрина бета-1 регулируется галектином-3, секретирующимся стромальными и эпителиальными клетками эндометрия, что в конечном итоге и обеспечивает миграцию и инвазию клеток трофобласта [41]. Ввиду участия целого каскада взаимодействующих друг с другом белков в процессе имплантации эмбриона, необходимо до его переноса в полость матки не только оценивать рецептивность эндометрия, но и заранее знать имплантационный потенциал самого эмбриона, ориентируясь не только на его морфологические параметры, но и на молекулярно-биологические характеристики. Важно отметить, что модель логистической регрессии для определения готовности эндометрия к имплантации эмбриона по уровню мнкРНК в день переноса КЭ на фоне ЦГТ была разработана в настоящем исследовании без учета имплантационного потенциала эмбриона, что сказалось на числе ложноотрицательных результатов (29%). В предыдущих исследованиях нами были разработаны модели логистической регрессии для определения имплантационного потенциала эмбриона по уровню мнкРНК в среде его культивирования на стадии морулы и бластоцисты в цикле контролируемой овариальной стимуляции [7] с целью дальнейшего переноса в полость матки или криоконсервации качественного эмбриона. Поэтому в дальнейшем для улучшения диагностической способности построенных моделей планируется одновременная оценка рецептивности эндометрия и имплантационного потенциала эмбриона по профилю мнкРНК.

Значимость разработанных нами моделей подтверждается литературными данными о потенциальной роли входящих в них мкРНК (miR-30d-5p, miR-425-5p, miR-34c-5p, miR-1180-3p) в процессах, ассоциированных с имплантацией эмбриона. Роль семейства miR-30 в формировании рецептивного эндометрия выявлена в различных исследованиях [42–44]; в частности, наблюдали повышение экспрессии miR-30d-5p в период окна имплантации [43]. Напротив, при повторных неудачах имплантации обнаружено резкое снижение уровня экспрессии miR-30d-5p и повышение уровня экспрессии гена-мишени супрессора передачи сигнала цитокинов 1 (SOCS1) в эндометрии на 7-е сутки после пика лютеинизирующего гормона [45]. На мышиных моделях, нокаутных по miR-30d-5p, продемонстрировано влияние дефицита miR-30d-5p в эндометрии и у эмбриона на имплантацию и последующее фетальное развитие [46]. В других исследованиях доказана роль miR-425-5p в регуляции клеточной пролиферации, миграции и инвазии и выявлен повышенный уровень ее экспрессии в тканях различных опухолей, в том числе карциноме почек [47], гепатоклеточной карциноме [48], раке шейки матки [49], раке желудка [50]. miR-34c-5p, являясь ингибитором эпителиально-мезенхимального перехода, клеточной инвазии и миграции путем подавления уровня экспрессии гена-мишени Notch1, вовлечена в патогенез эндометриоза при снижении уровня ее экспрессии в эктопическом эндометрии [51]. Значительное подавление экспрессии miR-34c-5p в эутопическом эндометрии отмечают в период «окна имплантации», в течение которого резко повышается уровень белка гена-мишени GAS, необходимого для имплантации эмбриона; в то время как дефицит экспрессии GAS1 обнаружен в эндометрии женщин с неоднократными неудачами имплантации в сравнении с рецептивным эндометрием [52]. miR-1180-3p рассматривают в качестве супрессора многих эпителиальных опухолей, в том числе рака мочевого пузыря [53], рака поджелудочной железы [54], колоректального рака [55], и повышенный уровень экспрессии miR-1180-3p обусловливает снижение пролиферации и подвижности раковых клеток путем воздействия на ген-мишень COL12A1 [55].

Заключение

Индивидуализация подхода в определении «окна имплантации» при проведении ЭКО на фоне ЦГТ в соответствии с уровнем мнкРНК в МЖ может играть важную роль в повышении эффективности программ ВРТ. Ограничением использования в клинической практике модели логистической регрессии, построенной в настоящем исследовании на обучающей выборке пациенток, является отсутствие информации об имплантационном потенциале переносимой в полость матки бластоцисты. Отрицательный исход программы ВРТ может быть обусловлен не отсутствием рецептивного эндометрия, а сниженным качеством самого эмбриона. Одновременное определение рецептивности эндометрия и имплантационного потенциала эмбриона по профилю мнкРНК приведет к снижению процента ложноотрицательных результатов и улучшению качества модели. Точность построенных моделей необходимо проверять на независимой тестовой выборке.

Литература/References

1. *Gerrits T., Van Rooij F., Esho T., Ndegwa W., Goossens J., Bilajbegovic A.* et al. Infertility in the Global South: Raising awareness and generating insights for policy and practice. Facts Views Vis Obgyn. 2017; 9(1): 39-44.

2. *Sun H., Gong T.T., Jiang Y.T., Zhang S., Zhao Y. H.,Wu Q.J.* Global, regional, and national prevalence and disability-adjusted life-years for infertility in 195 countries and territories, 1990-2017: results from a global burden of disease study. Aging. 2017; 11(23): 10952-91. https://dx.doi.org/10.18632/aging.102497.
3. *Mani S., Mainigi M.* Embryo culture conditions and the epigenome. Semin. Reprod. Med. 2018; 36(3-04): 211-20. https://dx.doi.org/10.1055/s-0038-1675777.
4. *Simopoulou M., Sfakianoudis K., Rapani A., Giannelou P., Anifandis G., Bolaris S.* et al. Considerations regarding embryo culture conditions: from media to epigenetics. In Vivo. 2018; 32(3): 451-60. https://dx.doi.org/10.21873/invivo.11261.
5. *Kirkegaard K., Agerholm I.E., Ingerslev H.J.* Time-lapse monitoring as a tool for clinical embryo assessment. Hum. Reprod. 2012; 27(5): 1277-85. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/des079.
6. *Gardner D.K., Balaban B.* Assessment of human embryo development using morphological criteria in an era of time-lapse, algorithms and 'OMICS': is looking good still important? Mol. Hum. Reprod. 2016; 22(10): 704-18. https://dx.doi.org/10.1093/molehr/gaw057.
7. *Timofeeva A.V., Fedorov I.S., Shamina M. A., Chagovets V.V., Makarova N.P., Kalinina E.A.* et al. Clinical relevance of secreted small noncoding RNAs in an embryo implantation potential prediction at morula and blastocyst development stages. life (Basel). 2021; 11(12): 1328. https://dx.doi.org/10.3390/life11121328.
8. *Timofeeva A.V., Drapkina Y.S., Fedorov I.S., Chagovets V.V., Makarova N.P., Shamina M.A.* et al. Small noncoding RNA signatures for determining the developmental potential of an embryo at the morula ssage. Int. J. Mol. Sci. 2020; 21(24): 9399. https://dx.doi.org/10.3390/ijms21249399.
9. *Simopoulou M., Sfakianoudis K., Tsioulou P., Rapani A., Maziotis E., Giannelou P.* et al. Should the flexibility enabled by performing a day-4 embryo transfer remain as a valid option in the IVF laboratory? A systematic review and network meta-analysis. J. Assist. Reprod. Genet. 2019; 36(6): 1049-61. https://dx.doi.org/10.1007/s10815-019-01475-0.
10. *Li Y.X., Wang J., Sun T.Z., Lv M.Q., Ge P., Li H.N.* et al. Pregnancy outcomes after day 5 versus day 6 blastocyst-stage embryo transfer: A systematic review and meta-analysis. J. Obstet. Gynaecol. Res. 2020; 46(4): 595-605. https://dx.doi.org/10.1111/jog.14188.
11. *Luddi A., Pavone V., Semplici B., Governini L., Criscuoli M., Paccagnini E.* et al. Organoids of human endometrium: a powerful in vitro model for the endometrium-embryo cross-talk at the implantation site. Cells. 2020 ;9(5): 1121. https://dx.doi.org/10.3390/cells9051121.
12. *Craciunas L., Gallos I., Chu J., Bourne T., Quenby S., Brosens J.J.* et al. Conventional and modern markers of endometrial receptivity: a systematic review and meta-analysis. Hum. Reprod. Update. 2019; 25(2): 202-23. https://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmy044.
13. *Massimiani M., Lacconi V., La Civita F., Ticconi C., Rago R.* et al. Molecular signaling regulating endometrium-blastocyst crosstalk. Int. J. Mo.l Sci. 2019; 21(1): 23. https:/dx./doi.org/10.3390/ijms21010023.
14. *Kieu V., Lantsberg D., Mizrachi Y., Suen C., Polyakov A., Teh W.T.* A survey study of endometrial receptivity tests and immunological treatments in in vitro fertilisation (IVF). Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol. 2022; 62(2): 306-11. https://dx.doi.org/10.1111/ajo.13466.
15. *Sebastian-Leon P., Garrido N., Remohi J., Pellicer A., Diaz-Gimeno P.* Asynchronous and pathological windows of implantation: two causes of recurrent implantation failure. Hum. Reprod. 2018; 33(4): 626-35. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/dey023.
16. *Valdes C.T., Schutt A., Simon C.* Implantation failure of endometrial origin: it is not pathology, but our failure to synchronize the developing embryo with a receptive endometrium. Fertil. Steril. 2017; 108(1): 15-8. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.05.033.
17. *Aghajanova L., Hamilton A.E., Giudice L.C.* Uterine receptivity to human embryonic implantation: histology, biomarkers, and transcriptomics. Semin. Cell Dev. Biol. 2008; 19(2): 204-11. https://dx.doi.org/10.1016/j.semcdb.2007.10.008.
18. *Nejatbakhsh R., Kabir-Salmani M., Dimitriadis E., Hosseini A., Taheripanah R., Sadeghi Y.* et al. Subcellular localization of L-selectin ligand in the endometrium implies a novel function for pinopodes in endometrial receptivity. Reprod. Biol. Endocrinol. 2012; 10: 46. Erratum in: Reprod. Biol. Endocrinol. 2021;19(1): 62. https://dx.doi.org/10.1186/1477-7827-10-46.
19. *Quinn K.E., Matson B.C., Wetendorf M., Caron K.M.* Pinopodes: recent advancements, current perspectives, and future directions. Mol. Cell. Endocrinol. 2020; 501: 110644. https://dx.doi.org/10.1016/j.mce.2019.110644.
20. *Xu B., Sun X., Li L., Wu L., Zhang A., Feng Y.* Pinopodes, leukemia inhibitory factor, integrin-β3, and mucin-1 expression in the peri-implantation endometrium of women with unexplained recurrent pregnancy loss. Fertil. Steril. 2012; 98(2): 389-95. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.04.032.
21. *Li F., Zhang M., Zhang Y., Liu T., Qu X.* GnRH analogues may increase endometrial Hoxa10 promoter methylation and affect endometrial receptivity. Mol. Med. Rep. 2015; 11(1): 509-14. https://dx.doi.org/10.3892/mmr.2014.2680.
22. *Qiong Z., Jie H., Yonggang W., Bin X., Jing Z., Yanping L.* Clinical validation of pinopode as a marker of endometrial receptivity: a randomized controlled trial. Fertil. Steril. 2017; 108(3): 513-7.e2. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.07.006.
23. *Jin X.Y., Zhao L.J., Luo D.H., Liu L., Dai Y.D., Hu X.X.* et. al. Pinopode score around the time of implantation is predictive of successful implantation following frozen embryo transfer in hormone replacement cycles. Hum. Reprod. 2017; 32(12): 2394-403. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/dex312.
24. *Hashimoto T., Koizumi M., Doshida M., Toya M., Sagara E., Oka N.* et. al. Efficacy of the endometrial receptivity array for repeated implantation failure in Japan: a retrospective, two-centers study. Reprod. Med. Biol. 2017; 16(3): 290-6. https://dx.doi.org/10.1002/rmb2.12041.
25. *Tan J., Kan A., Hitkari J., Taylor B., Tallon N., Warraich G.* et. al. The role of the endometrial receptivity array (ERA) in patients who have failed euploid embryo transfers. J. Assist. Reprod. Genet. 2018; 35(4): 683-92. https://dx.doi.org/10.1007/s10815-017-1112-2.
26. *Altmäe S., Koel M., Võsa U., Adler P., Suhorutšenko M., Laisk-Podar T.* et. al. Meta-signature of human endometrial receptivity: a meta-analysis and validation study of transcriptomic biomarkers. Sci. Rep. 2017; 7(1): 10077. https://dx.doi.org/10.1038/s41598-017-10098-3.
27. *van der Gaast M.H., Beier-Hellwig K., Fauser B.C., Beier H.M., Macklon N.S.* Endometrial secretion aspiration prior to embryo transfer does not reduce implantation rates. Reprod. Biomed. Online. 2003; 7(1): 105-9. https://dx.doi.org/10.1016/s1472-6483(10)61737-3.
28. *Matorras R., Quevedo S., Corral B., Prieto B., Exposito A., Mendoza R.* et. al. Proteomic pattern of implantative human endometrial fluid in in vitro fertilization cycles. Arch. Gynecol. Obstet. 2018; 297(6): 1577-86. https://dx.doi.org/10.1007/s00404-018-4753-1.
29. *Li T., Greenblatt E.M., Shin M.E., Brown T.J., Chan C.* Cargo small non-coding RNAs of extracellular vesicles isolated from uterine fluid associate with endometrial receptivity and implantation success. Fertil. Steril. 2021; 115(5): 1327-36. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.10.046.
30. *Bergenheim S.J., Saupstad M., Pistoljevic N., Andersen A.N., Forman J.L., Lassl K.* et al. Immediate versus postponed frozen embryo transfer after IVF/ICSI: a systematic review and meta-analysis. Hum. Reprod. Update. 2021; 27(4): 623-42. https://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmab002.
31. *Langmead B., Trapnell C., Pop M., Salzberg S.L.* Ultrafast and memory-efficient alignment of short DNA sequences to the human genome. Genome Biol. 2009; 10: R25. https://dx.doi.org/10.1186/gb-2009-10-3-r25.
32. *Love M.I., Huber W., Anders S.* Moderated estimation of fold change and dispersion for RNA-seq data with DESeq2. Genome Biol. 2014; 15(12): 550. https://dx.doi.org/10.1186/s13059-014-0550-8.
33. *Team R.C.* A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing. Vienna, Austria. Available at: https://www.R-project.org Accessed 10.03. 2021.
34. Team Rs. RStudio: Integrated Development for R. RStudio. Available at: http://www.rstudio.com/ Accessed 23.03.2021.

35. *Wang W., Vilella F., Alama P., Moreno I., Mignardi M., Isakova A.* et. al. Single-cell transcriptomic atlas of the human endometrium during the menstrual cycle. Nat. Med. 2020; 26(10): 1644-53. https://dx.doi.org/10.1038/s41591-020-1040-z.

36. *Казачков Е.Л., Воропаева Е.Е., Казачкова Э.А., Затворницкая А.В., Дуб А.А., Мирошниченко Л.Е.* Морфологическая характеристика эндометрия у пациенток с миомой матки и хроническим эндометритом при бесплодии. Архив патологии. 2019; 81(6): 41-8. [Kazachkov E.L., Voropaeva E.E., Kazachkova E.A., Zatvornitskaya A.V., Dub A.A., Miroshnichenko L.E. Endometrial morphological characteristics in patients with hysteromyoma and chronic endometritis in infertility. Archive of Pathology. 2019; 81(6): 41-8. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17116/patol20198106141.

37. *Green S.B.* How many subjects does it take to do a regression analysis. Multivariate Behav. Res. 1991; 26(3): 499-510. https://dx.doi.org/10.1207/s15327906mbr2603_7.

38. *Koel M., Krjutškov K., Saare M., Samuel K., Lubenets D., Katayama S.* et. al. Human endometrial cell-type-specific RNA sequencing provides new insights into the embryo-endometrium interplay. Hum. Reprod. Open. 2022; 2022(4): hoac043. https://dx.doi.org/10.1093/hropen/hoac043.

39. *Evans J., Hutchison J., Salamonsen L.A., Greening D.W.* Proteomic insights into endometrial receptivity and embryo-endometrial epithelium interaction for implantation reveal critical determinants of fertility. Proteomics. 2020; 20(1): e1900250. https://dx.doi.org/10.1002/pmic.201900250.

40. *Ruane P.T., Garner T., Parsons L., Babbington P.A., Wangsaputra I., Kimber S.J.* et. al. Trophectoderm differentiation to invasive syncytiotrophoblast is promoted by endometrial epithelial cells during human embryo implantation. Hum. Reprod. 2022; 37(4): 777-92. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/deac008.

41. *Bojić-Trbojević Ž., Jovanović Krivokuća M., Vilotić A., Kolundžić N., Stefanoska I., Zetterberg F.* et. al. Human trophoblast requires galectin-3 for cell migration and invasion. Sci. Rep. 2019; 9(1): 2136. https://dx.doi.org/10.1038/s41598-018-38374-w.

42. *Vilella F., Moreno-Moya J.M., Balaguer N., Grasso A., Herrero M., Martínez S.* et. al. Hsa-miR-30d, secreted by the human endometrium, is taken up by the pre-implantation embryo and might modify its transcriptome. Development. 2015; 142(18): 3210-21. https://dx.doi.org/10.1242/dev.124289.

43. *Sha A.G., Liu J.L., Jiang X.M., Ren J.Z., Ma C.H., Lei W.* et. al. Genome-wide identification of micro-ribonucleic acids associated with human endometrial receptivity in natural and stimulated cycles by deep sequencing. Fertil. Steril. 2011; 96(1): 150-5.e5. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.04.072.

44. *Kuokkanen S., Chen B., Ojalvo L., Benard L., Santoro N., Pollard J.W.* Genomic profiling of microRNAs and messenger RNAs reveals hormonal regulation in microRNA expression in human endometrium. Biol. Reprod. 2010; 82(4): 791-801. https://dx.doi.org/10.1095/biolreprod.109.081059.

45. *Zhao Y., He D., Zeng H., Luo J., Yang S., Chen J.* et. al. Expression and significance of miR-30d-5p and SOCS1 in patients with recurrent implantation failure during implantation window. Reprod. Biol. Endocrinol. 2021; 19(1): 138. https://dx.doi.org/10.1186/s12958-021-00820-2.

46. *Balaguer N., Moreno I., Herrero M., González-Monfort M., Vilella F., Simón C.* MicroRNA-30d deficiency during preconception affects endometrial receptivity by decreasing implantation rates and impairing fetal growth. Am. J. Obstet. Gynecol. 2019; 221(1): 46.e1-46.e16. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2019.02.047.

47. *Quan J., Li Y., Pan X., Lai Y., He T., Lin C.* et. al. Oncogenic miR-425-5p is associated with cellular migration, proliferation and apoptosis in renal cell carcinoma. Oncol. Lett. 2018; 16(2): 2175-84. https://dx.doi.org/10.3892/ol.2018.8948.

48. *Fang F., Song T., Zhang T., Cui Y., Zhang G., Xiong Q.* MiR-425-5p promotes invasion and metastasis of hepatocellular carcinoma cells through SCAI-mediated dysregulation of multiple signaling pathways. Oncotarget. 2017; 8(19): 31745-57. https://dx.doi.org/10.18632/oncotarget.15958.

49. *Sun L., Jiang R., Li J., Wang B., Ma C., Lv Y.* et. al. MicoRNA-425-5p is a potential prognostic biomarker for cervical cancer. Ann. Clin. Biochem. 2017; 54(1): 127-33. https://dx.doi.org/10.1177/0004563216649377.

50. *Zhang Z., Li Y., Fan L., Zhao Q., Tan B., Li Z.* et. al. microRNA-425-5p is upregulated in human gastric cancer and contributes to invasion and metastasis in vitro and in vivo. Exp. Ther. Med. 2015; 9(5): 1617-22. https://dx.doi.org/10.3892/etm.2015.2318.

51. *Luo Y., Wang D., Chen S., Yang, Q.* The role of miR-34c-5p/Notch in epithelial-mesenchymal transition (EMT) in endometriosis. Cell. Signal. 2020; 72: 109666. https://dx.doi.org/10.1016/j.cellsig.2020.109666.

52. *Tan Q., Shi S., Liang J., Zhang X., Cao D., Wang Z.* MicroRNAs in small extracellular vesicles indicate successful embryo implantation during early pregnancy. Cells. 2020; 9(3): 645. https://dx.doi.org/10.3390/cells9030645.

53. *Ge Q., Wang C., Chen Z., Li F., Hu J., Ye Z.* The suppressive effects of miR-1180-5p on the proliferation and tumorigenicity of bladder cancer cells. Histol. Histopathol. 2017; 32(1): 77-86. https://dx.doi.org/10.14670/HH-11-772.

54. *Gu L., Zhang J., Shi M., Peng C.* The effects of miRNA-1180 on suppression of pancreatic cancer. Am. J. Transl. Res. 2017; 9(6): 2798-806.

55. *Li C., Jin W., Zhang D., Tian S.* Clinical significance of microRNA-1180-3p for colorectal cancer and effect of its alteration on cell function. Bioengineered. 2021; 12(2): 10491-500. https://dx.doi.org/10.1080/21655979.2021.1997694.

Поступила 03.05.2023
Принята в печать 28.06.2023
Received 03.05.2023
Accepted 28.06.2023

Сведения об авторах:

Тимофеева Анжелика Владимировна, к.б.н., заведующая лабораторией прикладной транскриптомики отдела системной биологии в репродукции, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова Минздрава России, v_timofeeva@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0003-2324-9653, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Федоров Иван Сергеевич, м.н.с. лаборатории прикладной транскриптомики отдела системной биологии в репродукции, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова Минздрава России, is_fedorov@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-2104-5887, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Гохберг Яэль Александровна, аспирант отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия им. профессора Б.В. Леонова, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова Минздрава России, dr.yaelgokhberg@gmail.com, https://orcid.org/0000-0003-3637-6096, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Калинина Елена Анатольевна, д.м.н, профессор, заведующая отделением вспомогательных технологий в лечении бесплодия им. профессора Б.В. Леонова, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова Минздрава России, e_kalinina@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-8922-2878, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, 4.

Authors' information:

Angelika V. Timofeeva, Ph.D. (Bio), Head of the Laboratory of Applied Transcriptomics, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, v_timofeeva@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0003-2324-9653, 117997, Russia, Moscow, Academician Oparin str., 4.

Ivan S. Fedorov, Junior Researcher at the Laboratory of Applied Transcriptomics, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, is_fedorov@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-2104-5887, 117997, Russia, Moscow, Academician Oparin str., 4.

Yael A. Gokhberg, postgraduate student, Professor B.V. Leonov Department of IVF, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, dr.yaelgokhberg@gmail.com, https://orcid.org/0000-0003-3637-6096, 117997, Russia, Moscow, Academician Oparin str., 4.

Elena A. Kalinina, Dr. Med. Sci., Professor, Head of Professor B.V. Leonov Department of IVF, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, e_kalinina@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-8922-2878, 117997, Russia, Moscow, Academician Oparin str., 4.

©Коллектив авторов, 2023

Н.В. БАШМАКОВА[1], В.Н. ЛОКШИН[2], С.Ш. ИСЕНОВА[3],
А.Ю. ХРАМЦОВА[1], И.В. ДАНЬКОВА[1], И.В. РЯБУХИН[1]

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОГРАММ И ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ИСХОДОВ ПОСЛЕ ПЕРЕНОСА РАЗМОРОЖЕННЫХ ЭМБРИОНОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПРЕПАРАТОВ ПОСТТРАНСФЕРНОЙ ПОДДЕРЖКИ

[1]ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава России, Екатеринбург, Россия
[2]ТОО «Международный клинический центр репродуктологии PERSONA», Алматы, Республика Казахстан
[3]НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан

Выбор оптимального протокола для подготовки эндометрия к переносу размороженных эмбрионов является важнейшим вопросом персонифицированного подбора терапии для повышения эффективности программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

Цель: *Оценка эффективности программ переноса размороженных эмбрионов и исходов беременностей в зависимости от типа гестагена, используемого для секреторной трансформации эндометрия и посттрансферной поддержки.*

Материалы и методы: *В исследование были включены 334 женщины с бесплодием, которым проведен перенос размороженных собственных эмбрионов в цикле заместительной гормональной терапии в отделении ВРТ ФГБУ НИИ ОММ МЗ РФ. В 1-ю группу вошли 224 пациентки, которые принимали для полноценной секреторной трансформации эндометрия дидрогестерон (30 мг в сутки внутрь), во 2-ю группу – 110 пациенток, которым был назначен микронизированный вагинальный прогестерон (600 мг в сутки).*

Результаты: *Частота наступления клинической беременности в 1-й группе составила 86/224 (38,39%), во 2-й группе – 38/110 (34,54%), однако статистической разницы в зависимости от вида применяемого гестагена для поддержки лютеиновой фазы не было выявлено (p=0,468). В группе женщин, применявших дидрогестерон, частота срочных родов составила 42/86 (48,83%), а в группе сравнения – 14/38 (36,84%) (p=0,216). Выявлена тенденция к снижению частоты преждевременных родов в 1-й группе – 6/86 (6,97%), в то время как во 2-й – 6/38 (15,79%) (p=0,126). Статистически значимых различий по частоте прерывания беременности до 22 недель в обеих группах не было выявлено (p=0,743): частота невынашивания в 1-й группе составила 38/86 (44,18%), во 2-й группе – 18/38 (47,36%).*

Заключение: *Полученные данные показали сопоставимую эффективность гестагенов по частоте наступления клинической беременности и перинатальных исходов в цикле подготовки к переносу размороженных эмбрионов. Проведенное исследование демонстрирует возможность применения как микронизированного вагинального прогестерона, так и дидрогестерона в циклах заместительной гормональной терапии для подготовки эндометрия к переносу размороженных эмбрионов.*

Ключевые слова: *вспомогательные репродуктивные технологии, перенос размороженных эмбрионов, дидрогестерон, микронизированный прогестерон, беременность после ВРТ.*

Вклад авторов: Башмакова Н.В., Локшин В.Н., Исенова С.Ш. – концепция и дизайн исследования, редактирование; Храмцова А.Ю., Данькова И.В., Рябухин И.В. – сбор и обработка материала; Храмцова А.Ю. –статистическая обработка данных; Башмакова Н.В., Храмцова А.Ю. – написание текста.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Одобрение Этического комитета: Исследование было одобрено локальным Этическим комитетом ФГБУ НИИ ОММ МЗ РФ.
Согласие пациентов на публикацию: Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.
Обмен исследовательскими данными: Данные, подтверждающие выводы этого исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку, после одобрения ведущим исследователем.

Для цитирования: Башмакова Н.В., Локшин В.Н., Исенова С.Ш., Храмцова А.Ю., Данькова И.В., Рябухин И.В. Сравнительный анализ эффективности программ и перинатальных исходов после переноса размороженных эмбрионов в зависимости от препаратов посттрансферной поддержки. Акушерство и гинекология. 2023; 7: 103-108
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.161

©A group of authors, 2023

N.V. BASHMAKOVA[1], V.N. LOKSHIN[2], S.SH. ISENOVA[3],
A.YU. KHRAMTSOVA[1], I.V. DANKOVA[1], I.V. RYABUKHIN[2]

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE EFFECTIVENESS OF PROGRAMS AND PERINATAL OUTCOMES AFTER FROZEN-THAWED EMBRYO TRANSFER DEPENDING ON POST-TRANSFER SUPPORT MEDICATIONS

[1]Urals Scientific Research Institute for Maternal and Child Care, Ministry of Health of Russia, Yekaterinburg, Russia
[2]PERSONA International Clinical Center for Reproductive Medicine, Almaty, Republic of Kazakhstan
[3]Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Republic of Kazakhstan

Choosing the optimal protocol for preparing the endometrium for frozen-thawed embryo transfer is the most important issue of personalized selection of therapy for improving the effectiveness of assisted reproductive technology (ART) programs.

Objective: *To evaluate the effectiveness of frozen-thawed embryo transfer programs and pregnancy outcomes depending on the type of progestogen used for secretory endometrial transformation and post-transfer support.*

Materials and methods: *The study included 334 infertile women who had frozen-thawed own embryo transfer with hormone replacement therapy cycle in the Assisted Reproduction Department, Urals Scientific Research Institute for Maternal and Child Care. The first group consisted of 224 patients who took dydrogesterone (30 mg/day orally) for full secretory transformation of the endometrium, the second group included 110 patients who were prescribed micronized vaginal progesterone (600 mg/day).*

Results: *The clinical pregnancy rate in group 1 was 86/224 (38.39%), and it was 38/110 (34.54%) in group 2; however, there was no statistical difference depending on the type of progestogen which was used to support the luteal phase (p=0.468). The term delivery rate in the group of women taking dydrogesterone was 42/86 (48.83%), and it was 14/38 (36.84%) in the comparison group (p=0.216). There was a tendency to a decrease in the preterm birth rate in group 1, namely, 6/86 (6.97%), while it was 6/38 (15.79%) in group 2 (p=0.126). There was no statistically significant difference in the rate of termination of pregnancy before 22 weeks in both groups (p=0.743): the rate of miscarriage in group 1 was 38/86 (44.18%), and it was 18/38 (47.36%) in group 2.*

Conclusion: *The data obtained in the study showed comparable effectiveness of progestogens in the clinical pregnancy rate and perinatal outcomes in the cycle of preparation for frozen-thawed embryo transfer. It is possible to use both micronized vaginal progesterone and dydrogesterone in cycles of hormone replacement therapy for preparing the endometrium for frozen-thawed embryo transfer.*

Keywords: *assisted reproductive technologies, frozen-thawed embryo transfer, dydrogesterone, micronized progesterone, pregnancy after ART.*

Authors' contributions: Bashmakova N.V., Lokshin V.N., Isenova S.Sh. – developing the concept and design of the study, editing; Khramtsova A.Yu., Dankova I.V., Ryabukhin I.V. – collecting and processing the material; Khramtsova A.Yu. – statistical data processing; Bashmakova N.V., Khramtsova A.Yu. – writing the text.
Conflicts of interest: The authors declare that there are no conflicts of interest.
Funding: The study was conducted without sponsorship.
Ethical Approval: The study was approved by the Ethical Review Board of the Urals Scientific Research Institute for Maternal and Child Care, Ministry of Health of Russia.
Patient Consent for Publication: All patients provided informed consent for the publication of their data.
Authors' Data Sharing Statement: The data supporting the findings of this study are available on request from the corresponding author after approval from the principal investigator.

For citation: Bashmakova N.V., Lokshin V.N., Isenova S.Sh., Khramtsova A.Yu., Dankova I.V., Ryabukhin I.V. Comparative analysis of the effectiveness of programs and perinatal outcomes after frozen-thawed embryo transfer depending on post-transfer support medications. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (7): 103-108 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.161

Широкое использование усовершенствованной технологии криопереноса стало прорывом во вспомогательных репродуктивных технологиях (ВРТ) за последнее десятилетие. В цикле криопереноса сохранена рецептивность эндометрия, исключен синдром гиперстимуляции яичников, возможен плановый перенос одного эмбриона после преимплантационного генетического тестирования в период «окна имплантации», что способствует сохранению фертильности и увеличению числа живорождений [1, 2]. Перинатальные исходы переноса криоконсервированных эмбрионов имеют преимущества в виде снижения частоты малого веса плода для гестационного возраста, преждевременных родов, предлежания плаценты, отслойки плаценты и перинатальной смертности по сравнению с переносом свежих эмбрионов [3–5]. Однако криоперенос сопровождается повышенным риском макросомии и гипертензивных нарушений беременности [6, 7]. Являются ли эти различия следствием использования препаратов заместительной гормональной терапии в протоколах подготовки эндометрия к переносу размороженных эмбрионов или отсутствия желтого тела, остается неизвестным [8, 9]. Отдельным большим

вопросом является выбор гестагена для адекватной секреторной трансформации и последующей посттрансферной поддержки [10, 11].

В настоящее время изучается роль гестагенов в снижении поздних осложнений беременности, таких как преэклампсия. Ранее опубликованные данные ретроспективного исследования показывают снижение частоты преэклампсии после приема дидрогестерона для поддержки лютеиновой фазы в программах ВРТ [12, 13].

В литературных источниках имеются сведения об исследованиях, в которых сравнивали эффективность применения дидрогестерона и микронизированного вагинального прогестерона в циклах экстракорпорального оплодотворения [6, 14–16]. Однако доказательной базы в пользу преимуществ применения тех или иных гестагенов для поддержки лютеиновой фазы после переноса размороженных эмбрионов в настоящее время нет.

Необходимы дальнейшие проспективные рандомизированные исследования, чтобы определить оптимальные программы подготовки эндометрия с последующей посттрансферной поддержкой для улучшения исходов ВРТ.

Цель исследования: оценка эффективности программ переноса размороженных эмбрионов и исходов беременностей в зависимости от типа гестагена, используемого для секреторной трансформации эндометрия и посттрансферной поддержки.

Материалы и методы

Была проведена ретроспективная оценка исходов программ переноса размороженных собственных эмбрионов в цикле заместительной гормональной терапии в период с февраля 2021 г. по май 2022 г. на базе отделения ВРТ ФГБУ НИИ ОММ МЗ РФ. В исследование были включены 334 женщины с диагнозом женского бесплодия, которым с целью подготовки эндометрия к переносу размороженных эмбрионов были назначены гормональные препараты: для достижения пролиферативных изменений эндометрия – эстрогены (эстрадиола валерат в дозировке 6 мг/сут со 2–4-го дня менструального цикла), а для формирования секреторной трансформации и децидуализации эндометрия – гестагены (при достижении толщины эндометрия не менее 7 мм и до 12 недель беременности). Все пациентки разделены на 2 группы: в 1-ю группу вошли 224 пациентки, которые принимали для адекватной секреторной трансформации дидрогестерон (30 мг/сут внутрь), во 2-ю группу – 110 пациенток, которым поддерживающую терапию проводили микронизированным вагинальным прогестероном (600 мг/сут). Подготовка эндометрия не включала методы хирургической, инструментальной (кавитационное орошение) либо биологической (внутриматочное введение плазмы, обогащенной тромбоцитами) подготовки полости матки и эндометрия.

Основными показателями исхода были: наличие клинической беременности, живорождение, акушерские осложнения (частота невынашивания беременности, преждевременных родов).

Статистический анализ

Статистическую обработку результатов исследований проводили с использованием пакетов прикладных программ Microsoft Excel (2010), Stat Soft Statistica 6.0 (Stat Soft, США), SPSS Statistics версия 22.0 (IBM Microsoft, США). Оценку соответствия выборки нормальному распределению проводили с использованием критерия Колмогорова–Смирнова. В случае подчинения признака закону нормального распределения данные представляли в виде средней величины (M) и стандартного отклонения (SD). Качественные признаки представляли в виде абсолютного значения и относительной величины в процентах, оценку статистической значимости осуществляли с использованием критерия хи-квадрат (χ^2), если абсолютные частоты были меньше 10, то применяли поправку Йейтса. Нулевая гипотеза отклонялась при $p<0,05$. Для оценки итоговых результатов каждого из изучаемых клинических исходов был рассчитан размер эффекта с помощью показателя отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ).

Результаты и обсуждение

В 1-й группе средний возраст пациенток составил 34,3 (0,63) года, во 2-й группе – 33,8 (0,75) года, демографические показатели были сопоставимы в исследуемых группах ($p=0,063$).

При оценке характера сопутствующей соматической патологии выявлено, что в обеих группах ведущее место занимают болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ: 54/224 – в 1-й группе, что составляет 24,10%, и 14/110 (12,72%) – во 2-й группе, при этом имеется статистически значимое различие ($p=0,016$). Болезни желудочно-кишечного тракта в 1-й группе встречались у 16/224 пациенток (7,14%), во 2-й группе – у 10/110 (9,09%) ($p>0,05$). Кроме того, в группе пациенток, применявших микронизированный вагинальный прогестерон, 4-е место в структуре соматической патологии занимало ожирение – 8/110 (7,27%) (табл. 1).

В структуре гинекологических заболеваний у пациенток обеих групп наиболее часто встречались следующие патологии: послеоперационный рубец на матке, требующий предоставления медицинской помощи матери – в 1-й группе 42/224 (18,75%) против 18/110 (16,36%) во 2-й группе, $p=0,594$; синдром поликистозных яичников – в 1-й группе 26/224 (11,60%) против 10/110 (9,09%) во 2-й группе, $p=0,486$; лейомиома матки – в 1-й группе 20/224 (8,92%) против 4/110 (3,63%) во 2-й группе, $p=0,079$. В структуре гинекологической патологии в обеих группах статистически значимых различий не было выявлено ($p>0,05$).

В ходе работы проанализирована структура бесплодия в каждой группе пациенток (табл. 2).

Наиболее частым фактором бесплодия у пациенток 1-й группы с применением дидрогестерона для поддержки лютеиновой фазы являлось женское бесплодие трубного происхождения (N97.1) – 88/224 (39,28%). Следующими по частоте являлись женское бесплодие, связанное с отсутствием овуля-

ции (N97.0) – 52/224 (23,21%) и с мужским фактором (N97.4) – 42/224 (18,75%). В группе пациенток, применявших микронизированный вагинальный прогестерон, наиболее частыми факторами являлись: женское бесплодие, связанное с мужским фактором (N97.4) – 28/110 (34,54%) и с отсутствием овуляции (N97.0) – 32/110 (29,09%). У пациенток 1-й группы статистически значимо чаще встречалось женское бесплодие, связанное с трубным фактором, чем у пациенток 2-й группы (p=0,005), и сочетанные формы бесплодия (p=0,014). Принимая во внимание статистическую значимость по различиям в структуре бесплодия, был проанализирован эмбриологический этап программ переноса размороженных эмбрионов в данных группах. Статистически значимых различий по количеству переносимых эмбрионов у пациенток 1-й и 2-й групп не было выявлено. Перенос одного эмбриона в группе с применением дидрогестерона осуществляли в 130/224 (58,03%) случаях, а в группе микронизированного вагинального прогестерона – в 54/110 (49,09%) случаях (p=0,123); в остальных случаях проводили перенос двух размороженных эмбрионов в полость матки (табл. 3).

Все переносимые эмбрионы соответствовали стадии бластоцисты, криоконсервация их происходила на 5–6-е сутки развития эмбрионов. Преимплантационная диагностика эмбрионов не проводилась. После разморозки эмбрионы были оценены по классификации Гарднера. Нами была проанализирована структура переносов эмбрионов по качеству бластоцист (табл. 4). Частота переносимых эмбрионов отличного и хорошего качества (AA, AB, BA, BB) в группе с применением препаратов дидрогестерона составила 244/318 (76,73%), во 2-й группе –

Таблица 1. Структура соматической патологии у пациенток исследуемых групп

Соматические заболевания	1-я группа (n=224)	2-я группа (n=110)	Значимость (p)	χ^2
Ожирение (E66)	12 (5,35%)	8 (7,27%)	0,655	0,201
Сахарный диабет (E10–E14)	4 (1,78%)	4 (3,63%)	0,51	0,434
Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ (E00–E90)	54 (24,10%)	14 (12,72%)	**0,016**	5,892
Болезни желудочно-кишечного тракта (K29)	16 (7,14%)	10 (9,09%)	0,533	0,39
Маркеры генетической тромбофилии	14 (6,25%)	4 (3,63%)	0,321	0,988
Нарушения рефракции и аккомодации (H52)	2 (0,89%)	2 (1,81%)	0,846	0,038
Патология мочевыводящих путей (N2–N30)	8 (3,57%)	4 (3,63%)	0,778	0,080
Болезни молочной железы (N60–N64)	40 (17,85%)	11 (10,00%)	0,061	3,52

Таблица 2. Структура факторов бесплодия в сравниваемых группах

Фактор бесплодия (МКБ-10)	1-я группа (n=224)	2-я группа (n=110)	Значимость (p)	χ^2
N97.0	52 (23,21%)	32 (29,09%)	0,245	1,353
N97.1	88 (39,28%)	26 (23,63%)	**0,005**	8,036
N97.4	42 (18,75%)	28 (34,54%)	0,157	2,002
N97.8	8 (3,57%)	4 (3,63%)	0,778	0,001
N97.9	4 (1,78%)	0(0%)	0,159	1,998
Сочетанные	12 (5,35%)	0 (0%)	**0,014**	4,664
Комбинированные	18 (8,03%)	10 (9,09%)	0,774	0,107

Таблица 3. Структура количества переносимых эмбрионов в сравниваемых группах

Количество эмбрионов на перенос	1-я группа (n=224)	2-я группа (n=110)	Значимость (p)	χ^2
Перенос одного размороженного эмбриона	130 (58,03%)	54 (49,09%)	0,123	2,386
Перенос двух размороженных эмбрионов	94 (41,96%)	56 (50,91%)		

Таблица 4. Структура переносимых эмбрионов в зависимости от морфологической оценки бластоцист

Морфологическая оценка переносимых эмбрионов	1-я группа (318 эмбрионов)	2-я группа (166 эмбрионов)	Значимость (p)	χ^2
AA	78 (24,52%)	46 (27,71%)	0,447	0,58
AB, BA	84 (26,41%)	44 (26,50%)	0,983	0,00
BB	82 (25,78%)	40 (24,09%)	0,685	0,165
AC, BC, CA, CB	74 (23,27%)	36 (21,68%)	0,694	0,156

Таблица 5. Частота наступления беременности в программах переноса размороженных эмбрионов

Частота наступления беременности	1-я группа (*n*=224)	2-я группа (*n*=110)	Значимость (*p*)	χ^2
	86 (38,39%)	38 (34,54%)	0,468	0,494

130/166 (78,31%) (p>0,05). Остальные эмбрионы были удовлетворительного качества: в 1-й группе – 74/318 (23,27%) случая, во 2-й – 36/166 (21,68%) (p=0,694). Статистически значимых различий по качеству переносимых эмбрионов не выявлено во всех случаях.

Были оценены исходы программ ВРТ по наступлению клинических беременностей в исследуемых группах (табл. 5).

Данные, полученные в ходе анализа, показали сопоставимую эффективность гестагенов по частоте наступления клинической беременности в зависимости от вида применяемого гестагена (дидрогестерон или микронизированный вагинальный прогестерон) (табл. 3). В 1-й группе частота наступления беременности составила 86/224 (38,39%), во 2-й группе – 38/110 (34,54%) (p=0,468). При этом многоплодная беременность была зафиксирована в 1-й группе в 12/86 (13,95 %) случаях, а во 2-й – в 10/38 (26,31%) случаях (p=0,097).

Данные группы проанализированы по течению и осложнениям беременности (рисунок): прерывание беременности до 22 недель, преждевременные роды, срочные роды. В группе с дидрогестероном частота срочных родов была выше и составила 42/86 (48,83%), а в группе с микронизированным вагинальным прогестероном – 14/38 (36,84%) (p=0,216; ОШ=0,611; 95% ДИ 0,28–1,34). Частота преждевременных родов в группе с дидрогестероном – 6/86 (6,97%), в группе с вагинальным прогестероном – 6/38 (15,79%), однако статистической разницы не было выявлено (p=0,126; ОШ=0,4; 95% ДИ 0,12–1,33). Частота прерывания беременности до 22 недель в 1-й группе составила 38/86 (44,18%), во 2-й – 18/38 (47,36%), также статистически значимых различий не было выявлено (p=0,743; ОШ=0,844; 95% ДИ 0,393–1,813). При анализе исходов беременностей было выявлено, что частота потерь беременностей на ранних сроках достигает 47%. Полученные данные о структуре исходов беременностей после программ переноса размороженных эмбрионов соответствуют литературным данным о том, что дидрогестерон приводит к значительному снижению продукции провоспалительных цитокинов Th1 – интерферона-γ и фактора некроза опухоли-α, за счет чего происходит снижение рисков невынашивания беременности и частоты преждевременных родов [16, 17].

Заключение

Наше исследование было направлено на оценку эффективности программ ВРТ и перинатальных исходов после переноса размороженных эмбрионов в зависимости от гестагена для формирования секреторной трансформации, децидуализации эндометрия и посттрансферной поддержки.

Данные, полученные в ходе анализа, показали сопоставимую эффективность гестагенов по частоте наступления клинической беременности и перинатальных исходов в цикле подготовки к переносу размороженных эмбрионов; при этом статистически значимых различий не было получено. В группе с дидрогестероном чаще встречались срочные роды, однако статистической значимости различия в отношении частоты живорождения и акушерских осложнений не достигли.

Проведенное исследование демонстрирует возможность применения как микронизированного вагинального прогестерона, так и дидрогестерона в циклах заместительной гормональной терапии для подготовки эндометрия к переносу размороженных эмбрионов.

Необходимы дальнейшие многоцентровые исследования на большой выборке для формирования выводов по возможности персонализации применения гестагенов в программах ВРТ с переносом размороженного эмбриона, а также по оценке осложнений беременности и перинатальных исходов.

Литература/References

1. *Перминова С.Г., Савостина Г.В., Екимов А.Н., Белова И.С.* Роль преимплантационного генетического тестирования эмбрионов на анеуплоидии в исходах программ вспомогательных репродуктивных технологий у различных групп пациентов. Акушерство и гинекология. 2023; 3: 73-82. [Perminova S.G., Savostina G.V., Ekimov A.N., Belova I.S. Role of preimplantation genetic testing of embryos for aneuploidy in assisted reproductive technology outcomes in different groups of patients. Obstetrics and Gynecology. 2023; (3): 73-82. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.288.
2. *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? Проблемы репродукции. 2022; 28(5): 46 54. [Polumiskova A.O.,

Tevkin S.I., Shishimorova M.S., Jussubaliyeva T.M. Transfers of slow-growing embryos: «fresh» day 5 morulas/early blastocysts or frozen-thawed day 6 blastocysts? Russian Journal of Human Reproduction. 2022; 28(5): 46 54. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17116/repro202228054 6.

3. *Ernstad E.G., Wennerholm U.-B., Khatibi A., Petzold M., Bergh C.* Neonatal and maternal outcome after frozen embryo transfer: Increased risks in programmed cycles. Am. J. Obstet. Gynecol. 2019; 221(2): 126.e1-126.e18. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2019.03.010.
4. *Shu T., Yin X., Cheng W., Massey I.Y.* Pregnancy-related complications and perinatal outcomes resulting from transfer of cryopreserved versus fresh embryos in vitro fertilization: a meta-analysis. Fertil. Steril. 2018; 109(2): 330-342.e9. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.10.019.
5. *Мелкозёрова О.А., Башмакова Н.В., Данькова И.В., Окулова Е.О.* Репродуктивные и перинатальные исходы применения криотехнологий в программах экстракорпорального оплодотворения (обзор литературы). Проблемы репродукции. 2019; 25(3): 82 90. [Melkozerova O.A., Bashmakova N.V., Dankova I.V., Okulova E.O. Reproductive and perinatal outcomes of a frozen embryo transfer in the programs of assisted reproductive technologies (literature review). Russian Journal of Human Reproduction. 2019; 25(3): 82 90. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17116/repro20192503182.
6. *Singh B., Reschke L., Segars J., Baker V.L.* Frozen-thawed embryo transfer: the potential importance of the corpus luteum in preventing obstetrical complications. Fertil. Steril. 2020; 113(2): 252-7. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.12.007.
7. *Orvieto R., Kirshenbaum M., Gleicher N.* Is embryo cryopreservation causing macrosomia-and what else? Front. Endocrinol. (Lausanne). 2020; 11: 19. https://dx.doi.org/10.3389/fendo.2020.00019.
8. *Labarta E., Rodríguez C.* Progesterone use in assisted reproductive technology. Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2020; 69: 74-84. https://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2020.05.005.
9. *Rosalik K., Carson S., Pilgrim J., Luizzi J., Levy G., Heitmann R., Pier B.* Effects of different frozen embryo transfer regimens on abnormalities of fetal weight: a systematic review and meta-analysis. Hum. Reprod. Update. 2021; 28(1): 1-14. https://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmab037.
10. Российское общество акушеров-гинекологов (РОАГ), Российская ассоциация репродукции человека (РАРЧ). Клинические рекомендации. Женское бесплодие. 2021. [Russian Society of Obstetricians-Gynecologists, Russian Association of Human Reproduction. Clinical Guidelines. Women's Infertility. 2021. (in Russian)].
11. Вспомогательные репродуктивные технологии и искусственная инсеминация. Клинические рекомендации (протокол лечения). 2019. [Assisted reproductive technologies and artificial insemination. Clinical Guidelines (treatment protocol). 2019. (in Russian)].
12. *Ali A.B., Ahmad M.F., Kwang N.B., Shan L.P., Shafie N.M., Omar M.H.* Dydrogesterone support following assisted reproductive technique (ART) reduces the risk of pre-eclampsia. Horm. Mol. Biol. Clin. Investig. 2016; 27(3): 93-6. https://dx.doi.org/10.1515/hmbci-2015-0063.
13. *Tskhay V., Schindler A., Shestakova M., Klimova O., Narkevich.* The role of progestogen supplementation (dydrogesterone) in the prevention of preeclampsia. Gynecol. Endocrinol. 2020; 36(8): 698-701. https://dx.doi.org/10.1080/09513590.2019.1706085.
14. *Raghupathy R., Szekeres-Bartho J.* Progesterone: a unique hormone with immunomodulatory roles in pregnancy. Int. J. Mol. Sci. 2022; 23(3): 1333. https://dx.doi.org/10.3390/ijms23031333.
15. *Greenbaum S., Athavale A., Klement A.H., Benov Y.* Luteal phase support in fresh and frozen embryo transfers. Front. Reprod. Health. 2022; 4: 919948. https://dx.doi.org/10.3389/frph.2022.919948.
16. *Griesinger G., Blockeel C., Kahler E., Pexman-Fieth C., Olofsson J.I., Driessen S.* et al. Dydrogesterone as an oral alternative to vaginal progesterone for IVF luteal phase support: A systematic review and individual participant data meta-analysis. PLoS One. 2020; 15(11): e0241044. https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0241044.
17. *AbdulHussain G., Azizjeh F., Makhseed M., Raghupathy R.* Effects of progesterone, dydrogesterone and estrogen on the production of Th1/Th2/Th17 cytokines by lymphocytes from women with recurrent spontaneous miscarriage. J. Reprod. Immunol. 2020; 140: 103132. https://dx.doi.org/10.1016/j.jri.2020.103132. .

Поступила 23.06.2023
Принята в печать 10.07.2023
Received 23.06.2023
Accepted 10.07.2023

Сведения об авторах:
Башмакова Надежда Васильевна, профессор, д.м.н., заслуженный врач Российской Федерации, главный акушер-гинеколог Уральского Федерального округа, заведующая отделением вспомогательных репродуктивных технологий, главный н.с., Уральский НИИ ОММ Минздрава России, +7(343)371-87-68, BashmakovaNV@niiomm.ru, SPIN РИНЦ: 9604-0089, Scopus AuthorID: 270915, 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 1.
Локшин Вячеслав Натанович, д.м.н., профессор, академик НАН РК, президент Казахстанской ассоциации репродуктивной медицины, ректор Международной академии репродуктологии, президент Ассоциации международных фармацевтических производителей, ТОО «Международный клинический центр репродуктологии «PERSONA», +77273827777, Алматы, Республика Казахстан, ул. Утепова, д. 32а.
Исенова Сайле Шайкеновна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии, НАО «Казахский Национальный Университет им. С.Д. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан, 87051727500, isienova10@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-1869-746X
Храмцова Александра Юрьевна, к.м.н., врач акушер-гинеколог, н.с. отделения вспомогательных репродуктивных технологий, Уральский НИИ ОММ Минздрава России, +7(912)68-26-726, SPIN РИНЦ: 2467-5326, Scopus AuthorID: 57214320389, https://orcid.org/0000-0002-4304-3516, 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 1.
Данькова Ирина Владимировна, к.м.н., н.с. отделения сохранения репродуктивной функции женщин, Уральский НИИ ОММ Минздрава России, +7(343) 371-08-78, https://orcid.org/0000-0002-7893-4722, 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 1.
Рябухин Игорь Владимирович, старший эмбриолог отделения вспомогательных репродуктивных технологий, Уральский НИИ ОММ Минздрава России, +7(343)232-55-12, 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 1.

Authors' information:
Nadezda V. Bashmakova, Dr. Med. Sci., Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Head of department of ART, Chief obstetrician-gynecologist of the Ural Federal District, Chief Researcher of Urals Scientific Research Institute for Maternal and Child Care, Ministry of Health of Russia, +7(343)371-87-68, BashmakovaNV@niiomm.ru, SPIN РИНЦ: 9604-0089, Scopus AuthorID: 270915, 620028, Russia, Yekaterinburg, Repin str., 1.
Vyacheslav N. Lokshin, Dr. Med. Sci., Professor, Academician of the National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan, President of the Kazakhstan Association of Reproductive Medicine, Rector of the International Academy of Reproductology, President of the Association of International Pharmaceutical Manufacturers, PERSONA International Clinical Center of Reproductology LLP, +77273827777, 32a Utepova str., Almaty, Republic of Kazakhstan.
Sayle Sh. Isenova, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, NAO "Kazakh National University named after S.D. Asfendiyarov", Almaty, Republic of Kazakhstan, 87051727500, isienova10@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-1869-746X
Alexandra Yu. Khramtsova, PhD, obstetrician-gynecologist, researcher, Department of ART, Urals Scientific Research Institute for Maternal and Child Care, Ministry of Health of Russia, +7(912)68-26-726, aleksaxr@mail.ru, SPIN РИНЦ: 2467-5326, Scopus AuthorID: 57214320389, https://orcid.org/0000-0002-4304-3516, 620028, Russia, Yekaterinburg, Repin str., 1.
Irina V. Dankova, PhD, Researcher at the Department of Women's Reproductive Function Preservation, Urals Scientific Research Institute for Maternal and Child Care, Ministry of Health of Russia, +7(343)371-08-78, https://orcid.org/0000-0002-7893-4722, 620028, Russia, Yekaterinburg, Repin str., 1.
Igor V. Ryabukhin, Senior Embryologist, Department of Assisted Reproductive Technologies, Urals Scientific Research Institute for Maternal and Child Care, Ministry of Health of Russia, +7(343)232-55-12, 620028, Russia, Yekaterinburg, Repin str., 1.

©Коллектив авторов, 2023

В.Ф. БЕЖЕНАРЬ[1], О.Л. МОЛЧАНОВ[1], В.Л. ПАСТУШЕНКОВ[2],
А.С. КОНСТАНДЕНКОВА[1], Н.С. КУЗЬМИНА[1], С.Ю. КРУГЛОВ[1], А.Г. ГРАМАТИКОВА[1]

РОЛЬ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ К ПРОГЕСТЕРОНУ В ОПТИМИЗАЦИИ ЛЕЧЕНИЯ ЭНДОМЕТРИОЗ-АССОЦИИРОВАННОЙ ТАЗОВОЙ БОЛИ

[1]ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия
[2]ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла и речи» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Цель: *Оценить эффективность комплексного лечения больных с эндометриозом и хронической тазовой болью (ХТБ) с учетом предварительной диагностики их сенсибилизации к прогестерону.*
Материалы и методы: *В исследование включены 100 пациенток репродуктивного возраста с подтвержденным эндометриозом и ХТБ. Пациентки основной группы разделены на 4 подгруппы (1, 2, 3 и 4) по результатам диагностики сенсибилизации к прогестерону и по назначению гормональной терапии препаратами диеногеста и дидрогестерона (1: с сенсибилизацией к прогестерону – хирургическое лечение+диеногест; 2: с сенсибилизацией к прогестерону – хирургическое лечение+дидрогестерон; 3: без сенсибилизации к прогестерону – хирургическое лечение+диеногест; 4: без сенсибилизации к прогестерону – хирургическое лечение+дидрогестерон). Через 6 месяцев после операции и терапии проведена оценка динамики интенсивности боли с помощью визуально-аналоговой шкалы (ВАШ).*
Результаты: *Для всех 4 подгрупп выявлено статистически значимое уменьшение боли по ВАШ как для ХТБ, так и для дисменореи и диспареунии. При этом в группе сенсибилизации к прогестерону уменьшение ХТБ и диспареунии было более значимым в подгруппе с применением гормональной терапии с дидрогестероном. Число случаев уменьшения дисменореи в этой группе не различалось при терапии с использованием дидрогестерона и диеногеста.*
Заключение: *Наиболее эффективным вариантом послеоперационного лечения эндометриоза для пациентов с ХТБ и сенсибилизацией к прогестерону является гормональная терапия дидрогестероном. Высокая селективность дидрогестерона к прогестероновым рецепторам обеспечивает клиническую эффективность и благоприятный профиль безопасности препарата.*

Ключевые слова: *эндометриоз, хроническая тазовая боль, сенсибилизация к прогестерону, дидрогестерон, диеногест.*

Вклад авторов: Беженарь В.Ф., Молчанов О.Л., Констанденкова А.С., Кузьмина Н.С., Круглов С.Ю., Граматикова А.Г. – концепция и дизайн исследования, сбор, обработка, анализ материала и редактирование источников, написание текста, редактирование; Пастушенков В.Л. – концепция исследования, редактирование.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование: Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Одобрение Этического комитета: Дизайн исследования одобрен локальным Этическим комитетом ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ.
Согласие пациентов на публикацию: Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании и публикацию своих данных.
Обмен исследовательскими данными: Данные, подтверждающие выводы этого исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку, после одобрения ведущим исследователем.

Для цитирования: Беженарь В.Ф., Молчанов О.Л., Пастушенков В.Л., Констанденкова А.С., Кузьмина Н.С., Круглов С.Ю., Граматикова А.Г. Роль сенсибилизации к прогестерону в оптимизации лечения эндометриоз-ассоциированной тазовой боли. Акушерство и гинекология. 2023; 7: 109-118
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.73

©A group of authors, 2023

V.F. BEZHENAR[1], O.L. MOLCHANOV[1], V.L. PASTUSHENKOV[2],
A.S. KONSTANDENKOVA[1], N.S. KUZMINA[1], S.YU. KRUGLOV[1], A.G. GRAMATIKOVA[1]

THE ROLE OF SENSITIZATION TO PROGESTERONE IN IMPROVING THE TREATMENT OF ENDOMETRIOSIS-ASSOCIATED PELVIC PAIN

[1]Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia
[2]Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia

Objective: *To evaluate the effectiveness of complex treatment of patients with endometriosis and chronic pelvic pain (CPP) considering the preliminary diagnosis of their sensitization to progesterone.*
Materials and methods: *The study included 100 women of reproductive age with confirmed endometriosis and CPP. The patients of the main group were divided into four subgroups depending on the results of the diagnosis of*

sensitization to progesterone and on the administered hormone therapy with dienogest and dydrogesterone (group 1: sensitization to progesterone – surgical treatment+dienogest; group 2: sensitization to progesterone – surgical treatment + dydrogesterone; group 3: without sensitization to progesterone – surgical treatment+dienogest; group 4: without sensitization to progesterone – surgical treatment+dydrogesterone). Six months after surgery and therapy there was an assessment of the dynamics of pain intensity using a visual analogue scale (VAS).

Results: *There was a statistically significant decrease in pain on the VAS scale in all four subgroups of patients who had experienced CPP, dysmenorrhea, and dyspareunia. A decrease in CPP and dyspareunia in patients with sensitization to progesterone was more significant in the subgroup that was treated with hormone therapy with dydrogesterone. A decrease in dysmenorrhea was not different in patients who were treated with dydrogesterone and dienogest.*

Conclusion: *The most effective option for postoperative treatment of endometriosis for patients with CPP and sensitization to progesterone is the therapy with dydrogesterone. The high selectivity of dydrogesterone to progesterone receptors provides clinical efficacy and a favorable safety profile of the medication.*

Keywords: *endometriosis, chronic pelvic pain, sensitization to progesterone, dydrogesterone, dienogest.*

Authors' contributions: Bezhenar V.F., Molchanov O.L., Constandenkova A.S., Kuzmina N.S., Kruglov S.Yu., Gramatikova A.G. – developing the concept and design of the study, collecting, processing and analysis of the material, writing the text and editing; Pastushenkov V.L. – developing the concept of the study, editing.
Conflicts of interest: The authors declare that there are no conflicts of interest.
Funding: The study was conducted without sponsorship.
Ethical Approval: The study was approved by the Ethical Review Board of the Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia.
Patient Consent for Publication: The patients provided an informed consent for the publication of their data.
Authors' Data Sharing Statement: The data supporting the findings of this study are available on request from the corresponding author after approval from the principal investigator.

For citation: Bezhenar V.F., Molchanov O.L., Pastushenkov V.L., Konstandenkova A.S., Kuzmina N.S., Kruglov S.Yu., Gramatikova A.G. The role of sensitization to progesterone in improving the treatment of endometriosis-associated pelvic pain. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (7): 109-118 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.73

Эндометриоз – генетически обусловленное, гормонально- и иммунозависимое хроническое заболевание, характеризующееся доброкачественным разрастанием ткани, схожей по морфологическому строению с эндометрием, но находящейся за пределами полости матки [1–3]. Эндометриоз является наиболее тяжелым и распространенным заболеванием в основном среди женщин репродуктивного возраста, влияющим на их фертильность, а также снижающим качество жизни, работоспособность и общее состояние преимущественно за счет синдрома хронической тазовой боли (ХТБ) [1–6].

Известно, что аберрантная сигнализация прогестерона в эндометрии играет значительную роль в нарушении децидуализации и установлении эктопической имплантации эндометрия. При этом эктопические клетки эндометрия у женщин с эндометриозом не способны понижать регуляцию генов, участвующих в регуляции клеточного цикла, что приводит к неконтролируемой пролиферации.

Постулировано несколько причин резистентности эндометрия к прогестерону, включая врожденное «прекондиционирование», при котором внутриутробная среда способствует восприимчивости младенца к неонатальным маточным кровотечениям и эндометриозу [7]. Действие прогестерона имеет большое значение при уменьшении воспаления в эндометрии, а девиантная сигнализация прогестерона может приводить к провоспалительному фенотипу; соответственно, хроническое воспаление может индуцировать феномен резистентности к прогестерону [8]. Генетические причины резистентности к прогестерону включают полиморфизм генов белковых биомолекул, ответственных за синтез прогестерона, измененную экспрессию микроРНК и эпигенетические модификации рецепторов прогестерона в тканях и органах-мишенях [9, 10]. Усугубляет резистентность к прогестерону и циклический ретроградный трубный заброс эндометрия, определяющий формирование хронического воспаления брюшины [11].

Важно подчеркнуть необходимость разделять два понятия: резистентность к прогестерону и сенсибилизация к прогестерону с позиций диалектического понятия «причина и следствие». Сенсибилизация – причина, а резистентность – следствие.

Лечение эндометриоза и эндометриоз-ассоциированной боли включает в себя этапы хирургического лечения и последующую гормональную терапию [2, 3, 12–14]. Препаратами выбора послеоперационного лечения эндометриоза являются гестагены [2, 3, 12–15]. В качестве гестагенов чаще используются препараты с действующими веществами дидрогестерон (10–30 мг/сут) и диеногест (2 мг/сут) [2, 3, 16].

Выбор конкретной схемы лечения зависит от потребностей пациентки, выраженности симптомов и реакции на лечение. Ведущими экспертами Российского общества акушеров-гинекологов в 2023 г. разработаны и опубликованы «Алгоритмы ведения пациенток с эндометриозом», которые помогают индивидуализировать терапию в зависимости от возраста, наличия/отсутствия репродуктивных планов, проведенного/непроведенного хирургического лечения и других факторов [17]. Персонализация терапии эндометриоза позволяет добиться лучших результатов лечения [17].

Однако, рассматривая терапию с точки зрения сенсибилизации больных к прогестерону, стоит отметить

различие в молекулярном строении дидрогестерона и диеногеста. У половины пациенток с эндометриозом следствием нарушения действия прогестерона является неэффективность гормональной терапии [1, 2, 4]. Среди причин, обуславливающих резистентность больных эндометриозом к терапии прогестагенами, рассматривается блокировка рецепторного аппарата прогестерона циркулирующими иммунными комплексами. Молекула прогестерона – гетероцикличный органический комплекс на основе циклопентанпергидрофенантрена. Малый размер не подразумевает образования к ней типоспецифических антител. Тем не менее транспортный белок, общий для прогестерона человека и его экзогенных аналогов, привносимых извне с пищей и лекарственными препаратами, формирует структуры, относящиеся к категории гаптенов. Именно к ним образуются антитела, способные перекрестно блокировать транспортный комплекс «прогестерон-транспортный белок» как непосредственно в плазме крови, формируя нефункциональный токсичный циркулирующий иммунный комплекс, так и в рецепторном аппарате тканей, блокируя регуляторную гормональную трансмиссию на звенья клеточного метаболизма. В первом случае лабораторно констатируется прогестеронодефицитное состояние, во втором – иммуногистохимически – тканевой дефицит рецепторного аппарата. В обоих случаях подход к терапии универсальный: экзогенное назначение препаратов прогестеронового ряда (гестагенов) [18].

По данным исследования Cicinelli E. et al. (2017), у женщин с эндометриозом распространенность хронического эндометрита была статистически значимо выше по сравнению с женщинами без эндометриоза (33/78 (42,3%) против 12/78 (15,4%) по данным гистероскопии и 30/78 (38,5%) против 11/78 (14,1%) по данным гистологии). Это обусловлено наличием ряда общих этиопатогенетических факторов; поэтому для лечения следует использовать препараты, которые будут влиять на оба состояния [19].

Структурная идентичность препаратов прогестерона синтезированной организмом биологически активной гормональной молекуле, вероятно, является положительным свойством фармакологического средства, но в случае сенсибилизации к прогестерону это положение представляется дискутабельным. Более того, становятся понятными факты парадоксального эффекта от назначения подобных препаратов, проявляющиеся в разной степени выраженности местными и системными аутоиммунными реакциями.

В этом плане представляется выгодным использование молекул, обладающих прогестероновой активностью, но имеющих стехиометрическую модификацию. В качестве потенцирующего эффекта прогестероновой активности рассматривается определяемое структурной особенностью большее сродство к рецепторному аппарату; в частности, подобными свойствами обладает молекула дидрогестерона [18, 20–22]. Вероятно, именно благодаря стехиометрическим особенностям комплекс молекулы дидрогестерона с транспортным белком не обладает столь выраженной, подобно синтезированным структурным аналогам прогестерона, степенью иммуногенности.

Цель исследования: оценить эффективность комплексного лечения больных с эндометриозом и ХТБ с учетом предварительной диагностики их сенсибилизации к прогестерону.

Материалы и методы

Исследование проведено в отделении гинекологии клиники акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. академика И.П. Павлова» Минздрава России (руководитель клиники – д.м.н., проф. В.Ф. Беженарь) в период с сентября 2019 г. по апрель 2022 г.

Объектом исследования являлись пациентки (n=100) с эндометриозом, имеющие синдром ХТБ, репродуктивного возраста с подтвержденным при лапароскопии эндометриозом и ХТБ (не менее 3 баллов по визуально-аналоговой шкале (ВАШ)). Пациентки были разделены на 2 группы – с сенсибилизацией к прогестерону и без – и затем на 4 подгруппы (рис. 1):

- подгруппа 1 (n=25): с сенсибилизацией к прогестерону, ХТБ, обусловленной эндометриозом; женщины получили хирургическое лечение, а затем, в течение 6 месяцев, гормональную терапию препаратом с действующим веществом диеногест в дозе 2 мг/сут в непрерывном режиме;
- подгруппа 2 (n=25): с сенсибилизацией к прогестерону, ХТБ, обусловленной эндометриозом; пациентки получили хирургическое лечение, а затем, в течение 6 месяцев, гормональную терапию препаратом с действующим веществом дидрогестерон в дозе 20 мг/сут курсами в пролонгированном циклическом режиме с 5-го по 25-й дни менструального цикла;
- подгруппа 3 (n=25): без сенсибилизации к прогестерону, с ХТБ, обусловленной эндометриозом; женщины получили хирургическое лечение, а затем, в течение 6 месяцев, гормональную терапию препаратом с действующим веществом диеногест в дозе 2 мг/сут в непрерывном режиме;
- подгруппа 4 (n=25): без сенсибилизации к прогестерону, ХТБ, обусловленной эндометриозом; пациентки получили хирургическое лечение, а затем, в течение 6 месяцев, гормональную терапию препаратом с действующим веществом дидрогестерон в дозе 20 мг/сут в пролонгированном циклическом режиме курсами с 5-го по 25-й дни менструального цикла.

Рис. 1. Дизайн исследования

Критерии участия в исследовании: добровольное согласие на участие; наличие диагноза «эндометриоз», подтвержденного при помощи клинических, лабораторных и инструментальных методов; ХТБ; возраст 23–38 лет; применение хирургического лечения всем пациенткам; назначение диеногеста после операции пациенткам 1-й и 3-й подгрупп и дидрогестерона – 2-й и 4-й подгрупп; клинически незначимые сопутствующие болезни.

Критерии исключения: персональный отказ; психические, инфекционные, злокачественные патологии; беременность; нарушение протокола исследования; возраст моложе 18 и старшее 45 лет; тяжелые сопутствующие заболевания.

Всем пациенткам было проведено лапароскопическое хирургическое лечение. Пациенткам проводилось лапароскопическое иссечение инфильтративных очагов эндометриоза и овариоцистэктомия с последующей гистологической верификацией эндометриоза. Все пациенты имели гистологически верифицированный эндометриоз.

Клиническое обследование. Сбор жалоб, анамнеза, оценка интенсивности ХТБ, диспареунии и дисменореи с помощью ВАШ, катамнестическое анкетирование пациентов спустя 6 месяцев после хирургического лечения и гормональной терапии.

Инструментальное исследование. Для определения наличия сенсибилизации к прогестерону использовалась оригинальная авторская методика [23]: стабилизированная забуференными детергентами, полученная вне зависимости от фазы менструального цикла плазма крови пациенток обрабатывалась с помощью оригинальной ультразвуковой лабораторной кавитационной установки (диспергатора) («ИНЛАБ-УЛЬТРАЗВУК», Россия) (рис. 2) с целью дезинтеграции циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), сопровождающейся высвобождением комплексов «прогестерон-транспортный белок». Далее комплекс «прогестерон-транспортный белок» определяли рутинным методом с иммунофлуоресцентной детекцией. Уровень прогестерона в плазме крови определялся до и после ультразвукового воздействия, и на основании повышения уровня прогестерона оценивали наличие сенсибилизации к прогестерону и степень ее выраженности.

Отдельные примеры изменения содержания прогестерона в сыворотке крови до и после ультразвуковой кавитационной дезинтеграции иммунных комплексов представлены в таблице 1.

При проведении исследования использовались результаты, полученные при выполнении инициативного научного проекта «Разработка методики ультразвуковой дезинтеграции иммунных комплексов в биологических жидкостях с целью выделения свободных специфических антигенов и антител, пригодных для ранней и экспертной диагностики» (шифр №59/06-31). Выполнено при поддержке ФГАОУ ВО «Севастопольский государственный университет».

Срок наблюдения: первый этап исследования – день госпитализации; второй этап – день выписки из больницы; третий этап – спустя 6 месяцев после операции.

Рис. 2. Ультразвуковая кавитационная лабораторная установка (диспергатор) И100-840 («ИНЛАБ-УЛЬТРАЗВУК», Россия)

Таблица 1. Значения содержания прогестерона в сыворотке крови до и после ультразвуковой кавитационной дезинтеграции иммунных комплексов в сыворотке крови обследуемых пациенток (нмоль/л)

№	До УЗ-кавитации	После УЗ-кавитации
1	19,04	26,79
2	5,25	7,80
3	0,01	1,29
4	15,38	27,10
5	0,92	1,61
6	1,60	2,97
7	9,45	15,90
8	2,14	3,52
9	0,29	1,14
10	0,90	1,69
11	1,80	3,25
12	10,70	21,79
13	1,32	5,51
14	2,40	2,67
15	0,78	2,22
16	0,84	1,30
17	0,97	1,74
18	3,92	5,21
19	0,37	1,40
20	3,67	7,00

Статистический анализ

Статистический анализ полученных данных проводился на персональном компьютере с использованием программной среды R версии 4.1.12. Переменная «возраст», имеющая нормальное распределение, представлена в виде среднего ариф-

метического и стандартного отклонения M (SD). Нормальность проверялась с помощью критерия Шапиро–Уилка. Данные о ВАШ представлены в виде медианы и интерквартильного интервала Me (Q1–Q3) для всех подгрупп независимо от распределения для удобства сравнения величин, поскольку в некоторых выборках распределение не было согласовано с гауссовским. Бинарные данные представлены в виде количества и доли в процентах одного из бинарных значений – *n* (*m*%).

Для выявления эффекта в динамике ВАШ использовался критерий Вилкоксона. Для сравнения изменений по ВАШ использовался критерий Манна–Уитни с учетом поправки на множественные сравнения по методу Бенджамини–Иекутиели.

Во всех случаях проверки гипотез за пороговое *p*-значение принималось 0,05.

Результаты и обсуждение

После подписания информированного согласия, сбора жалоб, анамнеза было проведено анкетирование пациенток. Далее всем пациенткам были проведены лапароскопическое иссечение инфильтративных очагов эндометриоза и овариоцистэктомия с последующей гистологической верификацией эндометриоза. У 100% исследуемых пациентов эндометриоз был гистологически верифицирован.

Сенсибилизация к прогестерону была выявлена у 50% пациенток – подгруппы 1, 2; в то время как в подгруппах 3 и 4 сенсибилизация к прогестерону отсутствовала. Пациентки существенно не различались по клиническим характеристикам типов эндометриоз-ассоциированных болей, оцененных по ВАШ (табл. 2), за исключением отличия по ХТБ между подгруппами 1 и 2 ($p<0,001$) и между подгруппами 2 и 3 ($p=0,003$).

По результатам анкетирования пациенток по ВАШ после проведенного комплексного лечения были получены различия между всеми исследуемыми подгруппами, согласно критерию Краскела–Уоллиса, и далее был проведен post-hoc анализ через попарные сравнения при помощи критерия Манна–Уитни с учетом поправки Бенджамини–Иекутиели на множественные сравнения. При дальнейшем изложении *p*-значения для попарных сравнений скорректированы в соответствии с этой поправкой.

В результате сравнительного анализа по показателю ХТБ после лечения между подгруппами были получены значимые различия между всеми исследуемыми подгруппами, $p<0,001$ для критерия Краскела–Уоллиса. При попарном сравнении с учетом поправки были получены различия между подгруппой 1 и подгруппой 2 ($p<0,001$), между подгруппой 1 и подгруппой 3 ($p<0,001$), между подгруппой 1 и подгруппой 4 ($p<0,001$) (рис. 3). Значимых различий между подгруппами 2 и 3 ($p=0,10$), 2 и 4 ($p=1,00$), а также 3 и 4 ($p=0,06$) выявлено не было.

Уменьшение боли в подгруппе 1 на 3,0 (2,0–4,0) балла оказалось ниже, чем в подгруппе 2 – на 4,0 (2,8–5,0) балла ($p=0,036$), а также в подгруппе 3 – на 6,0 (6,0–8,0) баллов ($p<0,001$) и в подгруппе 4 – на 4,5 (4,0–6,0) балла ($p<0,001$). Уменьшение боли в подгруппе 2 оказалось значимо ниже, чем в подгруппе 3 ($p<0,001$). Уменьшение боли в подгруппе 4 было ниже, чем в подгруппе 3 ($p=0,007$). Значимых различий между уменьшением боли в подгруппах 2 и 4 ($p=0,20$) выявлено не было.

В результате сравнительного анализа по показателю боли при менструации после лечения были получены различия между всеми исследуемыми подгруппами, $p<0,001$ для критерия Краскела–Уоллиса. При попарном сравнении были получены значимые различия между подгруппой 1 – 3,5 (2,0–5,3) балла и подгруппой 2 – 2,0 (1,0–3,0) балла ($p=0,034$), между подгруппой 1 – 3,5 (2,0–5,3) балла и подгруппой 3 – 2,0 (1,0–2,0) балла ($p<0,001$), а также между подгруппой 3 – 2,0 (1,0–2,0) балла и подгруппой 4 – 3,0 (1,8–3,0) балла ($p=0,023$) (рис. 4). Значимых различий между подгруппами 2 и 3 ($p=0,46$), а также 2 и 4 ($p=1,00$) выявлено не было.

Уменьшение боли в подгруппе 1 на 3,0 (2,0–4,0) балла оказалось ниже, чем в подгруппе 3 – на 6,0 (5,0–8,0) балла ($p=0,036$), а также в подгруппе 4 на

Рис. 3. Результаты сравнительного анализа интенсивности хронической тазовой боли между подгруппами после лечения (баллы ВАШ)

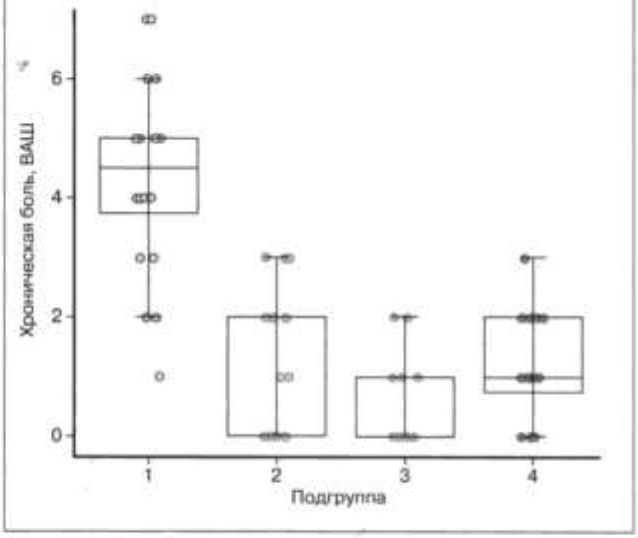


Таблица 2. Клинические характеристики пациенток до операции

Показатели	Подгруппа 1	Подгруппа 2	Подгруппа 3	Подгруппа 4
ХТБ до лечения, ВАШ	7,0 (6,0–8,0)	6,0 (4,8–6,0)	7,0 (6,0–8,0)	6,0 (5,0–7,0)
Боль при менструации до лечения, ВАШ	7,0 (6,0–8,0)	5,0 (4,0–8,0)	7,5 (7,0–9,0)	7,0 (7,0–9,0)
Боль при половом акте до лечения, ВАШ	4,0 (3,8–5,0)	5,0 (4,0–6,0)	3,0 (2,0–4,3)	5,5 (3,8–7,0)

4,5 (4,0–6,0) балла (p=0,008). Уменьшение боли в подгруппе 2 – на 2,0 (2,0–4,3) балла было ниже, чем в подгруппе 3 – на 6,0 (5,0–8,0) балла (p=0,002). Значимых различий между уменьшением боли в группах 1 и 2 (p=1,00), 2 и 4 (p=0,06), а также 3 и 4 (p=0,33) выявлено не было.

В результате сравнительного анализа по показателю боли при половом акте после лечения также были получены различия между всеми исследуемыми подгруппами, p=0,002 для критерия Краскела–Уоллиса. Однако при попарном сравнении были получены различия только между подгруппой 1 – 2,0 (1,0–3,0) балла и подгруппой 3 – 0,0 (0,0–1,0) балла (p=0,003) (рис. 5). Значимых различий между подгруппами 1 и 2 (p=0,39), 1 и 4 (p=0,43), 2 и 3 (p=0,38), 2 и 4 (p=1,00), а также 3 и 4 (p=0,41) выявлено не было.

Уменьшение боли в подгруппе 1 на 2,0 (1,8–3,0) балла оказалось ниже, чем в подгруппе 2 – на 4,0 (2,8–5,0) балла (p=0,038), а также в подгруппе 4 – на 4,0 (2,0–6,3) балла (p=0,030). Уменьшение боли в подгруппе 3 на 2,5 (1,8–4,0) балла не отличалось статистически значимо от других подгрупп, в част-

Рис. 4. Результаты сравнительного анализа интенсивности дисменореи между подгруппами после лечения

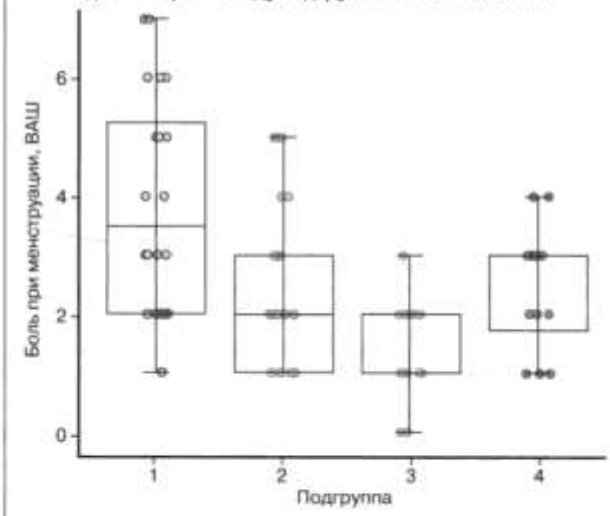


Рис. 5. Результаты сравнительного анализа интенсивности диспареунии между подгруппами после лечения

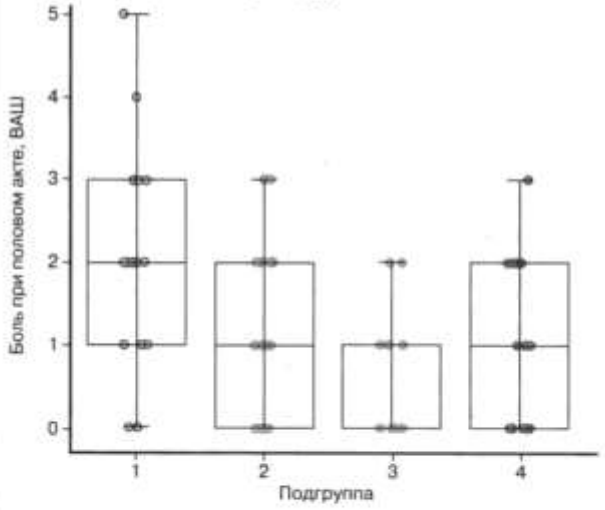


Таблица 3. Динамика изменения показателей оценки боли до и после лечения в подгруппе 1 (сенсибилизация к прогестерону+лечение диеногестом)

Характеристика боли в баллах ВАШ	До лечения	После лечения	p	Δ
ХТБ	7,0 (6,0–8,0)	4,5 (3,8–5,0)	<0,001	3,0 (2,0–4,0)
Боль при менструации	7,0 (6,0–8,0)	3,5 (2,0–5,3)	<0,001	3,0 (2,0–4,0)
Боль при половом акте	4,0 (3,8–5,0)	2,0 (1,0–3,0)	<0,001	2,0 (1,8–3,0)

Таблица 4. Динамика изменения показателей оценки боли до и после лечения в подгруппе 2 (сенсибилизация к прогестерону+лечение дидрогестероном)

Характеристика боли в баллах ВАШ	До лечения	После лечения	p	Δ
ХТБ	6,0 (4,8–6,0)	1,5 (0,0–2,0)	<0,001	4,0 (3,0–4,3)
Боль при менструации	5,0 (4,0–8,0)	2,0 (1,0–3,0)	<0,001	3,0 (2,0–4,3)
Боль при половом акте	5,0 (4,0–6,0)	1,0 (0,0–2,0)	<0,001	4,0 (2,8–5,0)

Таблица 5. Динамика изменения показателей оценки боли до и после лечения в подгруппе 3 (без сенсибилизации к прогестерону+терапия диеногестом)

Характеристика боли в баллах ВАШ	До лечения	После лечения	p	Δ
ХТБ	7,0 (6,0–8,0)	0,0 (0,0–1,0)	<0,001	6,0 (6,0– 8,0)
Боль при менструации	7,5 (7,0–9,0)	2,0 (1,0–2,0)	<0,001	6,0 (5,0–8,0)
Боль при половом акте	3,0 (2,0–4,3)	0,0 (0,0–1,0)	<0,001	2,5 (1,8–4,0)

ности, от 1 (p=1,00), от 2 (p=0,46) и от 4 (p=0,41). Не было выявлено также отличий между уменьшением боли в подгруппах 2 и 4 (p=1,00).

В результате сравнительного анализа после лечения во всех подгруппах были получены значимые различия по всем показателям. Результаты исследования динамики изменений показателей оценки боли в подгруппах до и после лечения представлены в таблицах 3–6.

После лечения все показатели снизились. Результаты указывают на связь между наличием сенсибилизации к прогестерону и эффективностью комплексной терапии эндометриоз-ассоциированной боли.

Таким образом, наличие сенсибилизации к прогестерону является новым и важным критерием подбора гормональной терапии после хирургического лечения для пациенток с эндометриозом и ХТБ. Выбор гестагена обуславливается степенью сродства молекулы препарата к рецепторам прогестерона, что определяет его прогестагенную активность; степенью сродства с другими рецепторами, что определяет дополнительные, обычно нежелательные эффекты [24].

Результаты исследования демонстрируют, что наиболее эффективным вариантом лечения эндометриоза у пациенток с сенсибилизацией к прогестерону является дидрогестерон по причине отсутствия перекрестной авидности антител к комплексу «прогестерон-транспортный белок» в отношении комплекса «дидрогестерон-транспортный белок». Молекула дидрогестерона, в отличие от природного прогестерона и его структурных аналогов, имеет не только присущее ей радикальное строение, но и характерную стехиометрически измененную структуру [18, 25]. Принципиально важным моментом, определяющим высокую специфичность и селективность дидрогестерона, является позиционирование альфа-метильной группы С19. В результате метаболизма образуется фармакологически активный метаболит, обладающий исключительно прогестагенной активностью [21].

Проведенные исследования показали, что уникальные, последовательно определяющие друг друга особенности структуры молекулы дидрогестерона и воздействия на рецепторный аппарат клетки определяют клинически значимый эффект [12, 16, 18, 26–28]. Высокая селективность дидрогестерона к прогестероновым рецепторам (тропен исключительно к рецепторам прогестерона) обеспечивает хороший профиль безопасности препарата [21]. Отсутствие связи у дидрогестерона с андрогеновыми, глюкокортикоидными, минералкортикоидными рецепторами обуславливает отсутствие у этого препарата целой группы нежелательных реакций [20], ограничивающих применение других гестагенов (например, диеногеста) у женщин [29, 30]. У диеногеста сила аффинитета к прогестероновым рецепторам в 15 раз меньше, а связь с другими рецепторами увеличивает вероятность возникновения нежелательных побочных явлений [20, 24] (табл. 7).

Дидрогестерон среди всех гестагенов обладает самой высокой селективностью в отношении прогестероновых рецепторов, что повышает эффективность терапии, особенно у пациенток, имеющих на момент проведения лечения сниженную чувствительность прогестероновых рецепторов [24]. Среди гестагенов для лечения эндометриоза именно дидрогестерон не обладает антигонадотропным потенциалом и не вызывает развития гипоэстрогенного состояния у женщин; поэтому может быть назначен пациенткам длительно с целью терапии эндометриоза.

Полученные результаты аналогичны совместной позиции ведущих экспертов, опубликованной в виде алгоритмов ведения пациенток с эндометриозом [17]. Авторы призывают изначально после хирургического лечения (по необходимости) ориентироваться на первую линию терапии заболевания – гестагены, и в частности дидрогестерон (рис. 6, 7) [17].

Таблица 6. Динамика изменения показателей оценки боли до и после лечения в подгруппе 4 (без сенсибилизации к прогестерону+терапия дидрогестероном)

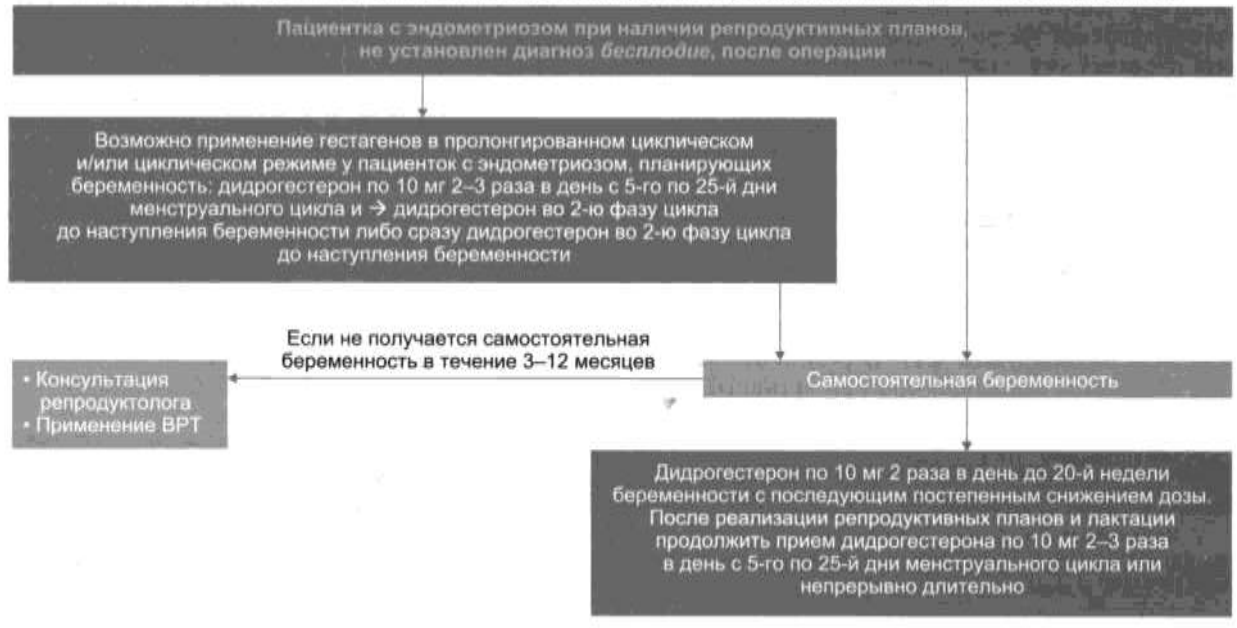
Характеристика боли в баллах ВАШ	До лечения	После лечения	p	Δ
ХТБ	6,0 (5,0–7,0)	1,0 (0,8–2,0)	<0,001	4,5 (4,0–6,0)
Боль при менструации	7,0 (7,0–9,0)	3,0 (1,8–3,0)	<0,001	4,5 (4,0–6,0)
Боль при половом акте	5,5 (3,8–7,0)	1,0 (0,0–2,0)	<0,001	4,0 (2,0–6,3)

Таблица 7. Сила связи гестагенов с рецепторами, относительный аффинитет к рецепторам, % [24]

Относительный аффинитет к рецепторам	Дидрогестерон	Диеногест
Прогестероновый	75	5
Андрогенный	0	10
Эстрогенный	–	–
Глюкокортикоидный	–	1
Минералокортикоидный	–	–
Глобулин, связывающий половые гормоны	–	–

Рис. 6. Алгоритм старта медикаментозной терапии после хирургического этапа лечения эндометриоза у пациенток без репродуктивных планов [17]

Рис. 7. Алгоритм ведения пациенток с эндометриозом при наличии репродуктивных планов после операции [17]



Заключение

Наличие сенсибилизации к прогестерону является одним из наиболее важных критериев при подборе гормональной терапии после хирургического лечения для пациентов с эндометриозом и ХТБ. По результатам исследования, терапия гестагенами является эффективным вариантом гормонального послеоперационного лечения у больных с эндометриозом и ХТБ, а при индивидуальной оценке сенсибилизации пациентов к прогестерону предпочтение в терапии следует отдавать препарату с действующим веществом дидрогестерон.

Результаты проведенного исследования позволили разработать и внедрить для практического использования персонализированный подход к комплексному лечению пациентов с эндометриозом и ХТБ, включающий в себя этап определения сенсибилизации к прогестерону на основании динамического учета повышения содержания прогестерона в сыворотке крови после ультразвуковой кавитации, что позволяет подобрать эффективную терапию и улучшить качество жизни пациенток в послеоперационном периоде. Алгоритмы ведения пациенток с эндометриозом, а также понимание механизмов резистентности к прогестерону и врачебной тактики в этих условиях являются универсальным инструментом, который поможет улучшить клинические подходы к ведению пациенток с эндометриозом в ежедневной практике каждого врача.

Литература/References

1. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Эндометриоз. Клинические рекомендации. М.; 2020. [Ministry of Health of the Russian Federation. Endometriosis. Clinical guidelines. Moscow; 2020. (in Russian)].
2. *Дубровина С.О., Беженарь В.Ф.*, ред. Эндометриоз. Патогенез, диагностика, лечение. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 352с. [Dubrovina S.O., Bezhenar V.F., eds. Endometriosis. Pathogenesis, diagnosis, treatment. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 352 p. (in Russian)].
3. ESHRE. ESHRE Guideline Endometriosis. 2 February, 2022.
4. *Адамян Л.В., Арсланян К.Н., Харченко Э.И., Логинова О.Н.* Современные направления в медикаментозном лечении эндометриоза. Проблемы репродукции. 2019; 26(6): 58-66. [Adamyan L.V., Arslanyan K.N., Kharchenko E.I., Loginova O.N. Modern trends in the treatment of endometriosis. Russian Journal of Human Reproduction. 2019; 25(6): 58 66. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17116/repro20192506158.
5. *Ищенко А.И., Кудрина Е.А.* Эндометриоз. Диагностика и лечение. М.: ГЭОТАР-МЕД; 2002. 104с. [Ishchenko A.I., Kudrina E.A. Endometriosis. Diagnosis and treatment. Moscow: GEOTAR-MED; 2002. 104p. (in Russian)].
6. *Краснопольский В.И., Буянова С.Н., Щукина Н.А., Попов А.А.* Оперативная гинекология. 2-е изд. М.: МЕДпресс-информ; 2013. 320с. [Krasnopolsky V.I., Buyanova S.N., Shchukina N.A., Popov A.A. Operative gynecology. 2nd ed. Moscow: MEDpress-inform; 2013. 320p. (in Russian)].
7. *Sourial S., Tempest N., Hapangama D.K.* Theories of the pathogenesis of endometriosis. Int. J. Reprod. Med. 2014; 2014: 179515. https://dx.doi.org/10.1155/2014/179515.
8. *Gargett C.E., Schwab K.E., Brosens J.J., Puttemans P., Benaglano G., Brosens I.* Potential role of endometrial stem/progenitor cells in the pathogenesis of early-onset endometriosis. Mol. Hum. Reprod. 2014; 20(7): 591-8. https://dx.doi.org/10.1093/molehr/gau025.
9. *Al-Sabbagh M., Lam E.W., Brosens J.J.* Mechanisms of endometrial progesterone resistance. Mol. Cell. Endocrinol. 2012; 358(2): 208-15. https://dx.doi.org/10.1016/j.mce.2011.10.035.
10. *Pabalan N., Salvador A., Jarjanazi H., Christofolini D.M., Barbosa C.P., Bianco B.* Association of the progesterone receptor gene polymorphism (PROGINS) with endometriosis: a meta-analysis. Arch. Gynecol. Obstet. 2014; 290(5): 1015-22. https://dx.doi.org/10.1007/s00404-014-3308-3.
11. *Bartel D.P.* MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. Cell. 2004; 116(2): 281-97. https://dx.doi.org/10.1016/s0092-8674(04)00045-5.
12. *Беженарь В.Ф., Круглов С.Ю., Кузьмина Н.С., Крылова Ю.С., Сергиенко А.С., Абилбекова А.К., Жемчужина Т.Ю.* Целесообразность длительной гормональной терапии эндометриоза после хирургического лечения. Акушерство и гинекология. 2021; 4: 134-42. [Bezhenar V.F., Kruglov S.Yu., Kuzmina N.S., Krylova Yu.S., Sergienko A.S., Abilbekova A.K., Zhemchuzhina T.Yu. Effectiveness of long-term hormone therapy for endometriosis after surgical treatment. Obstetrics and Gynecology. 2021; (4): 134-42. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.4.134-142.
13. *Улумбекова Г.Э., Худова И.Ю.* Оценка демографического, социального и экономического эффекта применения гормональной терапии при эндометриозе и аномальных маточных кровотечениях. Оргздрав: Новости. Мнения. Обучение. Вестник ВШОУЗ. 2022; 8(1): 82-113. [Ulumbekova G.E., Khudova I.Yu. Demographic, social and economic effects of hormonal therapy in endometriosis and abnormal uterine bleeding. HEALTHCARE MANAGEMENT: News. Views. Education. Bulletin of VSHOUZ. 2022; 8(1): 82-113. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.33029/2411-8621-2022-8-1-82-113.
14. *Беженарь В.Ф.* Гормональная терапия в лечении эндометриоза. Инновационная фармакотерапия. 2022; 2(6): 9-12. [Bezhenar V.F. Hormonal therapy in the treatment of endometriosis. Innovative Pharmacotherapy. 2022; 2(6): 9-12. (in Russian)].
15. *Баскаков В.П., Цвелев Ю.В., Кира Е.Ф.* Эндометриоидная болезнь. СПб.: Издательство Н-Л; 2002. 452с. [Baskakov V.P., Tsvelev Yu.V., Kira E.F. Endometrioid disease. St. Petersburg: N-L Publishing House; 2002. 452p. (in Russian)].
16. *Сухих Г.Т., Адамян Л.В., Козаченко А.В., Дубровина С.О., Баранов И.И., Радзинский В.Е.* и др. Дидрогестерон для лечения подтвержденного эндометриоза: ключевые результаты наблюдательного открытого многоцентрового исследования в условиях реальной клинической практики (исследование ОРХИДЕЯ). Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2020; 8(4): 79-81. [Sukhikh G.T., Adamyan L.V., Kozachenko A.V., Dubrovina S.O., Baranov I.I., Radzinsky V.E. et al. Didrogesterone for the treatment of confirmed endometriosis: key results of an observational open multicenter study in real clinical practice (the ORCHID study). Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training. 2020; 8(4): 79-81. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.24411/2303-9698-2020-14006.
17. *Сухих Г.Т., Серов В.Н., Адамян Л.В., Баранов И.И., Беженарь В.Ф., Габидуллина Р.И., Дубровина С.О., Козаченко А.В., Подзолкова Н.М., Сметник А.А., Тапильская Н.И., Уварова Е.В., Ших Е.В., Ярмолинская М.И.* Алгоритмы ведения пациенток с эндометриозом: согласованная позиция экспертов Российского общества акушеров-гинекологов. Акушерство и гинекология. 2023; 5: 159-76. [Sukhikh G.T., Serov V.N., Adamyan L.V., Baranov I.I., Bezhenar V.F., Gabidullina R.I., Dubrovina S.O., Kozachenko A.V., Podzolkova N.M., Smetnik A.A., Tapilskaya N.I., Uvarova E.V., Shikh E.V., Yarmolinskaya M.I. Algorithms for the management of patients with endometriosis: an agreed position of experts from the Russian Society of Obstetricians and Gynecologists. Obstetrics and Gynecology. 2023; (5): 159-76. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.132.
18. *Молчанов О.Л., Беженарь В.Ф., Аракелян Б.В., Коршунов М.Ю., Кира Е.Ф., Лебедева Я.А.* К вопросу о механизме сенсибилизации к прогестерону. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2019; 18(4): 109-14. [Molchanov O.L., Bezhenar V.F., Arakelyan B.V., Korshunov M.Yu., Kira E.F., Lebedeva Ya.A. On the mechanism of progesterone sensitization. Gynecology, Obstetrics and Perinatology. 2019; 18(4): 109-14. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.20953/1726-1678-2019-4-109-114.
19. *Cicinelli E., Trojano G., Mastromauro M., Vimercati A., Marinaccio M., Mitola P.C., Resta L., de Ziegler D.* Higher prevalence of chronic endometritis in women with endometriosis: a possible etiopathogenetic link. Fertil. Steril. 2017; 108(2): 289-95.e1. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.05.016.
20. *Schindler A.E., Campagnoli C., Druckmann R., Huber J., Pasqualini J.R., Schweppe K.W., Thijssen J.H.* Classification and pharmacology of progestins. Maturitas. 2008; 61(1-2): 171-80. https://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2008.11.013.
21. *Ших Е.В.* Клинико-фармакологические аспекты применения дидрогестерона для сохранения беременности. Акушерство, гинекология, репродукция. 2010; 4(2): 6-9. [Shikh E.V. Clinical-pharmacological aspects of the use of dydrogesterone in pregnancy maintenance. Obstetrics, Gynecology and Reproduction. 2010; 4(2): 6-9. (in Russian)].
22. *Orazov M.R., Radzinskiy V.E., Nosenko E.N., Khamoshina M.B., Lebedeva M.G., Tokaeva E.S.* et al. Combination therapeutic options in the treatment of the luteal phase deficiency. Gynecol. Endocrinol. 2017; 3(Suppl. 1): 1-4. https://dx.doi.org/10.1080/09513590.2017.1399695.
23. *Пастушенков В.Л., Беженарь В.Ф., Молчанов О.Л.* Способ диагностики резистентности к прогестерону. Приоритетная справка на изобретение №2022115595 от 08.06.2022 входящий №032770. [Pastushenkov V.L., Bezhenar V.F., Molchanov O.L. Method of diagnosis of progesterone resistance. Priority certificate for invention No. 2022115595 dated 08.06.2022 incoming No. 032770. (in Russian)].
24. *Schindler A.E.* Progestational effects of dydrogesterone in vitro, in vivo and on the human endometrium. Maturitas. 2009; 65(Suppl. 1): S3-11. https://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2009.10.011.
25. *Торшин И.Ю., Громова О.А., Сухих Г.Т., Галицкая С.А., Юргель И.С.* Молекулярные механизмы дидрогестерона. Полногеномное исследование транскрипционных эффектов рецепторов прогестерона, андро-

генов и эстрогенов. Гинекология. 2009; 11(5): 9-15. [Torshin I.Yu., Gromova O.A., Sukhikh G.T., Galitskaya S.A., Yurgel I.S. Molecular mechanisms of didrogesterone. A genome-wide study of the transcriptional effects of progesterone receptors, androgens and estrogens. Gynecology. 2009; 11(5): 9-15. (in Russian)].

26. *Сидельникова В.М.* Подготовка и ведение беременности у женщин с привычным невынашиванием: методические пособия и клинические протоколы. М.: МЕДпресс-информ; 2010. 224с. [Sidelnikova V.M. Preparation and management of pregnancy in women with habitual miscarriage: methodological manuals and clinical protocols. Moscow: MEDpress-inform; 2010. 224p. (in Russian)].

27. *Радзинский В.Е., Соловьёва А.В., Бриль Ю.А.* Улучшение репродуктивных исходов: какими возможностями располагает современный врач? StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. 2018; 1: 45-50. [Radzinsky V.E., Solovyova A.V., Bril Yu.A. Improving reproductive outcomes: what opportunities does a modern doctor have? StatusPraesens. Gynecology, Obstetrics, Infertile Marriage. 2018; (1): 45-50. (in Russian)].

28. *Sukhikh G.T., Adamyan L.V., Dubrovina S.O., Baranov II, Bezhenar VF, Kozachenko AV, Radzinsky VE, Orazov MR, Yarmolinskaya M.I., Olofsson J.I.* Prolonged cyclical and continuous regimens of dydrogesterone are effective for reducing chronic pelvic pain in women with endometriosis: results of the ORCHIDEA study. Fertil. Steril. 2021; 116(6): 1568-77. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.07.1194.

29. *Nirgianakis K., Vaineau C., Agliati L., McKinnon B., Gasparri M.L., Mueller M.D.* Risk factors for non-response and discontinuation of Dienogest in endometriosis patients: A cohort study. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2021; 100(1): 30-40. https://dx.doi.org/10.1111/aogs.13969.

30. *Kim S.E., Lim H.H., Lee D.Y., Choi D.* The long-term effect of dienogest on bone mineral density after surgical treatment of endometrioma. Reprod. Sci. 2021; 28(5): 1556-62. https://dx.doi.org/10.1007/s43032-020-00453-7.

Поступила 21.03.2023
Принята в печать 17.07.2023
Received 21.03.2023
Accepted 17.07.2023

Сведения об авторах:

Беженарь Виталий Федорович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и неонатологии/репродуктологии, руководитель клиники акушерства и гинекологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова МЗ РФ, +7(812)338-78-66, bez-vitaly@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-7807-4929, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8.

Молчанов Олег Леонидович, д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова МЗ РФ, +7(812)338-78-66, moleg700@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-3882-1720, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8.

Пастушенков Владимир Леонидович, д.м.н., профессор, главный н.с., Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха горла и речи МЗ РФ, +7(812)676-00-76, pastprof@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-4957-0181, 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9.

Константиненкова Алина Сергеевна, аспирант кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова МЗ РФ, +7(812)338-78-66, dr.konstandenkova@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-6362-107X, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8.

Кузьмина Наталья Сергеевна, к.м.н., ассистент кафедры акушерства, гинекологии и неонатологии, заведующая отделением онкогинекологии № 7 клиники акушерства и гинекологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова МЗ РФ, +7(812)338-78-66, https://orcid.org/0000-0002-1675-4144, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8.

Круглов Святослав Юрьевич, к.м.н., ассистент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова МЗ РФ, +7(812)338-78-66, skruglov89@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-7807-4929, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8.

Грамматикова Ана Гурамовна, аспирант кафедры акушерства, гинекологии и неонатологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова МЗ РФ, +7(812)338-78-66, frau.gramatikova@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0001-7463-1831, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8.

Authors' information:

Vitaly F. Bezhenar, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Neonatology/Reproductology, Head of the Clinic of Obstetrics and Gynecology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, +7(812)338-78-66, bez-vitaly@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-7807-4929, 197022, Russia, St. Petersburg, Leo Tolstoy str., 6-8.

Oleg L. Molchanov, Dr. Med. Sci., Professor at the Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, +7(812)338-78-66, moleg700@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-3882-1720, 197022, Russia, St. Petersburg, Leo Tolstoy str., 6-8.

Vlavimir L. Pastushenkov, Dr. Med. Sci., Professor, Chief Researcher, St. Petersburg Research Institute of Ear Throat and Speech, Ministry of Health of Russia, +7(812)676-00-76, pastprof@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-4957-0181, 190013, Russia, St. Petersburg, Bronnitskaya str., 9.

Alina S. Konstandenkova, postgraduate student of the Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, +7(812)338-78-66, dr.konstandenkova@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-6362-107X, 197022, Russia, St. Petersburg, Leo Tolstoy str., 6-8.

Natalya S. Kuzmina, PhD, Assistant at the Department of Obstetrics, Gynecology and Neonatology, Head of the Department of Oncogynecology No. 7 of the Clinic of Obstetrics and Gynecology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, +7(812)338-78-66, https://orcid.org/0000-0002-1675-4144, 197022, Russia, St. Petersburg, Leo Tolstoy str., 6-8.

Svyatoslav Yu. Kruglov, PhD, Assistant at the Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, +7(812)338-78-66, skruglov89@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-7807-4929, 197022, Russia, St. Petersburg, Leo Tolstoy str., 6-8.

Ana G. Gramatikova, postgraduate student of the Department of Obstetrics, Gynecology and Neonatology, Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, +7(812)338-78-66, frau.gramatikova@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0001-7463-1831, 197022, Russia, St. Petersburg, Leo Tolstoy str., 6-8.

©Коллектив авторов, 2023

А.А. МАТИЧИН[1], К.Л. КРЫШЕНЬ[1], Н.М. ФАУСТОВА[1], Я.А. ГУЩИН[1], М.Н. МАКАРОВА[1], В.В. РЕШЕТНИК[2], Г.Т. СУХИХ[3], С.М. ЮДИН[4], В.Г. ЛУНИН[5]

ОЦЕНКА ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ СОМАТОСТАТИНСОДЕРЖАЩЕГО БЕЛКА НА МОДЕЛИ ЦИКЛОФОСФАМИД-ИНДУЦИРОВАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ЯИЧНИКОВ У САМОК МЫШЕЙ

[1]АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ», Ленинградская область, Россия
[2]ООО «Юрсфарм», Москва, Россия
[3]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия
[4]ФГБУ «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью» Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия
[5]ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

По данным статистических исследований, количество бесплодных пар в мире постоянно растет и составляет приблизительно 15%. На долю женского бесплодия приходится 20–35%. Разрабатываемое новое лекарственное средство на основе соматостатинсодержащего белка предполагается к применению при женском и мужском бесплодии, для повышения репродуктивной способности организма, увеличения овариального резерва и вступления их в фазу роста, ускорения начала роста покоящихся фолликулов, увеличения объема эякулята и повышения качественных характеристик спермы.

***Цель:** Оценка фармакологической активности препарата на основе соматостатинсодержащего белка на модели циклофосфамид-индуцированной недостаточности яичников у самок мышей.*

***Материалы и методы:** В качестве индуктора патологии использовали препарат «Эндоксан» однократно внутрибрюшинно в дозе 70 мг/кг. Для проведения исследования были сформированы 6 групп: 1-я – интактная (n=15); 2-я – негативный контроль (патология+раствор натрия хлорида 0,9%, n=10); 3-я – позитивный контроль (патология+рекомбинантный мышиный соматотропный гормон в дозе 800 мкг/кг, n=10); 4-я – патология+тестируемый объект в дозе 10 мкг/кг (n=15); 5-я – патология+тестируемый объект в дозе 50 мкг/кг (n=15), 6-я – патология+тестируемый объект в дозе 250 мкг/кг (n=15).*

В рамках исследования проводили оценку микроскопических изменений в тканях яичников, массовых коэффициентов яичников, морфометрический анализ фолликулов, а также уровней PGE_2 и соматотропина в плазме крови.

***Результаты:** Установлено, что на фоне индуцированной патологии тестируемый препарат в диапазоне доз 10–250 мкг/кг приводит к дозозависимому увеличению уровня соматотропина и PGE_2, нормализации процесса фолликулогенеза. Выявлено, что под влиянием исследуемого препарата происходит значительное увеличение доли примордиальных и третичных фолликулов и снижение доли атретических фолликулов, что позволяет предположить возможный механизм действия тестируемого объекта, а именно синтез специфических аутоантител к соматостатину и снижение его концентрации, что, в свою очередь, приводит к увеличению содержания в организме эндогенного соматотропного и половых гормонов.*

***Заключение**: Полученные результаты согласуются с данными ранее проведенных работ об увеличении размеров и количества фолликулов при введении животным экзогенного соматотропного гормона. По нашему мнению, необходимы клинические исследования возможности применения препарата на основе соматостатинсодержащего белка для лечения женского бесплодия, связанного с нарушениями процесса фолликулогенеза.*

***Ключевые слова:** недостаточность яичников, снижение овариального резерва, соматостатинсодержащий белок, соматотропин, самки мышей.*

Вклад авторов: Матичин А.А. – написание и редактирование текста статьи, анализ данных; Крышень К.Л. – концепция и дизайн исследования; Фаустова Н.М., Гущин Я.А. – сбор и анализ данных; Макарова М.Н. – редактирование рукописи, критический анализ; Решетник В.В., Сухих Г.Т., Юдин С.М., Лунин В.Г. – редактирование рукописи, утверждение рукописи статьи.

Конфликт интересов: Соавтор публикации В.В. Решетник является директором компании ООО «Юрсфарм», финансирующей данное исследование в рамках договорной работы.

Финансирование: Работа выполнена в рамках договорных обязательств между АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ» и ООО «Юрсфарм».

Одобрение Этического комитета: Исследование было одобрено на заседании биоэтической комиссии АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ» (№БЭК 2.29/19 от 15 мая 2019 г.).

Обмен исследовательскими данными: Данные, подтверждающие выводы этого исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку, после одобрения ведущим исследователем.

Для цитирования: Матичин А.А., Крышень К.Л., Фаустова Н.М., Гущин Я.А., Макарова М.Н., Решетник В.В., Сухих Г.Т., Юдин С.М., Лунин В.Г.

Оценка фармакологической активности препарата на основе соматостатинсодержащего белка на модели циклофосфамид-индуцированной недостаточности яичников у самок мышей.
Акушерство и гинекология. 2023; 7: 119-125
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.150

©A group of authors, 2023

A.A. MATICHIN[1], K.L. KRYSHEN[1], N.M. FAUSTOVA[1], YA.A. GUSHCHIN[1], M.N. MAKAROVA[1], V.V. RESHETNIK[2], G.T. SUKHIKH[3], S.M. YUDIN[4], V.G. LUNIN[5]

EVALUATION OF THE PHARMACOLOGICAL ACTIVITY OF A SOMATOSTATIN-CONTAINING PROTEIN-BASED PREPARATION IN A MODEL OF CYCLOPHOSPHAMIDE-INDUCED OVARIAN FAILURE IN FEMALE MICE

[1]RMC "HOME OF PHARMACY" Leningrad region, Russia
[2]Yurspharm LLC, Moscow, Russia
[3]Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
[4]Centre for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks of the Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia
[5]National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N.F. Gamaleya, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

According to statistical studies, the number of infertile couples in the world is constantly growing and accounts for approximately 15%. Female infertility makes up 20–35%. The new drug being developed on the basis of somatostatin-containing protein is supposed to be used in female and male infertility, to increase the reproductive capacity of the body, to enhance the ovarian reserve and their entry into the growth phase, to accelerate the beginning of growth of resting follicles, to expand the volume of ejaculate and improve the quality characteristics of sperm.

Objective: *Evaluation of the pharmacological activity of a somatostatin-containing protein-based preparation in a model of cyclophosphamide-induced ovarian failure in female mice.*

Materials and methods: *The drug "Endoxan" was used as an inducer of pathology once intraperitoneally at a dose of 70 mg/kg. Six groups were formed for the study: 1st – intact (n=15); 2nd – negative control (pathology+sodium chloride solution 0.9%, n=10); 3rd – positive control (pathology+recombinant murine somatotropic hormone at a dose of 800 μg/kg, n=10); 4th – pathology+test subject at a dose of 10 μg/kg (n=15); 5th – pathology+test subject at a dose of 50 μg/kg (n=15), 6th – pathology+test subject at a dose of 250 μg/kg (n=15).*
The study included evaluation of microscopic changes in ovarian tissue, ovarian mass ratios, morphometric analysis of follicles, and plasma PGE_2 and somatotropin levels.

Results: *It was found that against the background of induced pathology the tested drug in the dose range of 10–250 μg/kg leads to a dose-dependent increase in the level of somatotropin and PGE_2 and normalisation of folliculogenesis. It was revealed that a significant increase in the proportion of primordial and tertiary follicles and a decrease in the proportion of atretic follicles occurred under the effect of the tested preparation. This suggests a possible mechanism of action of the tested object, namely the synthesis of specific autoantibodies to somatostatin and a decrease in its concentration. This in turn leads to an increase in the content of endogenous somatotropic and sex hormones in the body.*

Conclusion: *The results obtained are consistent with the data of earlier studies on the increase in the size and number of follicles upon administration of exogenous somatotropic hormone to animals. We believe that clinical studies of the possibility of using a preparation based on somatostatin-containing protein for the treatment of female infertility associated with disorders of folliculogenesis are necessary.*

Keywords: *ovarian failure, decreased ovarian reserve, somatostatin-containing protein, somatotropin, female mice.*

Authors' contributions: Matichin A.A. – text composition and editing, data processing; Kryshen K.L. – study concept and dezign; Faustova N.M., Gushchin Ya.A. – data collecting and processing; Makarova M.N. – article manuscript editing, critical analysis; Reshetnik V.V., Sukhikh G.T., Yudin S.M., Lunin V.G. – text editing, article manuscript approval.
Conflicts of interest: V.V. Reshetnik is the co-author of the publication. Mr. Reshetnik is the director of the company Yursfarm LLC, which financed this study under a partnership agreement.
Funding: The work was performed within the framework of contractual obligations between RMC "HOME OF PHARMACY" and Yurspharm LLC.
Ethical Approval: The study was approved at the meeting of the Bioethics Commission of RMC "HOME OF PHARMACY" (No. of document 2.29/19 dated May 15, 2019).
Authors' Data Sharing Statement: The data supporting the findings of this study are available on request from the corresponding author after approval from the principal investigator.

For citation: Matichin A.A., Kryshen K.L., Faustova N.M., Gushchin Ya.A., Makarova M.N., Reshetnik V.V., Sukhikh G.T., Yudin S.M., Lunin V.G. Evaluation of the pharmacological activity of a somatostatin-containing protein-based preparation in a model of cyclophosphamide-induced ovarian failure in female mice.
Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (7): 119-125 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.150

По данным статистических исследований, приблизительно 15% супружеских пар страдают бесплодием. Бесплодие обычно определяется как отсутствие зачатия после одного года регулярной половой жизни. На долю женского бесплодия приходится 20–35%. Одной из самых распространенных причин женского бесплодия является нарушение овуляции [1–3].

Одним из методов лечения бесплодных пар является экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) [1–3]. ЭКО предполагает использование гормонов для стимуляции функции яичников с целью увеличения роста фолликулов и, таким образом, развития более одного ооцита. Однако в клинической практике часто регистрируют отсутствие результата при проведении ЭКО у больных с бедным ответом яичников. Основная часть больных, демонстрирующих бедный ответ на овариальную стимуляцию в циклах ЭКО, – это женщины со сниженным овариальным резервом. В литературных источниках имеются данные о том, что при бедном ответе яичников на овариальную стимуляцию использование гормона роста (соматотропного гормона (СТГ), соматотропина) способно увеличить успех программы ЭКО [4].

Согласно литературным данным, применение СТГ улучшает качество ооцитов и, следовательно, эмбрионов [5]. Также было показано, что введение гормона роста стимулирует рост и развитие фолликулов [6–9], а также повышает ответ яичников на овариальную стимуляцию гонадотропинами [8, 9]. Таким образом, использование соматотропина может значительно улучшить результаты ЭКО, особенно у женщин со слабым ответом на общепринятую гормональную терапию.

Немаловажную роль в процессе фолликулогенеза играет простагландин E_2 (PGE_2). PGE_2 является одним из медиаторов, способствующих росту и созреванию фолликулярного эпителия, питающего ооцит. Согласно литературным данным, ингибирование продукции PGE_2 в фолликулах или генетический нокаут продукции PGE_2 и его рецепторов может препятствовать овуляции. Было показано, что увеличение уровня лютеинизирующего гормона увеличивает уровень PGE_2 в доминантном фолликуле, что приводит к росту клеток фолликулярного эпителия и экспрессии протеаз, связанных с разрывом фолликула. В эксперименте на мышах с дефицитом рецептора PGE_2 наблюдались аномальное деление клеток фолликулярного эпителия и отсутствие овуляции, что приводило к бесплодию [10].

Механизмом действия нового разрабатываемого лекарственного средства являются индукция синтеза специфических аутоантител к соматостатину (анти-COM-IgG), снижение его концентрации и, как следствие, увеличение содержания в организме эндогенного соматотропина [11].

Целью данной работы являлась оценка фармакологической активности препарата на основе соматостатинсодержащего белка на модели циклофосфамид-индуцированной недостаточности яичников у самок мышей.

Материалы и методы

Тестируемый объект – новое лекарственное средство на основе соматостатинсодержащего белка (ООО «Юрсфарм», Россия). Действующим веществом является рекомбинантный белок, содержащий соматостатин (COM), состоящий из белка-носителя – глюкансвязывающего домена (ГСД), спейсерной последовательности (-) и двух копий антигенной детерминанты соматостатина (ГСД-COM-COM) с молекулярной массой 39 кДа [11].

В эксперименте использовали аутбредных самок мышей ICR (CD-1) в возрасте 8–10 недель, массой 17–24 г, полученных из питомника АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ» (Ленинградская обл., Россия). Животных содержали в стандартных условиях в соответствии с Директивой 2010/63/EU от 22 сентября 2010 г. по охране животных, используемых в научных целях. В качестве корма использовали «Корм для содержания лабораторных животных» ПК-120-1, приготовленный по ГОСТ 34566-2019. Исследование было одобрено на заседании биоэтической комиссии АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ» (№БЭК 2.29/19 от 15 мая 2019 г.). Исследование соответствовало принципам «трех R» (Reduction, Refinement, Replacement) [12].

В качестве индуктора патологии использовали препарат «Эндоксан» (МНН: циклофосфамид, производство «Бакстер Онкология ГмбХ», Германия, серия 81264D) однократно внутрибрюшинно в дозе 70 мг/кг [13]. По литературным данным, на этой модельной патологии наблюдают снижение массы яичников, значительное снижение количества нормальных фолликулов и увеличение количества атретических фолликулов, снижение уровня PGE_2, увеличение уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) [13].

Для проведения исследования были сформированы 6 групп: 1-я – интактная (n=15); 2-я – негативный контроль (патология + раствор натрия хлорида 0,9% (производство ООО «Гротэкс», Россия, серия 320319), n=10); 3-я – позитивный контроль (патология + рекомбинантный мышиный соматотропный гормон (rmGH) в дозе 800 мкг/кг, n=10); 4-я – патология + тестируемый объект в дозе 10 мкг/кг (n=15); 5-я – патология + тестируемый объект в дозе 50 мкг/кг (n=15), 6-я – патология + тестируемый объект в дозе 250 мкг/кг (n=15). Тестируемый объект и физиологический раствор вводили животным подкожно двукратно с интервалом 14 дней (в 1-й и 14-й дни эксперимента). Вещество позитивного контроля вводили однократно внутрибрюшинно на 28-й день эксперимента. Индуктор патологии вводили однократно на 21-й день эксперимента. Общая продолжительность эксперимента составила 43 дня (рис. 1). Эвтаназию проводили с помощью диоксида углерода (CO_2) с последующим обескровливанием из полостей сердца.

Наблюдение за животными проводили ежедневно. Массу тела животных измеряли до введения исследуемых объектов и далее еженедельно. Для определения уровня соматотропина у 5 животных интактной группы и 5 животных из групп, полу-

Рис. 1. Дизайн эксперимента

чавших тестируемый объект в исследуемых дозах, на 21-й день эксперимента во время проведения плановой эвтаназии отбирали образцы крови из полостей сердца. Для определения уровня PGE_2 образцы крови отбирали у оставшихся животных всех экспериментальных групп на 43-й день эксперимента по аналогичной схеме. Кровь отбирали в пробирки с гепарином натрия. На 43-й день эксперимента во время плановой эвтаназии у 10 животных из каждой группы проводили измерение массы яичников, а также отбор эндометрия и яичников для дальнейшего гистологического анализа. Дизайн эксперимента представлен на рисунке 1.

Для определения концентрации соматотропина и PGE_2 использовали коммерчески доступные наборы: Elisa kit for Growth Hormone (GH), № SEA044Mu, lot L190619110, (Cloud-Clone Corp., США) и Elisa kit for Prostaglandin (PGE_2), № CEA538Ge, lot L190619122, (Cloud-Clone Corp., США). Измерения выполняли на многофункциональном микропланшетном анализаторе CLARIOstar (BMG Labtech, Германия) при двух длинах волн – 450 нм и 650 нм в соответствии с инструкцией производителя.

В процессе эвтаназии у животных извлекали матку с яичниками. Яичники, извлеченные при некропсии, были взвешены парно с предварительной фиксацией в 10% растворе нейтрального формалина для дальнейшего расчета массовых коэффициентов. Матку и яичники для дальнейшего гистологического анализа фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина в течение 24 ч, после чего заливали в парафин [14]. Затем изготавливали срезы толщиной 5–7 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином. Анализ гистологических объектов проводили при помощи светооптического микроскопа Accu-Scope 3000 SERIES (Accu Scope Inc., США) при увеличении 40, 100 и 400. Для оценки функции яичников производили подсчет первичных, вторичных, ранних антральных, антральных фолликулов, желтых тел, а также патологических фолликулов в стадии атрезии в одном яичнике. Далее от общей суммы подсчитанных фолликулов вычисляли долю (%) содержания определенного типа фолликулов в яичнике.

Статистический анализ

Анализ данных и построение графиков выполняли с помощью программного обеспечения Statistica 10.0 (StatSoft, США) и Prism 9.0 (GraphPad Software, США). Данные были проверены на соответствие закону нормального распределения с помощью критерия Шапиро–Уилка и представлены в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD) (критерий Шапира–Уилка, $p>0,05$). Различия были определены при 0,05 уровне значимости.

Для несвязанных данных был использован однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA). Последующее межгрупповое сравнение (post hoc) проводили с помощью теста Тьюки (post hoc Tukey's).

Результаты и обсуждение

На протяжении всего эксперимента животные были в удовлетворительном состоянии, наблюдался равномерный прирост массы тела экспериментальных животных во всех группах.

Уровень PGE_2 на 43-й день эксперимента у животных интактной группы составлял 2,33 (1,81) пг/мл. В группе негативного контроля у животных с циклофосфамид-индуцированной патологией яичников уровень PGE_2 был существенно ниже и составлял 1,21 (0,87) пг/мл, что в среднем было ниже на 48% в сравнении с показателями интактной группы.

В группе животных, получивших после моделирования патологии лечение rmGH, уровень PGE_2 составил 2,56 (2,57) пг/мл. В среднем уровень PGE_2 в данной группе был выше на 112% в сравнении с уровнем PGE_2 в контрольной группе животных, не получавших терапии. У самки №3.8 уровень PGE_2 составил 8,30 пг/мл, что значительно превышало среднее содержание PGE_2 по группе.

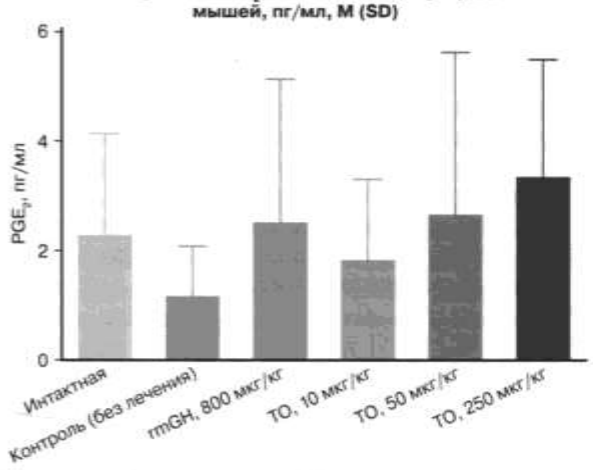
У животных, получавших изучаемый препарат в дозах 10–250 мкг/кг, отмечали дозозависимое повышение уровней PGE_2. В среднем уровень PGE_2 был выше на 55% (10 мкг/кг), 124% (50 мкг/кг) и 181% (250 мкг/кг) в сравнении с аналогичными показателями в группе негативного контроля (рис. 2).

Диапазон уровней соматотропина в плазме крови животных интактной группы на 21-й день эксперимента составлял 1,72 (0,22) нг/мл. Статистически значимого влияния изучаемого препарата в исследуемых дозах на уровень соматотропина не установлено. Уровень СТГ у животных, получивших изучаемый препарат в дозе 10 мкг/кг, находился в пределах значений СТГ у животных интактной группы и составлял 1,58 (0,46) нг/мл (рис. 3). При этом наблюдали увеличение уровня СТГ в группах, получавших изучаемый препарат в дозах 50 мкг/кг (2,27 (0,47) нг/мл) и 250 мкг/кг (2,47 (0,79) нг/мл) (рис. 3). В среднем значения СТГ у животных данных групп превышали уровень СТГ у животных интактной группы на 32 и 44% соответствен-

но. Несмотря на отсутствие статистической значимости, полученные данные позволяют говорить о наличии фармакологической активности препарата в дозах 50 и 250 мкг/кг, проявляющейся в увеличении уровня СТГ.

Однократное введение циклофосфамида оказало выраженное влияние на органы репродуктивной системы мышей. У животных группы негативного контроля наблюдали значимое уменьшение массы (в 2,3 раза) и массовых коэффициентов яични-

Рис. 2. Уровень PGE_2 в плазме самок аутбредных мышей, пг/мл, M (SD)



Примечание. Показатели уровня PGE_2 у животных №№1.10, 2.2, 2.7, 3.2, 3.4, 4.9, 5.2, 6.1 были ниже нижнего предела количественного определения и не были включены в дальнейшую обработку.

Рис. 3. Уровень СТГ в плазме самок аутбредных мышей, пг/мл, M (SD)

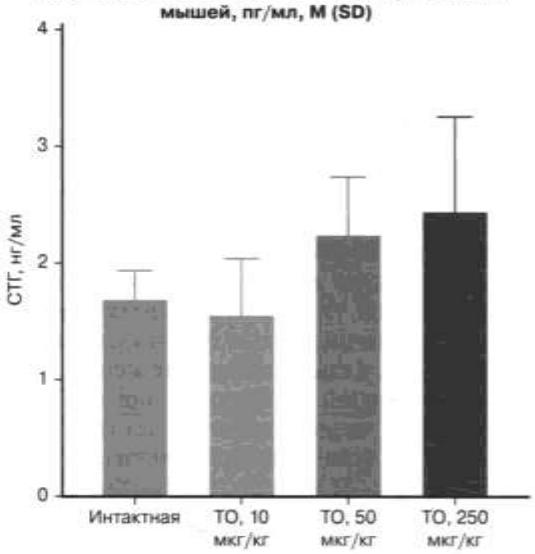


Таблица 1. Масса и массовые коэффициенты яичников самок аутбредных мышей, M (SD), *n*=10

Экспериментальные группы	Доза, мкг/кг	Исследуемые показатели	
		Масса яичников, г	Массовый коэффициент, %
Интактная группа	–	0,042 (0,007)	0,18 (0,033)
Контрольная группа. Без лечения	0	0,018 (0,002)*	0,07 (0,010)*
Лечение rmGH	800	0,039 (0,005)#	0,17 (0,027)
Экспериментальные группы. Введение изучаемого препарата	10	0,017 (0,002)*	0,07 (0,014)*
	50	0,024 (0,006)*	0,09 (0,035)*
	250	0,040 (0,003)#	0,15 (0,012)#

Примечание.
* – статистически значимое отличие от интактной группы, критерий Тьюки, однофакторный ANOVA, $p<0,05$;
# – статистически значимое отличие от контрольной группы без лечения, критерий Тьюки, однофакторный ANOVA, $p<0,05$.

Таблица 2. Морфометрический анализ фолликулов в яичниках самок аутбредных мышей, %, M (SD), *n*=10

Тип фолликулов	Экспериментальные группы/доза					
	Интактная	Контроль. Без лечения	Введение rmGH	Введение изучаемого препарата		
	–	0	800 мкг/кг	10 мкг/кг	50 мкг/кг	250 мкг/кг
Примордиальные	39,2 (3,62)	23,7 (7,08)*	28,6 (4,90)*	27,5 (4,78)*	27,8 (8,56)*	30,8 (11,15)
Первичные	20,5 (5,09)	24,0 (5,58)	23,7 (6,35)	21,1 (7,93)	19,2 (4,43)	19,8 (6,50)
Вторичные	19,4 (4,43)	16,5 (7,64)	16,3 (8,86)	19,2 (10,21)	13,7 (8,44)	17,4 (8,70)
Третичные	12,3 (5,08)	6,1 (7,43)	10,3 (6,51)	9,0 (7,83)	10,6 (7,83)	11,6 (7,53)
Атретические	1,3 (2,89)	22,0 (9,15)*	10,9 (6,34)	18,0 (9,35)*	19,3 (7,46)*	13,5 (7,01)*
Желтое тело	7,3 (3,98)	7,7 (4,08)	10,2 (4,01)	5,1 (5,89)	9,4 (5,53)	6,9 (6,73)

Примечание. * – статистически значимое отличие от интактной группы, критерий Тьюки, $p<0,05$.

ков в сравнении с аналогичными показателями у животных интактной группы (p<0,05, табл. 1). У животных группы позитивного контроля наблюдали статистически значимое увеличение массы яичников в сравнении с аналогичными показателями у животных группы без лечения. Статистически значимое увеличение массы яичников, в сравнении с группой негативного контроля без лечения, наблюдали только в группе животных, получавших изучаемый препарат в дозе 250 мкг/кг. При этом масса яичников у животных, получавших изучаемый препарат в дозе 250 мкг/кг и rmGH в дозе 800 мкг/кг, была сходна со значениями массы яичников у животных интактной группы.

У животных всех экспериментальных групп патологических изменений тканей матки и яичников не наблюдали. В таблице 2 представлены данные морфометрического анализа фолликулов в яичниках самок мышей. У животных интактной группы наблюдали многочисленные фолликулы на разной стадии зрелости, а также отдельные желтые тела, что соответствует физиологической норме. Основную долю от общего числа подсчитанных фолликулов в яичнике составляли примордиальные фолликулы (39,2%). Первичные фолликулы составляли 20,5%, третичные – 12,3%, атретические – 1,3%. В контрольной группе у животных с модельной патологией присутствовали фолликулы с признаками атрофии и апоптоза клеток. На фоне патологии наблюдали снижение доли примордиальных (23,7%) и третичных (6,1%) фолликулов и увеличение доли первичных (24%) и атретических (22%) фолликулов. В группе животных, получавших rmGH в дозе 800 мкг/кг, отмечали значимое увеличение доли примордиальных и третичных фолликулов, а также снижение доли атретических фолликулов в сравнении с контрольной группой. У животных, получавших изучаемый препарат в дозах 10–250 мкг/кг, наблюдали дозозависимую тенденцию к увеличению доли примордиальных и третичных фолликулов с параллельным снижением доли атретических фолликулов, что согласуется с литературными данными [15].

Заключение

У животных была успешно сформирована патология, вызванная введением циклофосфамида. Патологическая картина выражалась в увеличении количества фолликулов с признаками атрофии и апоптоза клеток. Наблюдалось увеличение количества атретических фолликулов наряду со снижением количества примордиальных фолликулов. Более чем в 2 раза снижались масса и массовый коэффициент яичников в сравнении с аналогичными показателями у животных интактной группы. Отмечено значимое снижение концентрации PGE_2 в сравнении со значениями PGE_2 у животных интактной группы, что соответствует литературным данным.

На фоне введения изучаемого препарата наблюдали дозозависимое увеличение массы и массовых коэффициентов яичников. При введении животным препарата в дозе 250 мкг/кг масса яичников не отличалась от соответствующих значений у интактной группы животных. Выявлена дозозависимая тенденция к увеличению доли примордиальных и третичных фолликулов наряду со снижением доли атретических фолликулов, что соотносилось с данными по уровню PGE_2 и может свидетельствовать о нормализации процесса фолликулогенеза на фоне индуцированной введением циклофосфамида патологии. Полученные результаты экспериментальных исследований согласуются с данными ранее проведенных работ, в которых было показано, что введение животным экзогенного СТГ приводит к увеличению размеров и количества фолликулов.

По нашему мнению, необходимы клинические исследования возможности применения препарата на основе соматостатинсодержащего белка для лечения женского бесплодия, связанного с нарушениями процесса фолликулогенеза.

Литература/References

1. *Hart R.J., Rombauts L., Norman R.J.* Growth hormone in IVF cycles: any hope? Curr. Opin. Obstet. Gynecol. 2017; 29(3): 119-25. https://dx.doi.org/10.1097/GCO.0000000000000360.
2. *Ho Y.K.* Effects of growth hormone plus gonadotropins on controlled ovarian stimulation in infertile women of advanced age, poor responders, and previous in vitro fertilization failure patients. Taiwan. J. Obstet. Gynecol. 2017; 56(6): 806-10. https://dx.doi.org/10.1016/j.tjog.2017.10.018.
3. *Murtaza M., Hadi J., Iiizam E., Sani A.* Male and female infertility: causes, and management. IOSR J. Dent. Med. Sci. 2019; 18(9): 27-32. https://dx.doi.org/10.9790/0853-1809132732.
4. *Cozzolino M., Cecchino G.N., Troiano G., Romanelli C.* Growth hormone cotreatment for poor responders undergoing in vitro fertilization cycles: a systematic review and meta-analysis. Fertil. Steril. 2020; 114(1): 97-109. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.03.007.
5. *Ниаури Д.А., Гзгзян А.М., Коган И.Ю., Джемлиханова Л.Х., Крихели И.О., Обедкова К.В., Александрова Л.А.* Эффективность применения соматотропного гормона в программах ЭКО/ЭКО+ИКСИ у женщин со «слабым» ответом яичников на стимуляцию гонадотропинами. Журнал акушерства и женских болезней. 2015; 64(6): 43-50. [Niauri D.A., Gzgzyan A.M., Kogan I.Yu., Dzhemlikhanova L.Kh., Krikheli I.O., Obedkova K.V., Alexandrova L.A. Effectiveness of growth hormone use in women with "poor" ovarian response to the stimulation of gonadotropins in IVF/IVF+ICSI programs. Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2015; 64(6): 43-50. (in Russian)].
6. *Zhang Y., Zhang C., Shu J., Guo J., Chang H.-M., Leung P.C.K.* et al. Adjuvant treatment strategies in ovarian stimulation for poor responders undergoing IVF: a systematic review and network meta-analysis. Hum. Reprod. Update. 2020; 26(2): 247-63. https://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmz046.
7. *Cai M.H., Gao L.Z., Liang X.Y., Fang C., Wu Y.Q., Yang X.* The effect of growth hormone on the clinical outcomes of poor ovarian reserve patients undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection treatment: A retrospective study based on POSEIDON criteria. Front. Endocrinol. (Lausanne). 2019; 10: 775. https://dx.doi.org/10.3389/fendo.2019.00775.
8. *Yang P., Wu R., Zhang H.* The effect of growth hormone supplementation in poor ovarian responders undergoing IVF or ICSI: a meta-analysis of randomized controlled trials. Reprod. Biol. Endocrinol. 2020; 18(1): 76. https://dx.doi.org/10.1186/s12958-020-00632-w.
9. *Liu F.T., Hu K.L., Li R.* Effects of growth hormone supplementation on poor ovarian responders in assisted reproductive technology: a systematic review and meta-analysis. Reprod. Sci. 2021; 28(4): 936-48. https://dx.doi.org/10.1007/s43032-020-00298-0.

10. *Niringiyumukiza J.D., Cai H., Xiang W.* Prostaglandin E2 involvement in mammalian female fertility: ovulation, fertilization, embryo development and early implantation. Reprod. Biol. Endocrinol. 2018; 16(1): 43. https://dx.doi.org/10.1186/s12958-018-0359-5.

11. Патент RU 2614115 C1. Россия. Лунин В.Г., Юдин С.М. Рекомбинантный соматостатинсодержащий белок, способ его получения, инъекционный препарат для повышения мясной и молочной продуктивности сельскохозяйственных животных, а также способ использования препарата. Заявка: 2016.08.01. Публикация: 2017.03.22. [Patent RU 2 614 115 Russia. Lunin V.G., Yudin S.M. Recombinant somatostatin-containing protein, a method for its preparation, an injectable preparation for increasing meat and dairy productivity of farm animals, as well as a method for using the preparation. Application: 2016.08. Publication: 2017.03.22. (in Russian)].

12. Решение Совета ЕЭК № 81 от 03.11.16 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств». [EEC Council Decision No. 81 of 03.11.16 "On Approval of the Rules of Good Laboratory Practice of the Eurasian Economic Union in the Field of Circulation of Medicines". (in Russian)].

13. *Liu T.E., Wang S., Zhang L., Guo L., Yu Z., Chen C., Zheng J.* Growth hormone treatment of premature ovarian failure in a mouse model via stimulation of the Notch-1 signaling pathway. Exp. Ther. Med. 2016; 12(1): 215-21. https://dx.doi.org/10.3892/etm.2016.3326.

14. *Коптяева К.Е., Мужикян А.А., Гущин Я.А., Беляева Е.В., Макарова М.Н., Макаров В.Г.* Некоторые особенности фиксации органов и тканей лабораторных животных для повышения качества гистологического анализа. Лабораторные животные для научных исследований. 2018; 2: 60-70. [Koptyaeva K., Muzhikyan A., Gushchin Ya., Belyaeva E., Makarova M., Makarov V. Some features of fixation of organs and tissues of laboratory animals for quality of gistological analysis. Laboratory animals for scientific research. 2018; (2): 60-70. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.29296/2618723X-2018-02-07.

15. *Hull K.L., Harvey S.* Growth hormone and reproduction: a review of endocrine and autocrine/paracrine interactions. Int. J. Endocrinol. 2014; 2014: 234014. https://dx.doi.org/10.1155/2014/234014.

Поступила 13.06.2023
Принята в печать 10.07.2023
Received 13.06.2023
Accepted 10.07.2023

Сведения об авторах:
Матичин Александр Алексеевич, заместитель руководителя отдела специфической токсикологии и фармакодинамики, АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ», matichin.aa@doclinika.ru, 188663, Россия, Ленинградская обл., Всеволожский район, г.п. Кузьмоловский, ул. Заводская, д. 3, к. 245, https://orcid.org/0000-0001-7478-4942
Крышень Кирилл Леонидович, к.б.н., руководитель отдела специфической токсикологии и микробиологии, АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ», 188663, Россия, Ленинградская обл., Всеволожский район, г.п. Кузьмоловский, ул. Заводская, д. 3, к. 245, https://orcid.org/0000-0003-1451-7716
Фаустова Наталья Михайловна, к.х.н., руководитель лаборатории иммуноферментного анализа, АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ», 188663, Россия, Ленинградская обл., Всеволожский район, г.п. Кузьмоловский, ул. Заводская, д. 3, к. 245, https://orcid.org/0000-0002-5557-1287
Гущин Ярослав Александрович, руководитель отдела лабораторной диагностики, АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ», 188663, Россия, Ленинградская обл., Всеволожский район, г.п. Кузьмоловский, ул. Заводская, д. 3, к. 245, https://orcid.org/0000-0002-7656-991X
Макарова Марина Николаевна, д.м.н., директор, АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ», 188663, Россия, Ленинградская обл., Всеволожский район, г.п. Кузьмоловский, ул. Заводская, д. 3, к. 245, https://orcid.org/0000-0003-3176-6386
Решетник Вячеслав Викторович, директор, ООО «Юрсфарм», 117041, Россия, Москва, ул. Адмирала Руднева, д. 4, оф. 6/31/1.
Сухих Геннадий Тихонович, академик РАН, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, директор, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Юдин Сергей Михайлович, д.м.н., профессор, генеральный директор, ЦСП ФМБА России, 119121, Россия, Москва, ул. Погодинская, д. 10 с1.
Лунин Владимир Глебович, д.б.н., в.н.с., НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи Минздрава России, 123098, Россия, Москва, ул. Гамалеи, д. 18.
Автор, ответственный за переписку: Александр Алексеевич Матичин, matichin.aa@doclinika.ru

Authors' information:
Aleksandr A. Matichin, Deputy Head of the Department of Specific Toxicology and Pharmacodynamics, RMC «HOME OF PHARMACY», matichin.aa@doclinika.ru, 188663, Russia, Leningrad region, Vsevolozhsk district, p. Kuzmolovsky, Zavodskay str. 3, 245, https://orcid.org/0000-0001-7478-4942
Kirill L. Kryshen, PhD (Bio), Head of the Department of Specific Toxicology and Microbiology, RMC «HOME OF PHARMACY», 188663, Russia, Leningrad region, Vsevolozhsk district, p. Kuzmolovsky, Zavodskay str. 3, 245, https://orcid.org/0000-0003-1451-7716
Natalya M. Faustova, PhD (Chem), Head of the Laboratory of Enzyme Immunoassay, RMC «HOME OF PHARMACY», 188663, Russia, Leningrad region, Vsevolozhsk district, p. Kuzmolovsky, Zavodskay str. 3, 245, https://orcid.org/0000-0002-5557-1287
Yaroslav A. Gushchin, Head of the Laboratory Diagnostics Department, RMC «HOME OF PHARMACY», 188663, Russia, Leningrad region, Vsevolozhsk district, p. Kuzmolovsky, Zavodskay str. 3, 245, https://orcid.org/0000-0002-7656-991X
Marina N. Makarova, Dr. Med. Sci., Director, RMC «HOME OF PHARMACY», 188663, Russia, Leningrad region, Vsevolozhsk district, p. Kuzmolovsky, Zavodskay str. 3, 245, https://orcid.org/0000-0003-3176-6386
Vyacheslav V. Reshetnik, Director, LLC "Urspharm", 117041, Russia, Moscow, Admiral Rudnev str., 4, office 6/31/1.
Gennady T. Sukhikh, Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. Med. Sci., Professor, Honoured Scientist of the Russian Federation, Director, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of the Russian Federation, 117997, Russia, Moscow, Oparina str., 4.
Sergei M. Yudin, Dr. Med. Sci., Professor, Director General, Centre for Strategic Planning of FMBA of Russia, 119121, Russia, Moscow, Pogodinskaya str., 10 bld. 1.
Vladimir G. Lunin, Dr. Bio. Sci., Leading Researcher, National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N.F. Gamaleya, Ministry of Health of the Russian Federation, 123098, Russia, Moscow, Gamaleya str., 18.
Corresponding author: Aleksandr A. Matichin, matichin.aa@doclinika.ru

ОБМЕН ОПЫТОМ

©Коллектив авторов, 2023

В.Л. ТЮТЮННИК, О.И. МИХАЙЛОВА, Н.Е. КАН, Д.Д. МИРЗАБЕКОВА

КОМПЛЕКСНАЯ ТЕРАПИЯ БАКТЕРИАЛЬНОГО ВАГИНОЗА ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

Цель: *Представить собственный опыт комплексного лечения бактериального вагиноза при беременности.*
Материалы и методы: *Исследование включало 46 пациенток в сроке 22–36 недель беременности с подтвержденным бактериальным вагинозом. Все пациентки были разделены на 2 группы: группа 1 – лечение антибактериальным препаратом в комбинации с иммуномодулирующим средством «Суперлимф» 10 ЕД, группа 2 – монотерапия антибактериальным препаратом. Оценка эффективности была проведена на основании анализа клинических данных, микробиологического и микроскопического исследования вагинального отделяемого, уровня pH влагалища, провоспалительных цитокинов.*
Результаты: *На фоне лечения в обеих группах отмечалось снижение количества эпителиальных клеток, лейкоцитов; ключевые клетки после лечения не выявлялись. Однако в группе 1 эффект был более выражен. Также отмечалось снижение титра микроорганизмов в обеих группах; однако, несмотря на проведенное лечение, в 17,4% случаев (n=4) средний титр Gardnerella vaginalis имел значение >10⁸ КОЕ/мл. Отображением эффективности проводимой терапии в обеих группах являлся рост Lactobacillus spp., при этом в группе 1 значение данного микроорганизма было более высоким. Также в основной группе отмечалось статистически значимое снижение уровня провоспалительных цитокинов до нормальных величин.*
Наиболее благоприятные результаты по акушерским и перинатальным исходам (преждевременное излитие околоплодных вод, преждевременные роды, асфиксия, внутриутробная инфекция новорожденных и др.) получены в группе 1 исследования.
Заключение. *Включение иммуномодулирующего препарата «Суперлимф» в комбинации с антибактериальными препаратами повышает эффективность лечения бактериального вагиноза во время беременности.*

Ключевые слова: *бактериальный вагиноз, беременность, иммуномодулирующая терапия, Суперлимф.*

Вклад авторов: Тютюнник В.Л., Михайлова О.И., Кан Н.Е., Мирзабекова Д.Д. – концепция и разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, статистический анализ полученных данных, написание текста рукописи, редактирование статьи.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
Финансирование: Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Одобрение Этического комитета: Исследование было одобрено Этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.
Согласие пациентов на публикацию: Все пациентки подписали добровольное информированное согласие на публикацию своих данных.
Обмен исследовательскими данными: Данные, подтверждающие выводы этого исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку, после одобрения ведущим исследователем.

Для цитирования: Тютюнник В.Л., Михайлова О.И., Кан Н.Е., Мирзабекова Д.Д. Комплексная терапия бактериального вагиноза при беременности. Акушерство и гинекология. 2023; 7: 126-132
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.172

©A group of authors, 2023

V.L. TYUTYUNNIK, O.I. MIKHAILOVA, N.E. KAN, D.D. MIRZABEKOVA

COMPLEX THERAPY OF BACTERIAL VAGINOSIS DURING PREGNANCY

Academician V.I. Kulakov National Medical Research Centre of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Objective: *To present own experience of complex treatment of bacterial vaginosis during pregnancy.*
Materials and methods: *The study included 46 patients with a pregnancy at 22–36 weeks' gestation with confirmed bacterial vaginosis. All patients were divided into two equal groups: women of group 1 received treatment with an antibiotic in com-bination with the immunomodulatory medication Superlymph, patients of group 2 received only antibiotic therapy. Efficacy was evaluated by the analysis of clinical manifestations, microbiological and microscopic examination of vaginal dis-charge, vaginal pH, pro-inflammatory cytokines.*
Results: *In both groups there was a decrease in the number of epithelial cells and leukocytes during the treatment, key cells were not detected after the treatment; however, the improvement was more significant in group 1. There was also a de-crease of the titer in both groups. But despite the treatment, the average*

titer of Gardnerella vaginalis was >10⁴ CFU/ml in 17.4% (n=4). The growth of Lactoba-cillus spp. in both groups was evidence of the effectiveness of the therapy while the value of this microorganism was higher in group 1. Moreover, there was a statisti-cally significant decrease of pro-inflammatory cytokines to normal values in the main group. The most favorable results for obstetric and perinatal outcomes (preterm rupture of membranes, preterm labor, asphyxia, intrauterine infection of newborns, etc.) were obtained in group 1. ***Conclusion:*** *Immunomodulatory medication Superlymph combined with antibacte-rial drugs improves the effectiveness of the treatment for bacterial vaginosis during pregnancy.*

Keywords: *bacterial vaginosis, pregnancy, immune modulator, Superlymph.*

Authors' contributions: Tyutyunnik V.L., Mikhailova O.I., Kan N.E., Mirzabekova D.D. – developing the design of the study, obtaining data for analysis, reviewing publications on the topic of the article, statistical analysis of the obtained data, writing the article.
Conflicts of interest: The authors declare no possible conflicts of interest.
Funding: The study was conducted without sponsorship.
Ethical Approval: The study was approved by the Ethical Review Board of Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia
Patients' Consent for Publication: All patients signed a voluntary informed consent for the publication of their data.
Authors' Data Sharing Statement: The data supporting the findings of this study are available on request from the corresponding author after approval from the principal investigator.

For citation: Tyutyunnik V.L., Mikhailova O.I., Kan N.E., Mirzabekova D.D. Complex therapy of bacterial vaginosis during pregnancy. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (7): 126-132 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.172

Бактериальный вагиноз (БВ), или дисбиоз влагалища, является одним из наиболее распространенных вагинальных заболеваний, связанных с аномальными изменениями микробиома влагалища, которое может ассоциироваться с неблагоприятными исходами беременности [1, 2].

Нормальный биоценоз влагалища на 95% представлен аэробными и анаэробными лактобактериями, коринебактериями и бифидобактериями, анаэробными грамотрицательными палочками рода *Fusobacterium* и грамотрицательными кокками рода *Veillonella*. Благодаря действию бифидо- и лактобактерий слизистая оболочка влагалища обладает естественным защитным барьером, действующим против патогенных и условно-патогенных микроорганизмов [1, 3–5]. Их защитный механизм обусловлен адгезивными свойствами, посредством чего стимулируется работа иммунной системы, увеличивается выработка нейтрофилов, макрофагов, секретируются интерфероны и иммуноглобулины.

Характерная для влагалища кислотная среда образуется в результате переработки лактобактериями, содержащимися в эпителиальных клетках женщин, гликогена в молочную кислоту, продукции лизоцима и перекиси водорода, что является мощным защитным барьером верхнего полового тракта женщины, так как кислая среда влагалища подавляет рост патогенных и условно-патогенных микроорганизмов. В случае снижения уровня лактобацилл они замещаются, в первую очередь *Gardnerella vaginalis* [3–6].

Так, БВ – это синдром невоспалительного характера, причиной развития которого является дисбиоз влагалища, характеризующийся высокой концентрацией патогенных и условно-патогенных микроорганизмов в сочетании со сниженным количеством или отсутствием молочнокислых бактерий [1, 2, 4].

Во время беременности распространенность БВ достигает 30–40% [2, 3]. Факторы риска, способствующие развитию БВ, подразделяются на экзогенные и эндогенные. К первой группе относятся нарушение гигиены половых органов, использование внутриматочных контрацептивов, наличие более одного полового партнера, наличие заболеваний, передающихся половым путем, или иммунодефицитных состояний, лекарственная и лучевая терапия. Эндогенные факторы включают нарушение состава вагинальной микрофлоры, снижение кислотности вагинальной среды, атрофию и гипотрофию слизистой оболочки влагалища, наличие полипов и кист влагалища. Другой важной причиной, приводящей к развитию БВ, является гормональная перестройка организма у беременных, которая обычно сопровождает период гестации [5–8].

Состояние иммунитета играет немалую роль в развитии БВ. Первая линия локальной защиты женских половых органов от патогенов представлена иммунной системой слизистых оболочек женских половых органов. Биологически активные молекулы, синтезируемые нейтрофилами, лимфоцитами, макрофагами слизистой оболочки влагалища, реализуют свое действие, выделяясь в цервикальную слизь [9–11].

При установленном диагнозе БВ только у 50% женщин выявляется клиническая картина, характеризующаяся беловато-серыми выделениями из влагалища, рыбным запахом из половых путей, pH влагалища >4,5, жжением и зудом, при отсутствии воспалительной реакции [2, 9, 12].

Для диагностики БВ созданы критерии Amsel и шкала Nugent [1, 2, 10]. Учитывая доступность и быстроту постановки диагноза согласно критериям Amsel, они чаще используются в клинической практике, чем подсчет баллов по шкале Nugent, основанной на окрашивании по Граму, при котором микрофлора рассматривается под микроскопом, разные микроорганизмы имеют свою балльную оценку, в соответствии с которой идентифицируют БВ. Так, от 0 до 4 баллов выставляется при обна-

ружении *Lactobacillus spp.*, от 4 до 6 баллов – при идентификации *Gardnerella vaginalis spp.*, *Bacteroides spp.*, *Mobiluncus spp.*, а аномальная микрофлора, содержащая большое количество анаэробных бактерий в отсутствие лактобактерий, оценивается в 7–10 баллов [13–16].

Для постановки диагноза БВ с учетом критериев Amsel должны присутствовать 3 критерия из следующих:

- значение pH вагинального отделяемого >4,5;
- выделения из влагалища – густые, гомогенные, беловато-серые, с неприятным запахом;
- положительный результат аминотеста;
- обнаружение «ключевых» клеток при микроскопическом исследовании вагинального отделяемого.

БВ является фактором риска осложнений беременности: преждевременных излития околоплодных вод и родов, хориоамнионита, эндометрита после кесарева сечения, самопроизвольных выкидышей, рождения детей с низкой массой тела, что подтверждается проведенными исследованиями по данной теме [11, 12, 15].

Проведение терапии БВ во время беременности является обязательным и способствует снижению гестационных и перинатальных осложнений [16, 17]. Формированию микрофлоры новорожденных способствует прохождение через родовые пути матери в первые часы жизни. В случае если кишечник будет заселен патогенными микроорганизмами, будет нарушаться колонизационная резистентность, способствующая нарушению функции кишечника, снижению адаптационных возможностей новорожденного и, как следствие, ухудшению его здоровья [18].

Успешные результаты лечения БВ достигаются благодаря своевременной и рациональной терапии: восстановление нормального микробиоценоза влагалища, коррекция иммунного статуса женщины [6, 7]. Согласно клиническим рекомендациям, терапия БВ проводится в 2 этапа. На первом этапе проводят подавление агрессивной микрофлоры с помощью противомикробных и антибактериальных препаратов (производные 5-нитроимидазола, клиндамицин) [1, 2, 18, 19]; на втором этапе – восстановление нормального микробиоценоза влагалища [19, 20].

Снижение иммунитета является ключевым фактором, способствующим хронизации заболевания, продлевающим длительность течения и усиливающим резистентность к проводимой терапии [3, 10, 12]. Иммунный ответ опосредован секрецией провоспалительных интерлейкинов (ИЛ), цитокинов, интерферонов (ИФН), фактора некроза опухоли (ФНО). Повышение продукции провоспалительных цитокинов приводит к хронизации течения патологического состояния, а избыточное отложение циркулирующих комплексов в тканях – к иммунопатологическим процессам [20, 21]. Для эффективной терапии БВ актуальной является нормализация функции иммунной системы; включение в терапию препаратов, обладающих иммуномодулирующим действием, является перспективным направлением [22].

Одним из иммуномодулирующих препаратов, разрешенных к использованию во время беременности, является «Суперлимф», представляющий собой естественный комплекс природных противомикробных пептидов и цитокинов – стимуляторов иммунной системы. Данный препарат повышает активность клеток врожденного иммунитета – моноцитов и нейтрофилов, активирует фагоцитоз, выработку противовоспалительных цитокинов, фактора, ингибирующего миграцию фагоцитов, трансформирующего фактора роста, регулирует миграцию клеток в очаг воспаления, усиливает активность естественных киллеров. Препарат снижает развитие воспалительных реакций, обладает антиоксидантной активностью, стимулирует регенерацию и эпителизацию раневых дефектов. Эффективность данного препарата неоднократно была продемонстрирована в клинических исследованиях [22, 23].

Одновременно с этиотропным лечением целесообразно назначать иммуномодулирующую терапию, так как комплексное лечение способствует более быстрому нивелированию клинических проявлений и стабилизации гуморального иммунитета. Учитывая вышеизложенное, интерес представляет поиск новых подходов к терапии БВ.

Цель исследования: представить собственный опыт комплексного лечения БВ.

Материалы и методы

Было проведено исследование, включающее 46 женщин с одноплодной беременностью, у которых был диагностирован БВ в гестационном сроке от 22 до 36 недель. Пациентки разделены на 2 группы:

- группа 1 – основная, состояла из 23 пациенток, получавших комплексное лечение антибактериальным препаратом и иммуномодулирующим средством «Суперлимф»;
- группа 2 – сравнения, включала 23 пациентки, получавших только антибактериальную терапию.

Диагноз БВ устанавливался на основании выявления 3 из 4 критериев Amsel. Степень тяжести БВ оценивали при помощи количественной шкалы Nugent (Nugent's Diagnostic Criteria for Bacterial Vaginosis 1991). От 0 до 3 баллов считается показателем нормального микробиоценоза влагалища, от 4 до 6 баллов – промежуточный тип микробиоценоза, 7 баллов и более – критерий БВ [2, 13].

Также тяжесть БВ оценивается с учетом клинических симптомов с использованием балльной шкалы: характер и количество выделений, зуд, жжение, боли при мочеиспускании, диспареуния.

Учитывая высокую биодоступность, антибактериальную активность, низкую частоту побочных явлений, лечение проводилось клиндамицином по схеме – крем 2% 5,0 г интравагинально 1 раз в сутки в течение 7 дней (на ночь). Иммуномодулирующая терапия проводилась препаратом «Суперлимф» 10 ЕД ректально по 1 суппозиторию 1 раз в сутки в течение 10 дней и в последующие 10 дней вагинально. Курс лечения начинали одновременно с антибактериальной терапией.

Все пациентки получили стандартное обследование в рамках клинических рекомендаций. Анализировались клинико-анамнестические показатели, эффективность лечения оценивалась на 11-й день от начала проведения терапии (контрольный визит), анализировалось микробиологическое и микроскопическое исследование отделяемого из влагалища, показатели pH влагалища, выраженность симптомов БВ. Для оценки иммуномодулирующей эффективности терапии определяли содержание провоспалительных цитокинов (ФНО-α, ИФН-γ, ИЛ-1α, ИЛ-6, ИЛ-8).

С целью оценки эффективности терапии в отношении возникновения рецидивов БВ все пациентки наблюдались в динамике в течение 3 месяцев после проведенного лечения.

Статистический анализ

При статистическом анализе использовали русифицированную версию Statistica 13.3, рассчитывали среднее значение и среднеквадратическое отклонение (M±SD). Статистически значимыми различия между группами считалась при значении $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

В ходе проведенного исследования были получены данные о характере микробиоценоза влагалища. Представленную картину можно охарактеризовать, разделив микроорганизмы на 2 группы: «облигатная микрофлора», представленная лактобациллами и бактероидами, и «факультативная микрофлора», кокки и гарднерелла. Результаты комплексной оценки представлены в таблице 1.

Представленные в таблице данные демонстрируют, что наиболее высокие баллы по облигатной микрофлоре отмечались при БВ легкой степени, наоборот, самые низкие – у беременных с тяжелой формой БВ. Наименьший показатель факультативной микрофлоры соответствовал группе легкой степени, при тяжелом БВ данный показатель был наибольшим. Уровень факультативной микрофлоры положительно коррелировал с тяжестью БВ, тогда как облигатная микрофлора имела обратную корреляционную связь. Самый низкий показатель pH фиксировался при легком течении БВ, а наибольшее значение pH характеризовало пациенток с тяжелым течением БВ. Таким образом, показатели pH влагалищной среды имеют прямую взаимосвязь с тяжестью клинического течения БВ.

На фоне проведенной терапии были получены значимые результаты; при этом стоит отметить, что не зафиксировано ни одной беременной, предъявляющей жалобы, связанные с приемом лекарственных препаратов; пациентки обеих групп проявили высокую приверженность к проводимому лечению. В группе 1 исследования при втором визите к врачу ни одна из женщин не предъявляла жалобы на выделения и неприятный запах из влагалища, дискомфорт и зуд в области промежности. Однако в группе 2 исследования в 3 случаях терапия оказалась недостаточно эффективной в отношении БВ; женщины предъявляли те же жалобы, что и до лечения, но клинически менее выраженные. На фоне проведенного лечения у пациенток обеих групп наблюдалась нормализация значения pH влагалища, составлявшего <4,5.

При оценке вагинальной флоры были получены следующие результаты: в мазках в 1-й и 2-й группах до лечения отмечались выраженное количество ключевых клеток, характерное для БВ, лейкоцитоз, повышенное число эпителиальных клеток. На фоне лечения в обеих группах отмечалось снижение количества эпителиальных клеток, лейкоцитов, ключевые клетки после лечения не выявлялись. Однако в 1-й группе исследования на фоне комбинированной терапии улучшение было более значительным, что отображено в таблице 2.

Характер микробиологической картины отделяемого из влагалища и состав наиболее часто встречающихся микроорганизмов представлены в таблице 3. В обеих группах исследования на фоне проводимой терапии наблюдалось снижение титра микроорганизмов, однако во 2-й группе, несмотря

Таблица 1. Комплексные показатели вагинального отделяемого у пациенток с БВ

Степень тяжести БВ	Число беременных	Тяжесть течения БВ	Микрофлора		pH влагалищной среды
			Облигатная	Факультативная	
Легкая	21	7	4,02±0,37	4,18±0,55	4,67±0,31
Средняя	17	12	3,21±0,56	4,48±0,69	4,99±0,26
Тяжелая	8	16	2,78±0,86	4,89±0,71	5,21±0,15

Таблица 2. Характеристика вагинальной флоры до и после лечения

	Группа 1 (основная)		Группа 2 (сравнения)	
	1-е посещение	2-е посещение	1-е посещение	2-е посещение
Эпителий, в поле зрения	15–20	5–10	16–20	7–10
Лейкоциты, в поле зрения	28–32	2–4	27–30	10–12
Флора	Условно-патогенная	Грамположительные палочки	Условно-патогенная	Грамположительные палочки
Ключевые клетки	Обнаружено	Не обнаружено	Обнаружено	Не обнаружено

на проведенное лечение, в 17,4% случаев (n=4) средний титр *Gardnerella vaginalis* имел значение >10^4 КОЕ/мл. Отображением эффективности проводимой терапии в обеих группах являлся рост *Lactobacillus spp.*, при этом в 1-й группе значение данного микроорганизма было более высоким, хотя и не имело статистически значимой разницы между группами исследования. Следует отметить, что после лечения микрофлора влагалища у беременных основной группы по данным микробиологического обследования соответствовала показателям у здоровых беременных. Представленные данные характеризуют комбинированную терапию антибактериальным препаратом с иммуномодулирующим средством как наиболее эффективный вариант лечения БВ.

При обследовании пациенток обеих групп были выявлены признаки специфического иммунодефицита, опосредованного персистированием патогенных микроорганизмов. Уровни провоспалительных цитокинов на этапе, предшествующем медикаментозному лечению в обеих группах, были равнозначными. При анализе влияния проводимой терапии в основной группе отмечалось статистически значимое снижение уровня провоспалительных цитокинов до нормальных величин. Данные продемонстрированы в таблице 4.

Анализ полученных результатов показал, что содержание провоспалительных цитокинов в отделяемом из влагалища у беременных на фоне терапии, включающей иммуномодулирующий препарат, значимо ниже, чем в группе сравнения.

При наблюдении за всеми пациентками в течение 3 месяцев после проведенного лечения (в том числе, после родоразрешения) оценивались период между возникновением рецидивов и продолжительность рецидива. Данные полученных результатов отображены в таблице 5.

Данные, представленные в таблице 5, демонстрируют эффективность проведенного лечения в обеих группах исследования, однако в группе 1 длительность межрецидивного периода была значимо выше по сравнению с группой 2, а продолжительность рецидива – ниже.

Также в рамках исследования были оценены акушерские и перинатальные исходы. В группе 1 своевременные роды произошли в 21/23 (91,3%) случае, преждевременные – в 2/23 (8,7%); в группе 2 своевременные роды были у 18/23 (78,3%) женщин, а преждевременные – у 5/23 (21,7%).

В основной группе роды осложнялись преждевременным излитием околоплодных вод в 4/23 (17,4%) случаях, в группе сравнения – в 7/23 (30,4%). Средний объем кровопотери при самопроизволь-

Таблица 3. Характеристика микробиологического исследования отделяемого из влагалища до и после лечения

Степень обсемененности, КОЕ/мл	Группа 1 (основная)		Группа 2 (сравнения)	
	1-е посещение	2-е посещение	1-е посещение	2-е посещение
Gardnerella vaginalis	10^8–10^9	10^2–10^3	10^7–10^8	10^4–10^5
Bacteroides species	10^6–10^7	10^2–10^3	10^6–10^7	10^3–10^4
Mobiluncus species	10^5–10^6	10^2–10^3	10^5–10^6	10^2–10^3
Lactobacillus spp.	10^2–10^3	10^6–10^7	10^2–10^3	10^5–10^6

Таблица 4. Оценка иммунного статуса беременных до и после лечения

Цитокины	Группа 1 (основная)		Группа 2 (сравнения)	
	1-е посещение	2-е посещение	1-е посещение	2-е посещение
ИЛ-1α	1250,2±125,1	784,5±164,5	1310,1±116,3	845,7±145,6
ИЛ-6	957,3±85,2	186,6±57,4	896,7±78,5	577,4±69,3
ИЛ-8	1345,1±145,3	836,3±112,3	1289,2±132,2	784,1±89,6
ФНО-α	57,4±11,6	38,2±8,6	62,5±9,5	44,2±7,4
ИФН-γ	42,0±8,2	16,2±5,3	55,2±4,3	37,5±4,3

Таблица 5. Характеристика клинического течения БВ

Показатель, дни	Группа 1 (основная)		Группа 2 (сравнения)	
	1-е посещение	2-е посещение	1-е посещение	2-е посещение
Межрецидивный период	30,1±3,8	92,3±3,1	28,6±5,2	56,3±4,8
Продолжительность рецидива	6,4±1,3	2,5±1,1	6,6±1,4	4,5±1,2

ных родах в 1-й группе был ниже, чем в группе сравнения, и составил 256,4±38,4 мл против 278±42,1 мл, соответственно. Средняя длительность своевременных родов в 1-й группе составила 7 ч 46 минут±1 ч 10 минут, во 2-й группе – 10 ч 34 минут±1 ч 28 минут.

Что касается перинатальных исходов, гестационный возраст новорожденных был от 35 до 41 недели беременности. В группе 1 оценка состояния по шкале Апгар варьировалась от 7 до 9 баллов, в группе 2 – от 6 до 9 баллов. Количество недоношенных детей соответствовало числу преждевременных родов в каждой группе. Масса доношенных новорожденных в среднем составила 3346±54 г, недоношенных – 2457±43 г. Асфиксия новорожденных наблюдалась в 3/23 (13%) случаях 1-й группы и в 6/23 (26%) случаях 2-й группы исследования. Кроме того, чаще (p<0,05) в группе 2 – 6/23 (26,1%) по сравнению с группой 1 – 2/23 (8,7%) дети рождались с признаками внутриутробной инфекции.

Представленные данные по акушерским и перинатальным исходам, при которых наиболее благоприятные результаты соответствуют 1-й группе исследования, отображают эффективность терапии БВ антибактериальным препаратом в комбинации с Суперлимфом.

Заключение

Схемы терапии БВ хорошо известны, однако не всегда имеют высокую эффективность, особенно в гестационном периоде, когда женский организм подвержен гормональным и иммунным изменениям. В этом случае целесообразность и эффективность в ходе проводимого исследования доказало комплексное лечение данной категории женщин. Наши данные показали более значимые результаты при оценке не только клинических проявлений заболевания, но и лабораторных данных. По нашему мнению, иммуномодулирующий препарат «Суперлимф» целесообразно использовать в комбинации с антибактериальным средством при лечении БВ во время беременности.

Литература/References

1. *Coudray M.S., Madhivanan P.* Bacterial vaginosis-A brief synopsis of the literature. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2020; 245: 143-8. https://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2019.12.035.
2. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология. 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. 5-е изд. М.: Деловой экспресс; 2016: 645-54. [Russian Society of Dermatovenerologists and Cosmetologists. Federal clinical guidelines. Dermatovenerology 2015: Skin diseases. Sexually transmitted infections. Moscow; 2016: 645-54. (in Russian)].
3. *Vazquez F., Fernández-Blázquez A., García B.* Vaginosis. Vaginal microbiota. Enferm. Infecc. Microbiol. Clin. (Engl. Ed). 2019; 37(9): 592-601. https://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2018.11.009.
4. *Reiter S., Kellogg Spadt S.* Bacterial vaginosis: a primer for clinicians. Postgrad. Med. 2019; 131(1): 8-18. https://dx.doi.org/10.1080/00325481.2019.1546534.
5. *Chen X., Lu Y., Chen T., Li R.* The female vaginal microbiome in health and bacterial vaginosis. Front. Cell. Infect. Microbiol. 2021; 11: 631972. https://dx.doi.org/10.3389/fcimb.2021.631972.
6. *Chee W.J.Y., Chew S.Y., Than L.T.L.* Vaginal microbiota and the potential of Lactobacillus derivatives in maintaining vaginal health. Microb. Cell Fact. 2020; 19(1): 203. https://dx.doi.org/10.1186/s12934-020-01464-4.
7. *Bagnall P., Rizzolo D.* Bacterial vaginosis: a practical review. JAAPA. 2017; 30(12): 15-21. https://dx.doi.org/10.1097/01.JAA.0000526770.60197.fa.
8. *Jayaram P.M., Mohan M.K., Konje J.* Bacterial vaginosis in pregnancy - a storm in the cup of tea. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2020; 253: 220-4. https://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.08.009.
9. *Дикке Г.Б.* Бактериальный вагиноз: новые аспекты этиопатогенеза и выбора терапевтических стратегий. Русский медицинский журнал. Мать и дитя. 2019; 2(4): 307-13. [Dicke G.B. Bacterial vaginosis: new aspects of etiopathogenesis and choice of therapeutic strategies. Russian Medical Journal. Mother and Child. 2019; 2(4): 307-13. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.32364/2618-8430-2019-2-4-307- 313.
10. *Yudin M.H., Money D.M.* No. 211-screening and management of bacterial vaginosis in pregnancy. J. Obstet. Gynaecol. Can. 2017; 39(8): e184-e191. https://dx.doi.org/10.1016/j.jogc.2017.04.018.
11. *Kahwati L.C., Clark R., Berkman N., Urrutia R., Patel S.V., Zeng J., Viswanathan M.* Screening for Bacterial Vaginosis in Pregnant Adolescents and Women to Prevent Preterm Delivery: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. JAMA. 2020; 323(13): 1293-309. https://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.0233.
12. *Haahr T., Ersbøll A.S., Karlsen M.A., Svare J., Sneider K., Hee L.* et al. Appreciable uncertainty regarding benefits and risks in the treatment of bacterial vaginosis to prevent preterm birth. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2017; 96(2): 251-2. https://dx.doi.org/10.1111/aogs.13076.
13. *Чилова Р.А., Проклова Г.Ф., Гончаренко Н.В.* Проблемы дифференциальной диагностики и лечения бактериального вагиноза. Русский медицинский журнал. Мать и дитя. 2020; 3(1): 39-43. [Chilova R.A., Proklova G.F., Goncharenko N.V. Problems of differential diagnosis and treatment of bacterial vaginosis. Russian Medical Journal. Mother and Child. 2020; 3(1): 39-43. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.32364/2618- 8430-2020-3-1-39-43.
14. *Hoffman M.K., Bellad M.B., Charantimath U.S., Kavi A., Nagmoti J.M., Nagmoti M.B.* et al. A comparison of colorimetric assessment of vaginal pH with nugent score for the detection of bacterial vaginosis. Infect. Dis. Obstet. Gyne-col. 2017; 2017: 1040984. https://dx.doi.org/10.1155/2017/1040984.
15. *Jin J.* Screening for bacterial vaginosis during pregnancy. JAMA. 2020; 323(13): 1324. https://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.3690.
16. *Летаева О.И.* Бактериальный вагиноз: современные возможности и перспективы длительного контроля. Российский вестник акушера-гинеколога. 2019; 19(2): 100-4. [Letyaeva O.I. Bacterial vaginosis: current possibilities and prospects for long-term control. Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist. 2019; 19(2): 100-4. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17116/rosakush201919021100.
17. *Redelinghuys M.J., Geldenhuys J., Jung H., Kock M.M.* Bacterial vaginosis: current diagnostic avenues and future opportunities. Front. Cell. Infect. Microbiol. 2020; 10: 354. https://dx.doi.org/10.3389/fcimb.2020.00354.
18. *Ибрагимова Д.М., Доброхотова Ю.Э.* Подходы к лечению бактериального вагиноза. Русский медицинский журнал. Мать и дитя. 2018; 2: 174-7. [Ibragimova D.M., Dobrokhotova Yu.E. Approaches to the treatment of bacterial vaginosis. Russian Medical Journal. Mother and Child. 2018; (2): 174-7. (in Rus-sian)]. https://dx.doi.org/10.32364/2618-8430-2018-1-2-174-177.
19. *Subtil D., Brabant G., Tilloy E., Devos P., Canis F., Fruchart A.* et al. Early clindamycin for bacterial vaginosis in pregnancy (PREMEVA): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. Lancet. 2018; 392(10160): 2171-9. https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31617-9.
20. *Hu C.Y., Li F.L., Hua X.G., Jiang W., Zhang X.J.* Longitudinal trajectory of vulvovaginal candidiasis, trichomoniasis, and bacterial vaginosis during pregnancy as well as the impact on pregnancy outcomes: a preliminary study. J. Matern. Fetal Neonatal Med. 2019; 32(21): 3612-7. https://dx.doi.org/10.1080/14767058.2018.1469125.
21. *Карапетян Т.Э., Арзуманян В.Г., Тютюнник В.Л., Кан Н.Е., Ло-мова Н.А., Канюкина А.А.* Бактериальный вагиноз и антимикробная активность

во время беременности. Акушерство и гинекология. 2018; 8: 85-90. [Karapetyan T.E., Arzumanyan V.G., Tyutyunnik V.L., Kan N.E., Lomova N.A., Kanyukina A.A. Bacterial vaginosis and antimicrobial activity during pregnancy. Obstetrics and Gynecology. 2018; (8): 85-90. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.8.85-90.

22. *Боровкова Е.И., Залесская С.А., Степанянц И.В.* Сравнительная эффективность влагалищного и ректального применения цитокинотерапии у беременных с дисплазией шейки матки. Русский медицинский журнал. Мать и дитя. 2019; 2(3):173-6. [Borovkova E.I., Zalesskaya S.A., Stepanyants I.V. Comparative efficacy of vaginal and rectal cytokine therapy in pregnant women with cervical dysplasia. Russian medical journal. Mother and Child. 2019; 2(3): 173-6. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.32364/2618-8430-2019-2-3-173-176.

23. *Аполихина И.А., Саидова А.С., Тетерина Т.А.* Эффективность применения локальной цитокинотерапии в комплексном лечении пациенток с хроническим циститом. Акушерство и гинекология. 2019; 12: 167-72. [Apolikhina I.A., Saidova A.S., Teterina T.A. Efficiency of local cytokine therapy used in the combination treatment of female patients with chronic cystitis. Obstetrics and Gynecology. 2019; (12): 167-72. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.12.

Поступила 12.07.2023
Принята в печать 18.07.2023
Received 12.07.2023
Accepted 18.07.2023

Сведения об авторах:
Тютюнник Виктор Леонидович, профессор, д.м.н., в.н.с. центра научных и клинических исследований департамента организации научной деятельности, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Министерства здравоохранения Российской Федерации, +7(903)969-50-41, tioutiounnik@mail.ru, Researcher ID: B-2364-2015, SPIN-код: 1963-1359, Authors ID: 213217, Scopus Author ID: 56190621500, https://orcid.org/0000-0002-5830-5099, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Михайлова Ольга Игоревна, к.м.н., н.с. 2 акушерского физиологического отделения, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Министерства здравоохранения Российской Федерации, +7(926)564-68-13, omikhaylova@gmail.com, https://orcid.org/0000-0001-7569-8704, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Кан Наталья Енкыновна, профессор, д.м.н., заместитель директора по научной работе, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Министерства здравоохранения Российской Федерации, +7(926)220-86-55, kan-med@mail.ru, Researcher ID: B-2370-2015, SPIN-код: 5378-8437, Authors ID: 624900, Scopus Author ID: 57008835600, https://orcid.org/0000-0001-5087-5946, 117997, Россия, Москва ул. Академика Опарина, д. 4.
Мирзабекова Джамиля Джарулаевна, аспирант, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Министерства здравоохранения Российской Федерации, +7(920)984-94-07, Jamilya1705@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-2391-3334, 117997, Россия, Москва ул. Академика Опарина, д. 4.

Authors' information:
Victor L. Tyutyunnik, Professor, MD, PhD; Leading Researcher of Research and Development Service, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(903)969-50-41, tioutiounnik@mail.ru, Researcher ID: B-2364-2015, SPIN-код: 1963-1359, Authors ID: 213217, Scopus Author ID: 56190621500, https://orcid.org/0000-0002-5830-5099, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.
Olga I. Mikhailova, PhD; Researcher, 2 Maternity Department, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology Ministry of Health of Russia, +7(926)564-68-13, omikhaylova@gmail.com, https://orcid.org/0000-0001-7569-8704, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.
Natalia E. Kan, Professor, MD, PhD, Deputy Director of Science, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(926)220-86-55, kan-med@mail.ru, Researcher ID: B-2370-2015, SPIN-код: 5378-8437, Authors ID: 624900, Scopus Author ID: 57008835600, https://orcid.org/0000-0001-5087-5946, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.
Dzhamilia D. Mirzabekova, graduate student, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(906)110-51-13, +7(920)984-94-07, Jamilya1705@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-2391-3334, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.

СУПЕРЛИМФ®

стандартизированный комплекс антимикробных пептидов и цитокинов

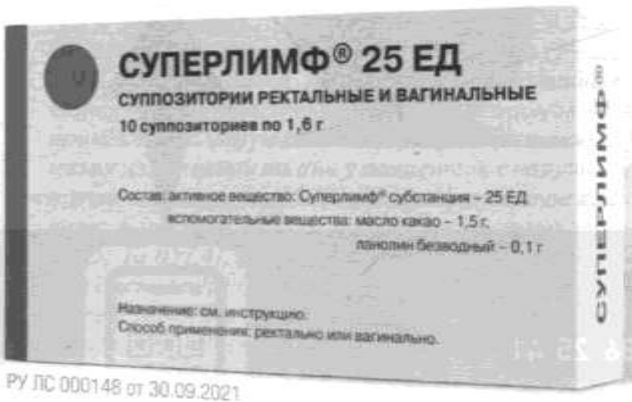
30 ЛЕТ
научных исследований

БОЛЕЕ 150
научных работ
www.dissercart.com

БОЛЕЕ 18 ЛЕТ
клинической практики

РЕГЕНЕРАТИВНАЯ МЕДИЦИНА В ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ УРОГЕНИТАЛЬНОГО ТРАКТА

- Снижает рецидивы хронических заболеваний [1]
- Обладает противобактериальным, противогрибковым и противовирусным действием [1,2]
- Ликвидирует воспаление, активирует репаративные процессы, стимулирует локальные клеточные и гуморальные механизмы [3]
- Способен подавлять рост и размножение St.aureus и E.coli [4]



РУ ЛС 000148 от 30.09.2021

ЗАЩИТА И ВОССТАНОВЛЕНИЕ

КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ЦИСТИТА, ГЕРПЕТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ УРОГЕНИТАЛЬНОГО ТРАКТА, В ТОМ ЧИСЛЕ ОСЛОЖНЕННЫХ БАКТЕРИАЛЬНОЙ И ВИРУСНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ [1].

Больше информации на сайте:

www.superlimf.ru

ООО «ЦИ «Иммунохелп»
105187 г. Москва,
ул. Щербаковская д.53 к.15,
Тел/факс: +(495) 729-49-20
email: info@immunohelp.ru

1. Инструкция по медицинскому применению
2. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Лавров В.Ф., Баркевич О.А. "Подавление цитопатического действия вируса герпеса простого первого типа комплексом природных цитокинов (препарат Суперлимф) in vitro".//Журнал ЖМЭИ. - 2005. - №1 - С.57-60.
3. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Никанкина Л.В., Долгина Е.Н., Щегловитова О.Н. "От аутолимфокинотерапии к контролируемому препарату комплекса цитокинов - Суперлимфу."//Аллергия астма и клиническая иммунология. - 2001 - №6 - С. 28-33.
4. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Мороз А.Ф., Авдеева Т.А., Москвина С.Н. "Противомикробные пептиды иммунной системы: клинические аспекты."//Аллергология и иммунология, 2003, том 4 №2, стр. 20-26.

реклама

ПОДПИСКА

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
акушерство и гинекология

www.bionika-media.ru

Уважаемые читатели!
Предлагаем вам оформить подписку с любого выпуска непосредственно в Издательском доме «Бионика Медиа»!
Это удобная своевременная доставка и выгодные условия.

Стоимость подписки на 2023 год:

Годовая подписка
6 276 руб. 00 коп.

Второе полугодие
3 498 руб. 00 коп.

Ознакомиться с журналом и оформить подписку
Вы можете на сайте **https://ag.ahs.su/**
или обратившись по телефону: **8 (495) 786-25-41**
и по e-mail: **podpiska@bionika.ru**

Наши менеджеры помогут подобрать вам удобную форму доставки издания, подготовят необходимые документы.

Оформить подписку вы также можете в любом почтовом отделении:

В каталоге «Почта России»
ПР282 Полугодовая

В объединенном каталоге «Пресса России»
38762 Полугодовая

И в альтернативных подписных агентствах:

ООО «Урал Пресс»
http://www.ural-press.ru

ООО «СЗА ПРЕССИНФОРМ»
http://pinform.spb.ru/

16+ Реклама

bionika media — АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

©Коллектив авторов, 2023

С.В. ФИРИЧЕНКО, Е.О. ПОПОВА, С.О. СМИРНОВА

ХРОНИЧЕСКИЙ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЙ ЦЕРВИЦИТ

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Цель: *Оценить эффективность лечения хронического неспецифического цервицита (ХНЦ) методом ультразвуковой (УЗ) кавитации и радиоволновой эксцизии измененной ткани по сравнению с эмпирическим антибактериальным лечением.*

Материалы и методы: *На основании стандартизированных критериев в исследование включены и были доступны анализу 50 пациенток репродуктивного возраста с ХНЦ. Они были распределены поровну в 2 группы: основную и группу сравнения. После проведенного кольпоскопического исследования каждая группа была разделена на подгруппы (А и В), учитывая наличие (А) или отсутствие (В) деформации шейки матки. Всем пациенткам основной группы (n=25) на первом этапе было проведено 5 сеансов обработки шейки матки раствором 0,05% хлоргексидина, кавитированного ультразвуком. Пациентки группы сравнения (n=25) получили только эмпирическое лечение однократной дозой азитромицина 1,0 г. Через 3 месяца пациенткам из основной группы (n=17), у которых имелось нарушение нормальной гистоархитектоники шейки матки в виде старых разрывов, последствий деструктивного лечения или эктропиона и которые к временной отсечке 3 месяца не соответствовали критериям излеченности, было выполнено дополнительное вмешательство – электрохирургическая (радиоволновая) эксцизия измененной ткани шейки матки. Пациенткам контрольной группы никаких дополнительных вмешательств не выполнялось. Оценка эффекта от лечебных вмешательств проводилась через 1, 3 и 6 месяцев по критериям: удовлетворенность лечением (субъективный) и излеченность (объективный).*

Результаты: *Через месяц исчезновение основных симптомов ХНЦ по объективным критериям отмечалось у большинства пациенток как с нормальной (1В, 2В), так и с нарушенной (1А, 2А) гистоархитектоникой шейки матки как в основной (кавитация), так и в контрольной (азитромицин) группе. Антибиотикотерапия азитромицином не показала статистически значимых различий в эффективности по сравнению с УЗ-кавитацией ни у пациенток с нормальной гистоархитектоникой шейки (1В и 2В) через 1, 3 и 6 месяцев (p=0,55; 0,262; 0,3 соответственно), ни у пациенток с нарушенной гистоархитектоникой через 1 и 3 месяца (p=0,29; 0,06 соответственно). УЗ-кавитация для лечения ХНЦ не уступала в эффективности антибактериальной терапии в краткосрочной перспективе. Однако отмечалось возвращение симптомов ХНЦ через 3 и 6 месяцев, что было особенно выражено у пациенток с нарушенной гистоархитектоникой шейки матки. Дополнительная хирургическая эксцизия измененной ткани у пациенток с нарушенной гистоархитектоникой шейки матки (1А) привела к излеченности 15/16 (93,8%) пациенток по сравнению с идентичной группой 2А (азитромицин), где через 6 месяцев только у 1/18 (5,6%) отмечалось соответствие критериям излеченности (ОШ 157,7 [11,5; 10 051,4], p<0,001). Отмечалась высокая удовлетворенность лечением в среднем 4 [3; 4] балла при оценке через 1 месяц во всех группах с последующим ее снижением, кроме группы 1А (кавитация, затем эксцизия через 3 месяца), в которой на отсечке 6 месяцев отмечалась более высокая удовлетворенность лечением по сравнению с группой 2А (4 [4; 4] vs 2 [2; 2]; p<0,001; 0,676 [0,5; 0,817]).*

Заключение: *Основной причиной, поддерживающей хронический воспалительный процесс, является нарушение нормальной гистоархитектоники шейки матки. Эмпирическая антибиотикотерапия неэффективна для лечения ХНЦ в долгосрочной перспективе, оказывая только временный эффект. УЗ-кавитационная терапия имеет положительный устойчивый эффект у пациенток с нормальной гистоархитектоникой шейки матки, но у большинства пациентов с нарушенной гистоархитектоникой шейки матки отмечается возвращение симптомов ХНЦ. Только дополнительное хирургическое удаление измененной ткани шейки матки после УЗ-кавитационной терапии у пациенток с нарушенной гистоархитектоникой шейки матки позволяет добиться излечения ХНЦ в большинстве случаев.*

Ключевые слова*: хронический цервицит, шейка матки, ультразвуковая кавитация, кавитированные растворы, эксцизия шейки матки.*

Вклад авторов: Фириченко С.В. – концепция, гипотеза и дизайн исследования, окончательная редакция рукописи для публикации; Попова Е.О. – концепция, гипотеза и дизайн исследования, сбор и статистический анализ материала, написание рукописи; Смирнова С.О. – поиск и обзор публикаций исследований по теме исследования, анализ материала.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Финансирование: Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Одобрение Этического комитета: Исследование было одобрено комитетом по этике МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России (протокол № 06-20 от 18.06.2020 г.).

Согласие пациентов на публикацию: Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Обмен исследовательскими данными: Данные, подтверждающие выводы этого исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку, после одобрения ведущим исследователем.

Для цитирования: Фириченко С.В., Попова Е.О., Смирнова С.О. Хронический неспецифический цервицит. Акушерство и гинекология. 2023; 7: 135-146
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.233

©A group of authors, 2023

S.V. FIRICHENKO, E.O. POPOVA, S.O. SMIRNOVA

CHRONIC NONSPECIFIC CERVICITIS

A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Objective: *To evaluate the efficiency of treatment for chronic nonspecific cervicitis (CNSC) by ultrasound cavitation and altered tissue radiowave excision compared to empirical antibacterial treatment.*
Materials and methods: *Based on standardized included criteria, 50 reproductive-aged patients with CNSC were enrolled in the investigation and were available for analysis. They were equally divided into 2 groups: a study and a comparison group. After colposcopic examination, each group was divided into subgroups A (in terms of the presence of cervical deformity) and B (in terms of its absence). At the first stage, all the study patients (n=25) underwent 5 sessions of treatment of the cervix with 0.05% chlorhexidine solution cavitated by ultrasound. The comparison group patients (n=25) received only empirical treatment with a single dose of 1.0 g azithromycin. After 3 months, the study group patients (n=17) who had impaired cervical histoarchitectonic abnormalities as old ruptures, the consequences of destructive treatment or ectropion, and who did not meet the criteria for cure by the time cutoff of 3 months, an additional intervention (electrosurgical (radiowave) excision of the altered cervical tissue) was performed. No additional interventions were done in the control group patients. The effect of therapeutic interventions was evaluated following 1, 3, and 6 months according to the criteria: satisfaction with treatment (a subjective effect) and the criterion of cure (an objective one).*
Results: *After a month, the disappearance of the main symptoms of CNSC according to the objective criteria was noted in most patients, in both patients with normal (1B, 2B) and in those with the impaired cervical (1A, 2A) histoarchitectonics, in both the study (cavitation) group and control (azithromycin) groups. Antibiotic therapy with azithromycin showed no statistically significant differences in efficiency compared with ultrasound cavitation, neither in the patients with the normal cervical histoarchitectonics (1B and 2B) after 1, 3, and 6 months (p=0.55; 0.262; 0.3, respectively), nor in the patients with the impaired cervical histoarchitectonics after 1 and 3 months (p=0.29; 0.06, respectively). Ultrasound cavitation for the treatment of CNSC was not inferior in the effectiveness of antibacterial therapy in the short term. However, there was a resumption of the symptoms of CNSC after 3 and 6 months, which was especially pronounced in patients with the impaired histoarchitectonics of the cervix uteri. Additional surgical excision of its altered tissue in patients with the impaired cervical histoarchitectonics (1A) led to the cure criteria in 15/16 (93,8%) patients compared with the identical (azithromycin) group 2A, where after 6 months only 1/18 (5,6%) met the cure criteria (OR 157.7 [11.5; 10051.4]; p<0.001). There was a high treatment satisfaction on average 4 [3; 4] scores when evaluating after 1 month in all the groups, with its subsequent decrease, except for Group 1A (cavitation, then excision following 3 months), in which at the cut-off of 6 months, there was a higher treatment satisfaction than that in Group 2A (4 [4; 4] vs 2 [2; 2]; p<0.001; 0.676 [0.5; 0.817]).*
Conclusion: *The main reason supporting the chronic inflammatory process is the impaired cervical histoarchitectonics. Empirical antibiotic therapy is not effective in treating CNSC in the long term, having only a temporary effect. Ultrasound cavitation therapy has a positive permanent effect in patients with the normal cervical histoarchitecnonics, but most patients with the impaired cervical exhibited a resumption of the symptoms of CNSC. Only additional surgical removal of the altered cervical tissue after ultrasound cavitation therapy in patients with the impaired cervical histoarchitectonics can achieve the cure of CNSC in most cases.*

Keywords: *chronic cervicitis, cervix uteri, ultrasound cavitation, cavitated solutions, excision of the cervix uteri.*

Authors' contributions: Firichenko S.V. – concept, hypothesis, and design of the investigation, final edition of the manuscript for publication; Popova E.O. – concept, hypothesis, and design of the investigation, collection of material and its statistical analysis, writing the manuscript; Smirnova S.O. – search for and review of publications of the studies on the topic of the investigation, analysis of the material.
Conflicts of interest: The authors declare that there are no possible conflicts of interest.
Funding: The investigation has not been sponsored.
Ethical Approval: The investigation has been approved by the Ethics Committee, A.I. Yevdokimov Moscow State Medical University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia (Report No. 06-20 dated June 18, 2020).
Patient Consent for Publication: All patients have signed an informed consent form to the publication of their data.
Authors' Data Sharing Statement: The data supporting the findings of this study are available on request from the corresponding author after approval from the principal investigator.

For citation: Firichenko S.V., Popova E.O., Smirnova S.O. Chronic nonspecific cervicitis. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (7): 135-146 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.233

По нашему мнению, хронический неспецифический цервицит (ХНЦ) – это клинико-морфологический синдром, характеризующийся постоянным воспалительным процессом в шейке матки с наличием слизисто-гнойных выделений из цервикального канала. При этом исключены *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* и *Trichomonas vaginalis* в качестве этиологических агентов. По некоторым оценкам, цервицит диагностируется у каждой третьей женщины [1], однако точная оценка распространенности затруднена в связи с различными критериями диагностики. ХНЦ ассоциируется с множеством негативных последствий для репродуктивного здоровья женщины: воспалением верхних отделов половых путей, бесплодием, хронической тазовой болью, внутриутробной инфекцией и преждевременными родами [2–4]. Острый цервицит обычно вызывают *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* и *Trichomonas vaginalis*. Диагностика и эффективные лечебные подходы при этих инфекциях хорошо изучены [5]. Между тем хронический негонококковый и нехламидийный цервицит – более распространенные, но менее охарактеризованные состояния. Четкие критерии ХНЦ, как временные, так и клинические, до сих пор не определены. Все исследования ХНЦ в основном сосредоточены на изучении спектра микроорганизмов как потенциальных этиологических факторов, способных вызывать хроническое воспаление в шейке матки. Однако более чем в половине случаев инфекционный агент при ХНЦ остается неизвестен даже при использовании современных методов диагностики микробных ассоциаций [6]. Как правило, возбудителями ХНЦ являются условно-патогенные представители микробиоты влагалища, которые присутствуют у всех женщин. На основании этого возникает вопрос: что создает условия для возникновения и поддержания воспалительного процесса в шейке матки? В большинстве исследований не принимаются во внимание другие, не микробные факторы, вызывающие и поддерживающие воспалительный процесс в шейке матки. Известно, что в норме шейка матки должна иметь конусовидную или цилиндрическую форму с точечным или щелевидным наружным зевом, веретенообразным цервикальным каналом, удерживающим слизь. Эктоцервикс должен быть покрыт многослойным плоским эпителием, а граница с цилиндрическим эпителием должна располагаться в области наружного зева. Травма шейки во время родов, нарушение нормальной гистологической границы эпителиев в процессе онтогенеза (например, эктропион), постлечебные изменения ткани шейки приводят к нарушению нормальной гистоархитектоники шейки матки, что, в свою очередь, может приводить к нарушению защитной функции.

Лечебный подход для ХНЦ всегда был сфокусирован на антибактериальной терапии, между тем у большинства пациентов она показала свою неэффективность [7]. Таким образом, в наших знаниях о ХНЦ остаются существенные пробелы, и это исследование нацелено на их восполнение.

Дизайн исследования основан на следующих гипотезах:

- Если предполагать, что основным этиологическим фактором хронического цервицита является условно-патогенная флора влагалища, то должен существовать какой-либо дополнительный фактор, инициирующий и поддерживающий хронический воспалительный процесс в шейке матки, так как условно-патогенная флора всегда присутствует во влагалище у любой женщины, а хронический цервицит возникает не у всех. Возможно, этим фактором является нарушение нормальной анатомии и архитектоники шейки матки: разрывы, деформации, повреждения после лечебных воздействий.
- Если антибактериальное лечение хронического цервицита часто неэффективно, то, возможно, физиотерапевтическое лечение или хирургическое восстановление нормальной анатомии и архитектоники шейки матки обеспечит излечение.

Одним из методов лечения воспалительных процессов является ультразвуковое (УЗ) воздействие. Эффективность УЗ-кавитации подтверждается в ряде публикаций [8–11], в том числе в недавнем систематическом обзоре, включившем 9 исследований [12].

Цель исследования: оценить эффективность лечения ХНЦ методом ультразвуковой УЗ-кавитации и радиоволновой эксцизии измененной ткани по сравнению с эмпирическим антибактериальным лечением.

Материалы и методы

Исследование проведено на кафедре акушерства и гинекологии Московского государственного медико-стоматологического университета (МГМСУ) им. А.И. Евдокимова и в центре патологии шейки матки (клиника «Эверон», Москва). Протокол исследования одобрен комитетом по этике МГМСУ № 06-20 от 18.06.2020 г.

На основании собственных клинических наблюдений и анализа ранее опубликованных исследований [7, 13–15] были определены стандартизированные диагностические критерии ХНЦ, которые являлись критериями включения:

1) жалобы на постоянные слизисто-гнойные влагалищные выделения более 1 года, ухудшающие качество жизни;

2) слизисто-гнойный экссудат в цервикальном канале (кольпоскопические признаки воспаления);

3) легко индуцируемое контактное кровотечение из цервикального канала;

4) отсутствие эффекта от двух или более курсов ранее проведенной антибактериальной терапии.

Критерии невключения и исключения:

1) положительный тест на облигатно-патогенные возбудители (*Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma genitalium*, *Trichomonas vaginalis*);

2) наличие подтвержденного воспалительного процесса матки и придатков (эндометрит, сальпингит);

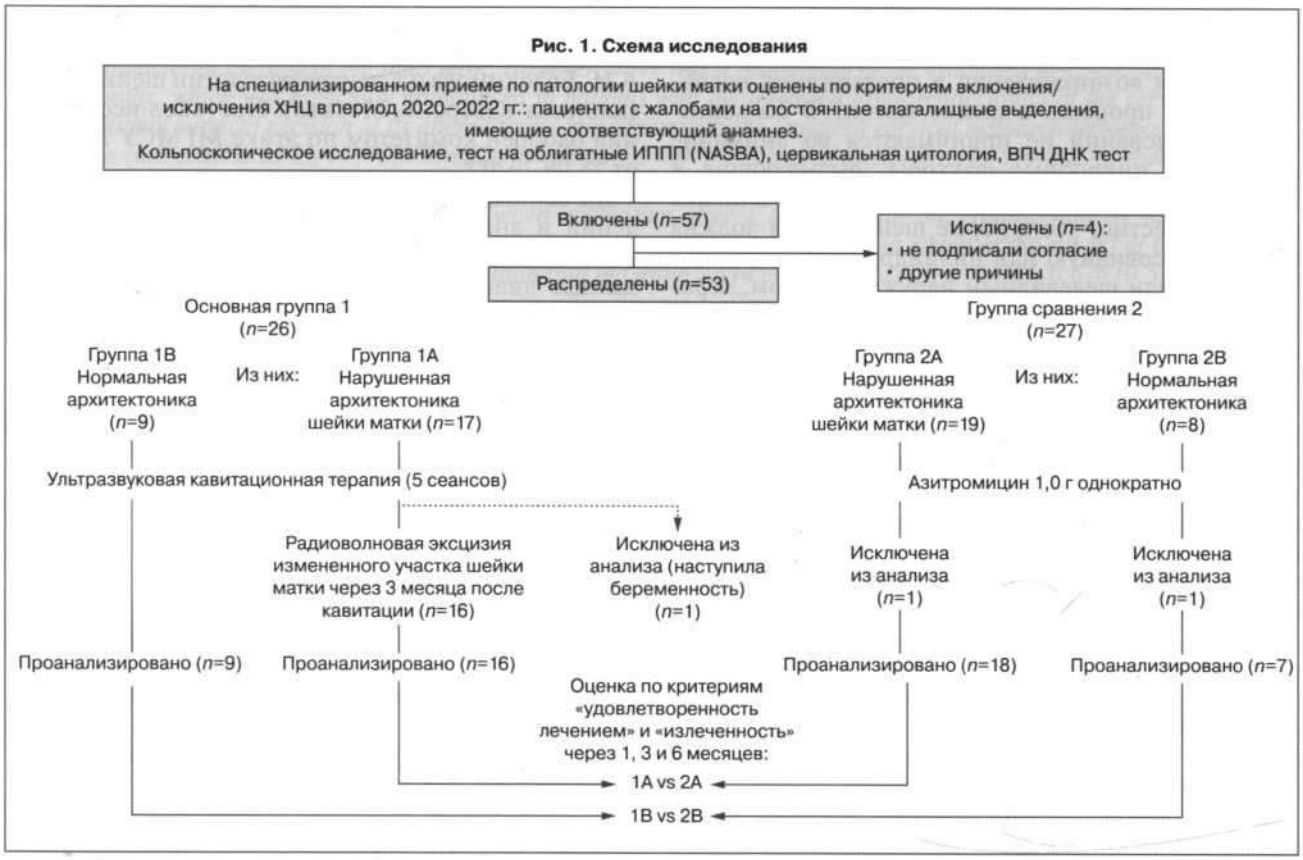
3) аномальный результат цервикального комбинированного скрининг-теста (цитология и тести-

рование на вирус папилломы человека (ВПЧ)), потребовавший дополнительных лечебно-диагностических мероприятий (биопсия, эксцизионно-деструктивное лечение цервикальной интраэпителиальной неоплазии);

4) беременность.

В результате рутинного амбулаторного приема в период с 2020 по 2022 гг., согласно критериям отбора, были выявлены 57 пациенток с ХНЦ. На скрининговом визите проводили сбор анамнеза, гинекологическое исследование, выполняли клинико-лабораторное обследование, включающее: цервикальный цитологический мазок и определение ДНК ВПЧ высокого онкогенного риска, качественное определение *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis* методом амплификации рибосомальной РНК (NASBA), кольпоскопическое исследование (Сканер МК-200). Цитологическое исследование проводилось по стандартизованной технологии приготовления жидкостного препарата BD SurePath TM Liquid-based PAP Test с выполнением тестирования на 12 генотипов ВПЧ высокого онкогенного риска на остаточном материале. У всех были исключены другие причины вагинальных белей (диабет, склеродермия, аллергия, спермициды, белье, инородное тело, атрофия, вульварные дерматозы и гельминтозы и др.). Не подписали согласие 4 пациентки. В процессе исследования исключены 3 пациентки: у одной наступила беременность, 2 отозвали согласие или были потеряны для наблюдения. Анализу было доступно 50 случаев. Пациентки распределены по 25 в основную группу (1) и группу сравнения (2) (рис. 1). После кольпоскопии в каждой группе были выявлены пациентки, как с нормальной, так и с нарушенной гистоархитектоникой шейки матки. Под нарушенной гистоархитектоникой шейки матки понималось наличие старых разрывов с деформацией и зиянием наружного зева, последствия деструктивного лечения в виде гипертрофии с множеством наботовых кист, эктропиона с цилиндрическим эпителием на бóльшей части эктоцервикса, цервико-вагинальных свищей и последствий серкляжа. Учитывая, что согласно гипотезе нарушенная архитектоника может быть фактором, поддерживающим хронический воспалительный процесс в шейке матки, были выделены подгруппы 1А и 2А, 1В и 2В с нарушенной и нормальной архитектоникой шейки соответственно (рис. 1). В основной группе нарушенная гистоархитектоника шейки служила показанием для радиоволновой эксцизии в соответствии с дизайном исследования. Пациентки из групп 2А и 2В получили только эмпирическое лечение однократной дозой азитромицина 1,0 г. Всем пациенткам 1А и 1В групп проведены процедуры обработки шейки матки кавитированным раствором хлоргексидина 0,05% – 100 мл контактно-бесконтактным способом ежедневно или через день, всего 5 процедур. Время обработки – 3–5 минут. Через 3 месяца пациенткам с нарушенной гистоархитектоникой шейки – группа 1А (n=17) с целью ее восстановления была выполнена радиоволновая эксцизия измененной ткани (LEEP, CONE) (рис. 4). Для кавитации использовались ультразвуковой хирургический кавитационный аппарат ACTITON-A, акустический узел AA208.5 со стандартным кожухом AA108-2 или кожухом «Рекорд» AA108-4 с возможностью введения раствора в цервикальный канал. Для проведения экс-

Рис. 1. Схема исследования



цизии использовался широкополосный радиоволновой аппарат ONYX-A (ООО «Фотек», Россия). Оценка эффективности вмешательств в группах проводилась в овуляторные периоды (середина цикла) через 1, 3 и 6 месяцев по двум критериям: удовлетворенности лечением (субъективный) и критериям излеченности (объективный). Для оценки удовлетворенности пациента лечением использовался 5-балльный опросник с самооценкой. Удовлетворенность оценивалась по уменьшению жалоб и дискомфорта, связанных с ХНЦ, где: 1 балл – стало хуже, 2 – изменений нет, 3 – немного лучше, 4 – значительно лучше, 5 – стало очень хорошо. Средний показатель удовлетворенности рассчитывался в баллах и представлен в виде медианы и межквартильного размаха. Объективными критериями излеченности являлись: 1) прозрачная слизь в овуляторный период и отсутствие слизисто-гнойных выделений из цервикального канала; 2) отсутствие признаков воспаления при осмотре в зеркалах/кольпоскопии; 3) отсутствие легко индуцируемого контактного кровотечения. При соответствии всем критериям пациентка считалась излеченной. Сравнение по критерию излеченности проводилось между 1А и 2А, 1В и 2В группами на 1, 3 и 6-й месяцы от первичного лечебного вмешательства. Также проведен анализ изменения показателя удовлетворенности лечением в каждой группе в течение всего периода наблюдения (1, 3 и 6-й месяц).

Статистический анализ

Статистический анализ проводился с помощью R (4.0.5). Значения, полученные в настоящем исследовании, в большинстве случаев распределялись ненормально в соответствии с тестом Шапиро–Уилка, поэтому количественные значения представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [Q1; Q3]. Для сравнения показателей между группами использовали ранговый критерий Манна–Уитни. Для анализа категориальных параметров использовали двусторонний точный тест Фишера с частотными таблицами 2×2. Размер эффекта для результатов сравнения точным тестом Фишера выражен как отношение шансов с 95% ДИ. При значении $p<0,05$ различия считали статистически значимыми. Для расчета размера эффекта результатов сравнения ранговым критерием Манна–Уитни использовали A-статистику Варга и Делани (Vargha and Delaney's A), результат выражен в виде 95% ДИ [16].

Результаты

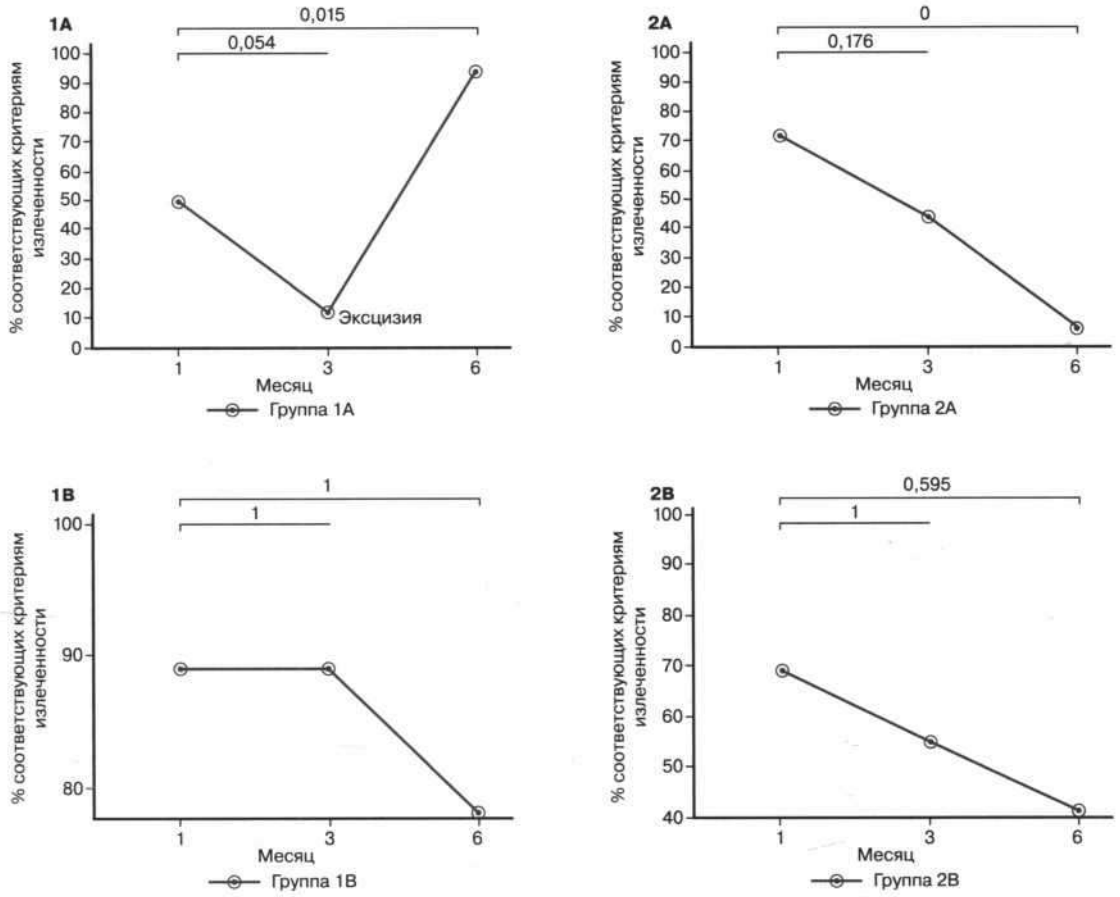
Все 50 женщин, вошедших в окончательный анализ, были в возрасте от 25 до 45 лет. Из анамнеза установлено, что проведенные ранее курсы антибактериальной терапии, в том числе в вагинальных формах, не привели к излечению. В таблице 1 представлены социально-демографические и клинические характеристики женщин, включенных в исследование. Не было обнаружено существенных различий, за исключением более молодого возраста у пациенток 1А группы, что не являлось фактором, существенно влияющим на результаты вмешательств.

У всех пациенток групп 1А и 2А были выявлены нарушения нормальной гистоархитектоники шейки матки вследствие травматических повреждений, проведенных ранее вмешательств на шейке матки или большого (>50% эктоцервикса) эктропиона. Основной жалобой пациенток, страдающих ХНЦ,

Таблица 1. Некоторые социально-демографические и лечебно-анамнестические характеристики пациенток

Параметр	1А (*n*=16)	2А (*n*=18)	*p*-value; A	1В (*n*=9)	2В (*n*=7)	*p*-value; B
Возраст, лет	31 [28; 3,25]	35,5 [33,25; 37,75]	0,006*	35 [32; 35]	32 [30,5; 35]	0,59
Количество беременностей	2 [1; 2,25]	2,5 [2; 3,75]	0,14	1 [1; 2]	2 [1,5; 2,5]	0,32
Паритет родов	1 [1; 2]	1 [1; 2,75]	0,64	1 [1; 1]	0 [0; 1]	0,15
Продолжительность симптомов, лет	3 [2,75; 5]	3 [2; 3,75]	0,098	3 [2; 4]	3 [2,5; 3,5]	0,87
Хирургические вмешательства на шейке матки в анамнезе, *n* (да/нет):						
Деструктивные методы лечения (крио, лазер, электрокоагуляция)	9/7	4/14	0,08	4/5	3/4	1
Ножевая (холодная) конизация	1/15	2/16	1	0/9	0/7	1
Электрохирургическая эксцизия (петлевая, конусовидная)	2/14	4/14	0,66	2/7	1/6	1
Цервикальный серкляж	2/14	1/17	0,59	0/9	0/7	1
Нарушение гистоархитектоники шейки матки, *n* (да/нет):						
Старый разрыв и деформация	10/6	9/9	0,51	0/9	0/7	1
Цервикально-вагинальный свищ и последствия серкляжа	1/15	0/18	0,47	0/9	0/7	1
Эктропион	4/12	6/12	0,71	0/9	0/7	1
Кистозная дегенерация (множество наботовых кист)	2/14	1/17	0,59	0/9	2/5	0,18

Рис. 2. Эффективность вмешательств у пациенток с ХНЦ в разных группах (соответствие критериям излеченности)



1A – нарушенная архитектоника (кавитация, затем эксцизия через 3 месяца); 2A – нарушенная архитектоника (азитромицин); 1B – нормальная архитектоника (кавитация); 2B – нормальная архитектоника (азитромицин).

Таблица 2. Динамика симптомов у пациенток с ХНЦ и нарушенной гистоархитектоникой шейки матки (группы 1A, 2A)

Критерии	1A (*n*=16) (кавитация, эксцизия через 3 месяца)				2A (*n*=18) (азитромицин)			
	До	1 мес.	3 мес.	6 мес.	До	1 мес.	3 мес.	6 мес.
Слизисто-гнойные выделения из цервикального канала, *n* (да/нет)	16/0	7/9	14/2	1/15	18/0	5/13	9/9	17/1
Кольпоскопические, признаки воспаления, *n* (да/нет)	16/0	7/9	13/3	1/15	18/0	5/13	9/9	14/4
Легко индуцируемое контактное кровотечение, *n* (да/нет)	16/0	3/13	13/3	–	18/0	2/16	7/11	13/5

Таблица 3. Динамика симптомов у пациенток с ХНЦ и нормальной гистоархитектоникой шейки матки (группы 1B, 2B)

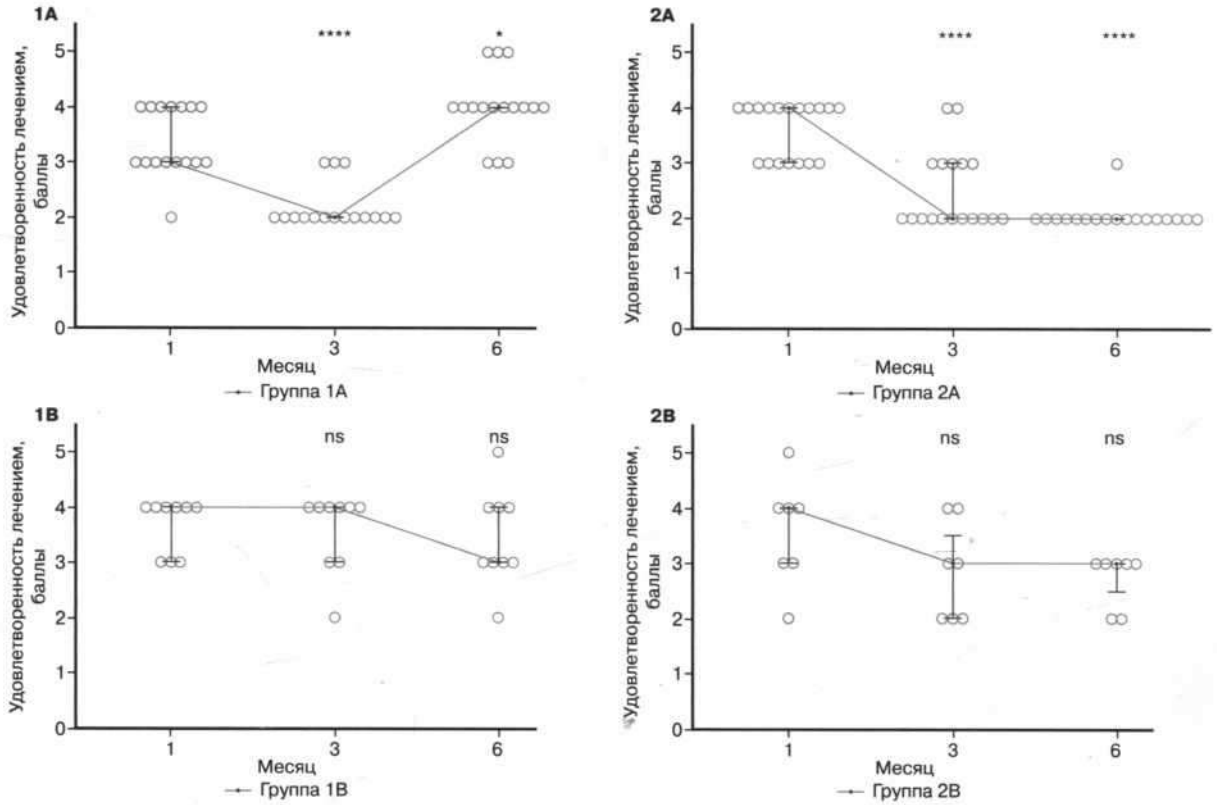
Критерии	1B (*n*=9) (кавитация)				2B (*n*=7) (азитромицин)			
	До	1 мес.	3 мес.	6 мес.	До	1 мес.	3 мес.	6 мес.
Слизисто-гнойные выделения из цервикального канала, *n* (да/нет)	9/0	1/8	2/7	2/7	7/0	5/2	3/4	4/3
Кольпоскопические, признаки воспаления, *n* (да/нет)	9/0	2/7	2/7	2/7	7/0	1/6	2/5	4/3
Легко индуцируемое контактное кровотечение, *n* (да/нет)	9/0	2/7	3/6	1/8	7/0	2/5	2/5	3/4

было наличие постоянных слизисто-гнойных выделений из влагалища и связанный с этим дискомфорт. Данная жалоба у каждой третьей пациентки выявлялась активно, при опросе.

Изменение симптомов у пациенток при наблюдении после вмешательств представлено в таблицах 2 и 3. Сравнительные результаты удовлетворенности лечением (субъективный критерий) и эффективности вмешательств (соответствие критериям излеченности) между группами с нарушенной архитектоникой шейки матки (1А и 2А) и нормальной (1В и 2В) приведены в таблице 4 и на рисунках 2 и 3.

Исчезновение основных симптомов ХНЦ по объективным критериям отмечалось у большинства пациенток, как с нормальной (1В, 2В), так и с нарушенной (1А, 2А) архитектоникой шейки матки (табл. 4). Однако отмечалось возвращение симптомов у части пациенток уже через 3 месяца, что было особенно выражено в группах с нарушенной гистоархитектоникой шейки матки. Так в группе 1А (кавитация) через месяц после вмешательства

Рис. 3. Удовлетворенность лечением пациенток с ХНЦ в разных группах



1А – нарушенная архитектоника (кавитация, затем эксцизия через 3 месяца); 2А – нарушенная архитектоника (азитромицин); 1В – нормальная архитектоника (кавитация); 2В – нормальная архитектоника (азитромицин).

Таблица 4. Сравнение эффективности вмешательств и удовлетворенности лечением у пациенток разных групп с ХНЦ

Параметр	Месяц	1А	2А	*p*-value; А	Размер эффекта (ОШ; 95% ДИ)	1В	2В	*p*-value; В
Соответствие критериям излеченности (эффективность вмешательства), *n* (да/нет)	1	8/8	13/ 5	0,29	–	8/1	5/2	0,55
	3	2/14	8/10	0,06	–	8/1	4/3	0,262
	6	15/1	1/17	< 0,001*	157,7 [11,5; 10051,4]	7/2	3/4	0,3
					Размер эффекта[1] (VDA; 95% ДИ)			
Удовлетворенность лечением Me [Q1; Q3]	1	3 [3; 4]	4 [3; 4]	0,27	–	4 [3; 4]	4 [3; 4]	0,91
	3	2 [2; 2]	2 [2; 3]	0,17	–	4 [3; 4]	3 [2; 3,5]	0,12
	6	4 [4; 4]	2 [2; 2]	< 0,001*	0,676 [0,5; 0,817]	3 [3; 4]	3 [2; 3]	0,078

[1]Интерпретация размера эффекта для критерия Vargha and Delaney's A (VDA): малый эффект 0,56–0,64, средний 0,64–0,71, большой ⩾0,71.

Рис. 4. Схематичное изображение хирургического этапа лечения хронического цервицита. Радиоволновая эксцизия

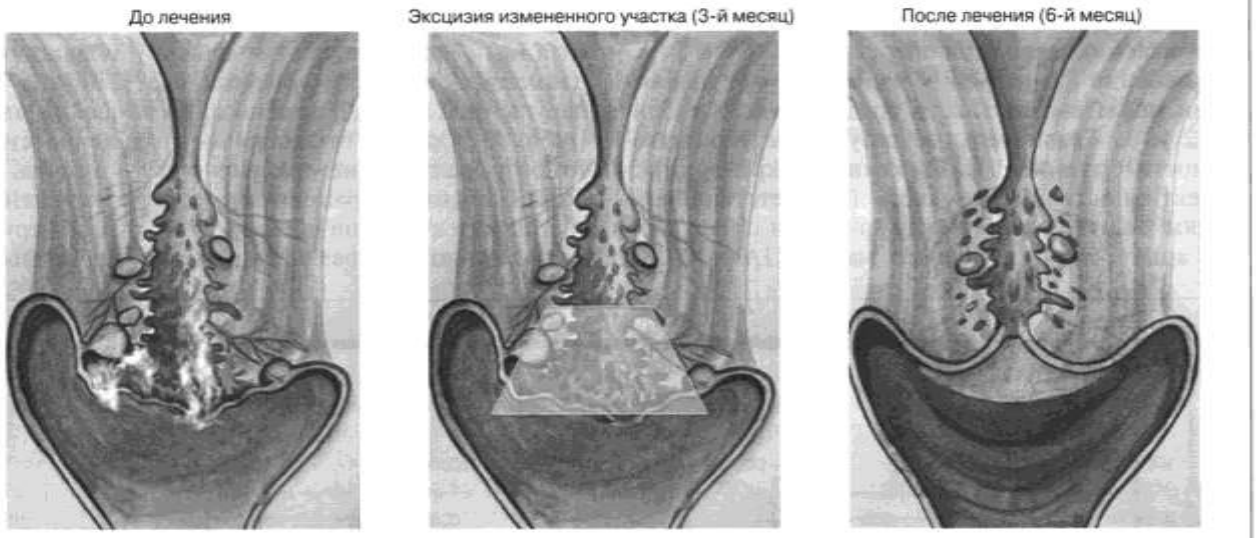
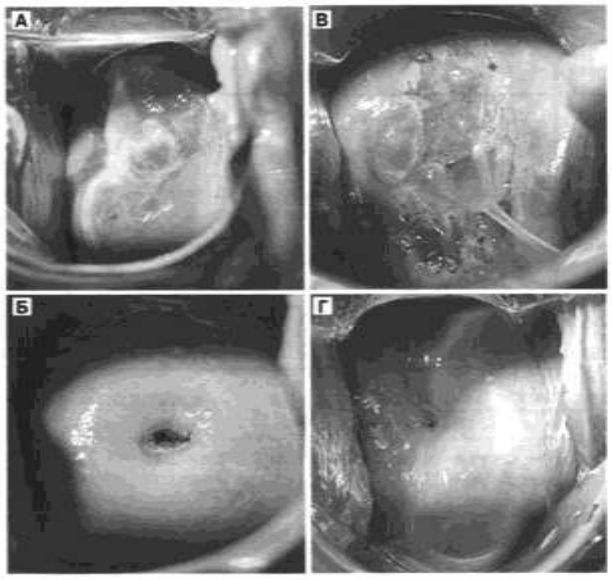


Рис. 5. Кольпофотограммы шейки матки в 1А группе (УЗ-кавитация и радиоволновая эксцизия):
А. Пациентка Н. до лечения; Б. Пациентка Н. после лечения; В. Пациентка М. до лечения; Г. Пациентка М. после лечения



критериям излеченности из 16 пациенток соответствовали 8, а через 3 месяца – только 2. В группе 2А (азитромицин) через месяц критериям излеченности из 18 пациенток соответствовали 13, а через 3 месяца – только 8. Похожая динамика отмечалась и в группах с нормальной архитектоникой шейки матки (1В, 2В). Еще меньшее число пациенток соответствовали критериям излеченности на отметке 6 месяцев[2] (табл. 4, рис. 2). Таким образом, сравнение соответствия критериям излеченности через 1 и 3 месяца между группами 1А и 2А и через 1, 3 и 6 месяцев между группами 1В и 2В, по сути, являлось сравнением эффективности УЗ-кавитации и антибактериальной терапии для лечения ХНЦ. Антибиотикотерапия азитромицином не показала статистически значимых различий в силе эффекта по сравнению с УЗ-кавитацией ни у пациенток с нормальной гистоархитектоникой шейки (1В и 2В) через 1, 3 и 6 месяцев (p=0,55; 0,262; 0,3 соответственно), ни у пациенток с нарушенной гистоархитектоникой через 1 и 3 месяца (p=0,29; p=0,06 соответственно). Пациенткам с нарушенной архитектоникой шейки матки из группы 1А, которые к временной отсечке 3 месяца не соответствовали критериям излеченности, было выполнено дополнительное вмешательство – электрохирургическая (радиоволновая) эксцизия измененной ткани шейки матки (рис. 4). Через 6 месяцев от начала исследования в этой группе из 16 пациенток критериям излеченности соответствовали 15 (рис. 5), по сравнению с группой 2А (азитромицин), где через 6 месяцев только у 1 пациентки из 18 отмечалось соответствие критериям излеченности. Таким образом, дополнительная эксцизия измененной ткани шейки матки у пациенток с ХНЦ и нарушенной ее гистоархитектоникой оказалось высокоэффективным вмешательством. На основании полученных в исследовании результатов можно утверждать, что шансы на излечение и устранение симптомов при последовательном применении кавитации и эксцизии более чем в 150 раз превышают таковые при применении антибактериальной терапии (ОШ 157,7 [11,5; 10051,4], p<0,001).

По критерию «удовлетворенность лечением» наблюдалась похожая динамика, а именно, отмечалась высокая удовлетворенность лечением в среднем 4 [3; 4] балла при оценке через 1 месяц во всех группах с последующим ее снижением, кроме группы 1А[2] (кавитация, затем эксцизия через 3 месяца), в которой на отсечке 6 месяцев отмечалась более высокая удовлетворенность лечением, по сравнению с группой 2А (4 [4; 4] балла против 2 [2; 2]; p<0,001; 0,676 [0,5; 0,817]) (табл. 4, рис. 3).

[2]Кроме сравнения группы 1А на отсечке 6 месяцев, так как в группе 1А через 3 месяца проведено дополнительное вмешательство – электрохирургическая эксцизия шейки матки.

Обсуждение

ХНЦ – это воспалительный процесс в строме шейки матки, который сохраняется, несмотря на попытки лечения различными антибиотиками. Ключевой вопрос, лежащий в основе этого исследования, заключался в том, какое лечение ХНЦ более эффективно и подвергает женщин меньшему риску и большей пользе: эмпирическое лечение антибиотиками или немедикаментозный подход с физиотерапевтическим воздействием на воспалительный очаг, или радиоволновая эксцизия. На сегодня не существует точного определения критериев ХНЦ и нет надежных эпидемиологических данных, уточняющих распространенность этого состояния. Нами предложены клинические критерии диагностики ХНЦ, которые применялись для включения пациенток в исследование. Мы сознательно не использовали лабораторный критерий, такой как повышение количества лейкоцитов в эндоцервикальном секрете в качестве диагностического критерия ХНЦ. Поскольку контроль качества микроскопии мазка из цервикального канала трудно обеспечить, плохая стандартизация не позволяет считать данный диагностический тест надежным [17, 18]. CDC[3] также не рекомендует использовать критерий повышенного количества лейкоцитов в эндоцервикальном мазке, в том числе, окрашенном по Граму. Несмотря на это, в некоторых публикациях для диагностики цервицита рекомендуется лабораторный критерий, а именно число лейкоцитов от 10 до 30 в поле зрения в мазке из цервикального канала [15]. Стоит признать, что лабораторный критерий может быть полезен, так как он имеет высокое прогностическое значение отрицательного результата, т.е. цервицит практически исключается при отсутствии лейкоцитов [7, 17]. Все рекомендации по антибиотикотерапии цервицита сосредоточены, главным образом, на лечении *C. trachomatis* и *N. gonorrhoeae* [18, 19]. В нашем исследовании речь идет о категории пациенток, у которых ни *C. trachomatis*, ни *N. gonorrhoeae* не были обнаружены даже при использовании высокочувствительных диагностических тестов [14, 20]. Подходы к лечению таких пациенток до настоящего времени четко не определены [18, 21, 22]. Эффективность многократного или длительного назначения антибиотиков для лечения ХНЦ неизвестна, а ряд экспертов считают, что она минимальна [14].

В нашем исследовании терапия азитромицином у пациенток с нормальной архитектоникой шейки матки (2В) через месяц после лечения была эффективной у 5/7 (71,4%), через 3 месяца – у 4/7 (57,1%), а через 6 месяцев – только у 3/7 (42,9%). Среди пациенток с нарушенной гистоархитектоникой шейки матки (2А) после лечения азитромицином критериям излеченности через месяц соответствовали 13/18 (72,2%), через 3 месяца – 8/18 (44,4%), а через 6 месяцев у большинства из них симптомы вернулись, и только 1/18 (5,6%) пациенток соответствовала критериям. Похожие результаты получены Paavonen J. et al. при лечении хронического не гонококкового и не хламидийного цервицита комбинацией доксициклина и амоксициллина, когда, несмотря на изначальную эффективность терапии через 3 месяца после лечения наблюдалась высокая частота (33%) рецидивов заболевания [23]. В другом исследовании лечение офлоксацином 200–400 мг/сутки в течение 10 дней не хламидийного цервицита показало отсутствие эффекта у 34,5% пациенток [24]. В исследовании Taylor S. et al. (2013) при эмпирическом лечении персистирующего цервицита неизвестной этиологии однократной дозой цефиксима 400 мг и азитромицина 1 г частота клинического излечения составила только 19% в основной группе и 33% в группе плацебо без статистически значимой разницы между группами [15]. Наши данные и результаты других авторов убедительно доказывают, что антибактериальная терапия хронического цервицита, при котором облигатные патогенные микроорганизмы не выявлены, является малоэффективной. Антибактериальная терапия при ХНЦ оказывает только временный положительный эффект. На сегодня нет доказанных данных, позволяющих рекомендовать одну схему вместо другой. Однако ряд специалистов по-прежнему рекомендуют проводить курсы антибактериальной терапии [21, 25].

Как же лечить ХНЦ? Мы применяли воздействие на шейку матки водным раствором хлоргексидина, который был кавитирован низкочастотным ультразвуком. В ряде отечественных публикаций эффективность кавитационной терапии была продемонстрирована в лечении эндометритов, неспецифических и кандидозных вагинитов, послеродовых и декубитальных язв, для улучшения рецептивности эндометрия в программах ЭКО [8–11, 26], а также при хроническом цервиците [27]. Механизм положительного действия кавитированных растворов на инфекционно-воспалительный процесс является многофакторным и продолжает изучаться. Это разрушение бактериальных пленок, усиление проникновения в ткани антисептика, механическое повреждение ультразвуком мембран бактерий, бактерицидный эффект от образующихся свободных радикалов и перекиси водорода, а также стимуляция ряда механизмов врожденного иммунитета. Повреждение клеточных мембран нарушает метаболизм микроорганизмов, в результате чего чувствительность к обычным антисептикам повышается. Воздействие низкочастотного ультразвука улучшает местный кровоток и микроциркуляцию, вызывает стимуляцию ангиогенеза, в результате чего создаются условия для купирования воспалительного процесса. Мы проводили орошение контактно-бесконтактным способом, когда наконечник-ирригатор периодически прижимался к наружному зеву или вводился в цервикальный канал (кожух «Рекорд») для улучшения механического проникновения раствора и обеспечения оттока. При этом кавитированный раствор воздействовал на поверхность как эктоцервикса, так и эндоцервикса, проникая в крипты и складки слизистой. У пациенток с нарушенной архитектоникой шейки матки (1А) излеченность после УЗ-кавитации через месяц составила 8/16 (50%), через 3 месяца –

[3]Центр по контролю и профилактике заболеваний США (Centers for Disease Control and Prevention).

2/16 (12,5%) по сравнению с идентичной группой (2А), получившей азитромицин, – 13/18 (72,2%) и 8/18 (44,4%) через 1 и 3 месяца соответственно, статистически значимо не отличалась (p=0,29 и p=0,06). У пациенток с нормальной гистоархитектоникой шейки матки (1В) излеченность после УЗ-кавитации также статистически значимо не уступала идентичной группе (2В), получившей азитромицин, и составила 8/9 (88,9%), 8/9 (88,9%) и 7/9 (77,8%) через 1, 3 и 6 месяцев, и 5/7 (71,4%), 4/7 (57,1%) и 3/7 (42,9%) соответственно (p=0,55; p=0,26; p=0,3). Таким образом, УЗ-кавитация для лечения ХНЦ не уступает антибактериальной терапии и имеет устойчиво сохраняющийся эффект у пациенток с нормальной гистоархитектоникой шейки матки. Поэтому УЗ-кавитационная терапия с применением раствора хлоргексидина или другого антисептика может быть альтернативным антибактериальной терапии методом у пациенток с ХНЦ при подготовке к гинекологическим операциям или беременности, в том числе в программах вспомогательных репродуктивных технологий, и более безопасным с точки зрения возникновения антибиотикорезистентности.

Однако у части пациенток постепенно отмечается возврат симптоматики, в основном с нарушенной гистоархитектоникой шейки. Что же является причиной возвращения симптомов у пациенток с ХНЦ и сохранения воспалительного процесса в шейке матки? Несмотря на разделение на экзо- и эндоцервициты в зависимости от преимущественного проявления воспалительной реакции, следует помнить, что собственно эпителий: ни цилиндрический, ни плоский не воспаляется. Воспаление всегда локализовано в строме шейки матки. Эпителий лишь реагирует повреждением и десквамацией клеток, что вызывает уменьшение его толщины и обнажение стромальных сосочков с расширенными легко кровоточащими капиллярами. Все это проявляется повышенной экссудацией и кольпоскопической картиной воспаления. Купирование воспаления при нормальном состоянии стромы завершается хорошей регенерацией и восстановлением функций эпителия. При анализе установлено, что у всех пациенток с отсутствием эффекта от УЗ-кавитации или возвращением симптоматики отмечалось нарушение нормальной гистоархитектоники шейки матки с обязательным вовлечением стромального компонента. При этом, по нашему мнению, в шейке матки возникает так называемый эпителиально-стромальный дисбаланс, когда строма из-за своего повреждения и воспаления не обеспечивает полноценное функционирование эпителия (в случае ХНЦ сразу двух видов эпителия – цилиндрического и плоского). Именно этот фактор, по нашему мнению, объясняет развитие хронического воспаления у пациенток с травматическими повреждениями шейки матки, ее разрывами и деформациями, а также обширным эктропионом. Чем больше повреждена строма органа, тем сложнее получить стойкий клинический эффект. Противовоспалительное действие УЗ-кавитированных растворов наиболее выражено при воспалительном процессе, протекающем на поверхности с минимальным вовлечением стромы. Этим объясняется хороший, но временный эффект УЗ-кавитации у пациенток с поврежденной гистоархитектоникой шейки матки. Некоторые эксперты называют потенциальными триггерами ХНЦ использование тампонов, шейных колпачков, пессариев, спермицидов [13]. По нашему мнению, эпителиально-стромальный дисбаланс, который возникает или изначально имеет место при состояниях, сопровождающихся нарушением гистоархитектоники шейки матки, является основным фактором возникновения и поддержания хронического воспалительного процесса в ткани шейки, а также, возможно, в других органах с эпителиальной выстилкой, где есть постоянный контакт с условно-патогенной флорой и, вероятно, снижение врожденного мукозального иммунитета. Подтверждением данного предположения являются полученные в исследовании результаты, когда в группе с нарушенной гистоархитектоникой шейки матки (1А) хирургическая эксцизия измененной ткани привела к излеченности 15/16 (93,8%) пациенток, по сравнению с идентичной группой 2А (азитромицин), где через 6 месяцев симптомы вернулись и только у 1/18 (5,6%) отмечалось соответствие критериям излеченности (ОШ 157,7 [11,5; 10051,4], p<0,001). У всех пациенток, которым выполнена эксцизия, диагноз ХНЦ был гистологически подтвержден.

В нашем исследовании в подгруппе 1А основной группы эксцизия была проведена последовательно, через 3 месяца после кавитационной терапии, поэтому мы не можем сравнить напрямую кавитационную терапию и просто эксцизию для лечения ХНЦ. Поскольку эксцизия для лечения хронического цервицита является новым и инвазивным методом, то в соответствии с дизайном исследования, он применялся пациенткам, у которых оказалась неэффективной предшествующая терапия антибиотиками (анамнез) и УЗ-кавитационная терапия. Можно предположить, что эксцизия у данной группы пациенток может сразу оказаться наиболее эффективным методом лечения ХНЦ, и в дальнейших работах это будет проверено.

Таким образом, лечение ХНЦ является сложной задачей, поскольку процесс воспаления может быть опосредован сразу несколькими путями: воздействием не обнаруживаемых патогенов влагалища, местными иммунными нарушениями и, как показало исследование, эпителиально-стромальным дисбалансом из-за нарушенной гистоархитектоники шейки. Очевидно, что неэффективным является подход, основанный на многократном эмпирическом применении антибиотиков, который не только способствует возникновению антибиотикорезистентности и повышает индивидуальный риск, но и создает проблему для общественного здравоохранения.

Заключение

В клинической практике необходимо использовать стандартизированные диагностические критерии ХНЦ, что сделает объективными как статистический

учет данной патологии, так и оценку эффективности лечения. Эмпирическая антибактериальная терапия малоэффективна для лечения ХНЦ в долгосрочной перспективе. УЗ-кавитационная терапия может являться альтернативным методом лечения ХНЦ, обеспечивая хороший краткосрочный эффект; но у пациенток с нарушенной гистоархитектоникой шейки матки отмечается возвращение симптоматики. Только дополнительное хирургическое удаление измененной ткани шейки матки после УЗ-кавитационной терапии у пациенток с нарушенной гистоархитектоникой шейки матки позволяет добиться излечения ХНЦ в большинстве случаев.

Литература/References

1. *Серов В.Н., Сухих Г.Т., Прилепская В.Н., Радзинский В.Е.*, ред. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018. 1136с. [Serov V.N., Sukhikh G.T., Prilepskaya V.N., Radzinsky V.E., eds. Guide for outpatient help in obstetrics and gynecology. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. 1136p. (in Russian)].
2. *Peipert J.F., Ness R.B., Soper D.E., Bass D.* Association of lower genital tract inflammation with objective evidence of endometritis. Infect. Dis. Obstet. Gynecol. 2000; 8(2): 83-7. https://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1098-0997(2000)8:2<83::AID-IDOG4>3.0.CO;2-4.
3. *Jayakumar N.K.B.* Cervicitis: how often is it non-specific? J. Clin. Diagn. Res. 2015; 9(3): EC11-2. https://dx.doi.org/10.7860/JCDR/2015/11594.5673.
4. *Nugent R.P., Hillier S.L.* Mucopurulent cervicitis as a predictor of chlamydial infection and adverse pregnancy outcome. The Investigators of the Johns Hopkins Study of Cervicitis and Adverse Pregnancy Outcome. Sex. Transm. Dis. 1992; 19(4): 198-202. https://dx.doi.org/10.1097/00007435-199207000-00003.
5. *Lusk M.J., Garden F.L., Rawlinson W.D., Naing Z.W., Cumming R.G., Konecny P.* Cervicitis aetiology and case definition: a study in Australian women attending sexually transmitted infection clinics. Sex. Transm. Infect. 2016; 92(3): 175-81. https://dx.doi.org/10.1136/sextrans-2015-052332.
6. *Gaydos C., Maldeis N.E., Hardick A., Hardick J., Quinn T.C.* Mycoplasma genitalium as a contributor to the multiple etiologies of cervicitis in women attending sexually transmitted disease clinics. Sex. Transm. Dis. 2009; 36(10): 598-606. https://dx.doi.org/10.1097/OLQ.0b013e3181b01948.
7. *Lusk M.J., Pam Konecny.* Cervicitis: a review. Curr. Opin. Infect. Dis. 2008; 21(1): 49-55. https://dx.doi.org/10.1097/QCO.0b013e3282f3d988.
8. *Глухов Е.Ю., Дикке Г.Б.* Применение и клинические эффекты низкочастотной ультразвуковой кавитации в акушерстве и гинекологии. Акушерство и гинекология. 2016; 1: 109-16. [Glukhov E.Yu. Dikke G.B. The use and clinical effects of low-frequency ultrasound cavitation in obstetrics and gynecology: A review of literature. Obstetrics and Gynecology. 2016; (1): 109-16. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2016.1.109-116.
9. *Хабаров С.В., Горская О.С., Русанова Г.П.* Опыт применения ультразвуковой кавитации у пациенток с хроническим эндометритом перед проведением программы ЭКО. Акушерство и гинекология. 2020; 11: 197-204. [Khabarov S.V., Gorskaya O.S., Rusanova G.P. Experience with ultrasonic cavitation in patients with chronic endometritis before IVF. Obstetrics and Gynecology. 2020; (11): 197-204. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.11.197-204.
10. *Глухов Е.Ю., Дикке Г.Б., Нефф Е.И., Рощина М.О.* Подготовка к хирургическому лечению пациенток с тяжелыми формами пролапса тазовых органов, осложненного трофическими нарушениями. Фарматека. 2020; 6: 54-60. [Glukhov E.Yu., Dikke G.B., Neff E.I., Roshchina M.O. Preparation for surgical treatment of patients with severe forms of pelvic organ prolapse complicated by trophic disorders. Farmateka. 2020; (6): 54-60. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2020.6.54-60.
11. *Аполихина И.А., Саидова А.С., Арустамян А.Р.* Оценка эффективности применения низкочастотной ультразвуковой кавитации лекарственных растворов в комплексном лечении инфекционно-воспалительных урогенитальных заболеваний. Медицинский оппонент. 2020; 2(10): 40-6. [Apolikhina I.A., Saidova A.S., Arustamyan A.R. Evaluation of the effectiveness of the use of low-frequency ultrasonic cavitation of medicinal solutions in the complex treatment of infectious and inflammatory urogenital diseases. Medical Opponent. 2020; 2(10): 40-6. (in Russian)].
12. *Kataoka Y., Kunimitsu M., Nakagami G., Koudounas S., Weller C.D., Sanada H.* Effectiveness of ultrasonic debridement on reduction of bacteria and biofilm in patients with chronic wounds: a scoping review. Int. Wound J. 2021; 18(2): 176-86. https://dx.doi.org/10.1111/iwj.13509.
13. *Caixeta R.C.A., Ribeiro A.A., Segatti K.D., Saddi V.A., Figueiredo Alves R.R., dos Santos Carneiro M.A., Rabelo-Santos S.H.* Association between the human papillomavirus, bacterial vaginosis and cervicitis and the detection of abnormalities in cervical smears from teenage girls and young women. Diagn. Cytopathol. 2015; 43(10): 780-5. https://dx.doi.org/10.1002/dc.23301.
14. *Nyirjesy P.* Nongonococcal and nonchlamydial cervicitis. Curr. Infect. Dis. Rep. 2001; 3(6): 540-5. https://dx.doi.org/10.1007/s11908-001-0092-6.
15. *Taylor S.N., Lensing S., Schwebke J., Lillis R., Mena L.A., Nelson A.L.* et al. Prevalence and treatment outcome of cervicitis of unknown etiology. Sex. Transm. Dis. 2013; 40(5): 379-85. https://dx.doi.org/10.1097/OLQ.0b013e31828bfcb1.
16. *Власов В.В.* Эпидемиология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2021. 496с. [Vlasov V.V. Epidemiology. Moscow: GEOTAR-Media; 2021. 496p. (in Russian)].
17. *Marrazzo J.M., Martin D.H.* Management of women with cervicitis. Clin. Infect. Dis. 2007; 44(Suppl. 3): S102-10. https://dx.doi.org/10.1086/511423.
18. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines. 2021.
19. *Young C., Argúez C.* Management and treatment of cervicitis: a review of clinical effectiveness and guidelines [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2017 Sep. 21.
20. *Marrazzo J.M., Handsfield H.H., Whittington W.L.H.* Predicting chlamydial and gonococcal cervical infection: implications for management of cervicitis. Obstet. Gynecol. 2002; 100(3): 579-84. https://dx.doi.org/10.1016/s0029-7844(02)02140-3.
21. *Одыванова А.А., Межевитинова Е.А., Прилепская В.Н., Домников А.Е., Уруймагова А.Т., Абакарова П.Р.* Современные представления об этиологии, патогенезе, диагностике и лечении хронического неспецифического цервицита. Медицинский совет. 2022; 16(14): 178-84. [Odyvanova A.A., Mezhevitinova E.A., Prilepskaya V.N., Donnikov A.E., Uruymagova A.T., Abakarova P.R., Nazarova N.M., Dovletkhanova E.R., Gusakov K.I., Kepsha M.A. Modern ideas about the etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment of chronic nonspecific cervicitis. Medical Council. 2022; 16(14): 178-84. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-14-178-184.
22. *Taylor S.N.* Cervicitis of unknown etiology. Curr. Infect. Dis. Rep. 2014; 16(7): 409. https://dx.doi.org/10.1007/s11908-014-0409-x
23. *Paavonen J., Roberts P.L., Stevens C.E., Wölner-Hanssen P., Brunham R.C., Hillier S.* et al. Randomized treatment of mucopurulent cervicitis with doxycycline or amoxicillin. Am. J. Obstet. Gynecol. 1989; 161(1): 128-35. https://dx.doi.org/10.1016/0002-9378(89)90249-4.
24. *Chandeying V., Sutthijumroon S., Tungphaisal S.* Evaluation of ofloxacin in the treatment of mucopurulent cervicitis: a response of chlamydia-positive and chlamydia-negative forms. J. Med. Assoc. Thai. 1989; 72(6): 331-7.
25. *Амирханян А.С., Прилепская В.Н., Байрамова Г.Р., Бурменская О.В., Костава М.Н., Асатурова А.В.* Хронический цервицит: современные возможности диагностики и лечения. Акушерство и гинекология. 2018; 4: 22-7. [Amirkhanyan A.S., Prilepskaya V.N., Bairamova G.R., Burmenskaya O.V., Kostava M.N., Asaturova A.V. Chronic cervicitis: current opportunities for diagnosis and treatment. Obstetrics and Gynecology. 2018; (4): 22-7. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.4.22-27.

26. *Мелкозерова О.А., Башмакова Н.В., Чистякова Г.Н., Есарева А.В., Барлит О.Г., Гиниятова А.А.* Тканевые и молекулярные эффекты кавитированных растворов в восстановлении показателей рецептивности эндометрия у пациенток с маточной формой бесплодия. Проблемы репродукции. 2017; 23(5): 73-83. [Melkozerova O.A., Bashmakova N.V., Chistiakova G.N., Esareva A.V., Barlit O.G., Giniyatova A.A. Tissue and molecular effects of the cavitated solution in the endometrial receptivity rehabilitation of patients with the uterine infertility. Russian Journal of Human Reproduction. 2017; 23(5): 73 83. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17116/repro201723573-83.

27. *Камалова Е.Ю., Узлова Т.В., Шамаева Т.Н.* Оптимизация лечения хронического цервицита. Уральский медицинский журнал. 2017; 5: 135-9. [Kamalova E.J, Uzlova T.V., Shamaeva T.N. What can cavitated water in the treatment of chronic cervicitis? Ural Medical Journal. 2017; (5): 135-9 (in Russian)].

Поступила 04.10.2022
Принята в печать 28.06.2023
Received 04.10.2022
Accepted 28.06.2023

Сведения об авторах:

Фириченко Сергей Викторович, д.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации, +7(910)440-04-52, firichenko@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-8342-8317, 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1.

Попова Евгения Олеговна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации, +7(916)070-18-59, evgeniya-surg@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-0129-486X, 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1.

Смирнова Светлана Олеговна, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации, +7(916)703-11-69, svetsmiff@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-7940-3245, 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр.1.

Автор, ответственный за переписку: Евгения Олеговна Попова, evgeniya-surg@yandex.ru

Authors' information:

Sergey V. Firichenko, Dr. Med. Sci., Associate Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, +7(910)440-04-52, firichenko@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-8342-8317, 127473, Russia, Moscow, Delegatskaya str., 20/1.

Evgeniya O. Popova, postgraduate student at the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, +7(916)070-18-59, evgeniya-surg@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-0129-486X, 127473, Russia, Moscow, Delegatskaya str., 20/1.

Svetlana O. Smirnova, PhD, Associate Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, +7(916)703-11-69, https://orcid.org/0000-0002-7940-3245, 127473, Russia, Moscow, Delegatskaya str., 20/1.

Corresponding author: Evgeniya O. Popova, evgeniya-surg@yandex.ru

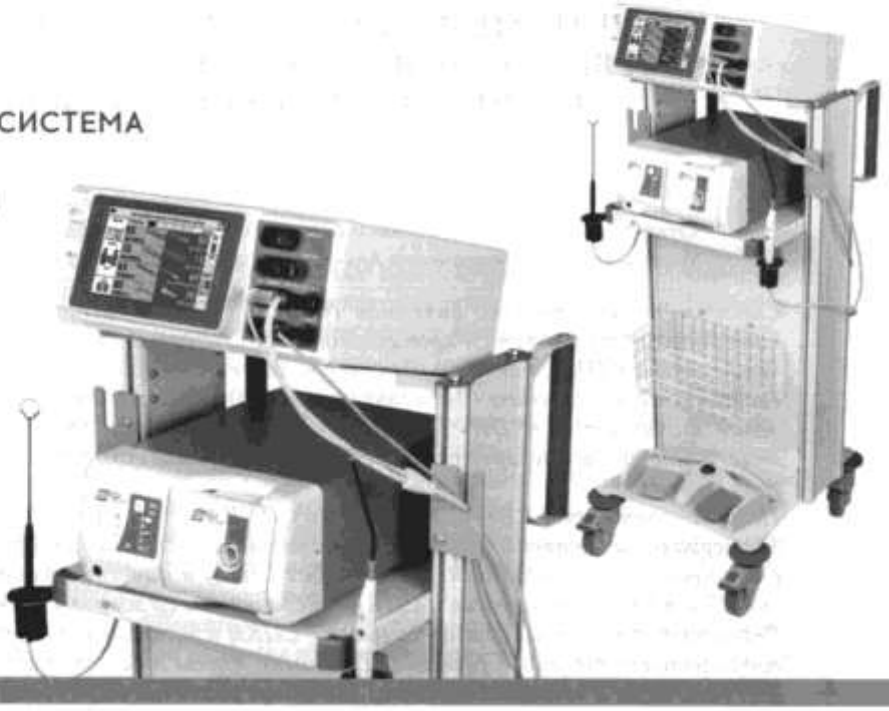
FOTEK® Медицинские аппараты нового поколения

ONYX

ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНАЯ ЭЛЕКТРОХИРУРГИЧЕСКАЯ СИСТЕМА

Широкий набор программ для операций разного уровня сложности

- Биопсия
- Конизация
- Гистерорезектоскопия
- Лапароскопия
- Лигирующие режимы



ACTITON

КАВИТАЦИОННЫЙ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ХИРУРГИЧЕСКИЙ АППАРАТ

Новые перспективы местной санации тканей в условиях антибиотикорезистентности

- Лечение инфекционно-воспалительных заболеваний вульвы, влагалища, шейки матки
- Лечение хронического эндометрита при бесплодии, подготовке к ВРТ
- Лечение декубитальных язв, подготовка к оперативному лечению пролапса
- Лечение послеродовых осложнений

fotekcorp

ooo_fotek

+7 (343) 217 63 40
fotek@fotek.ru
www.fotek.ru

©Коллектив авторов, 2023

БАСИМА ШАМХИ АЛЬ-ГАЗАЛИ[1], МАРВА ФЕЙСАЛ САЛМАН[2], АХМЕД МУХИ ФАХАД[3]

АССОЦИАЦИЯ ШИРИНЫ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ЭРИТРОЦИТОВ И ВЫСОКОЧУВСТВИТЕЛЬНОГО С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА С СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

[1]Отделение гинекологии, Медицинский колледж, Университет Куфы, Куфа, Ирак
[2]Отделение гинекологии, Управление здравоохранения Аль-Наджафа, Министерство здравоохранения, Аль-Наджаф, Ирак
[3]Отделение кардиоторакальной и сосудистой хирургии, Медицинский учебный центр Аль-Саддер, Управление здравоохранения Аль-Наджафа, Министерство здравоохранения, Аль-Наджаф, Ирак

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) — это распространенное эндокринное заболевание, которое характеризуется хронической ановуляцией и гиперандрогенией. В последние годы при изучении генеза СПКЯ, наряду с инсулинорезистентностью, большое значение придается хроническому системному воспалению. Высокочувствительный С-реактивный белок (вчСРБ) и ширина распределения эритроцитов (RDW-CV) являются биомаркерами, отражающими провоспалительное состояние, которое ассоциируется с неблагоприятными исходами при различных сердечно-сосудистых заболеваниях.

Цель: *Изучить связь RDW-CV и вчСРБ с СПКЯ.*

Материалы и методы: *В данном исследовании случай-контроль приняли участие 100 женщин (50 пациенток с СПКЯ и 50 женщин без СПКЯ в качестве контрольной группы). Измеряли уровни вчСРБ и RDW-CV у женщин с СПКЯ по сравнению со здоровыми женщинами.*

Результаты: *Средний возраст больных с СПКЯ и женщин из контрольной группы составил 28,2 и 29,9 года соответственно. Средний (SD) индекс массы тела составил 27,5(3,9) кг/м² в группе СПКЯ и 27,7 (2,8) кг/м² у здоровых женщин. Значимые различия были обнаружены в уровне лютеинизирующего гормона, который составил 4,8 (1,9) МЕ/мл в группе СПКЯ и 3,1 (1,2) МЕ/мл в контрольной группе (p=0,001), в то время как уровень фолликулостимулирующего гормона был значительно выше в контрольной группе [6,9 (2,9) МЕ/мл] и ниже у женщин с СПКЯ [5,5 (1,2) МЕ/мл (p=0,02)]. Не выявлено значимых различий между группами в уровнях пролактина (p=0,3), гемоглобина (p=0,7), эстрадиола (p=0,6) и толщины эндометрия (p=0,6). Уровень RDW-CV был значительно выше у женщин с СПКЯ по сравнению с контрольной группой (13,4% против 11,9%). Уровень вчСРБ также был значительно выше у женщин с СПКЯ (1,9 мг/дл против 0,9 мг/дл; p<0,0001).*

Заключение: *Таким образом, у женщин с СПКЯ наблюдается значительное повышение уровней вчСРБ и RDW-CV, что может быть показателем риска сердечно-сосудистых заболеваний в будущем.*

Ключевые слова: *синдром поликистозных яичников, С-реактивный белок, эритроциты, женщины репродуктивного возраста.*

Вклад авторов: Басима Шамхи Аль-Газали, Марва Фейсал Салман – концепция и дизайн исследования, статистическая обработка данных; Басима Шамхи Аль-Газали, Марва Фейсал Салман, Ахмед Мухи Фахад – сбор и обработка материала, написание текста; Басима Шамхи Аль-Газали – редактирование.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование: Источник финансирования данной работы отсутствует.
Одобрение Этического комитета: Медицинский этический комитет Медицинского колледжа Университета Куфы одобрил данное исследование (ID: 0028, 04/03/2018).
Согласие пациентов на публикацию: Все пациенты дали письменное информированное согласие на публикацию своих данных.
Обмен исследовательскими данными: Данные, подтверждающие результаты этого исследования, доступны по запросу у соответствующего автора.

Для цитирования: Басима Шамхи Аль-Газали, Марва Фейсал Салман, Ахмед Мухи Фахад. Ассоциация ширины распределения эритроцитов и высокочувствительного С-реактивного белка с синдромом поликистозных яичников. Акушерство и гинекология. 2023; 7: 148-154
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.163

©A group of authors, 2023

BASIMA SHAMKHI AL-GHAZALI[1], MARWA FAISAL SALMAN[2], AHMED MUHI FAHAD[3]

ASSOCIATION OF RED BLOOD CELL DISTRIBUTION WIDTH AND HIGH SENSITIVITY C-REACTIVE PROTEIN WITH POLYCYSTIC OVARIAN SYNDROME

[1]Department of Gynecology, College of Medicine, Kufa University, Iraq
[2]Department of Gynecology, Al-Najaf Health Directorate, Ministry of Health, Al-Najaf, Iraq
[3]Department of Cardiothoracic and Vascular Surgery, Al-Sadder Teaching Medical City, Al-Najaf Health Directorate, Ministry of Health, Al-Najaf, Iraq

Polycystic ovarian syndrome (PCOS) is a common endocrine disorder characterized by chronic anovulation and hyperandrogenism. C-reactive protein is an acute-phase reactant protein released into the blood within a few hours after tissue injury and inflammation. It is usually a screening marker for intravascular inflammation. ***Objective:*** *To investigate the association between RDW-CV and high-sensitivity CRP (hsCRP) in PCOS.* ***Materials and methods:*** *In this case-control study, 100 women (50 with PCOS and 50 without PCOS as the control group) were enrolled. We measured the high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) level and red blood cell (RBC) distribution width (RDW-CV) in women with PCOS compared with normal women.* ***Results:*** *The mean age was 28.2 years for POCS and 29.9 years for healthy control. The mean (SD) body mass indexes were 27.5 (3.9) kg/m² for PCOS and 27.7 (2.8) kg/m² for healthy women. The significant result was found in mean (SD) LH level which was 4.8 (1.9) IU/L for POCS and 3.1 (1.2) IU/L for control group (p=0.001), while mean (SD) FSH levels were significantly high in normal group 6.9 (2.9) IU/L and lower in the PCOS women 5.5(1.2) IU/L. In addition, prolactin (p=0.3), Hb (p=0.7), E2 (p=0.6), and ET (p=0.6) levels were not significantly different between the two groups. RDW-CV levels were significantly higher in the PCOS women compared with the control individuals (13.4% vs. 11.9%), in addition, hsCRP levels were significantly higher in the PCOS women (1.9 mg/L vs. 0.9 mg/L) (p<0.0001).* ***Conclusion:*** *As a result, there is a significant increase in the levels of hsCRP and RDW-CV in women with PCOS, which may be indicators of cardiovascular disease risk in the future.*

Keywords: *polycystic ovarian syndrome, hsCRP; RDW-CV, red blood cell, women of reproductive age.*

Authors' contributions: Basima Shamkhi Al-Ghazali, Marwa Faisal Salman – conception and design of the study, statistical analysis; Basima Shamkhi Al-Ghazali, Marwa Faisal Salman, Ahmed Muhi Fahad – data collection and analysis, manuscript drafting; Basima Shamkhi Al-Ghazali – manuscript editing.
Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.
Funding: The source of funding – none (author self).
Ethical Approval: The study was reviewed and approved by the Research Ethics Committee of the College of Medicine, Kufa University (ID: 0028, 04/03/2018).
Patient Consent for Publication: All patients provided informed consent for the publication of their data.
Authors' Data Sharing Statement: The data supporting the findings of this study are available on request from the corresponding author after approval from the principal investigator.

For citation: Basima Shamkhi Al-Ghazali, Marwa Faisal Salman, Ahmed Muhi Fahad. Association of red blood cell distribution width and high sensitivity C-reactive protein with polycystic ovarian syndrome. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (7): 148-154 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.163

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) является наиболее распространенным метаболическим и эндокринным заболеванием среди женщин репродуктивного возраста. Для него характерны олигоовуляция или ановуляция, избыток андрогенов и множественные мелкие кисты яичников [1]. Это гетерогенное заболевание неясной этиологии. Имеются убедительные доказательства сложного взаимодействия между генетическими, экологическими и поведенческими факторами [2]. Несмотря на это, по крайней мере у 70% женщин заболевание остается недиагностированным [3]. СПКЯ поражает приблизительно 5–10% женщин репродуктивного возраста [4].

Женщины с СПКЯ предрасположены к висцеральному ожирению, которое оказывает паракринное и эндокринное влияние посредством секреции маркеров воспаления, таких как высокочувствительный С-реактивный белок (вчСРБ), провоспалительные цитокины и другие маркеры эндотелиального воспаления [5]. У них наблюдаются более высокие концентрации вчСРБ в сыворотке крови по сравнению с женщинами без СПКЯ [6]. вчСРБ тесно связан с сердечно-сосудистыми заболеваниями и является независимым фактором сердечно-сосудистого риска [7]. вчСРБ, особенно его активированная форма в стенке кровеносного сосуда, стимулирует экспрессию различных молекул адгезии в эндотелии [8]. Эти молекулы стимулируют воспалительные реакции в сосудах и могут ускорить развитие атеросклероза [9]. Уровень вчСРБ коррелирует с риском сердечно-сосудистых заболеваний; чем выше вчСРБ, тем выше риск [10].

Ширина распределения эритроцитов (RDW-CV) недавно была предложена в качестве нового биомаркера, отражающего провоспалительное состо-

яние, которое, как было показано, ассоциируется с неблагоприятными исходами при различных сердечно-сосудистых заболеваниях [11]. RDW-CV может оказывать более прямое воздействие на метаболические пути сердечно-сосудистых заболеваний. В эритроцитах содержится большое количество свободного холестерина. После любого патологического изменения мембрана может способствовать развитию атеросклероза путем отложения свободного холестерина в бляшках, тем самым обеспечивая богатые липидами мембраны для образования пенистых клеток, а также путем распространения воспалительного каскада [12, 13].

Целью данного исследования явилось изучение ассоциации RDW-CV и вчСРБ как провоспалительных маркеров у женщин с СПКЯ.

Материалы и методы

Настоящее исследование случай-контроль было проведено среди женщин с СПКЯ, посещающих клинику лечения бесплодия медицинского центра Al Sadder Teaching Medical City и консультативную клинику Al-Zahraa Teaching Hospital, Al-Najaf (Ирак) с марта 2018 г. по декабрь 2019 г. Пациентки с СПКЯ, включенные в наше исследование, выразили свое устное согласие на участие в исследовании.

У 50 женщин был выявлен СПКЯ на основании Роттердамских критериев, которые включают гиперандрогению, клинические (гирсутизм или, реже, облысение по мужскому типу) и биохимические (повышенный индекс свободных андрогенов или уровень свободного тестостерона) признаки, а также поликистоз яичников, который диагностировался с помощью ультразвукового исследования (УЗИ). В контрольную группу вошли 50 здоровых женщин (нормальная овуляция без клинической или биохимической гиперандрогении). Критерием включения в исследование был репродуктивный возраст (17–38 лет), а критерии исключения были следующими.

1. Курение.
2. Гормональная или инсулинотерапия либо применение любых других препаратов, влияющих на метаболизм, репродукцию или воспаление (аспирин, статины или любые другие препараты в течение не менее 2 месяцев до исследования крови).
3. Любые известные заболевания, включая диабет, сердечно-сосудистые заболевания, болезни щитовидной железы и инфекционные заболевания.
4. Применение оральных противозачаточных средств.
5. Гематологические заболевания, такие как гемолитическая анемия и талассемия.

Во время базового обследования документировался подробный анамнез, включая возраст, менструальный анамнез, историю приема лекарств, перенесенные заболевания и курение. Для расчета индекса массы тела были измерены рост и вес. Трансвагинальное сонографическое обследование включало базовое УЗИ с использованием вагинального датчика 7,5 МГц Siemens US на 2-й день цикла для подтверждения морфологии яичников при СПКЯ, оценки общего количества и размера фолликулов в обоих яичниках и измерения толщины эндометрия. Забор венозной крови (10 мл) осуществляли во время фолликулярной фазы раннего менструального кровотечения (с 3-го по 6-й день); полученные образцы крови центрифугировали для получения сыворотки. Образцы сыворотки использовались для измерения уровней фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), пролактина, эстрадиола (Е2), общего анализа крови, вчСРБ, гемоглобина, RDW-CV и сахара крови.

При измерении ФСГ разделенные сыворотку или плазму оставляли при температуре 15–30°С менее 8 ч. Производитель рекомендует хранить замороженные образцы до 6 месяцев перед тестированием. Замороженные образцы оттаивали только один раз. Для измерения ФСГ требуется минимум 0,3 мл сыворотки. Объем пробы для индивидуального теста составляет 55 мкл и проводится отдельно. В приборе использовалась система Abbott IMx. Материалы включают: 1) 1 флакон (6,5 мл) покрытых анти-ФСГ (мышиных, моноклональных) микрочастиц в буфере со стабилизаторами белка; 2) 1 флакон (8,5 мл) анти-ФСГ (козьей) щелочной фосфатазы, конъюгированной в буфере со стабилизаторами белка; 3) 1 флакон (10 мл) 4-метилумбеллиферилфосфата, 1,2 мМ в буфере; 4) 1 флакон (13 мл) промывочного буфера, содержащего поверхностно-активное вещество; 5) 1 флакон (4 мл) калибратора IMx FSH Mode 1 (C); 6) 6 флаконов (по 4 мл) калибраторов IMx FSH; 7) 3 флакона (по 8 мл) контролей IMx FSH.

В тесте ЛГ мы использовали минимум 230 мкл плазмы/сыворотки, необходимых для измерения уровня ЛГ с помощью анализатора Cobas e 411. Предпочтительным является объем образца 460 мкл, чтобы можно было проводить повторные анализы одного образца. Сыворотка, собранная с использованием стандартных пробирок для отбора проб или пробирок, содержащих разделительный гель либо плазму Li-, Na-, NH_4^+ гепарин, K3-EDTA и фторид натрия/оксалата калия, считается приемлемой для выполнения теста. Все образцы, калибраторы и контрольные образцы на анализаторе были измерены в течение 2 ч при температуре 20–25°С перед измерением. Образцы транспортировали в криогенных флаконах объемом 2,0 мл с завинчивающимися крышками. Эти криопробирки маркированы в соответствии с политиками и правилами CDC и DLS. Используемое оборудование, приборы и расходные материалы: 1. анализатор Roche/Hitachi Cobas e 411 (иммуноанализ); 2. пипетка Ovation BioNatural 20–200 мкл (VistaLab Technologies, Brewster, NY); 3. ротатор для гомогенизации образцов: гематологический миксер Adams Nutator и Fisher Scientific; 4. чашки для образцов (стандартные); 5. очищенная вода; 6. калибратор: LH Calset II, Roche; 7. контроль: PreciControl Universal, Roche; 8. Elecsys SysWash: Roche; 9. советы по анализу: Roch; 10. пробирные чашки: Roche.

Измерение Е2 проводили путем оценки всех образцов на приемлемость с использованием критериев, указанных в этикетке.

Все образцы размораживали при комнатной температуре: замороженные образцы сыворотки, образцы для контроля качества, рабочие растворы внутреннего стандарта и калибраторы доводят до комнатной температуры и гомогенизируют, помещая их на ротатор на средней скорости примерно на 1,5 ч. Наконечники пипеток, все образцы пациентов, образцы для контроля качества и калибраторы помещали в Hamilton Microlab STAR Let Liquid Handler. Все дополнительные реагенты размещали на приборе в указанных местах. Переносили по 200 мкл каждого калибратора (CC01-CC11), образцы пациентов, контрольные образцы и холостые пробы в соответствующие лунки 96-луночного планшета с лунками объемом 2 мл. Переносили 100 мкл рабочего раствора внутреннего стандарта на все образцы пациентов, контрольные образцы, бланки и калибраторы. Накрывали планшет для образцов с помощью ArctiSeal и давали сыворотке и рабочему раствору внутреннего стандарта уравновеситься с помощью мультивихревой мешалки в течение примерно 45 минут при комнатной температуре. Центрифугировали планшет для образцов в течение 3 минут при комнатной температуре и 2000 об./мин. Флаконы для образцов и контроля качества закрывали и хранили оставшиеся образцы и образцы для контроля качества в специально отведенном месте в морозильной камере при температуре -70°C. Оборудование: центрифуга Eppendorf (Eppendorf, Ramsey, MN), манипулятор жидкости Hamilton Microlab STARLet с 8-канальными и 96-канальными пипетками (Hamilton Company, Reno, NV), водяная баня IsoTemp (Fisher Scientific), Glas-Col MultiPulse Vortexer (Glas-Col, Terre-Hot, Indiana), многопробирочный вихревой смеситель Fisher Digital (Fisher Scientific), пипетка Eppendorf Repeater Plus (Eppendorf, Ramsey, Minnesota), Sato Label Maker CL612e и программное обеспечение для изготовления этикеток, пипетка прямого вытеснения объемом 100 мкл (Gilson, Inc.), 96-луночные планшеты с квадратными лунками объемом 2 мл (Seahorse Labware), 96-луночные, 2-мл квадратные лунки, круглые (Microliter Analytical Supplies INC), роботизированные резервуары, гофрированное дно (Thermo Scientific), ArctiSeal 96-луночный квадратный силикон с PTFE-покрытием (Arctic White LLC), Eppendorf Combitips plus с наконечниками для пипеток, 5 мл (Eppendorf, Ramsey, MN), наконечники Co-RE, 480 наконечников стандартного объема (300 мкл) с фильтрами (Hamilton Company, Рено, Невада), Orbitron Rotator II (Boekel Scientific, Feasterville, PA), Eppendorf Swingbucket Rotor (Eppendorf, Ramsey, MN), Gilson Pipetman, серийный номер: W62622K (Gilson, Inc., Middleton, WI), D1000 объемом 100—1000 мкл для пипетки Diamond (Gilson, Inc., Middleton, WI).

1 мл крови в пробирке с антикоагулянтом вставляли в компьютеризированную машину (CELL-DYN Ruby) и получали результат общего анализа крови, включающий RDW-CV примерно через 1 минуту. Для измерения вчСРБ из образца (сыворотка или плазма) брали 5 мл и добавляли в R1 (разбавитель), выжидали 30 секунд. Затем добавляли к нему 1 каплю R2 (конъюгат) и выжидали 20 секунд. После этого добавляли 1 каплю из R3 (отмывание) и выжидали 20 секунд, затем считывали результаты в мг/л. Отделенную сыворотку или плазму удаляли из клеток в течение 1 ч после сбора. По использованному набору реагентов CRPHS (300 тестов): Реагент R1. ТРИС-буфер с бычьим сывороточным альбумином и иммуноглобулинами (мышь), реагент R2. Оборудование: химический анализатор Roche Cobas 6000 (Roche Diagnostics Corporation, Индианаполис), система Millipore Elix Gulfstream Clinical 35. Очистка воды достигается обратным осмосом, электродеионизацией, бактерицидной УФ-лампой 254 нм и фильтрацией 0,22 мкм.

Нормальные референсные диапазоны для показателей, используемых в лаборатории.

- вчСРБ: концентрация вчСРБ менее 1 мг/л свидетельствует о низком риске сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений, 1–3 мг/л – умеренном риске, более 3 мг/л – высоком риске сердечно-сосудистых осложнений у здоровых лиц и у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.
- ФСГ: до полового созревания 0–4 МЕ/л, в период полового созревания 0,3–10 МЕ/л, во время менструации 4,7–21,5 МЕ/л, после менопаузы 25,8–134,8 МЕ/л, фолликулярная фаза 1–9 МЕ/л, середина цикла 6–26 МЕ/л, лютеиновая фаза 1–9 МЕ/л.
- ЛГ: постменопауза 16–66 МЕ/л, фолликулярная фаза 1–12 МЕ/л, овуляторная фаза 16–104 МЕ/л, лютеиновая фаза 1–12 МЕ/л.
- Пролактин: небеременные женщины – менее 25 нг/мл, беременные женщины – от 80 до 400 нг/мл.
- Гемоглобин: от 12,1 до 15,1 г/дл.
- Эстрадиол: от 30 до 400 пг/мл – для женщин в пременопаузе, от 0 до 30 пг/мл – для женщин в постменопаузе.
- Толщина эндометрия: во время менструации 2–4 мм, пролиферативная фаза 5–7 мм, овуляторная – 11 мм, секреторная – 16 мм, в постменопаузе ⩽5 мм.
- RDW-CV: 11,0–15,0%.

Статистический анализ

Статистический анализ проводился с помощью программы SPSS версии 20. Для сравнения средних значений показателей использовали t-критерий Стьюдента для независимых групп. В качестве индекса величины эффекта применялся критерий δ-Гласса (Glass's delta). Статистически значимым считалось значение $p<0,05$.

Результаты

В данном исследовании приняли участие 100 женщин, включая 50 пациенток с СПКЯ и 50 здоровых женщин контрольной группы. Средний возраст больных с СПКЯ и женщин из контрольной группы составил 28,2 и 29,9 года соответственно. Средний (SD) индекс массы тела составил 27,5 (3,9) кг/м^2 в группе СПКЯ и 27,7 (2,8) кг/м^2 – у здоровых

Таблица. Сравнение клинических характеристик, гормонального профиля и других лабораторных параметров у пациенток с СПКЯ и женщин контрольной группы

Параметры	СПКЯ	Контроль	Glass's delta	Величина *p*
	M (SD)			
Возраст, лет	28,2 (5,4)	29,9 (5,3)	0,894	0,2
Индекс массы тела, кг/м^2	27,5 (3,9)	27,7 (2,8)	0,051	0,8
ЛГ, МЕ/мл	4,8 (1,9)	3,1 (1,2)	1,069	0,001
ФСГ, МЕ/мл	5,5 (1,2)	6,9 (2,9)	1,166	0,02
Пролактин, нг/мл	24,2 (19,1)	21,1 (10,9)	0,162	0,3
Гемоглобин, мг/дл	12,2 (0,9)	12 (1,01)	0,222	0,7
Е2, МЕ/мл	34,7 (10,3)	34,1 (13,2)	0,058	0,8
Толщина эндометрия, мм	4,6 (1,1)	4,6 (0,8)	0,1	0,6
RDW-CV, %	13,4 (0,6)	11,9 (0,7)	2,5	0,0001
вчСРБ, мг/дл	1,9 (0,3)	0,9 (0,3)	3,333	0,0001

женщин. Значимые различия были обнаружены в уровне ЛГ, который составил 4,8 (1,9) МЕ/мл в группе СПКЯ и 3,1 (1,2) МЕ/мл – в контрольной группе (p=0,001), в то время как уровень ФСГ был значительно выше в контрольной группе [6,9 (2,9) МЕ/мл] и ниже у женщин с СПКЯ [5,5 (1,2) МЕ/мл (p=0,02)]. Не выявлено значимых различий между группами в уровнях пролактина (p=0,3), гемоглобина (p=0,7), Е2 (p=0,6) и толщине эндометрия (p=0,6). Уровень RDW-CV был значительно выше у женщин с СПКЯ по сравнению с контрольной группой (13,4% против 11,9%). Уровень вчСРБ также был значительно выше у женщин с СПКЯ (1,9 мг/дл против 0,9 мг/дл) (p<0,0001) (таблица).

Обсуждение

Высокочувствительный С-реактивный белок давно используется как маркер воспаления [14]. Высокий уровень вчСРБ обнаруживается практически при любом воспалительном состоянии и может сигнализировать о повышенном риске развития всех дегенеративных заболеваний, таких как сердечно-сосудистые заболевания, рак и сахарный диабет [15]. В настоящем исследовании было установлено, что у женщин с СПКЯ уровень вчСРБ выше, чем у женщин без СПКЯ (p=0,0001). Высокие уровни вчСРБ могут объяснить, почему некоторые женщины с СПКЯ подвержены риску раннего развития сердечно-сосудистых заболеваний [16].

Verit F. (2010) провел исследование 52 пациенток с СПКЯ с нормальным уровнем инсулина и без метаболического синдрома и 48 здоровых женщин, которое показало, что у больных с СПКЯ повышен уровень вчСРБ (p<0,0001) и что вчСРБ положительно связан с индексом массы тела. Повышенный уровень вчСРБ был связан с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний при СПКЯ с нормальным уровнем инсулина и без метаболического синдрома. Автор рекомендовал этим пациентам более интенсивный скрининг и лечение СПКЯ [17].

Другое исследование, проведенное Ramanand S. et al., включало 30 здоровых женщин и 88 женщин с СПКЯ. Было обнаружено, что у индийских женщин с СПКЯ повышен уровень вчСРБ в сыворотке крови, что отражает ассоциацию с хроническим воспалением низкого уровня, и ожирение может усугублять эту ассоциацию. Положительная связь между вчСРБ и общим холестерином, а также липопротеином низкой плотности на фоне нормального липидного профиля свидетельствует о преобладании хронического воспаления над дислипидемией при СПКЯ [18]. Escobar-Morreale H. et al. обнаружили, что у женщин с СПКЯ наблюдается повышение уровня циркулирующего вчСРБ, которое не зависит от ожирения. Эти данные подтверждают существующие молекулярные доказательства хронического воспаления низкого уровня, которое может лежать в основе патогенеза СПКЯ [19].

Кроме того, результаты исследования Javedani M. et al., измерявших вчСРБ у женщин с СПКЯ, показали более высокие уровни вчСРБ при СПКЯ, но различия не были статистически значимыми [20]. Кроме того, Oh J. et al. обнаружили, что СПКЯ сам по себе не коррелирует с повышенным уровнем вчСРБ, а на уровень вчСРБ при СПКЯ влияют факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, такие как индекс массы тела, артериальное давление и чувствительность к инсулину [21]. Iuhas C. et al. показали, что уровни вчСРБ повышены у пациентов с СПКЯ и коррелируют с ожирением, накоплением жира, а не с наличием СПКЯ как такового [22].

В настоящем исследовании было обнаружено, что RDW-CV значительно повышен у женщин с СПКЯ по сравнению с женщинами без СПКЯ (p<0,0001). RDW-CV является мерой изменчивости размеров циркулирующих эритроцитов. По сообщениям многих авторов, RDW-CV является сильным и независимым предиктором неблагоприятных исходов в популяции, и его увеличение также тесно связано с риском сердечно-сосудистой заболеваемости [23, 24].

Полученные результаты согласуются с результатами исследования Yilmaz Ö. et al., которые обнаружили, что уровень RDW-CV был выше у женщин с СПКЯ,

и его высокий уровень был независимо связан с СПКЯ [25].

Zalawadiya S. et al. продемонстрировали, что RDW-CV обычно повышается при состояниях, связанных с повышенным разрушением эритроцитов (гемолитические анемии) или нарушением эритропоэза, например, при дефиците железа, фолиевой кислоты и витамина B_{12}, а также при переливании крови. Кроме того, они подтвердили линейное увеличение RDW-CV с возрастом. Таким образом, увеличение RDW-CV может быть комплексной суррогатной мерой различных патофизиологических процессов (т.е. хронического воспаления, повышенного окислительного стресса, дефицита питательных веществ и старения), которые могут играть важную роль в этиологии и патогенезе неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [26].

Заключение

У женщин с СПКЯ отмечается значительное повышение уровня вчСРБ и RDW-CV, что может быть индикатором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в будущем.

Литература/References

1. *Schrage J., Schaffer J.* Polycystic ovarian syndrome and hyperandrogenism. In: Williams gynecology. 2nd ed. China: McGraw–Hill companies; 2008: 383-401.
2. *Bargiota A., Diamanti-Kandarakis E.* The effects of old, new and emerging medicines on metabolic aberrations in PCOS. Ther. Adv. Endocrinol. Metab. 2012; 3(1): 27-47. https://dx.doi.org/10.1177/2042018812437355.
3. *Tomlinson J.A., Pinkney J.H., Evans P., Millward A., Stenhouse E.* Screening for diabetes and cardio-metabolic disease in women with polycystic ovary syndrome. The British Journal of Diabetes & Vascular Disease. 2013; 13(3): 115-23. https://dx.doi.org/10.1177%2F1474651413495571.
4. *Goldenberg N., Glueck C.* Medical therapy in women with polycystic ovarian syndrome before and during pregnancy and lactation. Minerva Ginecol. 2008; 60(1): 63-75.
5. *Carmina E., Bucchieri S., Esposito A., Del Puente A., Mansueto P., Orio F.* et al. Abdominal fat quantity and distribution in women with polycystic ovary syndrome and extent of its relation to insulin resistance. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2007; 92(7): 2500-5. https://dx.doi.org/10.1210/jc.2006-2725.
6. *Makedos A., Goulis D.G., Arvanitidou M., Mintziori G., Papanikolaou A., Makedou A., Panidis D.* Increased serum C-reactive protein levels in normal weight women with polycystic ovary syndrome. Hippokratia. 2011; 15(4): 323-6.
7. *Park R., Detrano R., Xiang M., Fu P., Ibrahim Y., LaBree L., Azen S.* Combined use of computed tomography coronary calcium scores and C-reactive protein levels in predicting cardiovascular events in nondiabetic individuals. Circulation. 2002; 106(16): 2073-7. https://dx.doi.org/10.1161/01.cir.0000033819.29662.09.
8. *Lagrand W.K., Visser C.A., Hermens W.T., Niessen H.W., Verheugt F.W., Wolbink G.J., Hack C.E.* C-reactive protein as a cardiovascular risk factor: more than an epiphenomenon? Circulation. 1999; 100(1): 96-102. https://dx.doi.org/10.1161/01.cir.100.1.96.
9. *Pasceri V., Willerson J.T., Yeh E.T.* Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. Circulation. 2000; 102(18): 2165-8. https://dx.doi.org/10.1161/01.cir.102.18.2165.
10. *Jialal I., Stein D., Balis D., Grundy S.M., Adams-Huet B., Devaraj S.* Effect of hydroxymethyl glutaryl coenzyme a reductase inhibitor therapy on high sensitive C-reactive protein levels. Circulation. 2001; 103(15): 1933-5. https://dx.doi.org/10.1161/01.cir.103.15.1933.
11. *Tonelli M., Sacks F., Arnold M., Moye L., Davis B., Pfeffer M.*; for the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Trial Investigators. Relation between red blood cell distribution width and cardiovascular event rate in people with coronary disease. Circulation. 2008; 117(2): 163-8. https://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.727545.
12. *Kolodgie F.D., Gold H.K., Burke A.P., Fowler D.R., Kruth H.S., Weber D.K.* et al. Intraplaque hemorrhage and progression of coronary atheroma. N. Engl. J. Med. 2003; 349(24): 2316-25. https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa035655.
13. *Arbustini E., Morbini P., D'Armini A.M., Repetto A., Minzioni G., Piovella F.* et al. Plaque composition in plexogenic and thromboembolic pulmonary hypertension: the critical role of thrombotic material in pultaceous core formation. Heart. 2002; 88(2): 177-82. https://dx.doi.org/10.1136/heart.88.2.177.
14. *Tillett W.S., Francis T.* Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of pneumococcus. J. Exp. Med. 1930; 52(4): 561-71. https://dx.doi.org/10.1084/jem.52.4.561.
15. *Trichopoulos D., Psaltopoulou T., Orfanos P., Trichopoulou A., Boffetta P.* Plasma C-reactive protein and risk of cancer: a prospective study from Greece. Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2006; 15(2): 381-4. https://dx.doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-05-0626.
16. *Boulman N., Levy Y., Leiba R., Shachar S., Linn R., Zinder O., Blumenfeld Z.* Increased C-reactive protein levels in the polycystic ovary syndrome: a marker of cardiovascular disease. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004; 89(5): 2160-5. https://dx.doi.org/10.1210/jc.2003-031096.
17. *Verit F.F.* High sensitive serum C-reactive protein and its relationship with other cardiovascular risk factors in normoinsulinemic polycystic ovary patients without metabolic syndrome. Arch. Gynecol. Obstet. 2010; 281(6): 1009-14. https://dx.doi.org/10.1007/s00404-009-1226-6.
18. *Ramanand S.J., Ramanand J.B., Raparti G.T., Ghanghas R.R., Halasawadekar N.R., Patil P.T.* et al. High sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) and clinical characteristics, endocrine, metabolic profile in Indian women with PCOS: a correlation. Int. J. Reprod. Contracept. Obstet. Gynecol. 2014; 3(1): 118-26.
19. *Escobar-Morreale H.F., Luque-Ramírez M., González F.* Circulating inflammatory markers in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. Fertil. Steril. 2011; 95(3): 1048-58.e1-2. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.11.036.
20. *Javedani M., Sheibani H., Madadi Y., Yoonesi L.* Relationship between c-reactive protein and carotid artery intima media thickens in polycystic ovarian syndrome patients. Acta Medica Mediterranea. 2015; 31(7): 1393-8. Available at: http://eprints.iums.ac.ir/id/eprint/5245
21. *Oh J.Y., Lee J.A., Lee H., Oh J.Y., Sung Y.A., Chung H.* Serum C-reactive protein levels in normal-weight polycystic ovary syndrome. Korean J. Intern. Med. 2009; 24(4): 350-5. https://dx.doi.org/10.3904/kjim.2009.24.4.350.
22. *Iuhas C., Costin N., Mihu D.* High-sensitivity C-reactive protein in patients with polycystic ovary syndrome. Romanian Journal of Diabetes Nutrition and Metabolic Diseases. 2012; 19(4): 389-96. Available at: https://rjdnmd.org/index.php/RJDNMD/article/view/256
23. *Perlstein T.S., Weuve J., Pfeffer M.A., Beckman J.A.* Red blood cell distribution width and mortality risk in a community-based prospective cohort. Arch. Intern. Med. 2009; 169(6): 588-94. https://dx.doi.org/10.1001/archinternmed.2009.55.
24. *Patel K.V., Ferrucci L., Ershler W.B., Longo D.L., Guralnik J.M.* Red blood cell distribution width and the risk of death in middle-aged and older adults. Arch. Intern. Med. 2009; 169(5): 515-23. https://dx.doi.org/10.1001/archinternmed.2009.11.
25. *Yilmaz Ö., Mehmet C., Kelekci S., Temur M.* Association between red blood cell distribution width and polycystic ovary syndrome. Endocr. Res. 2015; 40(4): 181-7. https://dx.doi.org/10.3109/07435800.2014.987398.
26. *Zalawadiya S.K., Veeranna V., Niraj A., Pradhan J., Afonso L.* Red cell distribution width and risk of coronary heart disease events. Am. J. Cardiol. 2010; 106(7): 988-93. https://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2010.06.006.

Поступила 12.07.2022
Принята в печать 04.07.2023
Received 12.07.2022
Accepted 04.07.2023

Сведения об авторах:
Басима Шамхи Аль-Газали, Отделение гинекологии, Медицинский колледж, Университет Куфы, Ирак, https://orcid.org/0000-0002-5149-2848
Марва Фейсал Салман, Отделение гинекологии, Управление здравоохранения Аль-Наджафа, Министерство здравоохранения, Аль-Наджаф, Ирак.
Ахмед Мухи Фахад, Отделение кардиоторакальной и сосудистой хирургии, Медицинский учебный центр Аль-Саддер, Управление здравоохранения Аль-Наджафа, Министерство здравоохранения, Аль-Наджаф, Ирак, +9647832495436, ayam.mohammad@yahoo.com, https://orcid.org/0000-0003-3748-681X
Автор, ответственный за переписку: Ахмед Мухи Фахад, ayam.mohammad@yahoo.com

Authors' information:
Basima Shamkhi Al-Ghazali, Department of Gynecology, College of Medicine, Kufa University, Iraq, https://orcid.org/0000-0002-5149-2848
Marwa Faisal Salman, Department of Gynecology, Al-Najaf Health Directorate, Ministry of Health, Al-Najaf, Iraq.
Ahmed Muhi Fahad, Department of Cardiothoracic and Vascular Surgery, Al-Sadder Teaching Medical City, Al-Najaf Health Directorate, Ministry of Health, Al-Najaf, Iraq, +9647832495436, ayam.mohammad@yahoo.com, https://orcid.org/0000-0003-3748-681X
Corresponding author: Ahmed Muhi Fahad, ayam.mohammad@yahoo.com

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

©Коллектив авторов, 2023

Е.А. ГОРБУНОВА[1], И.А. АПОЛИХИНА[1,2], М.О. РАМАЗАНОВА[1]

ПРИМЕНЕНИЕ ФРАКЦИОННОГО ФОТОТЕРМОЛИЗА CO_2-ЛАЗЕРОМ В ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

[1]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия
[2]ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ИПО, Москва, Россия

Клиницистам полезно знать о рисках, ограничениях, результатах лазерной терапии. В настоящей работе проведен анализ развития лазерного фракционного термолиза в медицине и обосновано его применение в гинекологии. Даны определения ключевых терминов для работы на лазерных аппаратах. Описаны этапы применения фракционных лазеров в дерматологии, разъяснены особенности физики лазера на живых тканях, подробно разобран выбор типа лазера и варианты подбора его параметров с обоснованием выбора параметров CO_2-лазера при различных гинекологических заболеваниях. Обоснован механизм индукции регенерации тканей при фракционном фототермолизе за счет эффектов фотобиомодуляции. Описаны показания и противопоказания для проведения CO_2-лазерного термолиза в эстетической гинекологии и урогинекологии с примерами из систематических обзоров и метаанализов, а также представлены готовые протоколы для работы на CO_2-лазерной платформе. Указаны обследования, необходимые перед выполнением CO_2-лазерного фракционного термолиза влагалища и вульвы.

***Заключение:** Многих профессионалов беспокоит отсутствие в публикациях полных и рабочих параметров лазера, позволяющих клиницисту использовать лазеры для безопасного и эффективного результата. В статье изложены основы взаимодействия фракционного CO_2-лазера с тканью и показано, как можно применять различные параметры лазерного фракционного термолиза при различных состояниях в гинекологии и урогинекологии.*

***Ключевые слова:** фракционный фототермолиз, фракционный лазерный фототермолиз, лазерный фракционный термолиз, углекислотный лазер, вульвовагинальное лазерное воздействие, вульвовагинальная атрофия, генитоуринарный менопаузальный синдром, фракционный CO_2-лазер, стрессовое недержание мочи, склерозирующий лишай вульвы.*

Вклад авторов: Горбунова Е.А. – концепция и дизайн статьи, сбор, обработка и анализ материала, написание текста; Аполихина И.А. – концепция и редактирование статьи; Рамазанова М.О. – редактирование статьи.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование: Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Горбунова Е.А., Аполихина И.А., Рамазанова М.О. Применение фракционного фототермолиза CO_2-лазером в гинекологической практике. Акушерство и гинекология. 2023; 7: 155-161
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.176

©A group of authors, 2023

E.A. GORBUNOVA[1], I.A. APOLIKHINA[1,2], M.O. RAMAZANOVA[1]

APPLICATION OF CO_2-FRACTION LASER PHOTOTHERMOLYSIS IN GYNECOLOGICAL PRACTICE

[1]Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
2I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Department of Obstetrics and Gynecology, Moscow, Russia

It is useful for clinicians to be aware of the risks, limitations, and outcomes of laser therapy. This article analyzes the development of laser fractional thermolysis in medicine and substantiates its use in gynecology. Definitions of key terms for working on laser devices are pressented. The stages of the use of fractional lasers in dermatology are described, the features of the physics of a laser on living tissues are

explained, and the choice of the type of laser and the options for selecting its parameters are analyzed in detail, with the rationale for choosing the parameters of a CO_2-laser for various gynecological diseases. The mechanism of induction of tissue regeneration during fractional photothermolysis due to the effects of photobiomodulation has been substantiated. The indications and contraindications for CO_2-fraction laser thermolysis in aesthetic gynecology and urogynecology with examples from systematic reviews and meta-analyses are described, and ready-to-use protocols for working on a CO_2-laser platform are presented. The examinations necessary before CO_2-fraction laser thermolysis of the vagina and vulva are discussed. ***Conclusion:*** *Many professionals are concerned about the lack of published full and operational laser parameters to enable the clinician to use lasers for a safe and effective outcome. This article describes the basics of the interaction of a CO_2-fraction laser with tissue and shows how different parameters of laser fractional thermolysis can be applied to various conditions in gynecology and urogynecology.*

Keywords: *fractional photothermolysis, fractional laser photothermolysis, laser fractional thermolysis, carbon dioxide laser, vulvovaginal laser therapy, vulvovaginal atrophy, genitourinary menopausal syndrome, CO_2-fraction laser, stress urinary incontinence, vulvar lichen sclerosus.*

Authors' contributions: Gorbunova E.A. – article concept and design, collection, processing and analysis of the material, writing the text; Apolikhina I.A. – conception and editing of the article; Ramazanova M.O. – editing of the article.
Conflicts of interest: The authors declare no conflicts of interest.
Funding: The study was conducted without sponsorship.

For citation: Gorbunova E.A., Apolikhina I.A., Ramazanova M.O. Application of CO_2-fraction laser photothermolysis in gynecological practice. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (7): 155-161 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.176

Ключевые понятия о механизме работы лазерного фракционного термолиза на слизистых и коже женских половых органов

В 2014 г. вышла первая публикация о применении фракционного CO_2-лазера для лечения вульвовагинальной атрофии (ВВА). В ней была показана эффективность 3-кратного фракционного воздействия CO_2-лазером на слизистую влагалища для устранения таких симптомов ВВА, как сухость, жжение и зуд во влагалище, диспареуния, дизурия [1]. Это пилотное исследование, по сути, открыло новую эру применения CO_2-лазерного фракционного термолиза (ФТ) в гинекологии, а также дало мощный толчок развитию такой субспециальности, как эстетическая гинекология.

При лазерном ФТ в тканях последовательно происходит ряд изменений, которые занимают определенный период времени, поэтому проведение повторного сеанса лазерного ФТ возможно только после полного завершения всех этих процессов. Следует уточнить, что это средние цифры. Учитывая, что с возрастом ресурсы регенерации снижаются, эти процессы могут протекать более длительно. Первая фаза сразу после лазерного воздействия – ***фаза острого термического повреждения***, которая длится от 48 до 72 ч, сопровождается отеком, выделением медиаторов воспаления, сокращением коллагеновых волокон. В это время пациентка может ощущать сухость и отек в области половых органов, у некоторых бывают ощущения, сходные с продромальными, и может даже наблюдаться небольшой субфебрилитет. Никакой медикаментозной коррекции это состояние не требует. В это время рекомендуется только воздержаться от интимных контактов, т.к. отек и сухость во влагалище могут стать причиной диспареунии. Следующая фаза – ***фаза пролиферации***, во время которой активно происходят стимуляция фибробластов, синтез внеклеточного матрикса, коллагена и эластина, в среднем она занимает 30 дней. И наконец, ***фаза репарации***, во время которой происходят редукция воспалительной инфильтрации и создание коллагенового каркаса – в течение нескольких дней. Именно поэтому, учитывая последовательные фазы изменения тканей после лазерного ФТ, их среднюю продолжительность, проводить повторный сеанс лазерного ФТ ранее чем через 5 недель нецелесообразно, т.к. в этом случае тепловая энергия будет работать не на созидание, а на разрушение. Мы рекомендуем нашим пациентам проводить повторный сеанс лазерного ФТ через 5–8 недель, что позволяет также учесть фазы менструального цикла, т.к. данное воздействие предпочтительнее выполнять в 1-ю фазу менструального цикла после окончания менструации.

Показания и противопоказания для применения фракционного фототермолиза CO_2-лазером в амбулаторной гинекологии

Первое пилотное исследование по применению CO_2-лазерного ФТ было проведено при ВВА [1]. ВВА, развивающуюся на фоне дефицита эстрогенов в менопаузе, в настоящее время обозначают термином «генитоуринарный синдром в менопаузе» (ГУМС), что является более точным и полным с медицинской точки зрения. Пока еще первой линией терапии остаются вагинальные лубриканты и увлажняющие средства. Безусловный приоритет в Российской Федерации наблюдается у локальных препаратов эстриола [2]. Но для пациентов, которым противопоказано применение локального эстрогена или по субъективным причинам отказывающихся от его применения, в том числе и из-за необходимости контроля за режимом применения,

интравагинальное применение CO_2-лазерного ФТ стало более приемлемым и эффективным способом устранения симптомов ГУМС, чем с помощью лубрикантов. Последний систематический обзор показал, что как CO_2, так и Er:YAG вагинальные лазеры являются безопасными методами лечения симптомов ВВА и/или ГУМС у женщин в постменопаузе и перенесших рак молочной железы [3].

Учитывая, что одним из проявлений ГУМС является стрессовое недержание мочи (НМ), проводились и продолжаются исследования по оценке лазерного ФТ при стрессовом НМ различной степени. Опубликовано 18 статей о лечении стрессового НМ с помощью вагинальных лазеров: 4 – с MonaLisa Touch, 14 – с Fotona SMOOTH и 1 – с Ascelpion Er-Yag, всего обследовано 1209 женщин [4]. В настоящее время озвучены следующие факты: т.к. цель воздействия лазером при стрессовом НМ – укрепление соединительной ткани субуретрального гамака и окружающих поддерживающих тканей влагалища, то лучший эффект по шкале ICIQ-UI-SF наблюдается у пациентов при легкой степени стрессового НМ по сравнению с пациентами со средней и тяжелой степенью. Улучшение происходит в течение 6–12 месяцев, что подтверждено опросниками ICIQ-UI-SF, PISQ-12, Индексом женской сексуальной функции и прокладочным тестом. Эффект от лечения сохраняется от 18 до 36 месяцев, затем требуется повторный курс терапии [4].

Perrino A. et al. в нерандомизированном исследовании с небольшим числом участников обнаружили, что CO_2-лазерный ФТ эффективно устраняет симптомы гиперактивного мочевого пузыря из-за улучшения состояния при атрофии слизистой оболочки уретры и мочевого пузыря. Термические эффекты лазерной терапии могут способствовать ремоделированию и производству новых коллагеновых волокон, стимулировать образование эластина и модулировать активацию металлопротеиназы на молекулярном уровне, что важно для укрепления поддерживающих структур тазового дна [5].

Оценка лазерного ФТ при пролапсе и синдроме широкого влагалища (СШВ) в исследовании с длительным периодом наблюдения показала значительное уменьшение симптомов пролапса через 6, 12, 24 и 36 месяцев. Но минусом исследования было то, что оценка проводилась не по классификации POP-Q, а по классификации Baden Walker [4]. При CO_2-лазерном ФТ на коже было показано, что лифтинг тканей, наблюдаемый при термически индуцированном сокращении коллагена, являлся длительным, если не «постоянным»: лазер UltraPulse CO_2 индуцировал интраоперационное уплотнение коллагена в среднем на 43%, которое постепенно уменьшалось в среднем до 34% к 6 месяцам [6]. Данный факт позволяет ожидать подобного подтягивающего эффекта на слизистой влагалища, учитывая, что она более богата таргетным хромофором CO_2-лазера, чем кожа.

Также CO_2-лазерный ФТ показал свою эффективность при лечении склерозирующего лишая вульвы [4]. При этом заболевании обсуждаемый метод является патогенетически обоснованным, т.к. при ФТ тепло действует на образование склеротических тканей и наиболее эффективно работает при сочетании с топическими кортикостероидами [7].

Таким образом, **показаниями для проведения CO_2-лазерного ФТ являются:**

- ВВА/ГУМС (по МКБ-10 – N95.2, N95.3);
- стрессовое или смешанное НМ I ст. (по МКБ-10 – N 39.3, N39.4);
- опущение стенок влагалища I ст. (по МКБ-10 – N81.1, N81.2, N81.6);
- СШВ (нет в МКБ);
- склерозирующий лишай вульвы (по МКБ-10 – N90.4);
- эстетическое воздействие на малые и большие половые губы (коррекция гипотрофии БПГ I–II L [8]);
- диспареуния, сексуальная дисфункция (по МКБ-10 – N94.1).

Противопоказаниями для проведения CO_2-лазерного ФТ являются: инфекции влагалища и/или мочевыводящих путей; инфекция или воспаление в области воздействия, в том числе вирус простого герпеса, наличие аногенитальных бородавок; повреждения или кровотечение в обрабатываемой области; злокачественное новообразование; беременность и первые 6 месяцев после родов; некомпенсированный сахарный диабет; ожирение (ИМТ>40); психические заболевания; эпилепсия; лихорадка неясной этиологии; период за 7 дней до менструации и во время менструального кровотечения.

Для выявления противопоказаний, снижения риска осложнений перед лазерным воздействием **обязательно проведение обследований:**

- анализ крови на сифилис RPR (антикардиолипиновый тест), антитела к ВИЧ, HBsAg, anti-HCV – действительны 30 дней;
- клинический анализ крови – действителен 14 дней;
- анализ крови на гликированный гемоглобин (у пациентов с сахарным диабетом) – действителен 30 дней;
- клинический анализ мочи с микроскопией осадка – действителен 14 дней;
- мазок на флору с окраской по Граму – действителен 14 дней;
- жидкостная онкоцитология – действительна 3 года;
- УЗИ органов малого таза – действительно 30 дней.

Практические протоколы для CO_2-лазерного фракционного термолиза на платформе DERMAXEL

Аблационные лазеры имеют более высокую эффективность, чем неаблационные, но увеличение нагрева тканей при использовании CO_2-лазера сопровождается также увеличением объема энергии CO_2-лазера, что может вызывать осложнения и побочные эффекты. Для контроля распределения энергии на ткани при проведении ФТ CO_2-лазером

мы регулируем параметры мощности, длительности импульса (с учетом времени тепловой релаксации и для исключения перегрева ткани), выбираем расстояние между МТЗ (MTZ – microscopic treatment zone of thermal injury – микроскопические лечебные зоны термического повреждения) и их количество на зоне сканирования, определяя часть ткани, которая не будет подвержена воздействию CO_2-лазера. Надо отметить, что в платформе DERMAXEL при работе во фракционном режиме время длительности импульса автоматически повышается при увеличении параметров энергии испускаемых фотонов, и это, по сути, является защитной программой от неправильного подбора параметров и излишнего перегрева ткани. Поэтому размышлять над цифрами длительности импульса на этой платформе при работе во фракционном режиме не требуется, фактически мы оперируем лишь двумя параметрами – энергией испускаемых фотонов, которая выражается в Джоулях (Дж), и плотностью расположения МТЗ (или их количеством на зоне сканирования определенного размера). Также на платформе есть возможность использовать стеки (эта функция актуальна для дерматологов), но при работе на половых органах безопасно применять не более 1 стека.

Для интравагинального воздействия на платформе DERMAXEL используются 2 насадки – с зеркалом 90°, с помощью которого проводится обработка только одной стенки влагалища, размер зоны сканирования 8×8 мм, и с зеркалом 360°, которое позволяет пошагово распределять энергию CO_2-лазера одновременно по всей стенке влагалища на полосе шириной 4–5 мм за 1 проход. Для расправления складок влагалища и улучшения доставки энергии к слизистой дополнительно используется вагинальный ретрактор, который отодвигает шейку матки и делает ее недоступной для данного лазерного излучения, а также растягивает слизистую стенку влагалища между тонкими металлическими стержнями, формируя идеально ровную зону для обработки стенки влагалища, что позволяет провести тщательное воздействие по всем зонам слизистой при интравагинальном воздействии и избежать пропуска участков ткани (рис. 1). Наружная насадка позволяет менять размер и форму зоны сканирования в зависимости от участка обрабатываемой ткани на коже или слизистой, но на ней также есть ограничивающие рамки (рис. 2).

Для лечения ВВА мы используем следующие параметры: размер зоны сканирования 8×8 мм (36 МТЗ) – 12 level – 1 depth (стек) – 50 mJ/1250 ms или 42 mJ/1050 ms либо размер зоны сканирования 8×8 мм (25 МТЗ) – 9 level – 1 depth (стек) – 50 mJ/1250 ms или 42 mJ/1050 ms. Насадка 360° или 90° (в этом случае проводится последовательно обработка всех стенок влагалища по кругу по каждому проходу). При более высоком level МТЗ расположены более близко друг к другу и более плотно, следовательно, объем тепла, получаемого тканью, увеличивается, и за счет этого больше воды вапоризируется из ткани, и ткань таким образом подтягивается, осуществляется ее лифтинг. Но это возможно и безопасно в том случае, когда ткань достаточно насыщена хромофором (водой), в этом случае лазерная энергия хорошо поглощается тканью. В том случае, если ткань недостаточно насыщена хромофором и когда истонченная (например, на фоне атрофии), более плотное расположение МТЗ и высокие цифры level могут спровоцировать ожог. Поэтому при ВВА, особенно при первом сеансе лазерного воздействия, предпочтительнее использовать менее плотное расположение МТЗ – 36 (12 level) или 25 (9 level).

При лазерном воздействии при СШВ и опущении стенок влагалища у женщины репродуктивного возраста, при высокой увлажненности слизистой влагалища для насадки 360° применяются следующие параметры: размер зоны сканирования 8×8 мм (36 МТЗ) – 12 level – 1 depth (стек) – 50 mJ/1250 ms или 60 mJ/1500 ms либо размер

Рис. 1. Вагинальный ретрактор для платформы DERMAXEL

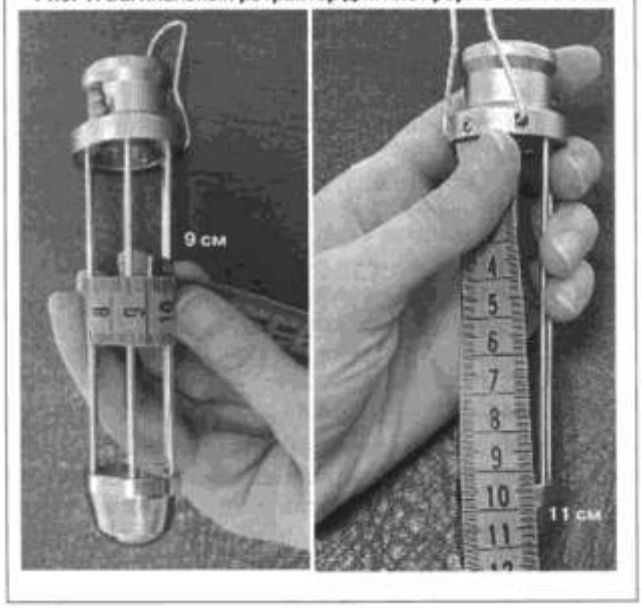
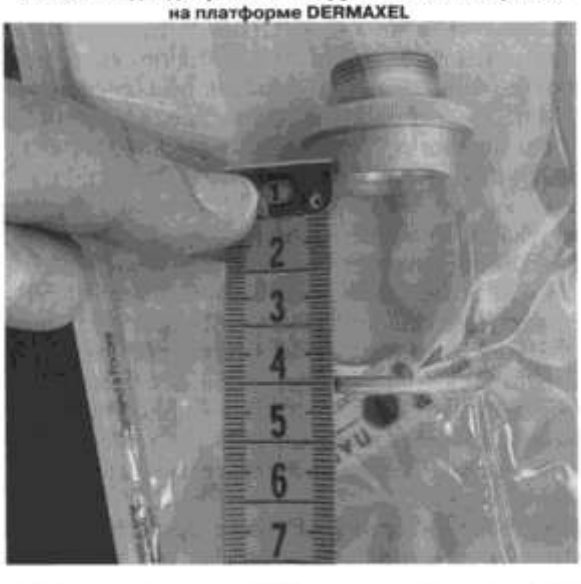


Рис. 2. Насадка для работы на наружных половых органах на платформе DERMAXEL



зоны сканирования 8×8мм (49 МТЗ) – 13 level – 1 depth (стек) – 50 mJ/1250 ms или 60 mJ/1500 ms.

При лечении стрессового НМ легкой степени или гиперактивности мочевого пузыря проводится обработка передней стенки влагалища насадкой 90° сначала на 12 ч условного циферблата, затем, после поворота ретрактора и постановки металлического стержня на 12 ч, на открытых участках стенки влагалища на 11 и 13 ч условного циферблата. Перед этим возможно проведение обработки всей стенки влагалища насадкой 360° по протоколу ВВА или СШВ:

- размер зоны сканирования 8×8 мм (36 МТЗ) – 12 level – 1 depth (стек) – 60 mJ/1500 ms или 70 mJ/1750 ms;
- размер зоны сканирования 8×8 мм (49 МТЗ) – 13 level – 1 depth (стек) – 60 mJ/1500 ms или 70 mJ/1750 ms;
- размер зоны сканирования 8×8 мм (64 МТЗ) – 15 level – 1 depth (стек) – 60 mJ/1500 ms.

Мощность 70 mJ/1750 ms можно использовать на 3–4-м сеансе лазерного воздействия, когда слизистая ткань влагалища уже прошла предварительно обработку ФТ CO_2-лазером 2–3 раза, и уже изменились ее структурность и качество в содержании коллагена, эластина, микроциркуляции. Данные этого протокола можно также использовать при воздействии на переднюю и заднюю стенку влагалища при их опущении 1 ст., также на насадке 90°, последовательно обрабатывая стенки влагалища по часовой стрелке.

Для кожи, учитывая, что, в отличие от слизистых, в коже содержится меньше хромофора – воды, мощность воздействия может достигать 70 mJ/1750 ms, кроме того, если лазерное воздействие проводится с эстетической целью (при гипотрофии больших половых губ), возможно повышение плотности расположения МТЗ до 15 level (64 точки) или даже 16 level (81 точка) – такое плотное распределение тепла увеличивает нагрев ткани и, следовательно, значительно усиливает кровоснабжение ткани, провоцируя отек уже к окончанию проведения сеанса лазерного воздействия, и позволяет прогнозировать вид наружных половых органов после окончания всех 3–4 последовательных процедур лазерного ФТ. При манипуляциях с краем обрабатываемой области можно использовать методику «растушевки», чтобы не оставлять заметной границу лечения, – за счет уменьшения плотности расположения МТЗ и увеличения расстояния между ними при изменении формы фракционного окна. По нашему мнению, требование эстетического улучшения должно определяться индивидуально в каждом конкретном случае, и обязательно проведение фотофиксации и видеофиксации перед и после каждого сеанса лазерного ФТ на наружных половых органах, в отделении ЭГиР для этого используется мобильный кольпоскоп EVA (Израиль). Итоговая оценка состояния кожи наружных половых органов при эстетической коррекции проводится через 60 дней после последнего сеанса лазерного ФТ.

При склерозирующем лишае вульвы, напротив, плотность заполнения должна быть как можно меньше, т.к. при этом заболевании наблюдаются склерозирование и рубцовая деформация кожи вульвы, ткани становятся неэластичными и стянутыми, кроме того, ткани фактически лишены хромофора, который абсорбирует на себя лазерную энергию, – воды. Следовательно, при этом состоянии параметры энергии испускаемых фотонов могут соответствовать максимальным режимам – 70 mJ/1750 ms или 80 mJ/2000 ms, а вот расстояние между МТЗ должно быть максимально широким, т.е. редким, например, 25 точек (9 level) или 16 точек (5 level) при размере зоны сканирования 8×8 мм при использовании наружной насадки. Если вы планируете изменить размер зоны сканирования либо ее форму с квадрата на треугольник или прямоугольник, то количество МТЗ в окне изменится, но если вы будете использовать тот же level, то расстояние между МТЗ не поменяется, и вы сможете сохранить идентичное расстояние между МТЗ при любом размере или форме зоны сканирования. Следует отметить, что выбранные параметры будут представлять собой основу компетентности клинициста. Несоблюдение протоколов лечения, неправильная оценка состояния слизистой и кожи пациента может привести к нежелательному изменению свойств ткани-мишени.

Непосредственно перед проведением интравагинального лазерного ФТ проводятся оценка уровня pH вагинальной жидкости у пациентки, осмотр в зеркалах. Марлевым тампоном удаляются слизистые выделения со стенки влагалища, чтобы хромофор, с которым будет работать лазер, находился только в стенке влагалища, а не на ее поверхности в виде выделений. Важно перед работой лазером надеть защитные очки врачу, пациентке и медицинскому персоналу, присутствующему при работе лазером. После подготовки во влагалище вводится ретрактор, устанавливается произвольно относительно условного циферблата часов в случае работы на насадке 360° или с проходом на 12 ч в случае работы на насадке 90°. Учитывая, что рецепторы тепла отсутствуют во влагалище, но имеются в слизистой преддверия влагалища, обезболивание стенки влагалища не требуется, но это требует от оператора уверенного понимания физических свойств лазера и осознания того массива тепловой энергии, которую он распределяет на стенке влагалища, т.к. даже при ожоге стенки влагалища пациентка не почувствует боль, и из-за недоступности осмотра стенки при работе ретрактором врач может не заметить теплового повреждения слизистой. На преддверии влагалища и вульве пациентка уже ощущает болезненный нагрев, поэтому эти участки требуют дополнительной анестезии. Это может быть инфильтрационная анестезия 1% раствором лидокаина или аппликационная анестезия с кремом прилокаин+лидокаин. Последняя проводится заранее, время экспозиции крема с анестетиком должно быть не менее 40 минут.

После проведения лазерного воздействия пациентка получает следующие рекомендации: не мочиться 2 ч после процедуры, не принимать душ до утра следующего дня (чтобы избежать попадания горячей воды на обработанную область), исключить половую жизнь на 7 дней после лазерного воздействия, выполнять упражнения Кегеля ежедневно суммарно 15 минут в день, исключить баню, сауну, горячую ванну, хамам в течение всего цикла лече-

ния лазерным ФТ + 45 дней после. Если женщина использует урогинекологический пессарий или вагинальное контрацептивное кольцо, то их можно ввести во влагалище сразу после окончания сеанса лазерного ФТ. В случае обработки кожи наружных половых органов для эстетических целей возможно использование увлажняющих и смягчающих кремов или лосьонов без ограничения во времени, что помогает сохранить однородное качество кожи. Повторная процедура лазерного ФТ проводится через 5–8 недель, при лечении склерозирующего лишая вульвы возможен более длительный интервал с учетом проведения курса терапии локальными кортикостероидами.

Возможность предсказать степень взаимодействия лазера с тканью может представлять определенные трудности для клинициста, особенно из-за ограниченного доступа к мишени, выбора мощности лазерного излучения, необходимой для достижения желаемых изменений в ткани-мишени [9]. И даже у врачей-экспертов, имеющих большой опыт в работе на различных лазерных аппаратах, могут быть и есть пациенты, у которых развиваются осложнения. Здравое клиническое суждение и знание того, как избежать осложнений и их своевременно послеоперационно лечить, необходимы для обеспечения оптимального терапевтического результата [10].

Лазерные процедуры следует выполнять с большой осторожностью, проводить тщательный отбор пациентов, объяснять им механизм работы лазера и информировать о реалистичных результатах, т.к. у ряда пациентов имеются сверхвысокие ожидания в отношении оптимальных результатов. Ключевое значение для взаимодействия лазер–ткань в рамках прогнозируемой терапии имеет требование к клиницисту понимать различные составы тканей пациента и то, как ими можно управлять и манипулировать с использованием лазерной энергии без нежелательных повреждающих эффектов. Клиницисты должны знать о рисках, ограничениях, результатах лазерной терапии. Цель лазерного селективного ФТ в том, чтобы обеспечить достаточно энергии для разрушения хромофора, не повреждая окружающую ткань. Главной заботой является сдерживание теплового взаимодействия с тканью. Чрезмерная энергия может вызвать перегрев и карбонизацию. Мы можем размещать МТЗ на коже и слизистой с нужной плотностью, чтобы отрегулировать уровень лечения. Лечение при средней и низкой плотности МТЗ очень хорошо переносится и позволяет избежать нежелательного объемного нагрева кожи и слизистой.

Часто профессионалы выражают озабоченность по поводу отсутствия в опубликованной литературе полных и всесторонних рабочих параметров лазера, позволяющих клиницисту использовать лазерную терапию для оптимизации желаемого результата [11].

Заключение

В настоящей статье изложены основы взаимодействия фракционного CO_2-лазера с тканью и показано, как можно применять различные параметры лазерного ФТ при различных состояниях в гинекологии и урогинекологии. Статья будет полезна клиницистам и практикам-гинекологам.

Литература/References

1. *Salvatore S., Nappi R.E., Zerbinati N., Calligaro A., Ferrero S., Origoni M.* et al. A 12-week treatment with fractional CO2 laser for vulvovaginal atrophy: a pilot study. Climacteric. 2014; 17(4): 363-9. https://dx.doi.org/10.3109/13697137.2014.899347.
2. *Дикке Г.Б., Гурская Т.Ю., Прокофьева С.В., Стольникова И.И., Андреева А.С., Репина Н.Б., Яговкина Н.В., Теплых С.В., Федорова Е.П.* Эффективность и безопасность вагинального эстриола в ультранизкой дозе в терапии генитоуринарного менопаузального синдрома: многоцентровое рандомизированное контролируемое испытание III фазы. Акушерство и гинекология. 2022; 12: 146-56. [Dikke G.B., Gurskaya T.Yu., Prokofieva S.V., Stolnikova I.I., Andreeva A.S., Repina N.B., Yagovkina N.V., Teplykh S.V., Fedorova E.P. Efficacy and safety of ultra-low dose vaginal estriol in the therapy of genitourinary syndrome of menopause: a phase III multicenter randomized controlled trial. Obstetrics and Gynecology. 2022; (12): 146-56. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.303.
3. *Salvatore S., Ruffolo A.F., Phillips C., Athanasiou S., Cardozo L., Serati M.*; EUGA Working Group. Vaginal laser therapy for GSM/VVA: where we stand now - a review by the EUGA Working Group on Laser. Climacteric. 2023; 26(4): 336-52. https://dx.doi.org/10.1080/13697137.2023.2225766.
4. *Phillips C., Hillard T., Salvatore S., Toozs-Hobson P., Cardozo L.* Lasers in gynaecology. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2020; 251: 146-55. https://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.03.034.
5. *Perino A., Cucinella G., Gugliotta G., Saitta S., Polito S., Adile B.* et al. Is vaginal fractional CO2 laser treatment effective in improving overactive bladder symptoms in post-menopausal patients? Preliminary results. Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2016; 20(12): 2491-7.
6. *Fitzpatrick R.E., Rostan E.F., Marchell N.* Collagen tightening induced by carbon dioxide laser versus erbium: YAG laser. Lasers Surg. Med. 2000; 27(5): 395-403. https://dx.doi.org/10.1002/1096-9101(2000)27:5<395::AID-LSM1000>3.0.CO;2-4.
7. *Corazza M., Schettini N., Zedde P., Borghi A.* Vulvar lichen sclerosus from pathophysiology to therapeutic approaches: evidence and prospects. Biomedicines. 2021; 9(8): 950. https://dx.doi.org/10.3390/biomedicines9080950.
8. *Аполихина И.А., Горбунова Е.А., Тетерина Т.А., Саидова А.С., Маковская Д.С., Казакова С.Н., Рамазанова М.О., Макарова Л.Н., Яроцкая Е.Л., Гагарина С.В., Иванова Е.А.* Адаптированная и усовершенствованная терминология в эстетической гинекологии. Акушерство и гинекология. 2022; 11 (приложение). [Apolikhina I.A., Gorbunova E.A., Teterina T.A., Saidova A.S., Makovskaya D.S., Kazakova S.N., Ramazanova M.O., Makarova L.N., Yarotskaya E.L., Gagarina S.V., Ivanova E.A. Adapted and improved terminology in aesthetic gynecology. Obstetrics and Gynecology. 2022; (11, Suppl). (in Russian)].
9. *Parker S., Cronshaw M., Anagnostaki E., Mylona V., Lynch E., Grootveld M.* Current concepts of Laser-Oral tissue interaction. Dent. J. (Basel). 2020; 8(3): 61. https://dx.doi.org/10.3390/dj8030061.
10. *Willey A., Anderson R.R., Azpiazu J.L., Bakus A.D., Barlow R.J., Dover J.S.* et al. Complications of laser dermatologic surgery. Lasers Surg. Med. 2006; 38(1): 1-15. https://dx.doi.org/10.1002/lsm.20286.
11. *Parker S., Cronshaw M., Anagnostaki E., Bordin-Aykroyd S.R., Lynch E.* Systematic review of delivery parameters used in dental photobiomodulation therapy. Photobiomodul. Photomed. Laser Surg. 2019; 37(12): 784-97. https://dx.doi.org/10.1089/photob.2019.4694.

Поступила 21.07.2023
Принята в печать 26.07.2023
Received 21.07.2023
Accepted 26.07.2023

Сведения об авторах:

Аполихина Инна Анатольевна, д.м.н., профессор, заведующая отделением Эстетической гинекологии и реабилитации, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России; профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ИПО, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); профессор кафедры акушерства и гинекологии департамента профессионального образования, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России; член Правления Российского общества акушеров-гинекологов; Президент Ассоциации специалистов по эстетической гинекологии (АСЭГ), +7(495)735-10-55, i_apolikhina@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-4581-6295, 117997, Россия, Москва, ул. Ак. Опарина, д. 4.

Горбунова Елена Алексеевна, врач акушер-гинеколог, н.с. отделения Эстетической гинекологии и реабилитации, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)735-10-55, el_gorbunova@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-4723-4299, 117997, Россия, Москва, ул. Ак. Опарина, д. 4.

Рамазанова Марина Османовна, врач акушер-гинеколог, аспирант отделения Эстетической гинекологии и реабилитации, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)531-44-44, marinaramazanova@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0003-2508-7109, 117997, Россия, Москва, ул. Ак. Опарина, д. 4.

Authors' information:

Inna A. Apolikhina, MD, Professor, Head of the Department of Aesthetic Gynecology and Rehabilitation, V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia; Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology, Perinatology, and Reproductology, Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; Member of the Board of the Russian Society of Obstetricians and Gynecologists; President of the Association of Aesthetic Gynecology Specialists (AAGS), +7(495)735-10-55, i_apolikhina@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-4581-6295, 4, Akademika Oparina str., Moscow, Russia, 117997.

Elena A. Gorbunova, Obstetrician-gynecologist, Researcher, Department of Aesthetic Gynecology and Rehabilitation, V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(495)735-10-55, el_gorbunova@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-4723-4299, 4, Akademika Oparina str., Moscow, Russia, 117997.

Marina O. Ramazanova, Obstetrician-gynecologist, Postgraduate, Department of Aesthetic Gynecology and Rehabilitation, V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(495)531-44-44, marinaramazanova@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0003-2508-7109, 4, Akademika Oparina str., Moscow, Russia, 117997.

ЗАМЕТКИ ИЗ ПРАКТИКИ

©Коллектив авторов, 2023

Е.П. ХАЩЕНКО[1], Е.Р. СИЛЕНОК[2], Е.В. УВАРОВА[1,3], В.Д. ЧУПРЫНИН[1], С.О. КЮРДЗИДИ[3], Е.А. КУЛАБУХОВА[1], П.В. УЧЕВАТКИНА[1], Ф.Ш. МАМЕДОВА[1,4], А.В. АСАТУРОВА[1], А.В. ТРЕГУБОВА[1], А.С. БАДЛАЕВА[1]

ДИФФУЗНЫЙ ЛЕЙОМИОМАТОЗ У РЕБЕНКА

[1]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия
[2]ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия
[3]ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия
[4]ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Актуальность: *В подростковом возрасте лейомиомы матки не редкость, однако такая необычная модель роста, как диффузный лейомиоматоз матки (ДЛМ), зарегистрирована в единичных случаях. Дифференциальная диагностика ДЛМ проводится с распространенными множественными лейомиомами матки и узловым аденомиозом. Ввиду того, что ранняя диагностика затруднена и нет универсального подхода к тактике ведения пациенток, зачастую образования матки достигают больших размеров и обуславливают выполнение органоуносящих операций.*

Описание: *В статье представлен обзор литературных данных и крайне редкое клиническое наблюдение ДЛМ у девочки 14 лет. Пациентка обратилась на прием к гинекологу с жалобами на выраженную боль внизу живота, усиливающуюся в последние дни менструации, которая ее беспокоила в течение последнего года. С подозрением на диффузный узловой аденомиоз или множественную миому матки пациентка была направлена во 2-е ГО ФГБУ «НМИЦ АГиП им. В.И. Кулакова» МЗ РФ на госпитализацию. В отделении проведено инструментальное и лабораторное дообследование, установлен диагноз лейоомиоматоза матки и наружного генитального эндометриоза брюшины малого таза, исключены другие локализации возможного лейоомиоматоза, получены онкомаркеры в пределах референсных значений. Выполнено хирургическое лечение – лапароскопия, адгезиолизис, удаление субсерозного лейомиоматозного узла и биопсия тела матки, коагуляция очагов наружного генитального эндометриоза, гистероскопия диагностическая. При морфологическом исследовании подтвержден лейомиоматоз матки с гиалинозом. По данным иммуногистохимического исследования биопсийного образца миометрия выявлена экспрессия эстрогеновых рецепторов в 3 балла, прогестероновых рецепторов – 4 балла (по шкале Allred), экспрессия маркера пролиферации Ki-67 – 20%. Пациентка выписана домой; через 3 месяца на фоне терапии гестагенами (норэтистерон) по данным УЗИ органов малого таза размеры матки без существенной динамики, продолжены терапия и наблюдение.*

Заключение: *ДЛМ крайне редко встречается в педиатрической практике и зачастую поздно выявляется, что определяет актуальность своевременных профилактических осмотров и ранней диагностики с целью максимально органосохраняющей тактики ведения.*

Ключевые слова: *диффузный лейомиоматоз матки, миомэктомия, девочки-подростки, доброкачественные новообразования, хирургическое лечение.*

Вклад авторов: Хащенко Е.П., Силенок Е.Р. – концепция работы, поиск и анализ литературных источников, постановка задач и дизайн исследования, написание и редактирование текста; Хащенко Е.П., Уварова Е.В., Кюрдзиди С.О., Чупрынин В.Д. – анализ и интерпретация данных пациенток и оперативного вмешательства; Мамедова Ф.Ш. – проведение и анализ результатов ультразвукового исследования органов малого таза; Кулабухова Е.А., Учеваткина П.В. – проведение, описание и анализ магнитно-резонансного исследования органов малого таза, выявление значимых факторов; Асатурова А.В., Трегубова А.В., Бадлаева А.С. – проведение, описание и анализ патоморфологического и иммуногистохимического исследования; Хащенко Е.П., Уварова Е.В. – финальное редактирование текста.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Финансирование: Работа выполнена при финансовой поддержке государственного задания МЗ «Роль нарушений энергетического метаболизма и иммунной защиты в развитии разных форм эндометриоза, разработке персонифицированной терапии и прогнозе ее эффективности в раннем репродуктивном периоде (с менархе до 18 лет)» 18-А21.

Одобрение Этического комитета: Исследование было одобрено Комиссией по этике биомедицинских исследований при ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» МЗ РФ.

Согласие пациентов на публикацию: Получено письменное информированное согласие пациентки и законного представителя на публикацию данных и изображений.

Для цитирования: Хащенко Е.П., Силенок Е.Р., Уварова Е.В., Чупрынин В.Д., Кюрдзиди С.О., Кулабухова Е.А., Учеваткина П.В., Мамедова Ф.Ш., Асатурова А.В., Трегубова А.В., Бадлаева А.С. Диффузный лейомиоматоз у ребенка. Акушерство и гинекология. 2023; 7: 162-170
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.75

©A group of authors, 2023

E.P. KHASHCHENKO[1], E.R. SILENOK[2], E.V. UVAROVA[1,3], V.D. CHUPRYNIN[1], S.O. KYURDZIDI[3], E.A. KULABUKHOVA[1], P.V. UCHEVATKINA[1], F.SH. MAMEDOVA[1,4], A.V. ASATUROVA[1], A.V. TREGUBOVA[1], A.S. BADLAEVA[1]

DIFFUSE LEIOMYOMATOSIS IN A CHILD

[1]Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
[2]N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
[3]I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
[4]Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Background: *Uterine leiomyomas are not uncommon in adolescence; however, an unusual growth model, such as diffuse uterine leiomyomatosis (DUL), has been registered in single cases. The differential diagnosis of DUL is made with common multiple uterine leiomyomas and nodular adenomyosis. In view of the fact that the early diagnosis is difficult and there is no universal approach to the tactics of patient management, uterine masses frequently reach large sizes and motivate organ-removing operations.*

Case report: *The paper presents a review of literature data and an extremely rare clinical case of DUL in a 14-year-old girl. The patient visited a gynecologist with complaints of severe lower abdominal pain increasing in the last days of menstruation, which has been bothering her for the past year. She was suspected of diffuse nodular adenomyosis or multiple uterine myoma and was referred to be admitted to Gynecology Department Two, V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of the Russian Federation. The Department made an instrumental and laboratory additional study, diagnosed uterine leiomyomatosis and external genital endometriosis of the pelvic peritoneum, ruled out other sites of possible leiomyomatosis; oncomarkers were obtained within the reference values. The girl received surgical treatment (laparoscopy, adhesiolysis, removal of a subserous leiomyomatous node, corpus uteri biopsy, coagulation of the foci of external genital endometriosis, and diagnostic hysteroscopy. Morphological examination confirmed uterine leiomyomatosis with hyalinosis. Immunohistochemical study of a myometrial biopsy sample revealed that the expression of estrogen receptors was 3 scores and that of progesterone receptors was 4 scores (according to the Allred scale; that of the proliferation marker Ki-67 was 20%. The patient was discharged home; after 3 months during therapy with gestagens (norethisterone), pelvic organ ultrasound indicated no substantial changes in the uterine sizes. Therapy and a follow-up were continued.*

Conclusion: *DUL is extremely rare in pediatric practice and is frequently detected late, which determines the relevance of timely preventive examinations and early diagnosis in order to maximize the organ-sparing tactics of management.*

Keywords: *diffuse uterine leiomyomatosis, myomectomy, adolescent girls, benign neoplasms, surgical treatment.*

Authors' contributions: Khashchenko E.P., Silenok E.R. – the conception of the investigation, search and analysis of literature sources, setting up the tasks and the design of the investigation, writing and editing the text; Khashchenko E.P., Uvarova E.V., Kyurdzidi S.O., Chuprynin V.D. – analysis and interpretation of the data of the patients and surgical intervention; Mamedova F.Sh. – conduction and analysis of the results of pelvic organ study; Kulabukhova E.A., Uchevatkina P.V. – conduction, description, and analysis of pelvic magnetic resonance imaging, identification of significant factors; Asaturova A.V., Tregubova A.V., Badlaeva A.S. – conduction, description, and analysis of morphopathological and immunohistochemical study; Khashcheenko E.P., Uvarova E.V. – final editing of the text.

Conflict of interest: The authors declare that there are no conflicts of interest.

Funding: The investigation has been conducted with financial support of State Assignment 18-A21 of the Ministry of Health "Role of impairments in energy metabolism and immune defense in the development of different forms of endometriosis, the development of personified therapy and prognosis of its efficiency in the early reproductive period (from menarche to 18 years of age".

Ethical Approval: The investigation has been approved by the Commission on Ethics of Biomedical Research, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of the Russian Federation.

Patient Consent for Publication: An informed consent has been obtained from the female patient and her legal representative for the publication of her data and associated images.

For citation: Khashchenko E.P., Silenok E.R., Uvarova E.V., Chuprynin V.D., Kyurdzidi S.O., Kulabukhova E.A., Uchevatkina P.V., Mamedova F.Sh., Asaturova A.V., Tregubova A.V., Badlaeva A.S. Diffuse leiomyomatosis in a child. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (7): 162-170 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.75

Лейомиомы являются наиболее распространенной доброкачественной опухолью матки, однако они относительно редко встречаются у детей. Хотя лейомиомы чаще всего присутствуют в виде одиночных маточных масс, были описаны необычные модели роста, включая диффузный лейомиоматоз [1]. Диффузный лейомиоматоз матки (ДЛМ) – это редкое и доброкачественное заболевание, при котором развивается бесчисленное множество плохо очерченных, сливающихся гладкомышечных узел-

ков, которые замещают большую часть паренхимы матки, что приводит к симметричному увеличению матки [2]. Микроскопически ДЛМ характеризуется типичными веретенообразными гладкомышечными клетками, образующими переплетения фасцикулярного расположения с плохо определенными клеточными границами, эозинофильной нитевидной цитоплазмой, сигарообразными ядрами, маленькими ядрышками и равномерно низкой митотической активностью [3]. Этиология этих доброкачественных опухолей до конца не изучена [2].

В доступной зарубежной литературе нам встретилась 1 публикация 2012 г. Pai D. et al., которые впервые описали клинический случай ДЛМ у девочки 16 лет. Девочка обратилась к гинекологу с жалобами на острую постоянную боль и чувство давления в брюшной полости и малом тазу. Ей были назначены комбинированные оральные контрацептивы без эффекта. Семейный анамнез был отягощен лейомиомой матки у тети девочки. В остальном у девочки не было дополнительных значимых гинекологических, медицинских, хирургических или семейных заболеваний. Физикальное обследование отличалось значительно увеличенной маткой, возвышающейся над пупком и заполняющей весь малый таз с обеих сторон. По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) малого таза выявлено симметричное увеличение матки множеством образований с плохо определенными границами. На ультразвуковом исследовании (УЗИ) было подтверждено диффузное симметричное увеличение матки с замещением миометрия сливающимися, гетерогенно гипоэхогенными образованиями матки. В отличие от типичного сонографического внешнего вида лейомиом эти массы были неразделимы и не демонстрировали никаких признаков акустического затенения. Впоследствии девочке произвели хирургическое вмешательство в объеме лапаротомической гистерэктомии, вес матки составил 750 г. Микроскопическая оценка показала, что узелки матки полностью состоят из однородных веретенообразных гладкомышечных клеток и фиброзной стромы с повышенной клеточностью. Узелки сливались с плохо очерченными границами друг с другом, плавно переходя в невовлеченный миометрий. Не было выявлено некроза, кровоизлияний, клеточной или ядерной атипии, миксоидных изменений в образцах ткани. Митотическая частота в исследуемых срезах миометрия была очень низкой, были выявлены только редкие митозы. Не было зарегистрировано внутрисосудистого расширения или инвазии в серозный покров матки [1].

Кроме того, в 2020 г. Dai Y.X. et al. ретроспективно проанализировали 33 850 случаев миом матки у женщин, которые прошли хирургическое лечение в отделении акушерства и гинекологии больницы Пекинского медицинского колледжа в период с августа 2009 г. по сентябрь 2019 г. Среди них было диагностировано в общей сложности 6 случаев ДЛМ, что составляет 0,018%, а возраст на момент лечения составлял от 30 до 39 (33±3) лет [4]. Других описаний ДЛМ у детей в доступной литературе и системах баз данных нам не встретилось.

Клиническое наблюдение

В кабинет гинеколога детей и подростков научно-поликлинического отделения ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» МЗ РФ (далее Центр) в сентябре 2022 г. обратилась пациентка в возрасте 14 лет с жалобами на выраженные боли внизу живота с усилением на 7-е сутки менструального цикла и длящиеся в течение недели, интенсивность болей – до 10 баллов по визуально-аналоговой шкале, по поводу которых пациентке требовался повторный неоднократный прием спазмолитических и анальгетических препаратов (препараты метамизола натрия и дротаверина гидрохлорида снижали боль до 2–3 баллов по ВАШ на 1–2 ч, далее требовался повторный прием). Пациентка отметила появление указанных жалоб в течение последнего года (с сентября 2021 г.), с усилением интенсивности через 2 года после менархе.

Из анамнеза жизни: пациентка родилась от 4-й беременности, 2-х родов, протекавших с угрозой выкидыша, роды путем кесарева сечения. Из перенесенных заболеваний отмечает ветряную оспу, острые респираторные вирусные инфекции, бронхит, гастрит. Перенесенные операции и аллергические реакции отрицает. Гемотрансфузионный анамнез не отягощен. Вредные привычки отрицает. По данным семейного анамнеза: у мамы, ее сестры и бабушки регистрировалась миома матки.

По данным гинекологического анамнеза: возраст менархе в 11 лет, менструации установились сразу, регулярные по 7 дней через 28 дней, обильные, безболезненные.

По данным инструментального обследования по месту жительства выявлены признаки множественных диссеминированных образований в матке, что требовало дифференциальной диагностики между лейомиомой матки и узловой формой диффузного аденомиоза. Пациентке была рекомендована госпитализация во 2-е гинекологическое отделение Центра для дообследования и проведения оперативного лечения.

При поступлении в стационар состояние пациентки удовлетворительное. Сознание ясное, контактна. Девочку беспокоят выраженные боли внизу живота. Кожные покровы и видимые слизистые чистые, бледно-розовой окраски, физиологической влажности, тургор сохранен. Температура тела 36,6°С. Рост 153 см. Вес 47 кг. Индекс массы тела 20,08 кг/м^2. Язык чистый, влажный. Физическое и половое развитие соответствует возрасту. Подчелюстные и шейные лимфоузлы при пальпации не увеличены, безболезненные. Молочные железы мягкие, соски не втянуты, чистые, отделяемого из сосков нет. Дыхание ровное, везикулярное, хрипов нет. Частота дыхательных движений 16 в минуту. Сердечные тоны ясные, ритмичные. Частота сердечных сокращений 84 в минуту, пульс удовлетворительной наполненности. Артериальное давление 115/70 мм рт. ст. Живот мягкий, чувствительный при пальпации над лоном, симптомов раздражения брюшины нет. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Стул регулярный, оформленный.

При гинекологическом осмотре: наружные половые органы сформированы соответственно возрасту и полу. Оволосение по женскому типу. Клитор не увеличен. Уретра расположена типично. Гимен бахромчатый, цел. Выделения слизистые, скудные. Ректально – тело матки округлой формы, увеличено в размерах до 70×70 мм, чувствительное при пальпации, подвижное. Придатки не пальпируются. Область выхода тазовых нервов безболезненная.

Пациентке выполнено УЗИ органов малого таза на 10-й день менструального цикла (рис. 1). Обнаружено: матка расположена срединно, положение anteflexio, контуры ровные, четкие. Размеры матки: тело 65×51×79 мм, шейка 32×29 мм. Шеечно-маточный угол выражен. Эхо-структура миометрия диффузно неоднородна за счет ячеистой структуры с нечеткими границами. Кровоток при цветном доплеровском картировании усилен. Эндометрий 5,9 мм, однородный. Яичники расположены в углах матки. Правый яичник: 34×15×24 мм. Объем яичника 6,2 см^3. Эхоструктура не изменена, содержит фолликулы максимального диаметра 5–6 мм, 6–8 шт. в срезе. Левый яичник: 43×16×22 мм. Объем яичника 8,2 см^3. Эхо-структура не изменена, содержит фолликулы максимального диаметра 5–7 мм, 6–8 шт. в срезе. Патологические образования не выявлены. Эхографический диагноз: диффузные изменения миометрия (миоматоз матки?).

По данным УЗИ щитовидной железы: размеры правой доли 16×48×12 мм, объем 4,6 см^3, размеры левой доли 14×40×13 мм, объем 3,7 см^3, толщина перешейка 2,9 мм, общий объем 8,3 см^3, контуры железы четкие ровные, паренхима средней эхогенности, структура неоднородная за счет множественных мелких коллоидных включений – макрофолликулов. Объемные образования не определяются. Васкуляризация ткани железы не изменена. Лимфатические узлы шеи без структурных изменений. Эхографический диагноз: диффузные изменения паренхимы железы (макрофолликулы).

По данным УЗИ молочных желез, области брюшной полости и почек патологии не выявлено.

По данным описания снимков МРТ (рис. 2) выявлено, что тело матки умеренно деформировано, увеличено в размерах за счет множественных миоматозных узлов, отклонено кзади, в положении retroflexio, шеечно-маточный угол выражен. Размеры тела матки (без учета миоматозных узлов): продольный – 7,7 см, поперечный – 5,2 см, переднезадний – 6,8 см. Зональная дифференциация маточной стенки снижена. Полость матки минимально деформирована миоматозным узлом. Функциональный эндометрий толщиной до 0,2 см, не утолщен, неоднородной структуры, пристеночных компонентов не определяется. Переходно-соединительная зона с четкими неровными контурами, толщиной до 0,3 см, без распространения в миометрий, в толще миометрия определяются гипоинтенсивные сосуды, на фоне многочисленных миоматозных узлов нельзя исключить мелкие очаги эндометриоза. МР-сигнал от миометрия диффузно неоднородный. В миометрии определяются множественные, диффузно расположенные миоматозные узлы, деформирующие стенку матки, частично сливающиеся между собой (количеством более 15 шт.), размерами от 0,5 см – FIGO 4. В толще задней стенки узел до 2,2×1,6 см, с интерстициальной локализацией, близко к полости матки, с минимально выраженным объемным воздействием на полость матки – FIGO 3. По задней стенке – многочисленные узлы, без контуров, частично сливающиеся между собой, суммарно размеры зоны до 4,3×3,2 см. Все миомы без ограни-

Рис. 1. УЗИ органов малого таза у пациентки с ДЛМ

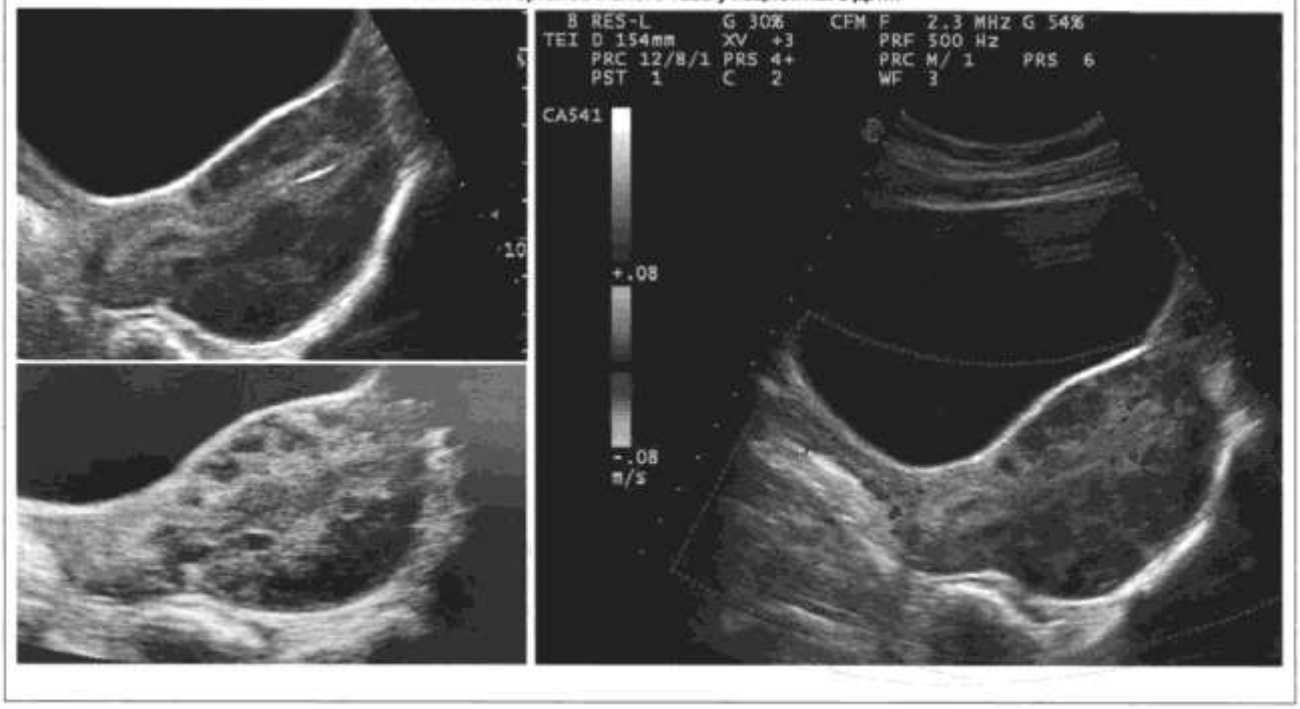
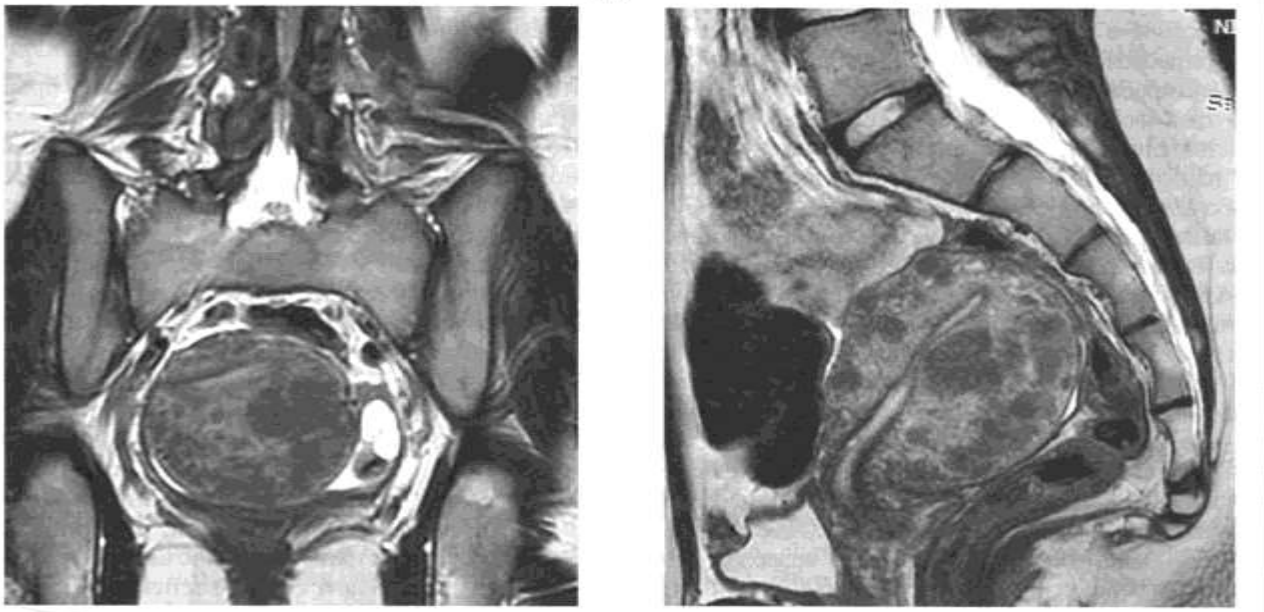


Рис. 2. МРТ органов малого таза (фронтальный и сагиттальный срезы)



чения DWI. Шейка матки типично сформирована, длиной 3,0 см, цервикальный канал прослеживается на всем протяжении с небольшим количеством серозного отделяемого, слизистая равномерной толщины, области наружного и внутреннего зева – не изменены. Влагалище прослеживается на всем протяжении, стенки равномерной толщины, сомкнуты. Правый яичник расположен у боковой стенки матки, фиксирован, суммарными размерами до 4,0×2,5×2,4 см, капсула утолщена, гипоинтенсивная, строма неоднородна, фолликулы единичные, до 1,3 см. В структуре дополнительных образований не определяется. Левый яичник типично расположен, размерами до 4,0×2,9×21,7 см, фолликулы многочисленные, от 0,5 до 1,3 см, строма яичника неоднородна. В структуре – кисты до 0,9 см и до 1,2 см с геморрагическим содержимым (одна из кист с признаками ограничения DWI). Параовариально определяется утолщенная маточная труба. В полости малого таза незначительное количество свободной жидкости. Патологически измененных лимфоузлов на исследуемом уровне не выявлено. Вены параметральных сплетений полнокровны, расширены. Мочевой пузырь на момент исследования заполнен незначительно, слизистая не изменена, не утолщена. Мочеточники не расширены. Уретра не изменена. В полости таза определяются признаки минимального спаечного процесса. Брюшина полости таза, клетчатка, а также крестцово-маточные связки минимально неоднородны. Заключение МРТ-исследования: МР-признаки множественной диссеминированной миомы матки (FIGO 4, FIGO 3). МР-картина хронического сальпингоофорита, кистозные образования в левом яичнике с геморрагическим содержимым – дифференцировать между эндометриоидными кистами и кистой желтого тела с последствиями кровоизлияния. МР-картина не позволяет исключить единичные мелкие очаги наружного эндометриоза по поверхности матки и яичников, в клетчатке таза. Минимальное количество свободной жидкости в полости таза.

Исследованы основные лабораторные показатели. Данные клинического и биохимического анализов крови, коагулограммы, общего анализа мочи в пределах нормативных значений. Лейкоциты – $5{,}87\times10^9$/л ($3{,}8–9{,}8\times10^9$); эритроциты – $4{,}62\times10^{12}$/л (3,9–$5{,}1\times10^9$); гемоглобин – 134 (115–145) г/л; гематокрит – 39,1 (34–44)%; тромбоциты – 326×10^9/л ($150–400\times10^9$). По данным биохимического анализа крови: общий белок – 73,1 (65–83) г/л; глюкоза – 5,9 (3,9–6,4) ммоль/л; мочевина – 2,3 (1,7–8,3) ммоль/л; креатинин – 71,9 (53–97) мкмоль/л; билирубин общий – 8,1 (3,4–21) мкмоль/л; билирубин прямой – 3,8 (0–5,5) мкмоль/л; лактатдегидрогеназа – 323,6 (207–414) Ед/л; С-реактивный белок – 0,13 (0–5) мг/л; железо – 12,8 (8,8–27) мкмоль/л, ферритин – 13,7 (20–250) мкг/л, все показатели в пределах референсных интервалов.

В коагулограмме не выявлено отклонений от нормативных значений: фибриноген по Клаусу – 2,43 (1,7–3,7) г/л; протромбиновое время – 12,3 (9,5–13) с; протромбин по Квику – 89 (77–125)%, МНО – 1,07 (0,8–1,2); АЧТВ – 33,1 (20–38) с; тромбиновое время – 31,1 (15–25) с.

При гормональном исследовании крови отмечалось снижение уровня пролактина – 191 (388–603) мМе/л; эстрадиола – 162,7 (261–394) пмоль/л; общего тестостерона – 1,07 (1,4–1,8) нмоль/л, а также незначительное повышение уровня кортизола – 486 (212–342) нмоль/л и 17-ОН-прогестерона – 6,5 (0,18–4,17) нмоль/л. Остальные гормоны крови находились в пределах нормативных значений: тиреотропный гормон – 0,96 (0,8–4,2) мМЕ/л; свободный тироксин – 12,1 (10–25) пмоль/л; лютеинизирующий гормон – 5,7 (5,5–9,4) МЕ/л; фолликулостимулирующий гормон – 3,9 (5,1–9,8) МЕ/л; дигидроэпиандростерон-сульфат –

2,8 (0,9–11,7) мкмоль/л; андростендион – 7,98 (1–12,2) нмоль/л. При исследовании онкомаркеров все показатели в пределах нормы: СА 19-9 – 10,44 (0–37) Ед/мл; СА 125 – 20,24 (0–35) Ед/мл; антиген HE4 – 44,89 (0–60) пмоль/л, хорионический гонадотропин общий <0,5 (0–10) МЕ/л; альфа-фетопротеин – 0,8 (0–10) МЕ/мл.

На основании жалоб, анамнеза, гинекологического осмотра, результатов лабораторных и инструментальных исследований установлен диагноз: Диффузный лейомиоматоз матки. Наружный генитальный эндометриоз. Латентный дефицит железа.

С целью дифференциальной диагностики опухолевого процесса в матке, диагностики распространенности генитального эндометриоза, исключения лейомиоматоза других отделов брюшной полости и малого таза, получения результатов гистологического исследования пациентке рекомендовано хирургическое лечение. Девочке и ее родителям разъяснены диагноз и выбранная тактика. От законного представителя получено информированное письменное согласие. Проведены лапароскопия, адгезиолизис, удаление субсерозного лейомиоматозного узла и биопсия миометрия матки, коагуляция очагов наружного генитального эндометриоза Дугласова пространства и крестцово-маточных связок, гистероскопия диагностическая.

Хирургическое вмешательство проводилось под комбинированной эндотрахеальной анестезией. Через разрез в области пупка в брюшную полость введен центральный троакар с лапароскопом. Под контролем лапароскопа введены боковые троакары. При ревизии брюшной полости печень, желчный пузырь, желудок, большой сальник, петли тонкого и толстого кишечника, аппендикс без патологии. Визуализировано тело матки в положении anteflexio, однородной окраски, увеличенных размеров до 7×6×8 см. Форма матки бугристая за счет множественных лейомиоматозных узлов разной плотности и размеров до 2 см (рис. 3А, Б). Правый яичник без видимой патологии, нормальных размеров, с капсулой белесоватой окраски. Правая маточная труба просматривается на всем протяжении нормальной окраски, фимбриальный отдел свободен, фимбрии выражены. Левый яичник без видимой патологии, нормальных размеров, с капсулой белесоватой окра-

Рис. 3. Хирургическое лечение лапароскопическим доступом (А, Б – вид деформированной и увеличенной матки с придатками; В – очаги эндометриоза брюшины в области яичниковой ямки справа и крестцово-маточной связки справа; Г – итоговый вид матки после метропластики)

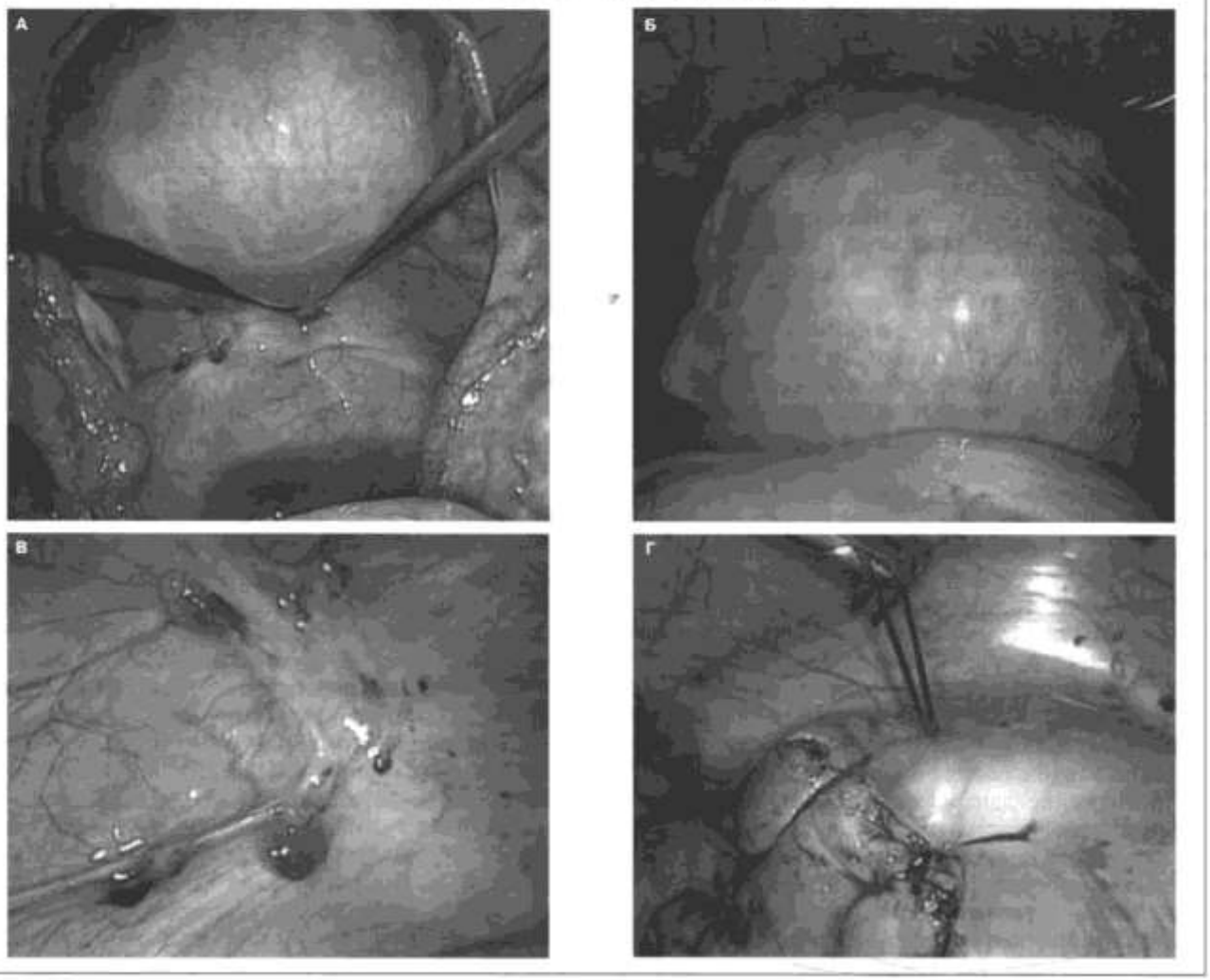
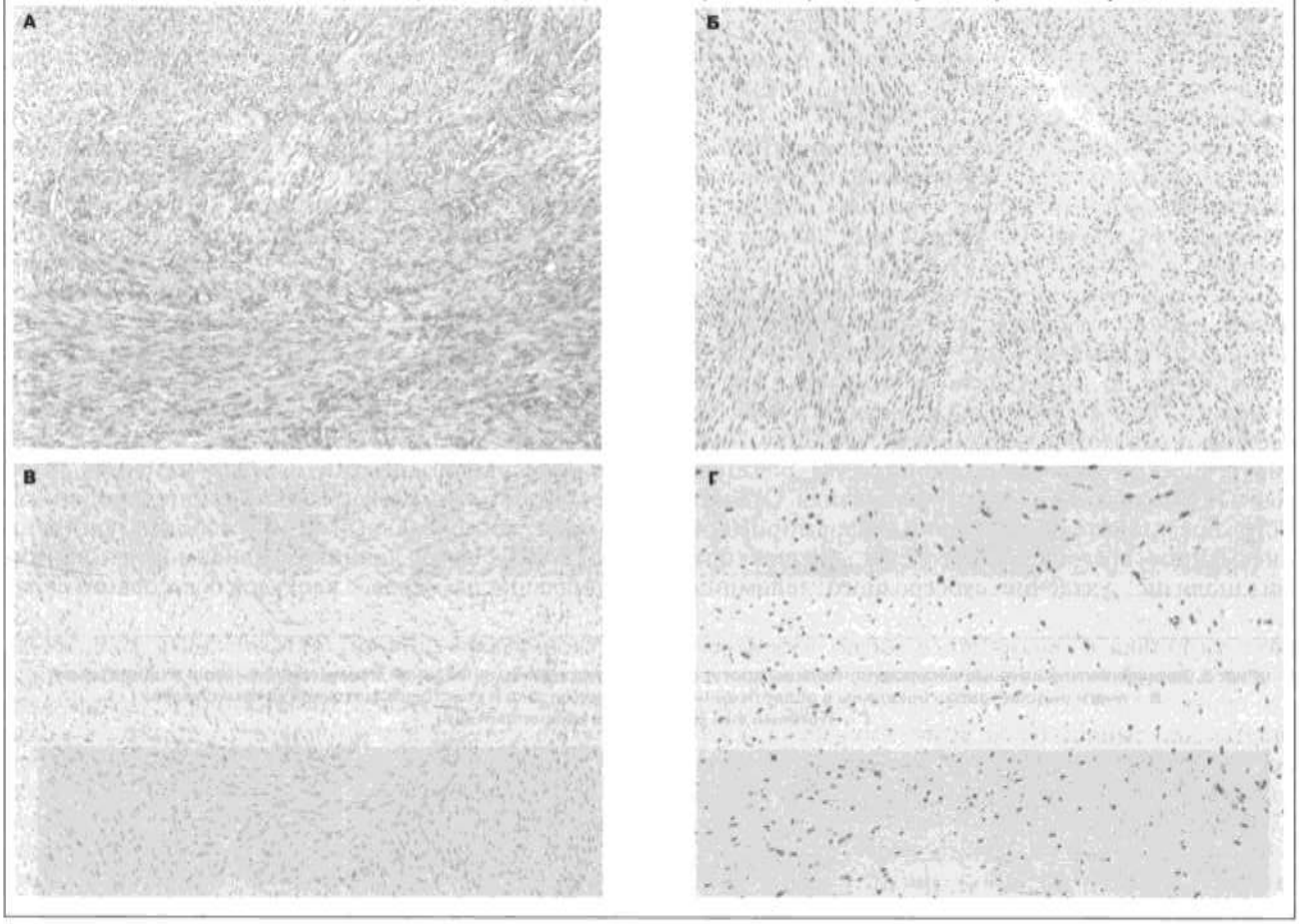


Рис. 4. Гистологическое и иммуногистохимическое исследование лейомиоматоза матки. А. Окраска гематоксилином и эозином × 100. Б. Экспрессия прогестероновых рецепторов. В. Экспрессия эстрогеновых рецепторов. Г. Экспрессия Ki-67 ×100



ски. Левая маточная труба просматривается на всем протяжении нормальной окраски, фимбриальный отдел свободен, фимбрии выражены. В Дугласовом пространстве отмечается перитонеальная жидкость до 10 мл. На брюшине Дугласова пространства, ретроцервикальной области и крестцово-маточных связок визуализируются множественные мелкие поверхностные очаги наружного генитального эндометриоза, прозрачные и красные, суммарными размерами до 3–4 см (рис. 3В).

Далее была проведена диагностическая гистероскопия. При введении во влагалище гистероскопа обнаружено: слизистая влагалища бледно-розовая, складчатая. В куполе влагалища визуализируется шейка матки цилиндрической формы с участком эктопии. Слизистая цервикального канала складчатая. При введении тубуса гистероскопа в полость матки – полость матки округленной формы, не увеличена, без деформаций. Эндометрий бледно-розового цвета, равномерной толщины и окраски. Устья маточных труб с обеих сторон доступны осмотру.

Продолжение лапароскопического этапа: произведен адгезиолизис, сигмовидная кишка отделена от стенки малого таза. Один из лейомиоматозных узлов, имеющий субсерозное расположение в дне матки, фиксирован пулевыми щипцами; после рассечения серозного покрова вылущен с захватом участка миометрия матки для биопсии, удален из брюшной полости и направлен на гистологическое исследование. Стенка матки ушита двухрядным викриловым швом (рис. 3Г). С помощью биполярного коагулятора очаги наружного генитального эндометриоза Дугласова пространства и крестцово-маточных связок коагулированы. Брюшная полость промыта физиологическим раствором и осушена. Произведен контрольный гемостаз. Троакарные раны зашиты наглухо. Асептические наклейки на переднюю брюшную стенку. Общая кровопотеря составила 50 мл. Операция продолжалась 50 минут.

В послеоперационном периоде пациентка получала комплексную антибактериальную, инфузионную и противовоспалительную терапию. Послеоперационный период протекал без осложнений, швы сняты на седьмые сутки, заживление первичным натяжением. В удовлетворительном состоянии пациентка была выписана домой под наблюдение гинекологом по месту жительства. В настоящее время пациентка получает лечение препаратом гестагенов (норэтистерон) с целью облегчения симптомов дисменореи на фоне нестероидных противовоспалительных средств и спазмолитиков (метамизол натрия) в дни менструальных выделений под динамическим контролем. На фоне лечения за 3 месяца наблюдения после выписки не отмечено существенной динамики ультразвуковых размеров матки, в связи с чем гормональная терапия продолжена.

По результатам патолого-анатомического исследования: присланный узел представляет собой участки гладкомышечной ткани из разнонаправленных волокон с гиалинозом. Заключительный патоморфологический диагноз: лейомиоматоз тела матки. Выполнено иммуногистохимическое исследование на экспрессию в миометрии прогестероновых и эстрогеновых рецепторов, а также маркера пролиферации Ki67, результаты представлены на рис. 4. Выявлена экспрессия эстрогеновых рецепторов в 3 балла, прогестероновых рецепторов – 4 балла (по шкале Allred), экспрессия маркера пролиферации Ki-67 – 20%.

Обсуждение

Лейомиомы являются наиболее распространенными доброкачественными новообразованиями матки, которые довольно часто встречаются у взрослого населения [1]. Однако существует необычная модель роста, такая как ДЛМ, о которой известно крайне мало. ДЛМ – это редкое заболевание, при котором бесчисленные, плохо очерченные и сливающиеся узлы приводят к симметричному увеличению матки [5]. В подростковом возрасте лейомиомы матки не являются редкостью, однако ДЛМ зарегистрирован в единичных случаях [1]. Лейомиоматоз можно отличить от лейомиомы благодаря равномерному симметричному поражению всего миометрия между узлами, в то время как случаи множественной лейомиомы имеют тенденцию к асимметричному вовлечению и деформации матки, а также резкому ограничению отдельных узлов [6].

Начальные симптомы ДЛМ у взрослых включают боль в животе, аномальное маточное кровотечение, меноррагию, дисменорею, повышение внутритазового давления и появление симптомов сдавления смежных органов, бесплодие [7]. Поскольку о ДЛМ сообщается редко, знания о нем ограничены. Уровень ранней диагностики низок, и ДЛМ часто ошибочно диагностируется как распространенные множественные лейомиомы матки до операции [3].

В литературе нет конкретных факторов риска, связанных с этим заболеванием, однако можно отметить репродуктивный возраст женщины, афроамериканские корни и семейную предрасположенность к лейомиоме матки [1, 6].

Среди методов инструментальной диагностики УЗИ хоть и должно быть методом визуализации первой линии для оценки заболеваний полости малого таза, матки или яичников, в большинстве случаев МРТ является оптимальным методом визуализации, часто используемым из-за его возможностей контрастирования мягких тканей [7]. Кроме того, МРТ также играет важную роль в дополнительном картировании перед лечением, включая оценку количества лейомиом, размера и их расположения в слоях матки [8].

Сохранение фертильности является трудной задачей в лечении ДЛМ, и риск рецидива после удаления множественных образований матки высок, поэтому полная гистерэктомия в настоящее время считается единственным способом вылечить ДЛМ, когда речь идет о пациентках с реализованной репродуктивной функцией [4].

В августе 2022 г. Ren H.-M. et al. описали клинический случай 27-летней женщины без сексуальной активности, у которой был диагностирован ДЛМ. Пациентке был поставлен диагноз лейомиомы до операции, после чего проведена миомэктомия лапароскопическим и гистероскопическим доступом, длительно назначен аналог гонадотропин-рилизинг-гормона. Авторы подчеркивают, что для женщин, которые хотят сохранить фертильность, консервативная операция должна быть одним из приоритетных вариантов [3].

Среди консервативных методов лечения стоит отметить абляцию высокоинтенсивным сфокусированным ультразвуком (HIFU). В 2015 г. Chen L. et al. провели исследование и описали случай лечения ДЛМ у 38-летней женщины с помощью абляции HIFU. Лечение HIFU привело к прогрессивному уменьшению размеров матки, облегчению клинических симптомов и анемии. Существенных побочных эффектов, связанных с абляцией HIFU, у пациентки не наблюдалось после трех повторных процедур, что продемонстрировало безопасность абляции HIFU при этом заболевании [9].

Кроме того, среди консервативных методов лечения ДЛМ используют эмболизацию маточных артерий (ЭМА), которая является высокоэффективным альтернативным гистерэктомии методом. В 2012 г. Koh J. et al. провели ретроспективное исследование 7 пациенток с ДЛМ, диагностированным на основании МРТ. Через 3 месяца после проведения ЭМА повторная МРТ с контрастным усилением показала полный некроз лейомиоматозных узлов у 5 пациенток (71%). У двух пациенток (28%) лейомиоматозные узлы имели тенденцию к некротизации, некоторые из них были еще жизнеспособны. У всех 7 пациенток наблюдалось улучшение симптомов. В данном исследовании 1 пациентка, страдавшая бесплодием в течение 2 лет, забеременела через 5 месяцев после ЭМА и сохранила беременность без осложнений на 8-м месяце наблюдения [5].

Заключение

Несмотря на редкую частоту ДЛМ в детском возрасте, подобные клинические наблюдения встречаются в практике врача акушера-гинеколога. Учитывая, что в большинстве случаев ДЛМ диагностируется неправильно и диагноз подтверждается только после хирургического вмешательства, часто к моменту установления диагноза матка существенно увеличивается в размерах и деформируется. В указанных ситуациях особое значение приобретает возможность выполнения органосохраняющего лечения. В целях ранней диагностики патологии органов малого таза и выполнения своевременного органосохраняющего лечения всем девочкам-подросткам показано проведение плановых профилактических осмотров, в том числе с УЗИ.

Литература/References

1. *Pai D., Coletti M.C., Elkins M., Ladino-Torres M., Caoili E.* Diffuse uterine leiomyomatosis in a child. Pediatr. Radiol. 2012; 42(1): 124-8. https://dx.doi.org/10.1007/s00247-011-2114-3.

2. *Silva C.A., Rosa F., Rito M., Cunha T.M.* Diffuse leiomyomatosis: A rare cause of a diffusely enlarged uterus. Radiol. Case Rep. 2022; 17(5): 1536-9. https://dx.doi.org/10.1016/j.radcr.2022.02.029.
3. *Ren H.-M., Wang Q.-Z., Wang J.-N., Hong G.-J., Zhou S., Zhu J.-Y., Li S.-J.* Diffuse uterine leiomyomatosis: a case report and review of literature. World J. Clin. Cases. 2022; 10(24): 8797-804. https://dx.doi.org/10.12998/wjcc.v10.i24.8797.
4. *Dai Y.X., Feng F.Z., Leng J.H., Shi H.H., Cheng N.H., Wan X.R., Zhu L.* Imaging features and clinical analysis of diffuse uterine leiomyomatosis cases. Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2020; 100(29): 2263-7. https://dx.doi.org/10.3760/cma.j.cn112137-20200307-00634.
5. *Koh J., Kim M., Jung D.C., Lee M., Lee M.S., Wan J.Y.* et al. Uterine artery embolization (UAE) for diffuse leiomyomatosis of the uterus: clinical and imaging results. Eur. J. Radiol. 2012; 81(10): 2726-9. https://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2011.11.010.
6. *Baschinsky D.Y., Isa A., Niemann T.H., Prior T.W., Lucas J.G., Frankel W.L.* Diffuse leiomyomatosis of the uterus: a case report with clonality analysis. Hum. Pathol. 2000; 31(11): 1429-32.
7. *Prasad I., Sinha S., Sinha U., Kumar T., Singh J.* Diffuse leiomyomatosis of the uterus: a diagnostic enigma. Cureus. 2022; 14(9): e29595. https://dx.doi.org/10.7759/cureus.29595.
8. *Nougaret S., Cunha T.M., Benadla N., Neron M., Robbins J.B.* Benigh uterine disease: the added role of imaging. Obstet. Gynecol. Clin. North Am. 2021; 48(1):193-214. https://dx.doi.org/10.1016/j.ogc.2020.12.002.
9. *Chen L., Xiao X., Wang Q., Wu C., Zou M., Xiong Y.* High-intensity focused ultrasound ablation for diffuse uterine leiomyomatosis: a case report. Ultrason. Sonochem. 2015; 27: 717-21. https://dx.doi.org/10.1016/j.ultsonch.2015.05.032.

Поступила 23.03.2023
Принята в печать 22.06.2023
Received 23.03.2023
Accepted 22.06.2023

Сведения об авторах:
Хащенко Елена Петровна, к.м.н., врач акушер-гинеколог, с.н.с. 2-го гинекологического отделения (детского и юношеского возраста), НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-85-09, khashchenko_elena@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-3195-307X, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Силенок Елена Родионовна, студентка 4 курса лечебного факультета, РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, +7(495) 434-36-90, 117321, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1.
Уварова Елена Витальевна, д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, заведующая 2-м гинекологическим отделением (детского и юношеского возраста), НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова Минздрава России, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии Института профессионального образования, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, +7(495)438-85-09, elena-uvarova@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-3105-5640
Чупрынин Владимир Дмитриевич, к.м.н., заведующий хирургическим отделением, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-85-42, v_chuprynin@oparina4.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Кюрдзиди Станислав Олегович, аспирант кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии Института профессионального образования, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), +7(495)438-24-00, dr.kyurdzidis@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-6316-1325, 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.
Кулабухова Елена Анатольевна, к.м.н., врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики, НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-76-47, e_kulabukhova@oparina4.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Учеваткина Полина Владимировна, врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики, НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-76-47, p_uchevatkina@oparina4.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Мамедова Фатима Шапиевна, к.м.н., врач отделения ультразвуковой диагностики в неонатологии и педиатрии, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России; ассистент кафедры лучевой диагностики детского возраста, РМАНПО, f_mamedova@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0003-1136-7222, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Асатурова Александра Вячеславовна, к.м.н., заведующая 1-м патологоанатомическим отделением, НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-23-11, a_asaturova@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0001-8739-5209, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Трегубова Анна Васильевна, м.н.с. 1-го патологоанатомического отделения, НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-23-11, a_tregubova@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0003-4601-1330, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Бадлоева Алина Станиславовна, м.н.с.1-го патологоанатомического отделения, НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова Минздрава России, https://orcid.org/0000-0001-5223-9767, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Authors' information:
Elena P. Khashchenko, PhD, obstetrician-gynecologist, Senior Researcher at the 2nd Gynecological (Children and Adolescents) Department, Academician V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-85-09, khashchenko_elena@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-3195-307X, 117997, Russia, Moscow, Academician Oparin str., 4.
Elena R. Silenok, 4th year student, Faculty of General Medicine, N.I. Pirogov RNIMU, Ministry of Health of Russia, +7(495)434-36-90, 117321, Russia, Moscow, Ostrovityanova str., 1.
Elena V. Uvarova, Dr. Med. Sci., Professor, Corresponding Members of the RAS, Head of the 2nd Gynecological (Children and Adolescents) Department, Academician V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, 117997, Russia, Moscow, Academician Oparin str., 4; Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology, Perinatology and Reproductology of the Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First MSMU, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), 119991, Russia, Moscow, Trubetskaya str., 8-2, +7(495)438-85-09, elena-uvarova@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-3105-5640
Vladimir D. Chuprynin, PhD, Head of the Surgery Department, Academician V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-85-42, v_chuprynin@oparina4.ru, 117997, Russia, Moscow, Academician Oparin str., 4.
Stanislav O. Kyurdzidi, PhD student at the Department of Obstetrics, Gynaecology and Perinatology, Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First MSMU, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), +7(495)438-24-00, dr.kyurdzidis@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-6316-1325, 119991, Russia, Moscow, Trubetskaya str., 8-2.
Elena A. Kulabukhova, PhD, Radiologist at the Department of Radiation Diagnostics, Academician V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-76-47, e_kulabukhova@oparina4.ru, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.
Polina V. Uchevatkina, Radiologist at the Department of Radiation Diagnostics, Academician V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-76-47, p_uchevatkina@oparina4.ru, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.
Fatima Sh. Mamedova, PhD, Physician at the Department of Ultrasound Diagnostics in Neonatology and Pediatrics, Academician V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia; assistant at the Department of Radiation Diagnostics of Pediatric Age, RMACPE, Ministry of Health of Russia, f_mamedova@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0003-1136-7222, 4, Oparina str., Moscow, 117997, Russia.
Aleksandra V. Asaturova, PhD, Head of the 1th Pathology Department, Academician V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, a_asaturova@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0001-8739-5209, 117997, Russia, Moscow, Academician Oparin str., 4.
Anna V. Tregubova, Junior Researcher, 1st Pathology Department, Academician V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, a_tregubova@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0003-4601-1330, 117997, Russia, Moscow, Oparina str., 4.
Alina S. Badlaeva, Junior Researcher at the 1st Pathology and Anatomical Department, Academician V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, https://orcid.org/0000-0001-5223-9767, 117997, Russia, Moscow, Oparina str., 4.

©Коллектив авторов, 2023

А.У. КАРИМОВА[1], И.Р. ИСХАКОВ[1], Ю.Ю. ГРОМЕНКО[1], А.Р. ЯНБАРИСОВА[2], Г.М. БАГДАНОВА[1], А.О. КИРИЛЛОВА[3]

РОЖДЕНИЕ ЗДОРОВОГО РЕБЕНКА У ЖЕНЩИНЫ С СИНДРОМОМ РЕЗИСТЕНТНЫХ ЯИЧНИКОВ ПОСЛЕ СОЗРЕВАНИЯ ООЦИТОВ *IN VITRO* С ПЕРЕНОСОМ ЭМБРИОНА БЕЗ СЕГМЕНТАЦИИ ЦИКЛА

[1]Медицинский центр «Семья», Уфа, Россия
[2]ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия
[3]Сколковский институт науки и технологий, Москва, Россия

Актуальность: *Синдром резистентных яичников (СРЯ) – редкое заболевание неизвестной этиологии. Бесплодие является распространенной проблемой среди женщин с СРЯ. Возможность наступления беременности в стандартной программе ЭКО с гормональной стимуляцией у такой группы пациенток исключена в связи с отсутствием реакции антральных фолликулов на эндогенный и экзогенный фолликулостимулирующий гормон (ФСГ). Единственной тактикой преодоления бесплодия у таких женщин до недавнего времени оставалась лишь донация ооцитов. На сегодня имеется прогресс в достижении живорождения у пациенток с СРЯ с помощью собственных ооцитов после созревания незрелых ооцит-кумулюсных комплексов (ОКК), полученных из антральных фолликулов яичников (in vitro maturation, IVM). Кроме того, после данной процедуры возможна эффективная синхронизация программы IVM и переноса эмбриона в одном протоколе, что несет свои преимущества как для врача, так и для пациента.*

Описание: *В статье продемонстрирован случай рождения здорового ребенка у женщины с СРЯ после IVM с переносом эмбриона без сегментации цикла. Пациентка обратилась после множества неудачных попыток ЭКО с гормональной стимуляцией. На 2-й день менструального цикла начата стимуляция антагонистами гонадотропин-рилизинг-гормона. Суммарная доза препаратов рФСГ составила 1350 МЕ. В связи с отсутствием ответа яичников на 9-й день гормональной стимуляции переведена в программу IVM. В последующие дни после отмены стимуляции назначен наружно эстрадиол для подготовки эндометрия к переносу эмбриона в этом же цикле. Пункция фолликулов с дозреванием в in vitro состоялась на 13-й день менструального цикла. По УЗИ в день пункции исключена спонтанная овуляция, доминантного фолликула не выявлено, все антральные фолликулы размером 8–9 мм, М-эхо матки 9 мм. 19 незрелых ОКК были извлечены под ультразвуковым контролем методом стандартной аспирации. Через 48 ч 13 ооцитов на стадии МII оплодотворяли интрацитоплазматической инъекцией сперматозоидов с использованием криоконсервированной спермы мужа. Два эмбриона 5-го дня перенесены в матку, а 3 эмбриона криоконсервированы. Назначена поддержка лютеиновой фазы. На 21-е сутки после переноса эмбрионов при УЗИ определяется плодное яйцо в полости матки, сердцебиение четкое, ритмичное. 8 апреля 2022 г. произошли роды на сроке 41 неделя здоровым плодом женского пола, оценка по шкале Апгар 8–9 баллов.*

Заключение: *Наш опыт рождения здорового ребенка показывает возможность эффективной синхронизации проведения ЭКО с IVM с собственными ооцитами и переноса эмбриона в одном цикле у пациенток с СРЯ без сегментации цикла, что позволяет минимизировать расходы и время на программу.*

Ключевые слова*: in vitro maturation, экстракорпоральное оплодотворение, перенос эмбриона без сегментации цикла, синдром резистентных яичников.*

Вклад авторов: Каримова А.У., Янбарисова А.Р. – концепция и дизайн исследования, написание текста; Исхаков И.Р., Громенко Ю.Ю., Багданова Г.М. – сбор и обработка материала; Громенко Ю.Ю., Кириллова А.О. – редактирование.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование: Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Согласие пациентов на публикацию: Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.

Для цитирования: Каримова А.У., Исхаков И.Р., Громенко Ю.Ю., Янбарисова А.Р., Багданова Г.М., Кириллова А.О. Рождение здорового ребенка у женщины с синдромом резистентных яичников после созревания ооцитов in vitro с переносом эмбриона без сегментации цикла. Акушерство и гинекология. 2023; 7: 171-174
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.40

©A group of authors, 2023

A.U. KARIMOVA[1], I.R. ISKHAKOV[1], YU.YU. GROMENKO[1], A.R. YANBARISOVA[2], G.M. BAGDANOVA[1], A.O. KIRILLOVA[3]

THE BIRTH OF A HEALTHY BABY IN A WOMAN WITH RESISTANT OVARIAN SYNDROME AFTER *IN VITRO* OOCYTE MATURATION WITH EMBRYO TRANSFER WITHOUT CYCLE SEGMENTATION

[1]"Semiya" (Family) Medical Center, Ufa, Russia
[2]Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia, Ufa, Russia
[3]Skolkovo Institute of Science and Technologies, Moscow, Russia

Background: *Resistant ovarian syndrome (ROS) is a rare disease of unknown etiology. Infertility is a common problem among women with ROS. The possibility of pregnancy in the standard IVF program with hormonal stimulation in this group of patients is excluded due to the lack of a reaction of antral follicles to endogenous and exogenous releasing follicle-stimulating hormone (rFSH). The only tactic to overcome infertility in these women until recently was only oocyte donation. To date, there is progress in achieving live birth in patients with ROS by means of their own oocytes after maturation of immature oocyte-cumulus complexes (OCCs) obtained from antral ovarian follicles (in vitro maturation, IVM). In addition, after this procedure, it is possible to effectively synchronize the IVM program in one protocol, which has its advantages for both the physician and the patient.*

Case report: *The paper demonstrates a case of birth of a healthy baby in a woman with ROS after IVM with embryo transfer without cycle segmentation. The patient turned after many unsuccessful IVF attempts with hormonal stimulation. On Day 2 of the menstrual cycle, a start was made in gonadotropin-releasing hormone stimulation. The total dose of rFSH preparations was 1350 IU. Due to the lack of an ovarian response, the patient was transferred to the IVM program on Day 9 of hormonal stimulation. On the days following the discontinuation of stimulation, estradiol was topically applied to prepare the endometrium for embryo transfer in the same cycle. Follicles with in vitro maturation were punctured on day 13 of the menstrual cycle. Ultrasound on the puncture day excluded spontaneous ovulation; the dominant follicle was not identified; all the antral follicles measured 8-9 mm; the M echo of the uterus was 9 mm. Nineteen immature OCCs were extracted under ultrasound control by standard aspiration. After 48 hours, thirteen oocytes at Stage II were fertilized through intracytoplasmic sperm injection (ICSI) using a husband's cryopreserved sperm. Two embryos of the fifth day were transferred to the uterus; whereas three embryos were cryopreserved. The luteal phase was supported. On day 21 after embryo transfer, ultrasound determines an ovum in the uterine cavity; the heartbeat is clear, rhythmic. On April 8, 2022, a 41-week-old healthy girl was born. She had Apgar scores of 8–9.*

Conclusion: *Our experience with the birth a healthy baby shows the possibility of effective synchronization of IVF with IVM without cycle segmentation, which allows one to minimize the costs and time for the program.*

Keywords: *in vitro maturation, in vitro fertilization, embryo transfer without cycle segmentation, resistant ovarian syndrome.*

Authors' contributions: Karimova A.U., Yanbarisova A.R. – the concept and design of the investigation, writing the text; Iskhakov I.R., Gromenko Yu.Yu., Bagdanova G.M. – material collection and processing; Gromenko Yu.Yu., Kirillova A.O. – editing.
Conflicts of interest: The authors declare that there are no conflicts of interest.
Funding: The investigation has not been sponsored.
Patient Consent for Publication: The patient has signed an informed consent form to the publication of her data.

For citation: Karimova A.U., Iskhakov I.R., Gromenko Yu.Yu., Yanbarisova A.R., Bagdanova G.M., Kirillova A.O. The birth of a healthy baby in a woman with resistant ovarian syndrome after in vitro oocyte maturation with embryo transfer without cycle segmentation. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (7): 171-174 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.40

Синдром резистентных яичников (СРЯ) является редким заболеванием неизвестной этиологии, представляющим серьезную угрозу для репродуктивного здоровья женщин [1]. Проявления включают первичную или вторичную аменорею, нормальный кариотип, повышение уровня гонадотропных гормонов, отсутствие реакции на стимуляцию гонадотропином, нормальное развитие вторичных половых признаков, соответствующее возрасту количество малых антральных фолликулов, что и является отличительным признаком от синдрома преждевременного истощения яичников [2]. В другом же источнике авторы утверждают, что главное отличие синдрома преждевременного истощения яичников от СРЯ заключается именно в отсутствии реакции антрального фолликула на эндогенные или экзогенные гонадотропины, а не в различии овариального резерва [3].

Бесплодие является распространенной проблемой среди женщин с СРЯ [4]. Возможность наступления беременности в стандартной программе ЭКО с гормональной стимуляцией у такой группы пациенток

исключена в связи с отсутствием реакции антральных фолликулов на эндогенный и экзогенный фолликулостимулирующий гормон (ФСГ). Единственной тактикой преодоления бесплодия у таких женщин до недавнего времени оставалось лишь использование донорских ооцитов [5]. На сегодня имеется прогресс в достижении живорождения у пациенток с СРЯ с помощью собственных ооцитов после созревания незрелых ооцит-кумулюсных комплексов (ОКК), полученных из антральных фолликулов яичников (in vitro maturation, IVM), – один из методов лечения бесплодия [6].

В этом исследовании мы описываем наш положительный опыт наступления беременности и живорождения после программы ЭКО с IVM с переносом «свежих» эмбрионов у пациентки с СРЯ, где возможно эффективно синхронизировать программу IVM и перенос эмбриона в одном протоколе.

Клиническое наблюдение

Пациентка Д., 28 лет, обратилась в Медицинский центр «Семья» г. Уфы в июле 2021 г. с 7-летним стажем первичного бесплодия. Анамнез болезни: в июне 2016 г. гистероскопия с биопсией эндометрия с гистологическим ответом – фиброзно-железистый полип; множество неудачных попыток стимуляции моноовуляции, множественные неудачные попытки ЭКО с гормональной стимуляцией. Менархе с 13 лет, менструации нерегулярные, варьируют от 28 до 180 дней; индекс массы тела – 33,2 кг/м^2; кариотип – 46,XX; уровень ФСГ – 26 мМЕ/мл; антимюллерова гормона – 10,5 нг/мл. Ультразвуковое исследование (УЗИ) показало нормальные размеры матки и яичников с мультифолликулярным строением с общим количеством антральных фолликулов – 50 диаметром до 4–5 мм. Муж обследован, нормозооспермия.

Ниже приведены в хронологическом порядке описания ранее проводимых протоколов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

Март 2017 г. – стимуляция моноовуляции кломифена цитратом в дозировке 50 мг. Роста фолликулов нет. Снята со стимуляции.

Апрель 2017 г. – стимуляция кломифена цитратом в стартовой дозе 100 мг. Добавлены гонадотропины в общей дозе 975 МЕ. Длительность стимуляции суперовуляции составила 15 дней. Роста фолликулов нет.

Июнь 2018 г. – планировался протокол ЭКО с антагонистами гонадотропин-рилизинг-гормона; стартовая доза препаратов ФСГ 150 МЕ. На 6-й день стимуляции УЗИ показало, что диаметр фолликула не превышает 8 мм, а толщина эндометрия менее 4 мм. Стимуляция была продолжена в той же дозе. На 11-й день снята со стимуляции в связи с отсутствием роста фолликулов.

Апрель 2020 г. – смена клиники. Планировался протокол ЭКО с антагонистами гонадотропин-рилизинг-гормона. Снята со стимуляции в связи с отсутствием роста фолликулов.

Июль 2021 г. – обращение в Медицинский центр «Семья». На момент осмотра у пациентки нерегулярный менструальный цикл. Цикл восстановлен на 20 мг дидрогестерона. Пациентка вступила в протокол ЭКО с антагонистами гонадотропин-рилизинг-гормона на 2-й день менструального цикла. Для стимуляции яичников использовался препарат ФСГ в стартовой дозе 150 МЕ. Спустя 9 дней стимуляции УЗИ показало, что фолликулы в размерах не превышают 8 мм, эндометрий 8 мм. В связи с отсутствием ответа яичников – перевод пациентки в программу IVM. В последующие дни после отмены стимуляции назначен наружно эстрадиол по 2 г/день для подготовки эндометрия к «свежему» переносу

Пункция фолликулов с дозреванием в *in vitro* состоялась на 13-й день менструального цикла. По данным УЗИ в день пункции исключена спонтанная овуляция, доминантного фолликула не выявлено, все антральные фолликулы размером 8–9 мм, М-Эхо 9 мм.

Ооциты извлекались под ультразвуковым контролем методом стандартной аспирации иглой 18G (Wallace Cooper surgical). Незрелые ОКК идентифицировали визуально в микроскопе (Nikon SMZ18, Nikon SMZ800, Zeiss Stemi 2000-C). ОКК помещали в отдельную чашку со средой для сбора ооцитов Oocyte Washing Medium (Sage) под минеральным маслом (Sage). После все ооциты перемещались в лунку со средой для дозревания ооцитов Oocyte Maturation Medium (Sage) 600 мкл под минеральным маслом Oil for tissue culture (Sage). Через 24 ч после получения ОКК выполнялась денудация раствором гиалуронидазы (Sage IVF Inc.). Оценка зрелости проводилась через 24, 36 и 48 ч. Через 48 ч дозревания получили ооциты на стадии MII. Часть яйцеклеток была активирована электропоратором NEPA GENE. Оплодотворение проводилось методом интрацитоплазматической инъекции сперматозоидов (ИКСИ) с использованием криоконсервированной спермы (сперма супруга была криоконсервирована в связи с вахтовым методом работы). Показатели спермы: концентрация сперматозоидов 11,8 млн/мл, объем эякулята 1,4 мл, 3% морфологически нормальных форм, 19% прогрессивно подвижных. Олигоастенотератозооспермия.

Культивирование эмбрионов проводилось в среде Embryo Maintenance Medium в инкубаторе Planer BT37 CO_2 6% при 37°C. На 5-й день после ИКСИ были получены эмбрионы (1B, M4, M4, 3AB, 3AB). Из них два эмбриона (3AB и M4), полученные из активированных ооцитов, перенесены в среде Blastocyst Medium (Sage) в матку (7-й день от пункции фолликулов). Три эмбриона криоконсервированы.

Назначена поддержка лютеиновой фазы с помощью 600 мг/день прогестерона со дня проведения ИКСИ и наружного непрерывного нанесения эстрадиола по 2 г/день. Через 10 дней после переноса эмбрионов сывороточный β-хорионический гонадотропин (β-ХГЧ) был положительным и составил 252 Ед/л. На 21-е сутки после переноса при УЗИ определяется плодное яйцо в полости матки, эмбрион 1,5 мм, сердцебиение четкое, ритмичное. Лютеиновая поддержка продолжалась до 12 недель беременности. Пренатальный скрининг I триместра выполнен в сроке 12 недель и 3

дня: копчико-теменной размер – 63,4 мм, уровень свободного β-ХГЧ – 0,89 МоМ, уровень PAPP-A белка – 0,87 МоМ, носовые кости определяются, толщина воротникового пространства – 0,92 МоМ (1,47 мм). Расчетный риск анеуплоидий составил менее 1:12000.

Беременность протекала физиологически. 8 апреля 2022 г. произошли роды путем экстренного кесарева сечения, произведенного в связи со слабой родовой деятельностью, на сроке 41 неделя здоровым плодом женского пола, масса тела 3180 г, длина 50 см, оценка по шкале Апгар 8–9 баллов. В настоящее время девочке 7 месяцев, развивается соответственно возрасту. Осмотр пациентки после родов проведен спустя 7 месяцев. Менструальный цикл не восстановился, последние менструации 04.07.2021. Лактационная аменорея исключена. При УЗИ – мультифолликулярное строение яичников, гиперплазия эндометрия.

Заключение

Таким образом, наш опыт рождения здорового ребенка показывает возможность эффективной синхронизации проведения ЭКО с IVM с собственными ооцитами и переноса эмбриона в одном цикле у пациенток с СРЯ без сегментации цикла, что позволяет минимизировать расходы и время на программу.

Литература/References

1. *Mu Z., Shen S., Lei L.* Resistant ovary syndrome: sathogenesis and management strategies. Front. Med. 2022; 9:1030004. https://dx.doi.org/10.3389/fmed.2022.1030004.
2. *Flageole C., Toufaily C., Bernard D.J., Ates S., Blais V., Chénier S.* et al. Successful in vitro maturation of oocytes in a woman with gonadotropin-resistant ovary syndrome associated with a novel combination of FSH receptor gene variants: a case report. J. Assist. Reprod. Genet. 2019; 36(3): 425-32. https://dx.doi.org/10.1007/s10815-018-1394-z.
3. *Яковлев П.П., Корнилов Р.Н., Павлова М.Н., Корнилов Н.В.* Синдром резистентных яичников и дозревание ооцитов в пробирке. Акушерство и гинекология. 2020; 11: 226-31. [Yakovlev P.P., Kornilov R.N., Pavlova M.N., Kornilov N.V. Resistant ovary syndrome and oocyte maturation in a test tube. Obstetrics and Gynecology. 2020; (11): 226-31. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.11.226-231.
4. *Huang Q.Y., Chen S.R., Chen J.M., Shi Q.Y., Lin S.* Therapeutic options for premature ovarian insufficiency: an updated review. Reprod. Biol. Endocrinol. 2022; 20(1): 28. https://dx.doi.org/10.1186/s12958-022-00892-8.
5. *фон Вольфф М., Штуте П.* Гинекологическая эндокринология и репродуктивная медицина. Пер. с нем. Андреева Е.Н., ред. М.: МЕДпресс-информ; 2017. 512с.
6. *Gong X., Li H., Zhao Y.* The improvement and clinical application of human oocyte in vitro maturation (IVM). Reprod. Sci. 2022; 29(8): 2127-35. https://dx.doi.org/10.1007/s43032-021-00613-3.

Поступила 09.02.2023
Принята в печать 08.06.2023
Received 09.02.2023
Accepted 08.06.2023

Сведения об авторах:
Каримова Алия Ураловна, врач акушер-гинеколог, репродуктолог, онколог, Медицинский центр «Семья», 450054, Россия, Уфа, ул. Проспект Октября, д. 73, корп. 1, https://orcid.org/0000-0001-5755-5881
Исхаков Ильдар Ринатович, к.м.н., эмбриолог, врач уролог (андролог), Медицинский центра «Семья», 450054, Россия, Уфа, ул. Проспект Октября, д. 73, корп. 1, https://orcid.org/0000-0002-4694-3464
Громенко Юлия Юрьевна, к.м.н., главный врач, Медицинский центр «Семья», врач акушер-гинеколог, репродуктолог, врач высшей категории, заслуженный врач Республики Башкортостан, 450054, Россия, Уфа, ул. Проспект Октября, д. 73, корп. 1, https://orcid.org/0000-0002-3373-0873
Янбарисова Алия Ринатовна, студентка 6 курса, Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России, 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3, https://orcid.org/0000-0003-3799-4080
Багданова Гузаль Минегалиевна, заведующая отделением эмбриологии, Медицинский центр «Семья», 450054, Россия, Уфа, ул. Проспект Октября, д. 73, корп. 1, https://orcid.org/0000-0001-7748-5091
Кириллова Анастасия Олеговна, к.б.н., главный эмбриолог сети КДФ, заведующая лабораторией ЭКО КДФ-запад, с.н.с. Центра наук о жизни, Сколковский институт науки и технологий, 121205, Россия, Москва, Большой бульвар, д. 30, стр.1, https://orcid.org/0000-0003-4014-4618
Автор, ответственный за переписку: Алия Ринатовна Янбарисова, yanbarisova1999@mail.ru

Authors' information:
Aliya U. Karimova, obstetrician-gynecologist, reproductologist, oncologist, Medical Center "Semya", 450054, Russia, Ufa, Prospekt Oktyabrya str., 73, build. 1, https://orcid.org/0000-0001-5755-5881
Ildar R. Iskhakov, PhD, embryologist, urologist (andrologist), Medical Center "Semya", 450054, Russia, Ufa, Prospekt Oktyabrya str., 73, build. 1, https://orcid.org/0000-0002-4694-3464
Yulia Yu. Gromenko, PhD, Chief physician, Medical Center "Semya", obstetrician -gynecologist, reproductologist, doctor of the highest category, Honored Doctor of the Republic of Bashkortostan, 450054, Russia, Ufa, Prospekt Oktyabrya str., 73, build. 1, https://orcid.org/0000-0002-3373-0873
Aliya R. Yanbarisova, 6th year student, Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia, 450008, Russia, Ufa, Lenin str., 3, https://orcid.org/0000-0003-3799-4080
Guzal M. Bagdanova, Head of the Department of Embryology, Medical Center "Semya", 450054, Russia, Ufa, Prospekt Oktyabrya str., 73, build. 1, https://orcid.org/0000-0001-7748-5091
Anastasia O. Kirillova, PhD (Bio), Chief Embryologist of the KDF network, Head of the IVF laboratory KDF-West, Senior Researcher at the Center for Life Sciences, Skolkovo Institute of Science and Technology, 121205, Russia, Moscow, Bolshoy Boulevard, 30, build. 1, https://orcid.org/0000-0003-4014-4618
Corresponding author: Aliya R. Yanbarisova, yanbarisova1999@mail.ru

©Коллектив авторов, 2023

Л.В. ХАЧАТРЯН[2], В.Ю. СМОЛЬНИКОВА[1], Н.П. МАКАРОВА[1]

ЖИВОРОЖДЕНИЕ ПОСЛЕ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДОВ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ У ПАЦИЕНТКИ ПОЗДНЕГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С СОБСТВЕННЫМИ ООЦИТАМИ БЕЗ ПРЕИМПЛАНТАЦИОННОГО ГЕНЕТИЧЕСКОГО ТЕСТИРОВАНИЯ НА АНЕУПЛОИДИИ

[1]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия
[2]ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Актуальность: *Современные социальные условия задают новые тренды по изменению возрастной модели рождаемости с реализацией репродуктивной функции в более позднем возрасте, что создает ряд медицинских и социальных проблем. Женщины позднего репродуктивного возраста наиболее часто сталкиваются с неудачами при лечении бесплодия методами вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Кроме того, у женщин данной возрастной когорты наблюдается высокая частота осложнений беременности и перинатальный заболеваемости.*
Описание: *Представлено клиническое наблюдение благоприятного исхода лечения бесплодия методами ВРТ с применением стандартного короткого протокола с антагонистами гонадотропин-рилизинг-гормона у супружеской пары позднего репродуктивного возраста (супруга 44 лет, супруг 58 лет).*
Заключение: *Данный случай показывает возможность достижения клинической беременности с рождением здорового ребенка даже у пациенток позднего репродуктивного возраста, что подчеркивает необходимость оптимизации протоколов стимуляции овуляции и выбора наиболее подходящего метода лечения бесплодия для каждой супружеской пары в индивидуальном порядке. В то же время необходимо предоставлять таким супружеским парам информацию о крайне низких шансах наступления клинической беременности и живорождения при лечении бесплодия методами ВРТ с собственными ооцитами, а также о возможностях сохранения фертильности, в том числе с применением программ отложенного материнства в более раннем репродуктивном возрасте.*

Ключевые слова: *вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ), оптимизация программ ВРТ, экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО), поздний репродуктивный возраст, клинический случай.*

Вклад авторов: Хачатрян Л.В., Смольникова В.Ю., Макарова Н.П. – разработка концепции исследования, поиск, обзор и анализ публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста статьи.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.
Финансирование: Исследование проведено без финансовой поддержки.
Согласие пациентов на публикацию: Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Для цитирования: Хачатрян Л.В., Смольникова В.Ю., Макарова Н.П. Живорождение после применения методов вспомогательных репродуктивных технологий у пациентки позднего репродуктивного возраста с собственными ооцитами без преимплантационного генетического тестирования на анеуплоидии. Акушерство и гинекология. 2023; 7: 175-179
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.60

©A group of authors, 2023

L.V. KHACHATRYAN[2], V.YU. SMOLNIKOVA[1], N.P. MAKAROVA[1]

LIVE BIRTH AFTER USING ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES IN A LATE REPRODUCTIVE-AGED FEMALE PATIENT WITH HER OWN OOCYTES WITHOUT PREIMPLANTATION GENETIC TESTING FOR ANEUPLOIDIES

[1]V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
[2]I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Background: *The present-day social conditions set new trends in changing the age model of birth rates with the implementation of reproductive function at a later stage, which creates a number of medical and social problems. проблем. Late reproductive aged women the most frequently face failures in the treatment of infertility by assisted reproductive technologies (ART). In addition, the women of this age cohort have high rates of pregnancy complications and perinatal morbidity.*

Case report: *The paper describes a clinical case of a favorable outcome of infertility treatment by ART methods using the standard short protocol with gonadotropin-releasing antagonists in a married couple of late reproductive age (the wife is 44 years; the husband is 58 years).*

Conclusion: *This case shows the possibility of achieving clinical pregnancy with the birth of a healthy baby in even female patients of late reproductive age, which emphasizes the need to optimize ovulation stimulation protocols and to choose the most appropriate method of infertility treatment for each married couple individually. At the same time, it is necessary to provide these married couples with information about the extremely low chances of clinical pregnancy and live birth in the treatment of infertility with ART methods and their own oocytes, as well as about the fertility preservation opportunities, including those using deferred motherhood at an earlier reproductive age.*

Keywords: *assisted reproductive technologies (ART), optimization of ART programs, in vitro fertilization (IVF), late reproductive age, clinical case.*

Authors' contributions: Khachatryan L.V., Smolnikova V. Yu., Makarova N.P. – development of the concept of the investigation, search, review, and analysis of publications on the topic of the article, writing the text of the article.
Conflicts of interest: The authors declare that there are no conflicts of interests.
Funding: The investigation has not been sponsored.
Patient Consent for Publication: The patients have signed an informed consent form to the publication of their data.

For citation: Khachatryan L.V., Smolnikova V.Yu., Makarova N.P. Live birth after using assisted reproductive technologies in a late reproductive-aged female patient with her own oocytes without preimplantation genetic testing for aneuploidies. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (7): 175-179 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.60

Современные социальные условия задают новые тренды на изменение возрастной модели рождаемости. В развитых и развивающихся странах растет число женщин, которые откладывают реализацию репродуктивной функции на более поздний возраст, что создает ряд медицинских и социальных проблем. Поздний репродуктивный возраст является одним из главных неблагоприятных факторов успешного зачатия как естественным путем, так и при применении вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [1]. Кроме того, беременность у женщин позднего репродуктивного возраста сопряжена с высокими рисками перинатальных осложнений [2]. По данным систематического обзора и метаанализа Saccone G. et al. (2022) было показано, что у женщин старше 40 лет значительно выше риск мертворождения, перинатальной и неонатальной смертности, задержки роста плода, пребывания в отделении интенсивной терапии, преэклампсии, преждевременных родов, кесарева сечения и материнской смертности [3]. Данная возрастная когорта женщин наиболее часто сталкивается с неудачами при применении различных методов лечения бесплодия, что связано с особенностями функционирования репродуктивной системы и наличием сопутствующих соматических и гинекологических заболеваний [4]. Несмотря на то что старение репродуктивной системы у женщин напрямую связано с изменением количества и качества ооцитов, механизмы его реализации сложны и тесно связаны с системой многочисленных вне- и внутриклеточных процессов [5]. К физиологическому старению яичников относится возрастное угасание овариальной функции, а снижение овариального резерва, преждевременная недостаточность яичников и бедный ответ на стимуляцию овуляции в программах ВРТ являются патологическими процессами [6].

В патогенез старения яичников вовлечены многочисленные механизмы. Большинство из них являются генетически детерминированными процессами, которые регулируются каскадом сигнальных путей, контролирующих функционирование различных типов клеток яичника [7, 8]. Помимо генетических факторов, большое значение имеет окислительный стресс, который является важным участником мультифункциональных внутриклеточных сигнальных путей, через которые реализуются механизмы снижения активности яичников, количества и качества ооцитов [9–11]. Поскольку основными источниками активных форм кислорода являются митохондрии, их дисфункция напрямую связана с нарушениями процессов фолликулогенеза и созревания ооцитов [12, 13]. Число копий митохондриальной ДНК и митохондриальная функция последовательно снижаются с увеличением хронологического возраста [14]. Несмотря на то что роль митохондрий в овариальном старении остается не до конца изученной, их значение в процессах апоптоза и дисбалансе циркулирующих гормонов и пептидов хорошо известно [14, 15]. Помимо вышеописанных механизмов, у женщин позднего репродуктивного возраста чаще наблюдается отягощенный гинекологический анамнез, который служит фактором риска бесплодия, в том числе ятрогенной природы [16].

Одним из ведущих факторов неблагоприятных исходов программ ВРТ является увеличение частоты хромосомных аномалий эмбриона, что представляет сложную клиническую задачу для врачей акушеров-гинекологов и эмбриологов [17]. Так, у женщин старше 42 лет для получения одного эуплоидного эмбриона требуется забор как минимум 20 ооцитов [18]. Несмотря на эти данные, в клинической практике врачи сталкиваются со случаями, при которых данные паттерны не реализуются. Ниже представлено клиническое наблюдение успешного лечения бесплодия с применением ЭКО по короткому протоколу с антагонистами гонадотропин-рилизинг-гормона (антГнРГ) с собственными ооцитами у пациентки 44 лет.

Клиническое наблюдение

Пациентка А., 44 лет, обратилась в отделение вспомогательных технологий в лечении бесплодия им. профессора Б.В. Леонова ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» с целью достижения беременности. На первичном приеме супружеская пара предъявляла жалобы на отсутствие наступления беременности на протяжении 4 лет регулярной половой жизни без методов контрацепции. Было проведено обследование согласно принятым регламентирующим документам и установлен диагноз «Вторичное бесплодие. Трубно-перитонеальный фактор. Поздний репродуктивный возраст». С целью лечения бесплодия паре была рекомендована программа ЭКО.

Соматический анамнез отягощен первичным гипотиреозом, медикаментозно компенсированным приемом препарата левотироксина в дозе 50 мкг в сутки. Пациентка была консультирована врачом-эндокринологом, противопоказаний для проведения ЭКО и вынашивания беременности нет.

Пациентка отрицала наличие вредных привычек. Наследственность не отягощена.

Гинекологический анамнез. Менструальная функция: менархе с 13 лет, цикл установился сразу, регулярный, со средней продолжительностью 28 дней, период менструальных выделений 3–4 дня. Нарушений менструальной функции не отмечено. Гинекологические заболевания, в том числе инфекции, передающиеся половым путем, в анамнезе отсутствуют. У пациентки в анамнезе 3 беременности, которые закончились по желанию медицинскими абортами с выскабливанием полости матки в 1995, 1999, 2000 гг., без осложнений. Вторичное бесплодие в течение 4 лет, в анамнезе попыток ВРТ не было.

Согласно проведенному клинико-лабораторному обследованию по данным гистеросальпингографии обе маточные трубы непроходимы. Уровень антимюллерова гормона на момент обращения – 1,92 нг/мл, фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) – 6,27 мМе/мл, лютеинизирующего гормона (ЛГ) – 5,51 мМЕ/мл.

Возраст супруга 58 лет. Соматический анамнез не отягощен. По данным спермограммы – нормозоспермия.

По данным общего осмотра отмечена избыточная масса тела (индекс массы тела 29,14 кг/м^2).

Медикаментозная терапия. Пациентке А. с 3-го дня менструального цикла была начата овариальная стимуляция по короткому протоколу с антГнРГ препаратом менопаузального человеческого гонадотропина (ФСГ:ЛГ=1:1). Начальная доза составила 225+225 МЕ ежедневно с 1-го по 2-й дни стимуляции, затем была уменьшена до 150+150 МЕ ежедневно с 3-го по 9-й дни стимуляции. Продолжительность стимуляции составила 9 дней, а общая доза ФСГ/ЛГ составила 1500+1500 МЕ. С 6-го дня стимуляции по фиксированному протоколу вводился антГнРГ цетрореликс в дозе 0,25 мг/сут с целью предотвращения преждевременного пика ЛГ. При достижении диаметра фолликулов 18–19 мм был введен триггер овуляции гонадотропин хорионический 7500 ЕД внутримышечно. Через 36 ч после введения триггера овуляции была произведена трансвагинальная пункция яичников, в результате которой было получено 4 ооцита М2. В связи с отсутствием у супруга спермы в день пункции (сбор биологического материала не был осуществлен ввиду психологических особенностей) было принято решение о криоконсервации 4 ооцитов. На следующий день после пункции в лабораторию была доставлена сперма супруга (биологический материал был собран в домашних условиях). Произведены разморозка 4 криоконсервированных ооцитов и их оплодотворение спермой супруга методом интрацитоплазматической инъекции сперматозоида (ИКСИ). На 4-е сутки развития в полость матки был произведен перенос одного эмбриона с применением вспомогательного хетчинга. Остальные эмбрионы утилизированы в связи с качеством, не соответствующим условиям криоконсервации. В результате проведения программы ЭКО наступила клиническая беременность. Беременность у пациентки протекала без особенностей, завершилась своевременными самопроизвольными родами, родился здоровый мальчик массой 3100 г, ростом 51 см, с оценкой по шкале Апгар 8/9 баллов. Послеродовой период протекал без осложнений.

Обсуждение

Несмотря на совершенствование технологий ВРТ, низкая результативность лечения бесплодия у пациенток позднего репродуктивного возраста является серьезной проблемой для специалистов. Выбор оптимальных протоколов с учетом овариального резерва, возраста и особенностей соматического анамнеза может стать важной составляющей для достижения беременности у пациенток позднего репродуктивного возраста. Основным фактором успешного исхода цикла ЭКО является выделение достаточного количества ооцитов во время овариальной стимуляции. При этом для получения одного эмбриона, пригодного для переноса, у женщин старше 42 лет необходимо выделение как минимум 20 ооцитов, что диктует необходимость индивидуального подхода к использованию протоколов для разных возрастных групп [18]. Еще в 2016 г. международной исследовательской группой POSEIDON (Patient-Oriented Strategy Encompassing IndividualizeD Oocyte Number) была предложена стратификация пациентов на основании возраста, маркеров овариального резерва и характеристики овариального ответа, которая позволяет применять различные тактики овариальной стимуляции для получения большего количества ооцитов в каждой из групп [19]. В рассмотренном клиническом случае оценка овариального резерва была проведена согласно регламентирующим документам. Учитывая исходные показатели ультразвукового исследования органов малого таза с подсчетом числа антральных фолликулов и гормонального профиля, согласно классификации POSEIDON данная пациентка отнесена к группе 2в – группе с ожидаемым бедным или субоптимальным ответом на овариальную стимуляцию, что предполагает

применение индивидуального протокола с целью получения лучших результатов [19]. Помимо этого, в настоящее время продолжаются активная разработка и оптимизация протоколов ВРТ у пациенток с «бедным» ответом яичников, в том числе с применением адъювантной терапии [20, 21]. В данном клиническом случае было выбрано лечение бесплодия по стандартному фиксированному протоколу с антГнРГ, в результате чего получено 4 ооцита. С учетом количества выделенных ооцитов и позднего репродуктивного возраста на этапе оплодотворения была применена методика ИКСИ, которая повышает результативность программ ВРТ не только при мужском бесплодии, но и в случае «бедного» ответа яичников, позднего репродуктивного возраста, бесплодия неясного генеза [22, 23]. На эмбриологическом этапе у данной супружеской пары был проведен вспомогательный хетчинг, который получил широкое клиническое применение как метод, улучшающий показатели наступления клинической беременности и живорождения [24, 25].

Следует учитывать высокий риск хромосомных и генетических аномалий, который коррелирует с возрастом женщины [18, 26]. Так, одной из главных причин неудач в программах ВРТ у пациентов позднего репродуктивного возраста является высокая частота хромосомных анеуплоидий у эмбрионов. С целью улучшения исходов лечения бесплодия у данной возрастной группы может быть рекомендовано преимплантационное генетическое тестирование на анеуплоидии (ПГТ-А) – единственный способ определения эуплоидных эмбрионов, пригодных для переноса [27–29]. Учитывая поздний репродуктивный возраст, супругам было рекомендовано проведение ПГТ-А, от которого они отказались.

Описанный клинический случай демонстрирует наступление беременности и рождение здорового ребенка с нормальным кариотипом после ЭКО с проведением ИКСИ и вспомогательного хетчинга без ПГТ-А у пациентки 44 лет. Поскольку пациентки позднего репродуктивного возраста требуют индивидуального подхода на всех этапах лечения бесплодия, данное клиническое наблюдение может быть рассмотрено в качества обмена опытом. В настоящее время отсутствие эффективных методов лечения бесплодия у пациентов поздней возрастной группы является основой для продолжения изучения молекулярных механизмов овариального старения, которые могут помочь в разработке новых терапевтических стратегий и привести к улучшению исходов ВРТ.

Заключение

Представлено клиническое наблюдение благоприятного исхода лечения бесплодия методами ВРТ с применением стандартного короткого протокола с антГнРг у пациентки 44 лет. Данный случай демонстрирует, что даже у пациенток позднего репродуктивного возраста – когорты с наиболее неблагоприятными репродуктивными исходами – возможно достижение клинической беременности при применении стандартных протоколов. Проведение полного клинико-лабораторного обследования, клиническая оценка возможных исходов позволяют оптимизировать протокол стимуляции овуляции и выбрать наиболее щадящий, но в то же время эффективный метод лечения для каждой супружеской пары. В то же время недостаточная осведомленность о влиянии возраста на фертильность распространена даже среди высокообразованных групп населения, поэтому при консультировании важно информировать пациенток репродуктивного возраста о возможностях сохранения фертильности, в том числе применения программ отложенного материнства. При лечении бесплодия у пациенток позднего репродуктивного возраста специалистам необходимо предоставлять информацию о крайне низких шансах наступления клинической беременности и живорождения при лечении бесплодия методами ВРТ с собственными ооцитами, а также о высоком риске материнских и перинатальных осложнений.

Литература/References

1. *Delbaere I., Verbiest S., Tydén T.* Knowledge about the impact of age on fertility: a brief review. Ups. J. Med. Sci. 2020; 125(2): 167-74. https://dx.doi.org/10.1080/03009734.2019.1707913.
2. *Lancaster E.E., Lapato D.M., Jackson-Cook C., Strauss J.F. 3rd, Roberson-Nay R., York T.P.* Maternal biological age assessed in early pregnancy is associated with gestational age at birth. Sci. Rep. 2021; 11(1): 15440. https://dx.doi.org/10.1038/s41598-021-94281-7.
3. *Saccone G., Gragnano E., Ilardi B., Marrone V., Strina I., Venturella R., Berghella V., Zullo F.* Maternal and perinatal complications according to maternal age: A systematic review and meta-analysis. Int. J. Gynaecol. Obstet. 2022; 159(1): 43-55. https://dx.doi.org/10.1002/ijgo.14100.
4. *Lebovitz O., Haas J., Mor N., Zilberberg E., Aizer A., Kirshenbaum M.* et al. Predicting IVF outcome in poor ovarian responders. BMC Womens Health. 2022; 22(1): 395. https://dx.doi.org/10.1186/s12905-022-01964-y.
5. *Camaioni A., Ucci M.A., Campagnolo L., De Felici M., Klinger F.G.*; Italian Society of Embryology, Reproduction and Research (SIERR). The process of ovarian aging: it is not just about oocytes and granulosa cells. J. Assist. Reprod. Genet. 2022; 39(4): 783-92. https://dx.doi.org/10.1007/s10815-022-02478-0.
6. *Yan F., Zhao Q., Li Y., Zheng Z., Kong X., Shu C.* et al. The role of oxidative stress in ovarian aging: a review. J. Ovarian Res. 2022; 15(1): 100. https://dx.doi.org/https://dx.doi.org/10.1186/s13048-022-01032-x.
7. *Ma L., Lu H., Chen R., Wu M., Jin Y., Zhang J., Wang S.* Identification of key genes and potential new biomarkers for ovarian aging: A Study Based on RNA-Sequencing Data. Front. Genet. 2020; 11: 590660. https://dx.doi.org/10.3389/fgene.2020.590660.
8. *Tesarik J., Galán-Lázaro M., Mendoza-Tesarik R.* Ovarian aging: molecular mechanisms and medical management. Int. J. Mol. Sci. 2021; 22(3): 1371. https://dx.doi.org/10.3390/ijms22031371.
9. *Yang L., Chen Y., Liu Y., Xing Y., Miao C., Zhao Y.* et al. The role of oxidative stress and natural antioxidants in ovarian aging. Front. Pharmacol. 2021;11:617843. https://dx.doi.org/110.3389/fphar.2020.617843.
10. *Агаджанян Д.С., Смольникова В.Ю., Красный А.М., Лобанова Н.Н., Щипицына В.С., Садекова А.А., Макарова Н.П., Калинина Е.А.* Оценка маркеров окислительного стресса у женщин с бесплодием в программах вспомогательных репродуктивных технологий. Акушерство и гинекология. 2022; 9: 64-70. [Agadzhanyan D.S., Smolnikova V.Yu., Krasnyi A.M., Lobanova N.N., Shchipitsyna V.S., Sadekova A.A., Makarova N.P., Kalinina E.A. Informative value of oxidative stress markers in predicting outcomes of infertility treatment using ART methods. Obstetrics and

Gynecology. 2022; (9): 64-70. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.9.64-70.

11. *Moghadam A.R.E., Moghadam M.T., Hemadi M., Saki G.* Oocyte quality and aging. JBRA Assist. Reprod. 2022;26(1):105-22. https://dx.doi.org/10.5935/1518-0557.20210026.
12. *Hoque S.A.M., Kawai T., Zhu Z., Shimada M.* Mitochondrial protein turnover is critical for granulosa cell proliferation and differentiation in antral follicles. J. Endocr. Soc. 2018; 3(2): 324-39. https://dx.doi.org/10.1210/js.2018-00329.
13. *Wang L., Tang J., Wang L., Tan F., Song H., Zhou J., Li F.* Oxidative stress in oocyte aging and female reproduction. J. Cell. Physiol. 2021; 236(12): 7966-83. https://dx.doi.org/10.1002/jcp.30468.
14. *Colella M., Cuomo D., Peluso T., Falanga I., Mallardo M., De Felice M., Ambrosino C.* Ovarian aging: role of pituitary-ovarian axis hormones and ncRNAs in regulating ovarian mitochondrial activity. Front. Endocrinol. (Lausanne). 2021; 12: 791071. https://dx.doi.org/10.3389/fendo.2021.791071.
15. *Chiang J.L., Shukla P., Pagidas K., Ahmed N.S., Karri S., Gunn D.D.* et al. Mitochondria in ovarian aging and reproductive longevity. Ageing Res. Rev. 2020; 63: 101168. https://dx.doi.org/10.1016/j.arr.2020.101168.
16. *Spath M.A., Braat D.D.M.* Iatrogenic and non-iatrogenic causes of female fertility loss that may indicate fertility preservation. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2019; 98(5): 559-62. https://dx.doi.org/10.1111/aogs.13594.
17. *Viotti M.* Preimplantation genetic testing for chromosomal abnormalities: aneuploidy, mosaicism, and structural rearrangements. Genes (Basel). 2020; 11(6): 602. https://dx.doi.org/10.3390/genes11060602.
18. *Vaiarelli A., Cimadomo D., Ubaldi N., Rienzi L., Ubaldi F.M.* What is new in the management of poor ovarian response in IVF? Curr. Opin. Obstet. Gynecol. 2018; 30(3):155-62. https://dx.doi.org/10.1097/GCO.0000000000000452.
19. *Alviggi C., Andersen C.Y., Buehler K., Conforti A., De Placido G., Esteves S.C.* et al.; Poseidon Group (Patient-Oriented Strategies Encompassing Individualized Oocyte Number). A new more detailed stratification of low responders to ovarian stimulation: from a poor ovarian response to a low prognosis concept. Fertil. Steril. 2016; 105(6): 1452-3. https://dx.doi.org/ 10.1016/j.fertnstert.2016.02.005.
20. *Cedars M.I.* Managing poor ovarian response in the patient with diminished ovarian reserve. Fertil. Steril. 2022; 117(4): 655-6. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2022.02.026.
21. *Zhang Y., Zhang C., Shu J., Guo J., Chang H.M., Leung P.C.K.* et al. Adjuvant treatment strategies in ovarian stimulation for poor responders undergoing IVF: a systematic review and network meta-analysis. Hum. Reprod. Update. 2020; 26(2): 247-63.
22. *Aggarwal B., Evans A.L., Ryan H., Martins da Silva S.J.* IVF or ICSI for fertility preservation? Reprod. Fertil. 2021; 2(1): L1-L3. https://dx.doi.org/10.1530/RAF-20-0059.
23. *Cai H., Ren W., Wang H., Shi J.* Sex ratio imbalance following blastocyst transfer is associated with ICSI but not with IVF: an analysis of 14,892 single embryo transfer cycles. J. Assist. Reprod. Genet. 2022; 39(1): 211-8. https://dx.doi.org/10.1007/s10815-021-02387-8.
24. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. The role of assisted hatching in in vitro fertilization: a guideline. Fertil. Steril. 2022; 117(6): 1177-82. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2022.02.020.
25. *Endo Y., Mitsuhata S., Hayashi M., Fujii Y., Motoyama H.* Laser-assisted hatching on clinical and neonatal outcomes in patients undergoing single vitrified Blastocyst transfer: A propensity score-matched study. Reprod. Med. Biol. 2021; 20(2): 182-9. https://dx.doi.org/10.1002/rmb2.12366.
26. *Mikwar M., MacFarlane A.J., Marchetti F.* Mechanisms of oocyte aneuploidy associated with advanced maternal age. Mutat. Res. Rev. Mutat. Res. 2020; 785: 108320. https://dx.doi.org/10.1016/j.mrrev.2020.108320.
27. *Kimelman D., Pavone M.E.* Non-invasive prenatal testing in the context of IVF and PGT-A. Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2021; 70: 51-62. https://dx.doi.org/ 10.1016/j.bpobgyn.2020.07.004.
28. *Penzias A., Bendikson K., Butts S., Coutifaris C., Falcone T., Fossum G.* et al. The use of preimplantation genetic testing for aneuploidy (PGT-A): a committee opinion. Fertil Steril. 2018; 109(3): 429-36 https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.01.002.
29. *Валиахметова Э.З., Кулакова Е.В., Скибина Ю.С., Грязнов А.Ю., Сысоева А.П., Макарова Н.П., Калинина Е.А.* Неинвазивное тестирование преимплантационных эмбрионов человека in vitro как способ прогнозирования исходов программ экстракорпорального оплодотворения. Акушерство и гинекология. 2021; 5: 5-16. [Valiakhmetova E.Z., Kulakova E.V., Skibina Yu.S., Gryaznov A.Yu., Sysoeva A.P., Makarova N.P., Kalinina E.A. Non-invasive testing of human preimplantation embryos in vitro as a way to predict the outcomes of in vitro fertilization programs. Obstetrics and Gynecology. 2021; (5): 5-16. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.5.5-16.

Поступила 01.03.2023
Принята в печать 28.06.2023
Received 01.03.2023
Accepted 28.06.2023

Сведения об авторах:
Хачатрян Лия Варужановна, аспирантка кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ИПО, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), +7(963)977-88-94, leahkhachatryan@gmail.com, https://orcid.org/0000-0003-4867-500X, 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.
Смольникова Вероника Юрьевна, д.м.н., доцент, в.н.с. отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия им. профессора Б.В. Леонова, НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, v_smolnikova@oparina4.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Макарова Наталья Петровна, д.б.н., в.н.с. отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия им. профессора Б.В. Леонова, НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, np_makarova@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0003-8922-2878, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Authors' information:
Leah V. Khachatryan, postgraduate student of the Department of Obstetrics, Gynecology, Perinatology and Reproductology, Faculty of Postgraduate Professional Training of Physicians, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), +7(963)977-88-94, leahkhachatryan@gmail.com, https://orcid.org/0000-0003-4867-500X, 119991, Russia, Moscow, Trubetskaya str., 8-2.
Veronika Yu. Smolnikova, Dr. Med. Sci., Leading Researcher, Professor B.V. Leonov Department of Assistive Technologies in Infertility Treatment, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, v_smolnikova@oparina4.ru, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str., 4.
Natalya P. Makarova, PhD, Leading Researcher, Professor B.V. Leonov Department of Assistive Technologies in Infertility Treatment, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, np_makarova@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0003-8922-2878, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str., 4.

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ ПРИСТАТЕЙНЫХ СПИСКОВ ЛИТЕРАТУРЫ

Правила оформления пристатейных списков литературы (библиография) для авторов составлены с учетом «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» Международного комитета редакторов медицинских журналов (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals).

Правильное описание используемых источников в списках литературы является залогом того, что цитируемая публикация будет учтена при оценке научной деятельности ее авторов и организаций, где они работают.

В списке литературы все работы перечисляются в порядке цитирования (ссылок на них в тексте, не по алфавиту). **В оригинальных статьях допускается цитировать не более 30 источников, в обзорах литературы — не более 50, в лекциях и других материалах — до 15.** Библиографическое описание отечественных журналов полное, иностранные должны соответствовать стилю PubMed или MEDLINE.

Порядок составления списка: 1) автор(ы) книги или статьи (при авторском коллективе до 6 человек включительно упоминаются все, при больших авторских коллективах — 6 первых авторов «и др.», в иностранных — «et al.»; 2) если в качестве авторов книг выступают редакторы, после фамилии следует ставить «ред.», в иностранных «ed.»; 3) название книги и статьи; 4) выходные данные.

Если цитируемая статья имеет индекс DOI, необходимо указать его в списке литературы.

Примеры оформления ссылок на литературу

Журнальные статьи

Кедрова А.Г., Леваков С.А., Челнокова Н.Н., Кожурина Е.В., Левакова С.Е., Саркисова А.А. Роль профилактических осмотров и первичного приема врача в женской консультации в выявлении субклинических и латентных форм папилломавирусной инфекции шейки матки и их мониторинг. Гинекология. 2011; 14 (1): 56-62.

Пальцев М.А., Франк Г.А., Маньков П.Г. Стандартные технологические процедуры при морфологическом исследовании биопсийного и операционного материала. Архив патологии. 2011; Приложение.

CerqueiraD.M., CamaraG.N., daMCruz.R., SilvaE.O., BridigoMdeM., CarvalhoL.G. et al. Variants of human papillomavirus types 53, 58 and 66 identified in Central Brazil. Virus Genes. 2003; 26(1): 83—7.

Wiley D.J., Douglas J., Beutner K., Cox T., Fife K., Moscicki A.B. et al.External genital warts: diagnosis, treatment, and prevention. Clin. Infect. Dis. 2002; 35(suppl.2): S210—24.

Книги

Кулаков В.И., Селезнева Н.Д., Белоглазова С.Е. Руководство по оперативной гинекологии. М.:МИА; 2006. 640с.

Макацария А.Д., ред. Тромбогеморрагические осложнения в акушерско-гинекологической практике. М.: МИА; 2011. 496с.

Воробьев А.И., ред. Руководство по гематологии. 3-е изд. т. 3. М.: Ньюдиамед; 2005. 416 с.

Радзинский В. Е., ред. Перинеология: Учебное пособие. Радзинский В.Е., Шалаев О.Н., Дурандин Ю.М., Семятов С.М., Токтар Л.Р., Салимова Л.Я.М.: РУДН; 2008. 256с.

Altchek A., Deligdisch L., eds. Pediatric, adolescent and young adult gynecology. New York: Wiley—Blackwell; 2009. 520p.

Keshav S., Culver E. Gastroenterology: Clinical cases uncovered. New York: Wiley—Blackwell; 2011. 192p.

Главы в книге

Киселев В.И., Аполихина И.А., Муйжнек Е.Л., Денисова Е.Д. Патогенетические подходы к лечению ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки. В кн.: Прилепская В.Н., ред. Патология шейки матки и генитальные инфекции. М.: МЕДпресс-информ; 2008: 87—93.

AbuhamadA.Z. Obstetric ultrasound. In: Evans A.T., ed. Manual of obstetrics. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2007: 562—76.

Материалы научных конференций

Итоги эпидемии гриппа AH1/N1: Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Чита, 26—27 октября 2010 г. Чита: ЧГМА; 2010.

Роговская С.И., Прилепская В.Н., Бебнева Т.Н., Межевитинова Е.А., Иванов Р.А., Солодахин А.В. Лечение плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки низкой степени, ассоциированных с вирусом папилломы вируса человека, препаратом «Генферон». В кн.: Сухих Г.Т., Серов В.Н., Аполихина И.А., ред. Материалы IV съезда акушеров—гинекологов России. Москва, 30 сентября—2 октября 2008г. М.; 2008: 463—4.

European meeting on hypertension. Milan, Jine 15—19, 2007. Milan; 2007.

Harnden P., Joffe J.K., Jones W.G., eds. Germ cell tumours V: Proceedings of the 5th Germ cell tumour conference. 2001, sept. 13—15; Leeds; UK. New York: Springer; 2001.

Электронные источники

Всемирная организация здравоохранения. База данных «Здоровье для всех». http://www.euro.who.int/ru/what-we-do/data-and-evidence/databases/european-health-for-all-database-hfa-db2

Образец оформления транслитерации и перевода статьи для русскоязычных ссылок:

Демидов В.Н., Машинец Н.В., Подуровская Ю.Л., Буров А.А. Врожденная диафрагмальная грыжа плода – возможности ультразвуковой диагностики и прогнозирование постнатального исхода. Акушерство и гинекология. 2014; 4: 38-45. [Demidov V.N., Mashinets N.V., Podurovskaya Yu.L., Burov A.A. Fetal congenital diaphragmatic hernia: ultrasound diagnosis possibilities and prediction of postnatal outcome. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2014; 4: 38-45. (in Russian)]

Российское общество акушеров-гинекологов

ФГБУ «НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России

ОБЩЕРОССИЙСКИЙ ПРОЕКТ

«РЕГИОНАЛЬНЫЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЕ ШКОЛЫ РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА АКУШЕРОВ-ГИНЕКОЛОГОВ»

2023

НИЖНИЙ НОВГОРОД
26-27 января

ВОЛГОГРАД, АСТРАХАНЬ
2-3 февраля

ИРКУТСК, КЕМЕРОВО И СФО
9-10 февраля

СТАВРОПОЛЬ
20-21 февраля

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ
2-3 марта

НОВОСИБИРСК, ТОМСК
6-7 апреля

ПЕРМЬ
13-14 апреля

ГРОЗНЫЙ И СКФО
21 апреля

БАРНАУЛ
18-19 мая

ЯРОСЛАВЛЬ
25-26 мая

СУРГУТ И УФО
1-2 июня

САРАТОВ
15-16 июня

ХАБАРОВСК И ДФО
7-8 сентября

СМОЛЕНСК, БРЯНСК
14 сентября

КРАСНОЯРСК
12-13 октября

КАЗАНЬ
19-20 октября

КРАСНОДАР И ЮФО
26-27 октября

ВОРОНЕЖ
2-3 ноября

ОМСК
14-15 ноября

ТЮМЕНЬ
16-17 ноября

МОСКВА
7-8 декабря

Организационные вопросы:
Сергей Хилов

Моб.:+7 (929) 909-01-32
E-mail: school@roag-portal.ru

ЖДЕМ ВАС НА ШКОЛАХ РОАГ!
УЧАСТИЕ БЕСПЛАТНОЕ

WWW.ROAG-PORTAL.RU

Проект «Школы РОАГ» всегда в тренде постдипломного образования, потому что именно мы его задаем

РЕКЛАМА

ТЕРЖИНАН

эмпирическая терапия вагинитов![1]

- **Максимальный спектр действия на основных возбудителей вагинитов[2]**
- **Минимальное количество рецидивов после терапии[3]**
- **Возможно применение во время беременности и в период лактации[2]**
- **Показан для профилактики урогенитальных инфекций перед гинекологическими операциями[2]**

Краткая общая характеристика лекарственного препарата Тержинан

Качественный и количественный состав Действующие вещества: неомицин + нистатин + преднизолон + тернидазол. **Каждая таблетка вагинальная содержит:** 65 000 ЕД неомицина (в виде неомицина сульфата), 100 000 ЕД нистатина, 3,0 мг преднизолона (в виде преднизолона натрия метасульфобензоата), 200 мг тернидазола. **Показания к применению** Лечение вагинитов, вызванных чувствительными к препарату микроорганизмами, в т.ч.: бактериальный вагинит; трихомониаз влагалища; вагинит, вызванный грибами рода *Candida*; смешанный вагинит. Профилактика урогенитальных инфекций/вагинитов, в том числе: перед гинекологическими операциями; перед родами и абортом; до и после установки внутриматочных средств; до и после диатермокоагуляции шейки матки; перед гистерографией. **Противопоказания** Гиперчувствительность к тернидазолу, неомицину, нистатину, преднизолону или к любому из вспомогательных веществ. **Особые указания и меры предосторожности при применении** В случае лечения вагинитов, трихомониаза рекомендуется одновременное лечение половых партнеров. Не следует прекращать лечение во время менструации. **Фертильность, беременность и лактация** **Беременность** Возможно применение препарата с II триместра беременности. Применение препарата в первом триместре беременности возможно только в тех случаях, когда потенциальная польза для матери превышает риск для плода. **Лактация** Применение препарата в период лактации возможно только в тех случаях, когда потенциальная польза для матери превышает риск для младенца. **Нежелательные реакции** **Резюме нежелательных реакций** Чувство жжения, зуд и раздражение во влагалище (особенно в начале лечения). В отдельных случаях возможны аллергические реакции. **Держатель регистрационного удостоверения** Франция, Лаборатории Бушара-Рекордати, 70 авеню до Женераль де Голль, Иммебль «Ле Вильсон», 92800 Пюто. Тел.: 00 33 1 45 19 10 00, факс: 00 33 1 47 31 46 08, e-mail: LBR-PV-Infomed@recordati.com. **Номер регистрационного удостоверения** ЛП-№(001203)-(РГ-RU). **Дата первичной регистрации (подтверждения регистрации, перерегистрации)** Дата первой регистрации: 13.09.2022.

Перед назначением ознакомьтесь с полным текстом общей характеристики лекарственного препарата.
Материал предназначен для специалистов здравоохранения.

1. Радзинский В.Е. и соавт., Эмпирическая терапия вульвовагинитов у женщин в рутинной клинической практике, Акушерство и гинекология, №2, 2022; 2. Общая характеристика лекарственного препарата Тержинан от 13.09.2022, http://eec.eaeunion.org/; 3. Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А. Лечение вульвовагинитов и вагинозов: клинико-лабораторная эффективность. Гинекология. 2013; 4: 4-9

РЕКЛАМА

ЛОМЕКСИН

АНТИМИКОТИК ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ[1]

активный против всех видов кандиды и ассоциированных бактерий[2]

- **Отсутствие резистентности[3,4]**
- **Длительная антирецидивная защита[5]**

Ломексин способен справиться с молочницей*
с помощью 1 вагинальной капсулы[2]

РУ ЛС-002508 от 29.12.2011
(крем для вагинального и наружного применения)
РУ ЛСР-008990/10 от 31.08.2010 (капсулы вагинальные)

www.lomexin.ru

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ломексин

Состав на 1 капсулу: фентиконазола нитрат 600 мг или 1000 мг. **Состав на 100 г крема:** фентиконазола нитрат 2,00 г. **Показания к применению:** Ломексин капсулы: вульвовагинальный кандидоз, вагинальный трихомониаз. Ломексин крем: грибковые заболевания кожи, вызванные дерматофитами (*Trychophyton spp., Microsporum spp., Epidermophyton spp.*), дрожжеподобными грибами (*Candida spp.*), а также *Pityrosporum orbiculare и P. ovale*: дерматофития лица, дерматофития туловища, паховая дерматофития, дерматофития кистей, дерматофития стоп; кандидоз кожи (интертригинозный кандидоз: кандидоз кожных складок, межпальцевый кандидоз стоп и кистей), кандидоз кожи половых органов (баланит, вульвит); отрубевидный лишай (вызванный *Pityrosporum orbiculare и P. ovale*); вульвовагинальный кандидоз, вагинальный трихомониаз. **Противопоказания:** Ломексин капсулы и крем: повышенная чувствительность к фентиконазолу и другим компонентам препарата, беременность, период грудного вскармливания, детский возраст до 18 лет. Препарат нельзя применять во время менструации (при интравагинальном применении). Ломексин капсулы: аллергические реакции на арахис, сою. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания:** противопоказано. **Условия отпуска:** Ломексин капсулы: капсулы вагинальные 600 мг – отпускают без рецепта. Капсулы вагинальные 1000 мг – отпускают по рецепту. Ломексин крем: отпускают без рецепта. **Производитель:** Ломексин капсулы: Каталент Итали С.П.А., Виа Неттуненсе км 20 100, 04011 Априлия (Латина), Италия. Ломексин крем: Рекордати химическая и фармацевтическая индустрия С.п.А., Виа Маттео Чиваттали 1, 20148 Милан, Италия. **Зарегистрировано:** МЗ РФ, РУ ЛСР-008990/10 от 31.08.2010 (капсулы); РУ ЛС-002508 от 29.12.2011 (крем).

Более подробные сведения о препарате, показаниях, противопоказаниях, побочных действиях и др. содержатся в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Ломексин РУ ЛСР-008990/10 от 31.08.2010 (капсулы вагинальные); РУ ЛС-002508 от 29.12.2011 (крем для вагинального и наружного применения).

Перед назначением ознакомьтесь с полным текстом инструкции по медицинскому применению.
Материал предназначен для специалистов здравоохранения.

Список литературы:
*1. Periti P. et al.Journal of Chemotherapy 1999; 11(3):3-42; 2. Инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Ломексин РУ ЛСР-008990/10 от 31.08.2010 (капсулы вагинальные); РУ ЛС-002508 от 29.12.2011 (крем для вагинального и наружного применения); 3. Малова И. О., Кузнецова Ю. А. Вестник дерматологии и венерологии. 2015; 2:68-75;4. Воронова О. А.и соавт. Успехи современного естествознания.- 2015. - №2 - с. 21-5; 5. Antonopoulou S.et al. Antimicrob Agents Chemother 2009 May;53(5):2181-4.; * Молочница – вульвовагинальный кандидоз*

Организация, принимающая претензии «ООО Русфик»:
123610, Россия, г. Москва, Краснопресненская наб., д. 12, под. 7, эт. 6, пом. IАЖ
Телефон: +7 (495) 225-80-01; факс: +7 (495) 258-20-07, e-mail: info@rusfic.com, www.rusfic.ru

RECORDATI