

# ПРОБЛЕМЫ РЕПРОДУКЦИИ

ISSN 1025-7217

Российская Ассоциация Репродукции Человека Russian Association of Human Reproduction  
Ассоциация гинекологов-эндокринологов России Russian Association of Gynecologists-Endocrinologists  
Российское общество по контрацепции Russian Society of Contraception  
Ассоциация по менопаузе Association of Menopause  
Российская ассоциация эндометриоза Russian Association of Endometriosis

Главный редактор	<b>М.Б.Аншина</b> , Москва, Россия	Editor-in-Chief	<b>M.Anshina</b> , M.D., Ph.D., Moscow, Russia
Зам. главного редактора	<b>Л.Г.Тумилович</b> , Москва, Россия	Associate Editors	<b>L.Tumilovich</b> , M.D., Ph.D., Moscow, Russia
Ассистенты редактора	<b>П.Н.Иванушко</b> , Москва, Россия <b>А.А.Смирнова</b> , Москва, Россия	Senior assistants editor	<b>P.Ivanushko</b> , M.D., Ph.D., Moscow, Russia <b>A.Smirnova</b> , M.D., Ph.D. Moscow, Russia
Редакционная коллегия	<b>Л.В.Адамян</b> , Москва, Россия <b>Э.К.Айламазян</b> , Ст-Петербург, Россия <b>Ю.Верлинский</b> , Чикаго, США <b>Д.Голдстейн</b> , Нью-Йорк, США <b>Ф.В.Дахно</b> , Киев, Украина <b>В.М.Здановский</b> , Москва, Россия <b>Е.А.Калинина</b> , Москва, Россия <b>В.И.Карнаух</b> , Самара, Россия <b>А.С.Кауфман</b> , Москва, Россия <b>Л.П.Коврижина</b> , Москва, Россия <b>В.С.Корсак</b> , Ст-Петербург, Россия <b>В.И.Кулаков</b> , Москва, Россия <b>Л.Ф.Курило</b> , Москва, Россия <b>В.А.Лукин</b> , Москва, Россия <b>И.Б.Мгалоблишвили</b> , Тбилиси, Грузия <b>А.И.Никитин</b> , Ст-Петербург, Россия <b>Т.В.Овсянникова</b> , Москва, Россия <b>А.А.Пишулин</b> , Москва, Россия <b>В.Н.Прилепская</b> , Москва, Россия <b>А.С.Сегал</b> , Москва, Россия <b>А.В.Семенов</b> , Краснодар, Россия <b>В.П.Сметник</b> , Москва, Россия <b>Т.А.Старостина</b> , Москва, Россия <b>Н.Д.Фанченко</b> , Москва, Россия <b>Г.Цех</b> , Брегенц, Австрия <b>Г.Л.Цукерман</b> , Минск, Белоруссия	Editorial Board	<b>L. Adamyan</b> , M.D., Ph.D., Moscow, Russia <b>E.Ailamazyan</b> , M.D., Ph.D., St.-Petersburg, Russia <b>F.Dakhno</b> , M.D., Ph.D., Kiev, Ukraine <b>N.Fanchenko</b> , Ph.D., Moscow, Russia <b>D.Goldstein</b> , M.D., New York, USA <b>E.Kalinina</b> , M.D., Ph.D., Moscow, Russia <b>V.Karnauh</b> , M.D., Ph.D., Samara, Russia <b>A.Kaufman</b> , Moscow, Russia <b>L. Kovrizhina</b> , M.D., Ph.D., Moscow, Russia <b>V.Korsak</b> , M.D., Ph.D., St.-Petersburg, Russia <b>V.Kulakov</b> , M.D., Ph.D., Moscow, Russia <b>L.Kurilo</b> , V.D., Ph.D., Moscow, Russia <b>V.Lukin</b> , M.D., Ph.D., Moscow, Russia <b>I.Mgaloblishvili</b> , M.D., Ph.D., Tbilisy, Georgia <b>A.Nikitin</b> , M.D., Ph.D., St.-Petersburg, Russia <b>T.Ovsyannikova</b> , M.D., Ph.D., Moscow, Russia <b>A.Pischulin</b> , M.D., Ph.D., Moscow, Russia <b>V.Prilepskaya</b> , M.D., Ph.D., Moscow, Russia <b>A.Segal</b> , M.D., Ph.D., Moscow, Russia <b>A.Semenov</b> , M.D., Krasnodar, Russia <b>V.Smetnik</b> , M.D., Ph.D., Moscow, Russia <b>T.Starostina</b> , M.D., Ph.D., Moscow, Russia <b>G.Tsukerman</b> , M.D., Ph.D., Minsk, Belaruss <b>Y.Verlinsky</b> , Ph.D., Chicago, USA <b>V.Zdanovsky</b> , M.D., Ph.D., Moscow, Russia <b>H.Zech</b> , M.D., Ph.D., Bregenz, Austria

Журнал "Проблемы Репродукции" выходит 6 раз в год.  
Адрес редакции: 127238 Москва, а/я 54;  
тел: (095) 482-4503, e-mail: ansh@corbina.ru

Russian journal of human reproduction is published bimonthly.  
Editorial Office: Russia, 127238 Moscow, POB 54;  
tel: (095) 482-4503, e-mail: ansh@corbina.ru

© Проблемы репродукции



МедиаСфера

Индексы 72078 - для индивидуальных подписчиков  
72079 - для предприятий и организаций

Abstracts	Abstracts	3
Информация для авторов	Information for authors	5
Список сокращений	List of abbreviations	5
<b>СТРАНИЦА РОССИЙСКОЙ АССОЦИАЦИИ РЕПРОДУКЦИИ ЧЕЛОВЕКА</b>	<b>COLUMN OF THE RUSSIAN ASSOCIATION OF HUMAN REPRODUCTION</b>	
Российский национальный регистр ВРТ: отчет за 2002 год	Russian ART monitoring. ART national report for 2002	6
<b>ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ РЕПРОДУКЦИИ. ДИСКУССИОННЫЕ СТАТЬИ. ОБЗОРЫ</b>	<b>THEORETICAL AND EXPERIMENTAL ASPECTS OF REPRODUCTION. DEBATES. REVIEWS</b>	
<i>В.А. Бурлев, Т.А. Федорова, М.Р. Омарова, З.С. Зайдиева</i> Маркеры эндоинтоксикации на фоне плазмафереза у больных после гистерэктомии	<i>V.A. Burlev, T.A. Fedorova, M.R. Omarova, Z.S. Zaidieva</i> Endointoxication markers during plasmapheresis after hysterectomy	12
<b>МЕТОДЫ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ЕСТЕСТВЕННОЙ ФЕРТИЛЬНОСТИ ЧЕЛОВЕКА</b>	<b>METHODS FOR RESTORATION OF NATURAL HUMAN FERTILITY</b>	
<i>Л.А. Марченко, Г.В. Тагиева</i> Современные подходы к лечению больных с преждевременным выключением функции яичников	<i>L.A. Marchenko, G.V. Tagieva</i> Contemporary approaches to the treatment of patients with premature ovarian failure	15
<i>А.А. Смирнова, Т.А. Назаренко, Т.Н. Чечурова, Н.Г. Соловьева, К.Э. Киракосян, Д.В. Дмитриев</i> Прогнозирование исхода индукции овуляции гонадотропинами у пациенток с синдромом поликистозных яичников	<i>A.A. Smirnova, T.A. Nazarenko, T.N. Chchurova, N.G. Solovieva, K.E. Kirakosyan, D.V. Dmitriev</i> Predicting the outcome of ovulation induction with the help of gonadotrophins in patients with polycystic ovary syndrome	21
<i>Г.Е. Чернуха, Г.Т. Сухих, В.П. Сметник, А.В. Жданов, М.П. Давыдова, Т.В. Слукина</i> Состояние процессов пролиферации в гиперплазированной ткани эндометрия у женщин репродуктивного возраста	<i>G.E. Chernukha, G.T. Sukhikh, V.P. Smetnik, A.V. Zhdanov, M.P. Davydova, T.V. Slukina</i> Process of proliferation in endometrial hyperplasia in women of reproductive age	30
<b>ЭНДОМЕТРИОЗ</b>	<b>ENDOMETRIOSIS</b>	
<i>А.М. Герасимов</i> Одно из звеньев патогенеза бесплодия при наружном эндометриозе	<i>A.M. Gerasimov</i> Pathogenesis of infertility in patients with external endometriosis	35
<i>В.А. Бурлев, С.В. Павлович, Н.И. Волков, Н.А. Ильясова</i> Клеточная пролиферация и апоптоз в эутопическом эндометрии у женщин при перитонеальном эндометриозе	<i>V.A. Burlev, S.V. Pavlovich, N.I. Volkov, N.A. Ilyasova</i> Cell proliferation and apoptosis in eutopic endometrium in women with peritoneal endometriosis	40
<b>ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ РЕПРОДУКТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ</b>	<b>ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES</b>	
<i>М.В. Яманова, А.В. Светлаков, А.Б. Салмина, Е.А. Пожилenkova, Л.Л. Гончарова</i> Микроокружение ооцитов при эндокринном бесплодии	<i>M.V. Yamanova, A.V. Svetlakov, A.B. Salmina, E.A. Pozhilenkova, L.L. Goncharova</i> The microenvironment of oocytes in patients with endocrine infertility	46
<i>Б.Е. Рубиновф</i> Эмбриональные стволовые клетки человека: новый путь для лечения болезней человека (перевод А. Смирновой)	<i>B.E. Reubinoff</i> Human embryonic stem cells: A new avenue for treatment of human diseases (translated by A. Smirnova)	51
<b>АНДРОЛОГИЯ</b>	<b>ANDROLOGY</b>	
<i>Е.А. Калашникова</i> Антигены сперматозоидов и антиспермальные антитела, ассоциированные с бесплодием	<i>E.A. Kalashnikova</i> Sperm antigens and antisperm antibodies associated with infertility	55
<b>БЕРЕМЕННОСТЬ И НОВОРОЖДЕННЫЕ</b>	<b>PREGNANCY AND NEWBORNS</b>	
<i>С.В. Калентьева, Н.А. Барбараш, Г.А. Ушакова</i> Прогнозирование аномалий родовой деятельности у первобеременных женщин на основе кардиоритмографии	<i>S.V. Kalentyeva, N.A. Barabash, G.A. Ushakova</i> Prognosis of labor anomalies with the help of cardiography during the first pregnancy	61

Р. Эрн, Ф. Пине, К. Прувост, М. Гамер, К. Мал, Х. Серман, Дж. Барра  
Пероральный прием прогестерона при угрозе преждевременных родов

#### МЕНОПАУЗА

А.Э. Эседова  
Структурно-функциональные показатели костной ткани и ее биохимические параметры в постменопаузе в йоддефицитном регионе

В.П. Сметник  
Тиболон в постменопаузе: тканеселективные и клинические эффекты (клиническая лекция)

#### ПЕРЕВОДЫ

Human Reproduction 2004; 3 (Перевод с англ. Т. Чечуровой)

Human Reproduction 2004; 4 (Перевод с англ. Н. Зыряевой)

Reproductive BioMedical Online 2004; 3 (Перевод с англ. Н. Баркалиной)

Reproductive BioMedical Online 2004; 4 (Перевод с англ. Н. Баркалиной)

R. Erny, A. Pigne, C. Provost, M. Gamberre, C. Malet, H. Sermant, J. Barrat  
Oral progesterone for preliminary labor prevention

#### MENOPAUSE

A.E. Esedova  
Structure function and biochemical parameters of bone tissue in women of menopause age living in ioddeficient area

V.P. Smetnik  
Tibolon in postmenopause (clinical lecture)

#### TRANSLATIONS

Human Reproduction 2004; 3 (Translated by T. Chechurova)

Human Reproduction 2004; 4 (Translated by N. Ziryayeva)

Reproductive BioMedical Online 2004;3  
(Translated by N. Barkalina)

Reproductive BioMedical Online 2004;4  
(Translated by N. Barkalina)

\* \* \*

### ABSTRACTS (Russian Journal of Human Reproduction, 4, 2004)

#### ENDOTOXICATION MARKERS DURING PLASMAPHERESIS AFTER HYSTERECTOMY

V.A. Burlev, T.A. Fedorova, M.R. Omarova, Z.S. Zaidieva

**The presence of the tissue destruction products in the blood after hysterectomy is presented. The clinical and laboratory changes caused by plasmapheresis and infusion-transfusion therapy are shown. Plasmapheresis has the greatest clinical efficiency in patients with post-operative complications.**

**Key words:** hysterectomy, plasmapheresis, tissue destruction (page 12–14)

#### CONTEMPORARY APPROACHES TO THE TREATMENT OF PATIENTS WITH PREMATURE OVARIAN FAILURE

L.A. Marchenko, G.V. Tagieva

**Clinical features of premature ovarian failure in 70 patients are presented. Early (77,5%) and postponed (69,2%) consequences of the estrogen deficiency were revealed. HRT (Femoston) was used for the estrogen deficiency correction.**

**Key words:** amenorrhea, femoston, premature ovarian failure, life quality (page 15–20)

#### PREDICTING THE OUTCOME OF OVULATION INDUCTION WITH THE HELP OF GONADOTROPHINS IN PATIENTS WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME

A.A. Smirnova, T.A. Nazarenko, T.N. Chechurova, N.G. Solovieva, K.E. Kirakosyan, D.V. Dmitriev

**Analysis of the ovarian response to different gonadotrophin protocols (short and long protocols with a-GnRH,**

**ant-GnRH) in women with polycystic ovary syndrome was performed. A cup of prognostic factors for the ovarian hyperstimulation syndrome was revealed: body mass index, FSH concentration and ovarian stroma condition before stimulation, ovarian volume on day 6–7 of stimulation and long protocol with a-GnRH usage.**

**Key words:** polycystic ovary syndrome, ovarian response, prognostic factors, ovarian hyperstimulation syndrome, gonadotrophins (page 21–29)

#### PROCESS OF PROLIFERATION IN ENDOMETRIAL HYPERPLASIA IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE

G.E. Chernukha, G.T. Sukhikh, V.P. Smetnik, A.V. Zhdanov, M.P. Davydova, T.V. Slukina

**Local expression of PCNA, IGF-1, IGFR and EGF in 56 women of reproductive age with endometrial hyperplasia (EH) was investigated: 32 cases of simple endometrial hyperplasia (SEH) and 22 cases of complex hyperplasia (CEH). The level of PCNA was decreased 9,5 times in SHE group (p<0,05) and 7,5 times in CEH group if to compare with proliferative endometrium group (PE). The level of mRNA IGF-I was significantly lower in SHE and CEH group than in PE group (p<0,01). Positive correlation between expression of IGF-I and PCNA in endometrium samples was found (Rs=0,7, p<0,01). The level of EGF expression decreased in both groups EH — in 44,1% patients of SEH and in 50% patients of CEH groups. Thus, non-atypical EH irrespectively of its morphological form is characterized by low expression of proliferation index and proliferation activators.**

**Key words:** endometrium, hyperplasia, proliferation, growth factors (page 30–34)

**PATHOGENESIS OF INFERTILITY IN PATIENTS WITH EXTERNAL ENDOMETRIOSIS**

A.M. Gerasimov

**95 healthy fertile women and 319 women with external endometriosis were examined. The protease activity, electrolyte concentration and level of the medium mass molecules in the blood serum, peritoneal fluid and urine, as well as renal function were investigated. The endogen intoxication and renal dysfunction inducing electrolytes shifts in the peritoneal fluid were revealed. Changes in  $Mg^{+2}$  and  $Na^{+}$  concentration also may be cause of infertility due to the depression of sperm motility.**

*Key words: endometriosis, protease activity, medium mass molecules, peritoneal fluid, endogen intoxication, sperm motility (page 35–39)*

**CELL PROLIFERATION AND APOPTOSIS IN EUTOPIC ENDOMETRIUM IN WOMEN WITH PERITONEAL ENDOMETRIOSIS**

V.A. Burlev, S.V. Pavlovich, N.I. Volkov, N.A. Ilyasova

**Proliferative activity and expression of the Bcl-2 family proteins evaluated by immunohistochemical analysis in the glandular epithelium and stroma of eutopic endometrium in patients with and without peritoneal endometriosis has been compared. Different expression of apoptotic activator and inhibitor proteins and their correlation in the glandular epithelium between patients with and without endometriosis was shown. It is suggested that apoptosis disorders of the eutopic endometrium are involved into pathogenesis of peritoneal endometriosis.**

*Key words: endometrium, endometriosis, cell proliferation, apoptosis (page 40–45)*

**THE MICROENVIRONMENT OF OOCYTES IN ENDOCRINE INFERTILITY**

M.V. Yamanova, A.V. Svetlakov, A.B. Salmina, E.A. Pozhilenkova, L.L. Goncharova

**The comparative analysis of hormones and growth factors content in the follicular fluid collected from patients suffering from endocrine infertility was performed. The pathophysiological mechanisms leading to functional incompetence of female gametes are discussed.**

*Key words: endocrine infertility, microenvironment, oocyte, IVF outcome (page 46–50)*

**SPERM ANTIGENS AND ANTISPERM ANTIBODIES ASSOCIATED WITH INFERTILITY**

E.A. Kalashnikova

**The correlation between high levels of antisperm antibodies in women's serum and low seminal glycodelin in the ejaculate of their husbands has been shown. Immunosuppressive activity of glycodelin from seminal plasma related to the formation of antisperm immunity in women was suggested. Antisperm autoantibodies in men do not correlate with sperm quality or glycodelin levels.**

*Key words: sperm antigens, antisperm antibodies (page 55–60)*

**PROGNOSIS OF LABOR ANOMALIES WITH THE HELP OF CARDIORHYTHMOGRAPHY DURING THE FIRST PREGNANCY**

S.V. Kalentyeva, N.A. Barabash, G.A. Ushakova

**Heart rhythm variability (HRV) in women with different labor anomalies during the first pregnancy was investigated. Mother's HRV peculiarities are the basis for the prognosis of uterus contraction disturbances during the labor. Cardiorhythmographic control of labor anomalies therapy and prophylaxis may decrease the rate of obstetric and perinatal complications and improve labor outcome both for mother and fetus.**

*Key words: pregnancy, labor, cardiorhythmography (page 61–64)*

**STRUCTURE FUNCTION AND BIOCHEMICAL PARAMETERS OF BONE TISSUE IN WOMEN OF MENOPAUSE AGE LIVING IN IODDEFICIENT AREA**

A.E. Esedova

**Bone — metabolic disorders in menopausal patients with hypothyrosis depends on the estrogen deficiency, thyroid replacement therapy, thyroidectomy and thyrotoxicosis in the anamnesis. Osteopenia is typical for both trabecular and cortical bone structures. Postmenopausal osteoporosis is more severe in this group of patients and requires specific preventive therapy.**

*Key words: menopause, hypothyrosis, iodine deficiency, bone-metabolism, mineral bone density (page 70–74)*

**Глубокоуважаемые авторы!**

Просим Вас обратить внимание на следующий порядок и форму представления рукописей в журнал “Проблемы репродукции”.

Рукописи можно представить непосредственно в редакцию по адресу: 127238 Москва, а/я 54 или по e-mail: ansh@corbina.ru Рукопись должна сопровождаться ясной информацией об отправителе: фамилия, имя, отчество; почтовый адрес (с индексом), тел., факс.

**Рукописи подаются в двух экземплярах, на диске или пересылаются по электронной почте: ansh@corbina.ru. Максимальный объем рукописи — 10 машинописных страниц (по 1800 знаков).**

Просьба к авторам по возможности соблюдать следующий порядок расположения текста статьи: название на русском и (желательно) на английском языках; фамилии авторов; учреждение(я), в котором(ых) работают авторы; краткое резюме статьи; введение с обоснованием постановки задачи исследования; материал и методы; результаты; обследование; заключение (выводы), краткое резюме и ключевые слова на английском языке; список использованной литературы.

Фотографии к рукописи подписываются с оборотной стороны следующим образом: название статьи, номер рисунка (фото), подпись к фотографии, указание стрелками вверх (↑) и вниз (↓) фотографии.

Рисунки должны иметь номер и подпись под ним.

В библиографии указываются фамилии и инициалы авторов, название цитируемого источника, название и номер периодического издания или монографии, из которого он взят, место и год издания, номера страниц.

Образец: *Folkner D. Movement Characteristics of Sperm. Fertil Steril 1990; 13: 456 — 461.*

Порядковый номер ссылки должен соответствовать порядку его цитирования в тексте. В тексте указывается только порядковый номер цитируемого источника.

В библиографии не должно быть ссылок на собственные или чужие неопубликованные работы, частные письма и мнения.

**Редакция просит авторов прилагать к тексту статьи терминологический словарь в том случае, если она содержит редко употребляемые или узкоспециальные термины.**

Редакция и издательство не несут ответственности за публикацию материалов из других печатных изданий — это целиком ответственность авторов. Редакция и издательство не несут ответственности за мнения и результаты, изложенные в публикациях, а также за содержание рекламы. Статьи, опубликованные в журнале, не могут быть опубликованы в других печатных изданиях без разрешения издателя.

**Просьба указывать ФИО ответственного автора, почтовый адрес и/или e-mail, по которому следует направлять корреспонденцию.**

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

**а-ГнРГ** — агонист гонадотропин-рилизинг-гормона  
**АКТГ** — аденокортикотропный гормон  
**ВРТ** — вспомогательные репродуктивные технологии  
**ГИФТ (GIFT)** — перенос гамет в маточные трубы  
**ГнРГ** — гонадотропин-рилизинг-гормон  
**ДМК** — дисфункциональные маточные кровотечения  
**ЗИФТ (ZIFT)** — перенос зигот в маточные трубы  
**E<sub>2</sub>** — эстрадиол  
**ИКСИ (ICSI)** — интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида  
**ИСМ/ИСД** — внутриматочная инсеминация спермой мужа/донора  
**Корт** — кортизол  
**ЛГ** — лютеинизирующий гормон  
**МЕЗА (MESA)** — аспирация сперматозоидов из придатка яичка  
**ОК** — оральные контрацептивы  
**ПЗД (PZD)** — рассечение зоны пеллюцида  
**ПЕЗА (PESA)** — перкутанная аспирация сперматозоидов

**СПКЯ** — синдром поликистозных яичников  
**ПРЛ** — пролактин  
**Прог** — прогестерон  
**РИА** — радиоиммунологический анализ  
**СГЯ** — синдром гиперстимуляции яичников  
**СУЗИ (SUZI)** — введение сперматозоидов под зону пеллюцида  
**T<sub>3</sub>** — трийодтиронин  
**T<sub>4</sub>** — тироксин  
**ТЕЗА (TESA)** — аспирация сперматозоидов из яичка  
**Тест** — тестостерон  
**ТТГ** — тиреотропный гормон  
**УЗИ** — ультразвуковое исследование  
**ФСГ** — фолликулостимулирующий гормон  
**ХГ** — хорионический гонадотропин  
**чМГ** — человеческий менопаузальный гонадотропин  
**ЭКО (IVF)** — экстракорпоральное оплодотворение  
**ЭКО и ПЭ (IVF&ET)** — экстракорпоральное оплодотворение и перенос эмбриона



## Российский национальный регистр ВРТ

### Сводный отчет за 2002 г.

*Название организации, ведущей регистр:* Российская Ассоциация Репродукции Человека  
*Адрес организации:* 199034 Санкт-Петербург, Менделеевская линия, 3/4А  
*Тел.:* (812) 328-9822, *факс:* (812) 328-2251, *E-mail:* rahr@mcrm.ru  
*Составитель:* В.С. Корсак

**Таблица 1. Лечебные циклы и беременности (2002 г.)**

	ЭКО (n)	ИКСИ (n)	Всего (n)
1. Начатые циклы	5443	1918	7361
2. Количество пункций	5219	1860	7079
3. Циклы, в которых произведен перенос эмбрионов, всего	4931	1756	6687
перенос 1 эмбриона, всего	666	241	907
в т.ч. перенос 1 выбранного эмбриона*	38	7	45
перенос 2 эмбрионов, всего	1585	545	2130
в т.ч. перенос 2 выбранных эмбрионов**	426	48	474
перенос 3 эмбрионов	1646	605	2251
перенос 4 и более эмбрионов	1040	367	1407
нет данных о числе перенесенных эмбрионов	0	0	0
4. Клинические беременности***, всего	1523	583	2106
одноплодные беременности	1055	427	1482
двойни	309	119	428
тройни	68	18	86
четверни и более	8	4	12
нет данных о числе плодов	83	15	98

*Примечание.* Эта таблица **не включает** циклы, в которых был осуществлен перенос размороженных эмбрионов. \* — Эмбрион выбран из нескольких, специально для снижения частоты многоплодия (если осуществлялась такая программа); \*\* — 2 эмбриона выбраны из нескольких, специально для снижения частоты многоплодия (если осуществлялась такая программа); \*\*\* — В соответствии с определением ВОЗ диагноз «Клиническая беременность» устанавливается при наличии **клинических или ультразвуковых признаков** (УЗ-визуализация плодного яйца) и включает эктопическую беременность. Случаи многоплодия или гетеротопические беременности учитываются как одна клиническая беременность. Биохимические беременности, в дальнейшем не подтвержденные УЗИ, **не учитываются**.

**Таблица 2. Лечебные циклы, в которых был осуществлен перенос размороженных эмбрионов (2002 г.)**

	ЭКО (n)	ИКСИ (n)	Всего (n)
1. Циклы, в которых было произведено размораживание эмбрионов	486	154	640
2. Циклы, в которых произведен перенос размороженных эмбрионов, всего	442	138	580
перенос 1 эмбриона	59	17	76
перенос 2 эмбрионов	181	74	255
перенос 3 эмбрионов	126	43	169
перенос 4 и более эмбрионов	75	75	150
нет данных о числе перенесенных эмбрионов	0	0	0
3. Клинические беременности, всего	95	32	127
одноплодные беременности	69	26	95
двойни	21	6	27
тройни	4	0	4
четверни и более	0	0	0
нет данных о числе плодов	2	0	2

Таблица 3. Донорство ооцитов (2002 г.)

	ЭКО (n)	ИКСИ (n)	Всего (n)
1. Циклы, в которых использовались донорские ооциты	389	192	581
2. Циклы, в которых произведен перенос эмбрионов, всего	321	183	504
перенос 1 эмбриона	76	20	96
перенос 2 эмбрионов	145	96	241
перенос 3 эмбрионов	107	37	144
перенос 4 и более эмбрионов	45	30	75
нет данных о числе перенесенных эмбрионов	0	0	0
3. Клинические беременности, всего	115	47	162
одноплодные беременности	81	33	114
двойни	28	13	41
тройни	4	0	4
четверни и более	0	0	0
нет данных о числе плодов	2	1	3

Таблица 4. Возраст пациенток ВРТ (2002 г.)

Возраст женщин	ЭКО (n)	ИКСИ (n)	Донорство ооцитов (n)
менее 29 лет	1338	501	62
30—34 года	1772	549	113
35—39 лет	1023	422	125
40—44 года	426	195	172
45 лет и более	45	27	98
Возраст не известен	35	32	21
<b>Всего женщин</b>	<b>4639</b>	<b>1726</b>	<b>581</b>

Таблица 5. Осложнения лечебных циклов ВРТ, потребовавшие госпитализации (2002 г.)

Виды осложнений	Число случаев
Синдром гиперстимуляции яичников	172
Осложнения пункции фолликулов (всего):	16
в т.ч. кровотечения	14
воспаление	4
Летальные исходы (всего, указать причину)	0
в т.ч. материнская смертность (документально подтвержденная, указать причину)	0
Редукция числа плодов	40

Таблица 6. Исходы беременностей после проведения лечения бесплодия методами ВРТ

	ЭКО	ИКСИ	Перенос размороженных эмбрионов	Донорство ооцитов	ПГД
Клинические беременности, всего	1523	583	127	162	17
Аборты, замершие беременности	251	70	20	28	3
Внематочные и гетеротопические беременности	42	9	3	2	0
Нет сведений об исходе беременностей	472	320	35	54	4
Роды (на 28-й нед гестации) всего	758	184	69	78	10
Одним плодом	588	143	57	61	8
Двойни	149	38	12	16	2
Тройни	19	3	0	1	0
Четверни и более	2	0	0	0	0

Таблица 7. Преимплантационная генетическая диагностика. Количество лечебных циклов, беременностей и родов

	(n)
Начатые циклы	71
Пункции фолликулов	70
Циклы, в которых произведен перенос эмбрионов	59
Беременности	17
Роды	10

## Вспомогательные репродуктивные технологии в России, 2002 г.

Настоящий, восьмой, отчет национального регистра ВРТ Российской Ассоциации Репродукции Человека относится к 2002 г. Отчет готовился в соответствии с требованиями европейского консорциума по IVF мониторингу (EIM). В него включены данные циклов ВРТ, начатых в российских центрах в период с 1 января по 31 декабря 2002 г.

В отчете 2002 г. приняли участие 35 (87,5%) из 40 работавших в тот период в России центров ВРТ, 3 центра представили только число выполненных циклов ВРТ. Общее количество циклов ВРТ в 2002 г. составило 9248 циклов, в 2001 г. их было 8565. В 2002 г. население России составило 145 164 тыс. человек. Таким образом, на 1 млн населения было выполнено 63,7 циклов ВРТ (в 2001 г. — 58,9 цикла).

**Таблица 1.** Центры ВРТ России и характер участия в национальном регистре

Представленные данные	Количество центров	Количество циклов
Полный отчет	31	8582
Только количество циклов	4	666
Не участвовали	6	—
Всего	40	9248

Абсолютное большинство циклов ВРТ 6246 (67,5%) было выполнено в московских и петербургских центрах (в 2001 г. — 72,2%). В 2002 г. 15 (42,9%) из 35 участвовавших в отчете центров находились в Москве и Санкт-Петербурге (в 2001 г. они составляли 43,8%, в 2000 г. — 44%, в 1999 г. — 52,6%, в 1998 г. — 60%). Менее 100 циклов ВРТ провели 12 из 35, т.е. 34,3% (2001 г. — 34%).

**Таблица 2.** Распределение центров по количеству циклов ВРТ (1999—2002 гг.)

Кол-во циклов	Доля центров в % (n)			
	2002	2001	2000	1999
< 50	25,7 (9)	21,9 (7)	16,0 (4)	10,5 (2)
50–99	8,6 (3)	12,5 (4)	16,0 (4)	31,6 (6)
100–199	25,7 (9)	28,1 (9)	32,0 (8)	21,1 (4)
200–499	22,8 (8)	18,8 (6)	24,0 (6)	26,3 (5)
500–999	14,3 (5)	15,6 (5)	12,0 (3)	5,3 (1)
≥ 1000	2,9 (1)	3,1 (1)	0	5,3 (1)
	100 (35)	100 (32)	100 (25)	100 (19)

Доля пациенток старшего репродуктивного возраста (35 лет и старше) в программах ЭКО и ИКСИ соответственно составила 32,5% (2001 г.

— 37,4%) и 38% (2001 г. — 37,9%), в программе «Донорство ооцитов» доля этих пациенток равнялась 70,5% (2001 г. — 68,3%)\*.

В 2002 г. ЭКО в российских центрах составило 63,4% (в 2001 г. — 65,6%) от всех циклов ВРТ, доля ИКСИ — 22,3% (в 2001 г. — 21,0%); перенос размороженных эмбрионов был проведен в 7,5% (в 2001 г. — 5,5%) циклов, в программе «Донорство ооцитов» выполнено 6,8% (в 2001 г. — 8,4%) циклов.

Тактика центров в отношении числа переносимых эмбрионов в 2002 г. несколько изменилась, например: доля переносов 4 и более эмбрионов уменьшилась до 21% (см. табл. 3).

**Таблица 3.** Динамика числа переносимых эмбрионов в циклах ВРТ (в расчете на перенос)

	ЭКО				ИКСИ			
	2002	2001	2000	1999	2002	2001	2000	1999
1 эмбрион (%)	13,4	9,5	10,4	12,4	13,7	11,7	11,5	10,4
2 эмбриона (%)	32,1	21,8	18,6	19,6	31	24,8	22,7	21,4
3 эмбриона (%)	33,5	34,9	31,8	23,5	34,4	28,3	38,3	18,2
4 эмбриона и более (%)	21	33,8	39,2	44,5	20,9	35,2	27,5	50
	РЭ				ДО			
	2002	2001	2000	1999	2002	2001	2000	1999
1 эмбрион (%)	12,9	11,3	6,5	8,7	17,3	8,2	10,5	10,4
2 эмбриона (%)	43,2	29,2	24,7	26,6	43,3	32,5	43,6	30
3 эмбриона (%)	28,6	31,1	30,8	30,1	25,9	34,7	21,2	22,9
4 эмбриона и более (%)	15,3	28,4	38	34,6	13,5	24,6	24,7	36,7

В 2002 г. впервые были собраны данные о преднамеренном (селективном) переносе меньшего числа эмбрионов. Доля селективного переноса 1 эмбриона в ЭКО составила 0,8%, в ИКСИ — 0,4%; 2 эмбрионов в ЭКО — 8,6%, в ИКСИ — 2,7%.

Всего наступило 2585 беременностей. В программе ЭКО частота наступления беременности в 2002 г. составила в расчете на цикл 28,0%, на пункцию — 29,2%, на перенос эмбрионов — 30,9%. В программе ИКСИ эти показатели составили соответственно 30,4; 31,3; 33,2%. В 2001 г. в программе ЭКО этот показатель составлял 29,8; 32,5; 34,1%; в программе ИКСИ — 26,4; 27,6; 29,6%.

\*Эти и дальнейшие расчеты процентных показателей выполнены на основе данных центров, приславших полный отчет.



Таблица 4. Частота наступления беременности в циклах ЭКО и ИКСИ

	ЭКО				ИКСИ			
	2002	2001	2000	1999	2002	2001	2000	1999
на цикл (%)	28,0	29,8	26,5	23,0	30,4	26,4	27,4	20,4
на пункцию (%)	29,2	32,5	29,0	25,7	31,3	27,6	28,2	22,4
на перенос (%)	30,9	34,1	30,4	28,5	33,2	29,6	28,4	23,5

Частота наступления беременности в программе «Донорство ооцитов» соответственно составила в расчете на цикл — 27,9% (2001 г. — 26%), на перенос эмбрионов — 29,1% (2001 г. — 32,3%). Эти же показатели в программе переноса размороженных эмбрионов равнялись в расчете на цикл 19,8% (2001 г. — 12,9%), на перенос эмбрионов — 21,5% (2001 г. — 14,6%).

Таблица 5. Частота наступления беременности в циклах РЭ и ДО

	РЭ				ДО			
	2002	2001	2000	1999	2002	2001	2000	1999
на цикл (%)	19,8	12,9	15,8	10,6	27,9	26,1	30,3	27,1
на перенос (%)	<b>21,5</b>	14,6	17,9	12,2	<b>29,1</b>	32,3	35,8	29,8

Известен исход 1510 — 58,5% (2001 г. — 81,7%) беременностей, из них: родами закончились 1089 (72,1%) (2001 г. — 40,4%), абортми — 369 (24,4%) (2001 г. — 15,2%), эктопических беременностей — 3,7% (2001 г. — 2,2%). Неизвестен исход 41,5% беременностей. В 2001 г. этот показатель был более чем в 2 раза меньше — всего 19,3%.

В 2002 г. по данным Минздрава РФ в России произошло 4362 тыс. родов (в 2001 г. — 1 396 967, в 2000 г. — 1 237 545). Таким образом, доля родов после ВРТ составила 0,04% (в 2001 г. — 0,08%, в 2000 г. — 0,07%).

Частота завершения наступивших беременностей родами в ЭКО составила 72,2% (2001 г. — 65%), ИКСИ — 70,0% (2001 г. — 66,9%), РЭ — 75,0% (2001 г. — 79,6%), ДО — 72,2% (2001 г. — 78,2%).

Таблица 6. Частота завершения наступивших беременностей родами

Циклы ВРТ	2002	2001	2000	1999
ЭКО	<b>72,2%</b>	65,0%	73,7%	72,8%
ИКСИ	<b>70,0%</b>	66,9%	74,9%	70,7%
РЭ	<b>75,0%</b>	79,6%	71,8%	55,0%
ДО	<b>72,2%</b>	78,2%	70,4%	75,0%

Таблица 7. Частота завершения циклов ЭКО и ИКСИ родами

Частота родов, %	ЭКО				ИКСИ			
	2002	2001	2000	1999	2002	2001	2000	1999
на цикл	13,9	14,5	14,6	13,7	9,6	11,4	15,6	11,5
на пункцию	14,5	15,8	16,0	15,3	9,9	11,9	16,0	12,6
на перенос	15,4	16,5	16,8	17,0	10,5	12,8	16,1	13,2

Таблица 8. Частота завершения циклов переноса размороженных эмбрионов (РЭ) и донорство ооцитов (ДО) родами

Частота родов, %	РЭ				ДО			
	2002	2001	2000	1999	2002	2001	2000	1999
на цикл	10,8	9,3	10,4	5,3	13,4	16,1	19,7	19,8
на перенос	<b>11,7</b>	10,5	11,8	6,1	<b>14,0</b>	20,0	23,2	21,4

Частота многоплодной беременности в программах ЭКО и ИКСИ на 2002 г. составила соответственно 26,7% (в 2001 г. — 27,9%), и 24,8% (в 2001 г. — 22,5%); после переноса размороженных эмбрионов — 24,8% (в 2001 г. — 20,4%); в программе «Донорство ооцитов» — 28,3% (в 2001 г. — 22,7%, в 2000 г. — 24,8%). Обращает на себя внимание рост частоты многоплодия в программах «Донорство ооцитов» и после переноса размороженных эмбрионов.

Таблица 9. Частота многоплодной беременности

Циклы ВРТ	2002	2001	2000	1999
ЭКО	26,7%	27,9%	29,5%	22,8%
ИКСИ	24,8%	22,5%	23,2%	23,4%
РЭ	24,8%	20,4%	18,0%	9,1%
ДО	28,3%	22,5%	24,8%	26,0%

В 2002 г. частота эктопических беременностей в расчете на циклы, в которых был проведен перенос эмбрионов, равнялась 0,72% (в 2001 г. — 0,86%, в 2000 г. — 0,8%, в 1999 г. — 1,2%). Отчетливое снижение по сравнению с 1999 г.

В 2002 г. в российских центрах продолжилось начатое в 2001 г. клиническое использование преимплантационной диагностики. В 2002 г. генетическая диагностика была проведена в 71 цикле, беременность наступила в 17 (23,9%) случаях, родами завершилось 10 беременностей.

«Параметры высокого качества» (parameters of excellence): отношение числа полученных беременностей к числу перенесенных эмбрионов и отношение числа перенесенных эмбрионов к числу полученных беременностей. Идеальным значением этих параметров является 1.

Таблица 10. Отношение числа беременностей к числу перенесенных эмбрионов

Циклы ВРТ	2002	2001	2000	1999
ЭКО	0,11	0,12	0,10	0,12
ИКСИ	0,12	0,10	0,10	0,13
РЭ	0,07	0,05	0,06	0,04
ДО	0,13	0,10	0,13	0,10

Таблица 11. Отношение числа перенесенных эмбрионов к числу наступивших беременностей

Циклы ВРТ	2002	2001	2000	1999
ЭКО	8,98	8,49	9,92	8,47
ИКСИ	8,12	10,11	9,90	7,50
РЭ	13,54	18,9	16,68	22,86
ДО	7,67	9,82	7,98	9,88

### Заключение

Анализ данных представленных в регистре, особенно сравнительный анализ за последние 4—5 лет, показывает следующее.

— В 2002 г. в России число центров и выполненных ими лечебных циклов ВРТ продолжало увеличиваться.

— По сравнению с 2001 г. непосредственный результат процедур — частота наступления беременности несколько снизилась в ЭКО, выросла в ИКСИ и после переноса размороженных эмбрионов, осталась практически такой же в программе «Донорство ооцитов».

— В тот же период времени уменьшилась доля известных исходов наступивших беременностей

с 81,7 до 58,5%. В 2002 г. родами завершилось 72,8% наступивших в результате ЭКО беременностей (в 2001 г. — 65%). В программе ИКСИ родили 70,7% беременных против 66,9% в 2001 г. По сравнению с 2001 г. ухудшился этот результат в программе переноса размороженных эмбрионов и в программе «Донорство ооцитов».

Снижение такого важного показателя, как количество известных исходов ВРТ, можно объяснить двумя причинами: недооценка важности контакта с пациентами после завершения процедур ВРТ и непонимание пациентами важности сохранения связи с лечащим врачом. И то, и другое плохо для достижения главной цели — рождения здорового ребенка. В связи с этим хочется напомнить, что ЭКО (не говоря об альтернативных подходах) не относится к разряду рутинных процедур, по-прежнему требует от пациентов больших материальных, временных и эмоциональных затрат, поэтому нам нужно строже относиться к себе и больше внимания уделять убеждению пациентов, что наша совместная с ними работа не заканчивается переносом эмбрионов.

Отчет подготовил президент РАРЧ  
проф. *В.С. Корсак*

### Российские центры ВРТ, 2002 г.

№	Город	Организация
<b>Центры, представившие отчеты</b>		
1.	Астрахань	ЦПСИР
2.	Владивосток	Медицинский Центр ЭКО и эндоскопического лечения в гинекологии «Святая Мария»
3.	Владикавказ	Республиканский ЦПСР
4.	Воронеж	Областной ЦПСР; лаборатория ЭКО
5.	Екатеринбург	Центр Семейной медицины
6.	Екатеринбург	Центр реабилитации нарушений репродуктивной функции «Партус»
7.	Кисловодск	Клиника «Элорма»
8.	Красноярск	Центр Репродуктивной Медицины
9.	Москва	Клиника акушерства и гинекологии ММА им.И.М.Сеченова
10.	Москва	ЦПСИР
11.	Москва	МЦ Вспомогательных Репродуктивных Технологий
12.	Москва	Медицинская клиника репродукции «Мама»
13.	Москва	Медицинский Центр «Эмбрион»
14.	Москва	Клиника «Медицина»
15.	Москва	Клиника репродукции «Дети из пробирки»
16.	Москва	Клиника «Москворечье»
17.	Москва	Центр уроandroлогии и репродуктивной гинекологии
18.	Москва	Центр лечения бесплодия «ЭКО»
19.	Москва	Центр «Лера»
20.	Нижний Новгород	МЦ «Эллегра»
21.	Нижекамск	УП МНГБ №3 ЦПСИР
22.	Новокузнецк	Зональный Перинатальный Центр
23.	Новосибирск	МЦ «Авиценна»
24.	Ростов-на-Дону	Центр репродукции человека и ЭКО
25.	Самара	Медицинская компания ИДК
26.	Санкт-Петербург	Российско-Финский мед.центр «АВА-Петер»
27.	Санкт-Петербург	Международный Центр Репродуктивной Медицины
28.	Санкт-Петербург.Пушкин	Центр планирования семьи Пушкинского р-на

## Российские центры ВРТ, 2002 г. (продолжение)

№	Город	Организация
<b>Центры, представившие отчеты</b>		
29.	Санкт-Петербург. Сестрорецк	Балтийский институт репродуктологии человека
30.	Саратов	ОЦПСиР
31.	Сургут	Клинический перинатальный центр
32.	Томск	ООО «Сибирский институт репродукции человека»
33.	Тюмень	МЦРМ «Меркурий»
34.	Тюмень	Медицинский Центр «Малыш»
35.	Чебоксары	Республиканский медицинский Центр «Семья»
<b>Центры, не представившие отчеты в регистр</b>		
1.	Барнаул	Сибирский институт репродукции и генетики человека
2.	Краснодар	Международный гинекологический центр
3.	Москва	НЦ АГ и П РАМН; лаборатория клинической эмбриологии
4.	Йошкар-Ола	Республиканский центр по лечению бесплодия
5.	Сочи	Американский Медицинский центр

**XIV международная конференция**  
**«РЕПРОДУКТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ: СЕГОДНЯ И ЗАВТРА»**  
 26—28 сентября, 2004  
 Москва

***Дорогие коллеги!***

XIV ежегодная международная конференция «Репродуктивные технологии сегодня и завтра» состоится 26—28 сентября 2004 года в Москве. Организаторы конференции: Российская Ассоциация Репродукции Человека, журнал «Проблемы Репродукции»

**В программе Конференции:**

- диагностика и лечение эндокринного бесплодия
- место хирургии в лечении бесплодия
- вспомогательные репродуктивные технологии: повышение эффективности, снижение частоты многоплодия и СГЯ
- донорство гамет и эмбрионов, суррогатное материнство
- от многоплодия к одноплодной беременности
- беременность после лечения бесплодия
- пренатальная диагностика
- преимплантационная генетическая диагностика
- стволовые клетки

28 сентября 2004 года состоится конференция РАРЧ.

Во время конференции будет проходить выставка с участием фирм, поставляющих оборудование, реагенты и препараты, используемые в репродуктивной медицине.

В научных сессиях конференции примут участие ведущие отечественные и зарубежные специалисты в области репродукции из Англии, Израиля, США, Италии, Турции, Швеции и др. стран.

**Заявки** на участие в конференции присылайте по факсу (095) 241-4652, e-mail: [rahr2004@cms-ivf.ru](mailto:rahr2004@cms-ivf.ru), заявки на выступление и тезисы — по адресу [ansh@corbina.ru](mailto:ansh@corbina.ru). Продолжительность выступления — 10 минут.

Тезисы докладов принимаются **только в электронном виде на e-mail: [ansh@corbina.ru](mailto:ansh@corbina.ru) до 1 июля 2004 года.**

В графе «Тема» обязательно указывайте «Тезисы конференции РАРЧ» или «Доклад на конференцию РАРЧ»

# Маркеры эндоинтоксикации на фоне плазмафереза у больных после гистерэктомии

В.А. БУРЛЕВ, Т.А. ФЕДОРОВА, М.Р. ОМАРОВА, З.С. ЗАЙДИЕВА

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, Москва

Приведены результаты определения маркеров эндогенной интоксикации у больных после гистерэктомии. Показаны клинические и лабораторные изменения на фоне плазмафереза и инфузионно-трансфузионной терапии. Плазмаферез обладает наибольшей клинической эффективностью лечения осложнений в послеоперационном периоде.

**Ключевые слова:** гистерэктомия, плазмаферез, продукты деструкции тканей.

До настоящего времени гистерэктомия является одним из наиболее частых оперативных вмешательств в гинекологии [8]. Несмотря на огромный опыт проведения этой операции и дальнейшей реабилитации больных, частота осложнений, особенно в послеоперационном периоде, не имеет тенденции к снижению и достигает, по данным разных авторов, от 6,4 до 26% [8, 10]. Немалый вклад в это вносят осложнения, связанные с избыточным накоплением продуктов эндогенной интоксикации как конечных и промежуточных продуктов обмена веществ, вызывающих изменения реологических свойств крови и всю цепочку следующих за этим нарушений [4, 5, 12].

В последние годы в клинической практике все более широкое применение находят эфферентные методы воздействия, в частности плазмаферез, дающий выраженный реокорректирующий и дезинтоксикационный эффект [1, 7, 11]. Вместе с тем в клинике оперативной гинекологии данный метод лечения применяется достаточно редко, так как многие аспекты его воздействия остаются неизученными.

Целью настоящего исследования явилось изучение клинико-диагностического значения определения биохимических маркеров эндогенной интоксикации после гистерэктомии и возможности ее коррекции методом плазмафереза.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В группу исследования были включены 25 женщин в возрасте от 35 до 45 лет с клиническим диагнозом миомы матки.

В основную, 1-ю, группу, составленную методом случайного отбора, вошли 15 пациенток, у которых сохранялась гипертермия до 38 °С, лейкоцитоз был в пределах 11–15·10<sup>9</sup>/л, СОЭ до 50 мм/ч, гипертермия и боли в области послеоперационного шва, вялая перистальтика кишечника, ухудшение течения экстрагенитальных заболеваний (артериальная гипертензия, ишемиче-

ская болезнь сердца, заболевания желудочно-печеночного комплекса). Данным больным в комплекс послеоперационной инфузионно-трансфузионной и антибактериальной терапии на 3–4-е сутки был включен сеанс дискретного плазмафереза. Плазмаферез проводился на аппарате Гемос-ПФ-12Г. Плазмозамещение производилось гепаринизированным физиологическим раствором. Соотношение объемов плазмозамещения и плазмозамещения составляло 1:1.

Контрольную, 2-ю, группу составили 10 женщин, которые также страдали различными экстрагенитальными заболеваниями (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, хронический холецистит, хронический гастрит, колит), имели изменения в морфологическом составе крови (лейкоцитоз 9–10·10<sup>9</sup>/л, СОЭ до 45 мм/ч), гипертермию до 37,6 °С. Этим больным проводилась в послеоперационном периоде традиционная инфузионно-трансфузионная (реополиглюкин, 5% раствор глюкозы, 0,9% физиологический раствор) и антибактериальная терапия.

Состояние эндоинтоксикации у женщин обеих групп определяли по следующим параметрам: уровню кислоторастворимой фракции нуклеиновых кислот (КФНК), средних молекул (СМ), активных продуктов, взаимодействующих с тиобарбитуровой кислотой (ТБК-ап), эндотоксическому индексу (ЭИ) [4, 6]. Данные показатели определяли в сыворотке периферической крови пациенток сразу после операции и на 3–4-е сутки терапии.

Для измерения КФНК применялся метод определения суммарной КФНК, экстрагируемых из крови хлорной кислотой [9].

Уровень СМ определялся в условных единицах оптической плотности (усл.ед.опт.пл.), количественно равных разнице показателей спектрофотометра СФ-26 (умноженной на 100) при длинах волны 260–320 и 254 и 280 нм.

Для определения ТБК-ап применялся метод Jagi в модификации М. Isnihara [4, 5, 9].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Длительность заболевания миомой матки в среднем составила  $5,1 \pm 0,08$  года, средние размеры миомы —  $13,5 \pm 0,02$  нед беременности. Всем пациенткам была проведена гистерэктомия — надвлагалищная ампутиация матки без придатков, лапаротомическим доступом под эндотрахеальным наркозом. Средний объем операционной кровопотери составил  $200 \pm 20$  мл.

Несмотря на небольшое число осложнений (табл. 1), все гнойно-воспалительные осложнения послеоперационного периода достоверно чаще развивались у женщин контрольной группы.

У большинства больных 1-й группы наблюдалась быстрая положительная динамика состояния сердечно-сосудистой системы: нормализовалась частота сердечных сокращений, стабилизировались показатели как систолического, так и диастолического артериального давления. После сеанса плазмафереза у всех женщин изменилось настроение — снизилась плаксивость, раздражительность, уменьшилась потливость. Длительность пребывания в стационаре составила в среднем  $7,2 \pm 0,3$  сут.

У больных 2-й группы снизились интенсивность и длительность головной боли, кардиалгий, но полное их отсутствие наблюдалось только у 1 женщины. При бимануальном исследовании на 4-е сутки после операции сохранялись болезненность и отечность культи. У всех больных опорожнение кишечника происходило только после стимуляции. Отмечено вялое заживление послеоперационной раны. Длительность пре-

бывания больных в стационаре в среднем составила  $10,9 \pm 1,6$  сут.

Необходимо отметить, что частота субъективных жалоб, связанных с плохим самочувствием, соответствует данным литературы [2] и также достоверно чаще отмечалась у женщин, получавших лишь традиционную послеоперационную инфузионно-трансфузионную и антибактериальную терапию.

Результаты оценки динамики биохимических параметров у женщин после гистерэктомии на фоне лечения представлены в табл. 2.

Как следует из табл. 2, уровень СМ находится в пределах нормативных значений как до, так и после лечения у пациенток обеих групп. Однако заслуживает внимания тот факт, что у женщин после комплексной терапии с использованием плазмафереза имелась четкая тенденция к снижению данного показателя, в то время как в группе контроля отмечалось даже некоторое его повышение (при длине волны 280 нм) на фоне традиционной инфузионно-трансфузионной терапии. Эти данные, по-видимому, связаны с неадекватным выведением продуктов эндогенной интоксикации и накоплением продуктов деструкции тканей, повышающих риск развития различных осложнений, в том числе и гнойно-септических [4, 6, 9, 12].

Наиболее чувствительным маркером, изменяющимся в ответ на комплексную терапию с включением плазмафереза, явился уровень ТБК-ап, представляющий собой конечный продукт перекисного окисления липидов [5] и отражающий процессы свободнорадикального окисления

Таблица 1. Частота развития осложнений в послеоперационном периоде у женщин после гистерэктомии в зависимости от вида лечения ( $p < 0,05$ )

Осложнения	Основная группа		Контрольная группа	
	абс.	%	абс.	%
Инфильтрация шва передней брюшной стенки	3	20	3	30
Культит шейки матки	1	6,7	2	20
Культит влагалища	2	13,3	2	20
Субъективные жалобы (головная боль, головокружение, нарушение сна, ухудшение самочувствия)	11	73,3	10	100

Таблица 2. Маркеры эндоинтоксикации у женщин после гистерэктомии на фоне лечения ( $M \pm m$ )

Показатель	Норма	Основная группа			Контрольная группа		
		до лечения	3—4-е сутки лечения	$p$	до лечения	3—4-е сутки лечения	$p$
СМ 254, усл.ед.опт.пл.	220—250	$227,0 \pm 3,03$	$216,0 \pm 3,04$	$>0,05$	$227,0 \pm 3,63$	$219,0 \pm 7,04$	$>0,05$
СМ 280, усл.ед.опт.пл.	280—296	$252,0 \pm 4,04$	$240,0 \pm 2,9$	$>0,05$	$254,0 \pm 5,04$	$260,0 \pm 4,23$	$>0,05$
ТБК-ап, ммоль/мл	1,6—2,6	$6,4 \pm 0,1$	$5,4 \pm 0,1$	$<0,001$	$5,15 \pm 0,17$	$5,5 \pm 0,1$	$>0,05$
КФНК, усл.ед.опт.пл.	2,9—3,3	$3,1 \pm 0,1$	$2,6 \pm 0,2$	$>0,05$	$2,9 \pm 0,15$	$2,92 \pm 0,1$	$>0,05$
ЭИ 254, усл.ед.	2,35—3,03	$2,8 \pm 0,15$	$2,24 \pm 0,1$	$<0,05$	$2,48 \pm 1,7$	$2,0 \pm 1,7$	$>0,05$
ЭИ 280, усл.ед.	2,11—2,76	$2,6 \pm 0,13$	$2,3 \pm 0,1$	$<0,05$	$2,23 \pm 0,9$	$2,4 \pm 1,0$	$>0,05$
Белок, г/л	64—83	$66,5 \pm 6,4$	$62,5 \pm 7,7$	$>0,05$	$66,8 \pm 2,9$	$66,5 \pm 3,1$	$>0,05$
АСТ, ед/л	0—36	$43,0 \pm 13,4$	$35,1 \pm 10,5$	$<0,05$	$26,8 \pm 10,1$	$24,1 \pm 8,4$	$<0,05$
Мочевина, ммоль/л	2,5—6,4	$3,6 \pm 0,2$	$3,3 \pm 0,4$	$>0,05$	$4,86 \pm 1,6$	$4,9 \pm 1,4$	$>0,05$



в организме [6, 12]. Как видно из табл. 2, уровень ТБК-ап достоверно снизился уже на 3—4-е сутки послеоперационного периода у женщин основной группы, в то время как в группе контроля отмечалась тенденция к его повышению.

Происходящее в результате деструкции тканей разрушение высокомолекулярных нуклеиновых кислот сопровождается увеличением уровня КФНК в периферической крови [4], что позволяет не только своевременно диагностировать осложнения, но и прогнозировать течение раневого процесса [6, 9].

Несмотря на отсутствие достоверного снижения данного показателя на 3—4-е сутки лечения, имелась тенденция к его снижению у женщин основной группы, что более благоприятно в прогностическом плане, чем его стабильность и отсутствие изменений у пациенток группы контроля.

Отмечавшееся у всех пациенток до лечения повышение уровня аспартатаминотрансферазы (АСТ) выше нормативных значений снизилось на 3—4-е сутки послеоперационного периода как после плазмафереза, так и на фоне традиционной инфузионно-трансфузионной терапии.

Расчет ЭИ, отражающего степень интоксикации организма продуктами деструкции тканей [9], показал, что он достоверно снизился у женщин основной группы в обеих изучаемых точках (длины волн 254 и 280 нм), но это не наблюдалось в группе контроля.

Вышесказанное позволяет предположить, что включение в комплекс инфузионно-трансфузионной терапии даже одного сеанса плазмафереза позволяет значительно снизить риск развития гнойно-воспалительных осложнений в послеоперационном периоде.

Таким образом, для повышения эффективности прогнозирования и своевременности диагностики, возможных гнойно-воспалительных осложнений в послеоперационном периоде, а также подбора адекватной терапии целесообразно включать

в план обследования определение биохимических маркеров эндогенной интоксикации.

По результатам настоящего исследования наиболее чувствительными из определяемых параметров явились ТБК-ап и ЭИ, что согласуется с рядом проведенных ранее исследований [4, 6]. Однако по нашему и ряда других исследователей мнению, определение КФНК в комплексе с другими методами обследования играет важную роль в прогнозировании и диагностике гнойно-воспалительных осложнений [9]. Отсутствие достоверных различий в динамике данного показателя в проведенной работе, по-видимому, связано с характером и течением осложнений.

Определение указанных параметров может быть использовано как дополнительный метод в диагностике степени тяжести вялотекущих и субклинических форм гнойно-воспалительных заболеваний.

Эти наблюдения полностью совпадают с полученными нами ранее данными [5], указывающими на то, что уровень показателей продуктов деструкции тканей, определяемый в динамике, может служить в качестве метода для оценки эффективности проводимого лечения, направленного на снижение эндогенной интоксикации организма.

Своевременно проведенное обследование пациенток после гистерэктомии с определением биохимических маркеров эндогенной интоксикации позволяет индивидуально подобрать адекватное послеоперационное лечение. Полученные данные патогенетически обосновывают необходимость включения в комплекс терапии лечебного плазмафереза, дающего, по данным литературы [1, 7, 11], выраженный дезинтоксикационный эффект.

Все вышеизложенное является реальным резервом снижения частоты развития послеоперационных осложнений, адекватной реабилитации больных после перенесенной гинекологической операции, сокращения сроков пребывания в стационаре.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Абубакирова А.М., Федорова Т.А., Баранов И.И. и др. Эффективные методы терапии и модификации крови в акушерстве и гинекологии. *Акуш и гин* 1997; 6: 57—60.
2. Арабидзе Г.Г. Мягкая артериальная гипертензия и принципы ее лечения. *Клин фармак и терап* 1995; 4 (3): 17—19.
3. Воинов В.А. Эфферентная терапия. М 1997; 139.
4. Гуртовой Б.Л., Коноводова Е.Н., Бурлев В.А. Диагностическое значение определения эндотоксинов у родильниц с эндометритом. *Вестн АМН СССР* 1997; 2: 33—36.
5. Бурлев В.А., Гуртовой Б.Л., Коноводова Е.Н. Биохимические маркеры эндоинтоксикации у родильниц с эндометритом после кесарева сечения. *Вестн Росс асс акуш-гин* 1966; 4: 82—85.
6. Кулаков В.И., Назарова С.В., Власова Л.И. Роль среднемолекулярных пептидов в прогнозировании гнойно-септических осложнений после кесарева сечения. *Вопр охр мат* 1991; 5: 45—48.
7. Кулаков В.И., Серов В.Н., Абубакирова А.М. и др. Плазмаферез и плазмофильтрация при патологических состояниях в акушерстве и гинекологии. *Вестн АМН СССР* 1998; 1: 67—69.
8. Кулаков В.И., Адамян Л.В., Аскольская С.И. Гистерэктомия и здоровье женщины. М: Медицина 1999; 312.
9. Кирковский В.В. Детоксикационная терапия при перитоните. Мн. «Полифакт-Альфа» 1997; 200.
10. Усанов В.Д. Комплексная диагностика некоторых форм патологии шейки матки после родов как профилактика поздних послеродовых осложнений. *Акуш и гин* 1994; 2: 20—23.
11. Дахилова С.Г. Современные возможности применения плазмафереза в акушерстве и гинекологии. *Вестн АМН СССР* 1998; 2: 36—40.
12. Chang P.L., Newton E.R. Free radical reactions in medicine. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 1: 117—122.

## Современные подходы к лечению больных с преждевременным выключением функции яичников

Л.А. МАРЧЕНКО, Г.В. ТАГИЕВА

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, Москва

Представлены данные об особенностях клинического течения заболевания у 70 больных с преждевременным выключением функции яичников. В результате комплексного обследования выявлены как ранние (77,5%), так и отдаленные (69,2%) последствия дефицита эстрогенов, что потребовало назначения заместительной гормональной терапии и оценки ее эффективности. Для коррекции дефицита эстрогенов у 40 больных проспективной группы был использован фемостон 2/10 (17 $\beta$ -эстрадиол 2 мг и дидрогестерон 10 мг) в непрерывном 28-дневном режиме на протяжении 6 мес. Согласно результатам, на фоне лечения фемостоном индекс Купермана снизился с 15,2 $\pm$ 1,8 до 4,0 $\pm$ 1,4 балла ( $p < 0,05$ ). Показатели качества жизни по результатам анкеты MENQOL снизились: вазомоторные с 8,2 $\pm$ 3,8 до 1,5 $\pm$ 1,4 балла, психологические с 25,6 $\pm$ 6,8 до 11,1 $\pm$ 4,9 балла, физические с 37,5 $\pm$ 8,3 до 15,5 $\pm$ 6,2 балла и сексуальные с 8,1 $\pm$ 3,4 до 3,1 $\pm$ 1,8 балла ( $p < 0,05$ ).

**Ключевые слова:** аменорея, фемостон 2/10, преждевременная недостаточность яичников, качество жизни.

Угасание функции яичников — сложный и продолжительный во времени процесс. Различные варианты этого состояния имеют свою терминологию, хотя разница между ними в значительной степени искусственная.

Под терминами «преждевременная недостаточность яичников» (ПНЯ), «преждевременное выключение функции яичников», «преждевременное истощение яичников» принято подразумевать симптомокомплекс, формирующийся у женщин моложе 40 лет и проявляющийся аменореей, симптомами выраженной гипоэстрогении, бесплодием, на фоне повышенного уровня гонадотропинов (ФСГ, ЛГ) [1, 2]. В литературе широко дискутируется возрастной диапазон, который определяет правомерность постановки диагноза преждевременного выключения функции яичников. Колебания критического возраста формирования ПНЯ составляют 35—43 года [3—6]. Однако большинство исследователей указывают на возраст до 40 лет [7—9]. Самый ранний срок наступления преждевременной менопаузы отмечен у 13-летней девочки [10, 11]. Две тысячи лет назад менопауза в 40 лет рассматривалась как нормальное явление (Аристотель, IV век до н.э.). С увеличением продолжительности жизни увеличился и средний возраст наступления менопаузы.

Одно из первых медицинских описаний преждевременной менопаузы в 17 лет сделал Kisch в 1920 г. [20]. В 1925 г. психоаналитик Н. Deutsch описал 35-летнюю женщину с преждевременной менопаузой [12]. Все исследователи, описывающие в первой половине XX в. случаи преждевременного выключения функции яичников, отме-

чали крайнюю редкость данной патологии. Сегодня частота ее встречаемости оценивается от 1—3% [13—15] до 10% женской популяции [16], что объясняется разницей возрастных критериев постановки диагноза. Некоторые исследователи считают целесообразным выделять два понятия: раннее выключение функции яичников у женщин 40—45 лет и преждевременное в возрасте до 40 лет [17].

Ежегодное число случаев ПНЯ в США у женщин в возрасте 15—29 лет составляет 10 на 100 000 населения. Эта цифра возрастает до 76 на 100 000 в возрасте 30—39 лет, после чего скорость, с которой наступает выключение функции яичников, возрастает до 881 на 100 000 в возрасте 40—44 года. В структуре первичной аменореи преждевременное выключение функции яичников составляет 10—28%, у женщин же с вторичной аменореей ПНЯ встречается в 4—18% [2].

История изучения ПНЯ берет свое начало в 30-х годах XX столетия, когда впервые было выявлено повышение уровня гонадотропинов у этой категории больных. Atria в 1950 г. представил основную клиническую характеристику у больных с преждевременным эстрогенным дефицитом [18]. В начале 60-х годов Hertz наблюдал четырех пациенток с повышенным уровнем ФСГ и ЛГ, у которых при биопсии яичников был выявлен фолликулярный аппарат. Подобные клинико-анатомические находки сделали в 1969 г. Jones и de Moraes-Ruchsen, описывающие трех пациенток с вторичной аменореей, бесплодием, высоким уровнем гонадотропинов и сохраненным фолликулярным аппаратом [19]. Подобное состояние

было охарактеризовано как синдром резистентного яичника или Савадж синдром по имени одной из их пациенток [2].

На базе ранних исследований ПНЯ относилась к категории необратимых состояний [2]. R. Rebar, H. Conolly [21] предположили, что уровень ФСГ более 40 мМЕ сопряжен с отсутствием примордиальных фолликулов. В более поздних работах представление о стойком прекращении функции яичника было изменено. ПНЯ, согласно современным воззрениям, может развиваться вследствие трех факторов: 1 — снижения фолликулярного пула; 2 — ускорения процесса апоптоза и атрезии фолликулов; 3 — нарушения фолликулогенеза. Однако точная природа преждевременного выключения функции яичников неясна. Это состояние описывается как «многофакторный синдром», в развитии которого могут принимать участие генетические, аутоиммунные, инфекционно-токсические, психогенные факторы внешней среды, а также дефекты структур гонадотропинов и их действие [1, 22].

ПНЯ не всегда сопряжена с окончательным и необратимым выключением функции яичников. Согласно данным P. Fenichel, у половины женщин с ПНЯ имеются единичные периодически функционирующие фолликулы в яичниках, в связи с чем они могут редко спонтанно овулировать и даже в редких случаях беременеть на протяжении 6 лет и более после наступления гипергонадотропной аменореи [24].

Предположения о периодически восстанавливающейся функции яичников у женщин с нормальным кариотипом, имеющих уровень ФСГ 50—60 мМЕ и более, получили свое подтверждение в последующих исследованиях. По предположению Anastí пациенток с флюктуирующим повышенным уровнем гонадотропинов следует относить в разряд «преждевременной дисфункции яичников», так как данное определение более точно характеризует их гормональный гомеостаз, при котором имеет место относительное снижение полноценного функционирования яичников [25].

Анализ причин преждевременного выключения функции яичников у 352 женщин, проходивших обследование и лечение в Middlesex госпитале, показал, что в 58% случаев выявлена идиопатическая форма яичниковой аменореи (включая аутоиммунные варианты патологии), в 23% — синдром Тернера, в 7% — последствия химиотерапии, в 4% — семейная предрасположенность к преждевременной менопаузе, в 2% — галактоземия, в 2% — проведение рентгенотерапии [12].

Безусловно, нельзя считать ПНЯ таким же естественным процессом, как «своевременную менопаузу», обусловленную возрастным угасанием функции яичников. Внезапное прекращение

менструации с яркими симптомами дефицита эстрогенов и потеря способности к зачатию — все это является основными психологическими проблемами у больных с гипергонадотропной формой аменореи.

При ПНЯ у большинства женщин возникают разнообразные проявления эстрогендефицитного состояния, при этом степень их проявления крайне разнообразна. Сложность и значимость проблемы усугубляется значительным процентом бессимптомного или малосимптомного течения обменных нарушений в этом возрастном периоде с безусловным прогрессирующим течением эстрогендефицитного состояния при переходе пациенток с ПНЯ в возрастную группу после 45—50 лет.

Для оценки особенности клинического течения ПНЯ, выявления факторов, способствующих развитию заболевания, и оценки качества жизни обследованы 70 больных с ПНЯ. Для коррекции как ранних, так и средневременных проявлений дефицита эстрогенов у больных с ПНЯ нами был использован препарат фемостон 2/10 (17 $\beta$ -эстрадиол 2 мг и дидрогестерон 10 мг) (“Solvay Pharmaceuticals GmbH”, Германия) в непрерывном 28-дневном режиме на протяжении 6 мес. Лечение фемостоном было предложено 40 пациенткам проспективной группы, согласие на прием препарата было получено от 27 (67,5%) пациенток.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включены 70 пациенток с ПНЯ, в том числе у 40 больных проведено углубленное проспективное обследование и у 30 — ретроспективный анализ историй болезни. Средний возраст больных составил  $32,8 \pm 1,5$  года. Анализ степени выраженности симптомов эстрогенного дефицита оценивали исходно и через 6 мес лечения с помощью менопаузального индекса Купермана. Оценка качества жизни в динамике проводилась на основе анкеты MENQOL, разработанной в университете Торонто (Канада) в 1992 г. [27]. Анкета состоит из 4 разделов (вазомоторный, психологический, физический, сексуальный). Степень выраженности представленных симптомов оценивалась по 8-балльной системе. По I разделу максимальная сумма баллов — 24, по II разделу — 56, по III разделу — 128, по IV разделу — 24. Сумма баллов каждого из разделов рассчитывалась отдельно. Чем ниже была сумма баллов по каждому из разделов, тем выше качество жизни пациенток. Концентрацию в крови ЛГ, ФСГ, эстрадиола ( $E_2$ ), тестостерона (Т), дегидроэпиандростена сульфата (ДГЭА-С) и кортизола определяли методом иммуноферментного анализа. В качестве нормы использовали показатели

содержания гормонов в сыворотке крови здоровых женщин репродуктивного возраста с регулярным ритмом менструации (лаборатория эндокринологии Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН).

Эхографию органов малого таза осуществляли с помощью продольных и поперечных сечений аппаратами сложного сканирования Aloka SSD 1200, 2000 Toshiba SSA-240 с использованием трансабдоминального и эндовагинального конвексных датчиков частотой 3,5, 5 и 7,5 МГц. В процессе обследования определяли расположение, размеры и строение матки и яичников.

Для оценки состояния молочных желез применяли бесконтрастную маммографию в двух проекциях — прямой и косой, с использованием специальных аппаратов Anthena, Fischer Imaging [29].

Для определения минеральной плотности костной ткани использовали метод двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДЭРА).

При сравнении показателей в исследуемых группах использовали методы Стьюдента (для нормально распределенных данных) и непараметрические методы Уилкоксона и Манна—Уитни [32, 33].

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Яичниковая недостаточность во всех случаях являлась вторичной аменореей длительностью от 1 года до 7 лет.

У 55 (77,5%) пациенток симптомы эстрогенного дефицита проявлялись в виде «приливов», жара к голове и верхней половине туловища, у 24 (33,8%) наблюдалась головная боль, у 5 (7,0%) — головокружение, у 8 (11,3%) — повышенная утомляемость, у 7 (9,9%) — раздражительность, у 8 (11,3%) — повышение артериального давления и сердцебиение, у 9 (12,7%) — сухость во влагалище, у 2 (2,8%) — частое мочеиспускание по типу поллакиурии. В среднем по группе индекс Купермана составил  $15,2 \pm 1,8$  балла, что свидетельствовало о проявлении дефицита эстрадиола легкой степени. Показатель качества жизни по анкете MENQOL в разделе вазомоторные симптомы составил  $8,2 \pm 3,8$  балла, психологические —  $25,6 \pm 6,8$  балла, физические —  $37,5 \pm 8,3$  балла, сексуальные  $8,1 \pm 3,4$  балла, что свидетельствовало о средней степени проявления дефицита эстрогенов и относительном снижении качества жизни.

У подавляющего большинства пациенток — у 60 (85,8%) начало заболевания проявилось нарушением регулярности менструального цикла по типу олигоменореи. Внезапное прекращение менструаций отмечено у 10 (14,2%).

При изучении семейного анамнеза выяснено, что средний возраст родителей при рождении

ребенка составил: матерей  $26,2 \pm 1,1$  года, отцов  $28,6 \pm 1,1$  года.

Анализ анамнестических данных свидетельствовал о том, что все женщины в детстве перенесли различные инфекционные заболевания, в том числе детские инфекции: эпидемический паротит — 44 (62,0%), краснуха — 31 (44,3%), корь — 41 (58,5%), скарлатина — 5 (7,1%), ветряная оспа — 33 (47,1%), хронический тонзиллит — 23 (32,8%), ангина — 19 (27,1%). Обращает на себя внимание, что в популяции, по данным Е.А. Богдановой [34], эпидемический паротит встречался реже в 3 раза, краснуха и ветряная оспа в 10 раз, чем у наших пациенток, что свидетельствует о выраженном инфекционном индексе.

Следует отметить, что у 6 (8,5%) пациенток был узловой зоб, из них 2 (2,8%) произведена струмэктомия, у 3 (4,2%) — синдром истощения яичников сочетался с ревматическим артритом, у 4 (5,6%) — с гипотиреозом, у 5 (7%) — с аутоиммунным тиреоидитом, у 1 (1,4%) — с миастенией, у 1 (1,4%) — с системным эозинофильным геморрагическим гранулематозным васкулитом, у 2 (2,8%) — с витилиго. У 16 (22,5%) выявлены аллергические реакции разной степени выраженности на лекарственные препараты и бытовые факторы.

Таким образом, нами выявлено частое сочетание ПНЯ с различными аутоиммунными заболеваниями как эндокринного, так и негормонального генеза.

У всех обследуемых больных отмечен женский фенотип, хорошо развиты вторичные половые признаки. У 65 (92,9%) менархе наступило своевременно в возрасте от 11 до 14 лет, а у 5 (7,1%) отмечено позднее (15—18 лет) становление менструальной функции. Средний возраст наступления менархе —  $13,0 \pm 0,3$  года.

У подавляющего большинства пациенток — у 43 (61,4%) менструальный цикл установился с менархе, у 18 (25,7%) — в сроки от 6 мес до 1,5 лет, у 9 (12,9%) не установился к моменту обследования пациенток.

Продолжительность менструального цикла до развития заболевания у 9 (12,7%) пациенток составила 21 день, у 48 (67,6%) — 25—30 дней и у 13 (18,6%) — более 30 дней. Средняя продолжительность менструального цикла составила  $25,8 \pm 1,6$  дня. Продолжительность менструации у 53 (75,7%) пациенток составила 3—5 дней, у 8 (11,5%) — 5—7 дней, у 9 (12,8%) — всего 2 дня.

Начало заболевания 21 (30%) пациентка связывала со стрессом, реже отмечались значительные физические и психические нагрузки — у 4 (5,7%), использование оральных контрацептивов — у 4 (5,7%), перемена климата и начало поло-



вой жизни — у 5 (7,1%). У подавляющего большинства обследуемых женщин — у 36 (51,4%) причину возникновения заболевания выяснить не удалось.

В анамнезе у 27 (38,5%) пациенток были беременности, у 23 (32,8%) — роды. У 22 (31,4%) женщин беременности закончились медицинскими абортми, в том числе 6 (27,3%) имели 1 аборт, 10 (45,4%) — 2 аборта, 5 (22,7%) — 3 аборта, 1 (4,5%) — 5 аборт, самопроизвольный выкидыш был у 2 (9%) женщин.

В структуре гинекологической заболеваемости преобладал рецидивирующий генитальный кандидоз — у 32 (45,1%) пациенток.

При клиническом обследовании 70 больных с ПНЯ выявлено: средний рост обследованных составил  $163,5 \pm 4,5$  см, средняя масса —  $55,4 \pm 10,5$  кг, индекс массы тела —  $22,7 \pm 2,3$ . Отмечено, что все женщины правильного телосложения, у 2 (2,8%) пациенток на коже обнаружены депигментированные пятна, в связи с чем им был поставлен диагноз витилиго.

Молочные железы развиты хорошо, ни одна из женщин не отметила изменения молочных желез с началом заболевания. Для оценки состояния молочных желез 31 (44,2%) из 70 обследованных проведено маммографическое исследование. У 12 (38,7%) выявлена фиброзно-кистозная мастопатия, у 19 (61,3%) — фиброзно-жировая трансформация.

Для оценки состояния гипоталамо-гипофизарно-яичниково-надпочечниковых систем у всех 70 пациенток с ПНЯ проведено гормональное исследование до и после лечения. Уровень ФСГ до лечения составил  $93,3 \pm 8,9$  МЕ/л, ЛГ —  $77,7 \pm 9,5$  МЕ/л, концентрация  $E_2$  —  $69,4 \pm 20,3$  нмоль/л, что значительно ниже его уровня в раннюю фолликулярную фазу у женщин с регулярным ритмом менструации. Уровень Т у больных с ПНЯ был значительно снижен — в среднем  $1,0 \pm 0,2$  пмоль/л (нормативные показатели лаборатории эндокринологии  $1,0$ – $2,5$  пмоль/л). При этом у 39 (55,7%) из 70 больных уровень Т колебался от 0,7 до 1,0 пмоль/л, в среднем составив  $0,8 \pm 0,1$  пмоль/л.

Уровень ДЭА-С в среднем по группе составил  $5,6 \pm 14$  нмоль/л (норма  $0,3$ – $8,9$  нмоль/л), уровень кортизола —  $307,6 \pm 31,1$  нмоль/л (норма  $200$ – $500$  нмоль/л).

Данные эхографического исследования гениталий у больных с вторичной гипергонадотропной аменореей отражали гипопластические изменения, происходящие вследствие выраженного эстрогендефицита.

Выявлено значительное уменьшение размеров яичников: размеры правого яичника в среднем составили  $2,1 \pm 0,1 \cdot 1,3 \pm 0,1 \cdot 1,7 \pm 0,1$  см, лево-

го —  $2,0 \pm 0,1 \cdot 1,4 \pm 0,1 \cdot 1,7 \pm 0,1$  см. Объем правого яичника составил  $2,9 \pm 0,9$  см<sup>3</sup>, левого —  $2,6 \pm 0,7$  см<sup>3</sup>, согласно данным В.П. Сметник, в репродуктивном возрасте объем яичников должен быть  $5,7 \pm 0,4$  см<sup>3</sup> [1]. В среднем размеры матки составили: длина  $3,8 \pm 0,2$  см, ширина  $2,8 \pm 0,2$  см, переднезадний  $3,7 \pm 0,3$  см, толщина эндометрия —  $0,4 \pm 0,1$  см. У 57 (81,4%) пациенток объем яичников составил  $1,39 \pm 0,23$  см<sup>3</sup>.

Исследование минеральной плотности костной ткани в поясничных позвонках ( $L_1$ ,  $L_{II}$ – $L_{IV}$ ) и проксимальных отделах бедренной кости проведено 13 (32,5%) пациенткам проспективной группы методом ДЭРА. У 9 (69,2%) пациенток выявлено ее снижение, в том числе у 2 (22,2%) диагностирован остеопороз, у 7 (77,8%) — остеопения.

С целью купирования дефицита эстрогенов 27 пациенток получали фемостон 2/10. На фоне лечения у всех пациенток была закономерная менструально-подобная ответная реакция, ациклических кровяных выделений не наблюдалось. У 1 (3,7%) пациентки наступила беременность, протекавшая с угрозой прерывания, однако завершилась в срок рождением здорового ребенка.

После лечения индекс Купермана по группе составил  $4 \pm 1,4$  балла. Показатель качества жизни по результатам анкеты MENQOL в разделе вазомоторные синдромы составил  $1,5 \pm 1,4$  балла (до лечения  $8,2 \pm 3,8$  балла); психологические —  $11,1 \pm 4,9$  балла (до лечения  $25,6 \pm 6,8$  балла), физические —  $15,5 \pm 6,2$  балла (до лечения  $37,5 \pm 8,3$  балла), сексуальные —  $3,1 \pm 1,8$  балла (до лечения  $8,1 \pm 3,4$  балла;  $p < 0,05$ ), что указывает на достоверное повышение качества жизни и купирование эстрогендефицитного состояния.

Восполнение недостаточности эстрогенов было подтверждено результатами проведенной динамической оценки состояния гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы.

Контрольная ДЭРА не проводилась, так как об эффективности лечения можно судить не ранее чем через 12 мес после назначения заместительной гормональной терапии (ЗГТ).

Таким образом, ЗГТ у больных с ПНЯ в течение 6 мес способствовала купированию вегетативно-психологических симптомов, улучшению качества жизни за счет нормализации ранее выявленных нарушений взаимоотношений в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного комплексного обследования выявлены как ранние (у 77,5% обследованных), так и отдаленные (у 69,2%) последствия дефицита эстрогенов, что потребовало назначения ЗГТ и оценки ее эффективности.



Эстрогенсодержащий компонент препарата фемостон 2/10 — 17 $\beta$ -эстрадиол идентичен человеческому эстрогену, вырабатываемому яичниками. Он синтезируется из растительного сырья и не содержит составляющих животного происхождения. Микронизированный 17 $\beta$ -эстрадиол в отличие от кристаллического хорошо всасывается при приеме внутрь и активно метаболизируется в слизистой оболочке кишечника и затем при прохождении через печень. В процессе лечения через 6 мес использования фемостона 2/10 уровень ФСГ снизился с 119,9 $\pm$ 13,8 до 53,8 $\pm$ 9,2 МЕ/л, уровень E<sub>2</sub> повысился с 48,3 $\pm$ 7,4 до 118,6 $\pm$ 25,6 нмоль/л ( $p < 0,001$ ), что соответствует средней стадии пролиферации женщин в репродуктивном возрасте. Главное преимущество 17 $\beta$ -эстрадиола в меньшем воздействии на гепатоциты, чем других эстрогенов [36].

Решение о целесообразности ЗГТ принималось совместно пациенткой и лечащим врачом, однако, к сожалению, только 67,5% пациенток молодого возраста согласились на ее проведение. ЗГТ в любом возрасте должна проводиться в течение не менее 5 лет в непрерывном режиме для профилактики остеопороза и сердечно-сосудистой патологии [37]. На первом этапе следует определиться с базовым лечением, которое должно быть направлено на патогенетическое звено заболевания. Учитывая, что при ПНЯ нами выявлена абсолютная недостаточность эстрогенов (уровень E<sub>2</sub> составил 69,4 $\pm$ 20,3 нмоль/л), использование препаратов женских половых стероидов следует рассматривать как «первую линию» лечебного воздействия, направленного на восполнение гипоэстрогенного состояния. У 69,2% наших пациенток одновременно с нейровегетативными и эмоционально-психологическими проявлениями (индекс Купермана 15,2 $\pm$ 1,8 балла) выявляются нарушения процесса костного ремоделирования, представленные в основном (77,8%) в виде остеопении. С точки зрения некоторых ученых, пациентки с ПНЯ нуждаются в более высоких терапевтических дозах гормонов, поскольку в отличие от естественной менопаузы, при которой наблюдается постепенное медленно растянутое во времени уменьше-

ние эндогенного образования женских половых гормонов и в значительном проценте случаев формируется относительная гиперандрогения, при ПНЯ этот процесс ускорен во времени [39, 40], и у 55,7% больных, согласно полученным нами данным, отмечается гипоандрогенное состояние.

С целью профилактики гиперпластических процессов эндометрия женщинам с ПНЯ терапию эстрогенами необходимо назначать в сочетании с гестагенами предпочтительно в циклическом режиме. При подборе наиболее подходящего режима ЗГТ крайне важно учитывать степень индивидуальной чувствительности к гестогенам. В связи с этим при ПНЯ предполагается долговременная программа ЗГТ — вывод гестагенного компонента представляет наиболее трудную задачу. Дидрогестерон очень близок к натуральному прогестерону, но небольшие отличия химической структуры повышают его активность при приеме внутрь, придают метаболическую стабильность, а также обеспечивают отсутствие эстрогенных, андрогенных, анболических и минералокортикоидных свойств. Дидрогестерон оказывает мощное антиэстрогенное действие на эндометрий, снижая его пролиферативную активность. Он хорошо всасывается при приеме внутрь. Присоединение дидрогестерона к заместительной эстрогенной терапии не снижает положительного действия эстрогена на острые климактерические симптомы [42]. Напротив, доказано синергичное действие дидрогестерона и E<sub>2</sub> на соматические и психологические расстройства [23]. Согласно нашим результатам, на фоне 6-месячного лечения фемостоном индекс Купермана снизился с 15,2 $\pm$ 1,8 до 4,0 $\pm$ 1,4 балла ( $p < 0,05$ ). Снизились показатели качества жизни по результатам анкеты MENQOL. Дидрогестерон не играет роли и не меняет защитного действия эстрогена на метаболизм костной ткани, т.е. фемостон 2/10 активно предупреждает потерю костной ткани. ЗГТ намного эффективнее предупреждает потерю костной массы и переломы, если она начата вскоре после развития ПНЯ, поскольку со временем губчатое вещество разрушается и уже не восстанавливается [36].

## ЛИТЕРАТУРА

1. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология. Москва, Медицинское информационное агентство, 2003.
2. Laml T., Schulz-Lobmeyr L., Obruca A. Premature ovarian failure: etiology and prospects. *Gynecol Endocrinol* 2000; 14: 292—302.
3. Bjoro K. Amenorrhea: a study with particular attention to the problems of ovarian failure. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1966; 45 (suppl): 69.
4. Jones G.S., Reuhsen M. A new syndrome of amenorrhea in hypogonadotropism and apparently normal follicular apparatus. *Fertil Steril* 1967; 18: 440.
5. Luisetto G., Zangari M., Bottega F. Different rates of forearm bone loss in healthy women with early or late menopause. *Osteoporosis International* 1995; 5(1): 54—62.
6. Fenichel P., Sosset C. et al. Premature ovarian failure: An autoimmune disease. *Advances in Endocrinol Gynecol* 1999; 143—149.

7. *Aubard et al.* Early menopause. *J Clin Gynecol Obstet Biol Reprod* 1997; 26: 231—7.
8. *Conway G.S.* Premature ovarian failure. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1997; 9: 202—6.
9. *Sung L. et al.* Sisters of women with premature ovarian failure may be ideal ovum donors. *Fertil Steril* 1997; 67(5): 912—16.
10. *Huetta R., Hena A. et al.* The symptotous at the menopausal and premenopausal years; their relationship with insulin, glucose, cortisol, FSH, prolactinum, obesity and attitudes towards sexuality. *Psychoneuroendocrinology* 1995; 20(8): 851—64.
11. *Schiffman R., Brady R.O., Nelson L. et al.* Leukodystrophy in patients with ovarian dysnensis. *Ann Neurol* 1997; 41(5): 654—61.
12. *Singer D., Hunter M.* The experience of premature menopause; a thematic discourse analysis. *J Reprod Infant Psychol* 1999; 17(1): 63—81.
13. *Wheeler C.A.* Premature Ovarian Failure: treatment strategies. *J Reprod Immunol Med* 1995; 76(5): 130—1.
14. *Davis S.R.* Premature Ovarian Failure. *Haturitas* 1996; 23: 1—18.
15. *Conway G.S. et al.* Premature ovarian failure. *Fertil Steril* 1996; 65: 337—41.
16. *Sadler A.G., Sytop C.H.* The stress of interlity: recommendations for assessment and intervention. *Family Therapy Case Studies* 1987; 22: 1—27.
17. *Crosignani P., Alagna F. et al.* Familial form of idiopathic premature and early menopause. Presented at the International Symposium of Ovarian Ageing, Brussels, Belgium. Abstract in *International Journal of Fertility and Womens's Medicine* 1998; 43(4): 200.
18. *Atria A.* La menopausia precos y tratamiento hormonal. *Rev Med Chil* 1950; 78: 373—7.
19. *Singer D., Hunter M.* The experience of premature menopause; a thematic discourse analysis. *J Reprod Infant Psychol* 1999; 17(1): 63—81.
20. *Hambler E.C.* *Endocrine Gynaecology*. Springfield, IL: Charles C. Thomas 1939; 80.
21. *Rebar R.W., Conolly H.V.* Clinical features of young women with hypergonadotropic amenorrhea. *Fertil Steril* 1990; 53: 804—10.
22. *Tulandi T., Kinch R.A.H.* Premature Ovarian Failure: treatment strategies. *Obstet Gynecol Surv Suppl* 1981; 36(9): 521—527.
23. *von Srboultz B.* *Eur Menop J* 1996; 3 (Suppl): 136—40.
24. *Fenichel P.* Premature ovarian failure: An autoimmune disease. *Adv Endocrinol Gynecol Endocrinol* 2000; 23: 143—149.
25. *Anasti J.N.* Premature ovarian failure: an update. *Fertil Steril* 1998; 70: 1—15.
26. *Bridges W.* *Transitions: maxing sense of life's changes*. Don Mills, Ontario Addison-wesley 1980.
27. *Hilditch J.R., Peter A., Rewis J. et al.* A menopause-specific quality of life questionnaire: development and psychometric properties. *Maturites* 1996; 24: 161—175.
28. *Демидов В.Н., Гус А.И., Волков Н.И., Гатаулина П.Г.* Ультразвуковая диагностика воспалительных заболеваний придатков матки. *Ультразвук диагн* 1997; 2: 45—62.
29. *Бурдина Л.М.* Клинико-рентгенологические особенности заболеваний молочных желез у гинекологических больных репродуктивного возраста с нейроэндокринной патологией. М 1993.
30. *Дедов И.И., Марова Е.И., Рожинская Л.Я.* Остеопороз: патогенез, диагностика, принципы профилактики и лечения. М 1999.
31. *Рахманов А.С., Бакунин А.В.* Костная денситометрия в диагностике остеопении. *Остеопороз и остеопения* 1998; 1: 28—32.
32. *Урбах В.Ю.* Статистический анализ в биологических и медицинских исследованиях. М: Медицина 1998; 295.
33. *Тюрин Ю.Н., Макарова А.А.* Анализ данных на компьютере. М 1995; 46—59: 125—306.
34. *Богданова Е.А.* *Гинекология детей и подростков* М: МИА 2000; 330.
35. *Сметник В.П., Кулаков В.И.* Руководство по климактерию. М: Медицинское информационное агентство 2001.
36. *Зайдиева Я.З.* Новые возможности лечения климактерических расстройств в постменопаузе. *Гинекология* 2001; 5: 1: 10—13.
37. *Stampfer H.K. et al.* Post-menopausal estrogen therapy and cardiovascular disease: ten year follow-up from the Nurse's Health Study. *New Engl J Med* 1991; 325: 756—62.
38. *Beral V.* Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative re-analysis of data from 51 epidemiological studies of 52, 705 women with breast cancer and 108411 women without breast cancer. Collaborative Group of Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet* 1991; 349: 1047—59.
39. *Рубченко Т.Н., Краснополяский В.И., Лукашенко С.Ю.* Метаболические нарушения у женщин с хирургической менопаузой и их коррекция с помощью ЗГТ. *Пробл репрод* 1999; 5: 3: 59—63.
40. *Рябцева И.Т., Шаповалова К.А.* Заместительная гормональная терапия при синдроме постовариэктомии. *Вестн Рос асс акуш-гин* 2000; 2: 92—94.
41. *Burger H., Davis S.* Should women be treated with testosterone. *Clin Endocrinol* 1998; 49: 159—160.
42. *Siddle N.G., Fraser D., Whitehead M.L. et al.* *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97: 1101.



Реклама:  
«Иммодиум» быстро и эффективно избавит вас от «Даниссимо».

## Прогнозирование исхода индукции овуляции гонадотропинами у пациенток с синдромом поликистозных яичников

А.А. СМИРНОВА, Т.А. НАЗАРЕНКО, Т.Н. ЧЕЧУРОВА, Н.Г. СОЛОВЬЕВА, К.Э. КИРАКОСЯН, Д.В. ДМИТРИЕВ

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, Москва

Представлен анализ ответа яичников на различные протоколы индукции овуляции препаратами гонадотропинов (чистая схема, короткий и длинный протокол с агонистом ГнРГ и протокол с антагонистом ГнРГ) у пациенток с синдромом поликистозных яичников. Выделен ряд факторов для прогноза риска развития синдрома гиперстимуляции яичников: индекс массы тела, концентрация ФСГ и площадь стромы яичника перед стимуляцией, объем яичника на 6—7-й день стимуляции, использование длинного протокола введения а-ГнРГ.

*Ключевые слова:* синдром поликистозных яичников, яичники, синдром гиперстимуляции яичников, гонадотропины.

### I. Ответ яичников на различные схемы индукции овуляции

В структуре причин нарушения фертильности одно из первых мест занимает эндокринное бесплодие, сопровождающееся хронической ановуляцией. Наиболее частой причиной ановуляторного бесплодия является синдром поликистозных яичников (СПКЯ), который встречается приблизительно у половины пациенток [1]. Диагностика и лечение СПКЯ служат предметом для многочисленных дискуссий и продолжающихся исследований [2, 9, 10, 13].

В последние десятилетия большим достижением в лечении эндокринного бесплодия стало применение прямых индукторов овуляции — мочевых и рекомбинантных гонадотропинов, особенно эффективных на фоне десенситизации гипофиза а-ГнРГ [3]. Однако в некоторых случаях яичники оказываются нечувствительными к введению индукторов овуляции [4, 5]. У ряда пациенток применение этих препаратов приводит к развитию синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ), который может принимать тяжелые формы и неблагоприятно влиять на здоровье женщины и течение наступившей беременности [7, 14].

Известно, что эффективность стимуляции во многом зависит от протокола введения препаратов. Различные методики стимуляции яичников только гонадотропинами, а также на фоне десенситизации гипофиза а-ГнРГ (короткий, длинный, супердлинный протокол) и антагонистами ГнРГ имеют свои преимущества и недостатки и могут существенным образом повлиять на исход лечения бесплодия [3, 10, 12].

Нечеткость диагностических критериев, определяющих СПКЯ, отсутствие комплексной

оценки овариального резерва, позволяющей прогнозировать реакцию яичников на введение индукторов, затрудняют выбор наиболее эффективного и безопасного протокола индукции овуляции, что в конечном итоге ухудшает результаты лечения бесплодия и повышает риск развития СГЯ у данного контингента больных.

В связи с этим **целью исследования** явилось повышение эффективности лечения бесплодия у больных с СПКЯ путем совершенствования критериев прогноза ответа яичников на различные схемы индукции овуляции.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В период с января 2002 г. по сентябрь 2003 г. в отделении сохранения и восстановления репродуктивной функции женщины Научного центра акушерства, гинекологии и педиатрии (НЦА-ГиП) РАМН были обследованы 52 женщины в возрасте от 20 до 36 лет с СПКЯ и бесплодием.

Средний возраст пациенток составил  $27,4 \pm 4,2$  года. У всех пациенток менструальный цикл был нарушен по типу олигоменореи, по данным клинико-гормонального исследования и ультразвукового мониторинга отмечалась ановуляция. Бесплодие было первичным у 70% женщин, вторичным — у 30%. Длительность бесплодия составила от 1 года до 14 лет, в среднем 3 года. У 16 пациенток в анамнезе были беременности после индукции овуляции кломифена цитратом или гонадотропинами, которые в 66% случаях завершились выкидышами.

При общем осмотре обращали на себя внимание ожирение у 12 (16%) женщин и избыточная масса тела у 23 (32%) женщин. Умеренный и

выраженный гирсутизм (индекс Ферримана—Голвея более 12) имелся у 40 (55%) женщин.

При гормональном исследовании выявлен повышенный уровень ЛГ у 26 (36%) пациенток, повышение отношения ЛГ/ФСГ более 2,0 — у 29 (40%). Концентрация тестостерона более 2,5 нмоль/л отмечалась у 30 (41%) женщин.

Таким образом, у всех пациенток наблюдались нарушения менструального цикла и изменения соотношений гонадотропных гормонов и половых стероидов, характерные для СПКЯ. Около половины женщин в прошлом получали лечение, направленное на восстановление репродуктивной функции, которое в большинстве случаев не привело к наступлению беременности или сопровождалось высокой частотой репродуктивных потерь.

Всем пациенткам проводили общепринятое клиническое обследование, включающее изучение данных анамнеза, характера менструального цикла, репродуктивной функции, общий и гинекологический осмотр. На 2—4-й день спонтанной или индуцированной гестагенами менструально-подобной реакции проводили трансвагинальное УЗИ яичников на аппарате Sonoline Sienna («Siemens», Германия) датчиком с частотой 6,5 МГц.

Для каждого яичника определяли следующие показатели: объем, число антральных фолликулов диаметром 2—10 мм, средний диаметр наибольшего фолликула, площадь яичника, площадь стромы яичника, площадь фолликулярного аппарата, соотношение площади стромы и площади яичника [9].

Одновременно проводили дуплексное сканирование с цветовым кодированием и спектральным доплеровским анализом внутрияичникового кровотока. Для получения доплеровской кривой выбирали локусы, находящиеся в толще яичника, не прилежащие к стенкам фолликулов и имеющие артериальный тип доплеровской кривой. Обращали внимание на следующие параметры: форму кривой, пульсационный индекс (ПИ), индекс резистентности (ИР), систолиодиастилическое отношение (СДО), пиковую систолическую скорость кровотока (ПСС), максимальную конечную диастолическую скорость кровотока (МД), усредненную по времени максимальную скорость кровотока (ТАМх).

В день проведения УЗИ (2—4-й день цикла) у всех пациенток получали кровь для определения сывороточной концентрации ФСГ, ЛГ, эстрадиола и тестостерона. Исследование проводилось радиоиммунологическим методом в лаборатории эндокринологии НЦАГиП РАМН (руководитель — проф. Н.Д. Фанченко).

В основной группе 52 пациенткам было проведено 72 цикла индукции овуляции гонадотропинами. У всех женщин по данным гистеросальпингографии (ГСГ) или лапароскопии маточные трубы были проходимы, отсутствовала внутриматочная патология; при анализе спермограммы партнеров отмечена нормозооспермия.

В 29 случаях индукцию овуляции проводили по «чистой» схеме чМГ (меногон, «Ферринг» Германия) или рекомбинантным ФСГ (пурегон, «Органон», Нидерланды). Препарат вводили в дозе 75—150 МЕ ежедневно начиная со 2—3-го дня цикла.

В 14 случаях индукцию овуляции гонадотропинами проводили на фоне короткого протокола десенситизации гипофиза а-ГнРГ: со 2-го дня цикла ежедневно вводили трипторелин по 0,1 г подкожно (декапептил-дейли, «Ферринг», Германия), с 3-го дня начинали введение чМГ в дозе 150—225 МЕ/сут.

В 16 случаях индукцию овуляции гонадотропинами проводили на фоне длинного протокола введения а-ГнРГ: со 2-го дня цикла ежедневно вводили трипторелин по 0,1 г (декапептил-дейли, «Ферринг», Германия) подкожно. Через 14—18 дней при условии достижения десенситизации гипофиза повторно измеряли объем яичников и показатели внутрияичникового кровотока и начинали введение чМГ или рФСГ в дозе 150—225 МЕ/сут.

В 13 циклах стимуляции рФСГ с целью подавления преждевременных пиков ЛГ, начиная с 6—8-го дня стимуляции при достижении лидирующим фолликулом диаметра 14—15 мм, вводили антагонист ГнРГ ганиреликс (оргалутран, «Органон», Нидерланды) в дозе 0,25 мг/сут в течение 2—3 дней.

Выбор схемы для каждой больной определяли в следующей последовательности: у клонифенрезистентных пациенток использовали «чистую» схему, при ее неэффективности — короткий или длинный протокол с а-ГнРГ, при их неэффективности — схему с антагонистами ГнРГ.

Во всех протоколах стимуляции на 5—7-й день введения гонадотропинов повторно измеряли объем яичников и средний диаметр лидирующего фолликула, а также корректировали дозу препарата. При достижении фолликулов диаметра 16—20 мм и толщине эндометрия 8—10 мм при отсутствии высокого риска развития СГЯ вводили овуляторную дозу чХГ 10 000 МЕ (хорагон, «Ферринг», Германия). В день введения чХГ определяли объем яичников и количество фолликулов диаметром более 16 мм (доминантных), а также исследовали сывороточную концентрацию эстрадиола.



Нормальным считали ответ, при котором наблюдался равномерный рост от 1 до 4 доминантных фолликулов в обоих яичниках, избыточным — рост от 5 до 10 фолликулов, чрезмерным — рост более 10 фолликулов.

Для поддержки лютеиновой фазы через 72 ч после введения чХГ назначали микронизированный прогестерон (утрожестан, «Фик Медикаль», Франция) в дозе 300–600 мг/сут. При появлении или нарастании симптомов СГЯ тяжесть состояния оценивали по критериям, предложенным А. Golan и соавт. [11].

С целью диагностики беременности у всех пациенток через 14 дней после овуляции определяли сывороточную концентрацию чХГ. Тест считали положительным при уровне чХГ более 20 МЕ/л («биохимическая» беременность). Ультразвуковая диагностика клинической беременности проводилась через 21 день после овуляции.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 5.0 (StatSoft Inc., США).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Один цикл стимуляции был проведен 34 женщинам, два цикла — 16 женщинам, три цикла — 2 женщинам. Несмотря на отсутствие рандомизации, средние показатели (средний возраст, индекс массы тела (ИМТ), длительность бесплодия, концентрации ЛГ, ФСГ, эстрадиола, тестостерона на 2–3-й день цикла, эхографические параметры яичников и внутрияичникового кровотока) у пациенток, получавших разные протоколы индукции овуляции, достоверно не различались.

**Индукция овуляции по «чистой» схеме** была проведена в 29 случаях, оценен ответ 58 яичников. Рост фолликулов хотя бы в одном из яичников был получен во всех циклах стимуляции. Средняя продолжительность стимуляции составила 9 дней, среднее количество введенного ФСГ — 1350 МЕ. Признаки преждевременной лютеинизации фолликулов при УЗИ были обнаружены в 3 случаях. Спонтанная овуляция произошла в 1 случае. Триггер овуляции (чХГ) вводили в 27 циклах, в 2 случаях в связи с высоким риском развития СГЯ чХГ не вводили.

Нормальный ответ яичников наблюдался в 14% случаев, избыточный — в 69%, чрезмерный — в 17%. СГЯ легкой, средней и тяжелой степени развился в 3 (10%), 1 (3%) и 2 (7%) случаях соответственно. Всего наступило 6 беременностей, из них 1 «биохимическая» и 5 клинических. Частота наступления беременности составила 21% на цикл. Все беременности были одноплодными, одна оказалась внематочной и одна завершилась

выкидышем в срок 6 нед. Таким образом, репродуктивные потери составили около половины всех беременностей.

**Индукция овуляции по короткому протоколу с а-ГнРГ** выполнена в 14 случаях, оценен ответ 28 яичников. Средняя продолжительность стимуляции составила 11 дней, среднее количество введенного ФСГ — 2025 МЕ. Нормальный ответ отмечен в 21% случаев, избыточный — в 50%, чрезмерный — в 29%. Признаки преждевременной лютеинизации фолликулов, а также спонтанная овуляция не отмечены ни в одном случае. Триггер овуляции вводили в 13 циклах, в 1 случае в связи с высоким риском развития СГЯ триггер не вводили. Овуляция при УЗИ была подтверждена в 13 (93%) циклах.

СГЯ легкой, средней и тяжелой степени развился в 2 (14%), 2 (14%) и 1 (7%) случае соответственно. Всего наступило 3 клинические беременности: 1 — одноплодная и 2 — двойни. Частота наступления беременности составила 21% на цикл, все беременности завершились родами.

**Индукция овуляции по длинному протоколу с а-ГнРГ** проведена в 16 случаях. Средняя продолжительность десенсилизации гипофиза до начала введения гонадотропинов составила  $17 \pm 6$  дней. Отмечено достоверное уменьшение объема яичников в среднем на  $3 \text{ см}^3$ , а также снижение индексов сопротивления сосудистой стенки и скорости кровотока в сосудах яичников после достижения десенсилизации гипофиза. Средняя длительность стимуляции составила 9 дней. Нормальный ответ отмечался в 6% случаях, избыточный — в 44%, чрезмерный — в 50%. Признаки преждевременной лютеинизации и спонтанной овуляции не обнаружены ни в одном случае. Триггер овуляции вводили в 12 циклах, в 4 случаях в связи с высоким риском развития СГЯ от введения триггера было решено отказаться. Овуляция при УЗИ была подтверждена в 12 (75%) циклах.

СГЯ легкой, средней и тяжелой степени развился в 4 (25%), 4 (25%) и 1 (6%) случае соответственно. Всего наступило 5 (31%) клинических беременностей: 4 — одноплодных и 1 — тройня.

**Индукция овуляции с антагонистом ГнРГ** выполнена в 13 циклах стимуляции. В среднем антагонист вводили на  $7 \pm 1$ -й день стимуляции, средняя продолжительность введения составила  $3 \pm 1$  день.

Нормальный ответ отмечался в 15% случаях, избыточный — в 31%, чрезмерный — в 54%. Признаки преждевременной лютеинизации фолликулов при УЗИ не были обнаружены ни в одном случае, спонтанная овуляция произошла у 1 пациентки. Триггер овуляции вводили в 12 циклах. Овуляция при УЗИ была подтверждена в 100% циклов. СГЯ легкой, средней и тяжелой степени



развился в 2 (15%), 1 (8%) и 1 (8%) случаях соответственно. Всего наступило 3 беременности: 1 — «биохимическая» и 2 — клинические (одноплодная и двойня), завершившиеся родами в срок.

В табл. 1 представлены основные показатели ответа яичников и исходы стимуляции при использовании различных протоколов введения гонадотропинов и аналогов ГнРГ.

Попарный анализ групп с применением тестов Колмогорова—Смирнова и Манна—Уитни показал, что при использовании короткого протокола а-ГнРГ для стимуляции требуется достоверно большее количество ампул гонадотропинов и более длительная стимуляция по сравнению с «чистой» схемой. На фоне длинного протокола десенситизации гипофиза объем яичников на 6-й день стимуляции и количество лидирующих фолликулов в день введения чХГ оказались статистически значимо выше по сравнению с чистой схемой индукции овуляции. Суммарная доза вводимых гонадотропинов также оказалась достоверно выше при использовании длинного протокола по сравнению с чистой схемой.

Мы не выявили достоверных различий в средней концентрации эстрадиола и толщине эндометрия в день введения триггера овуляции у пациенток, получавших разные протоколы стимуляции. Частота овуляции статистически незначимо различалась между группами и составила 90, 93, 75 и 100% при использовании «чистой» схемы, короткого и длинного протокола агонистов и протокола с антагонистом соответственно. Низкая частота овуляции у пациенток, получавших десенситизацию гипофиза по длинному прото-

колу, связана с высокой частотой (25%) отмены цикла в связи с высоким риском развития СГЯ.

Нормальный и избыточный ответ чаще встречался при использовании «чистого» протокола и короткого протокола с а-ГнРГ, чрезмерный — при десенситизации гипофиза по длинному протоколу и с использованием антагонистов ГнРГ.

Частота наступления беременности и частота развития СГЯ после применения разных протоколов индукции овуляции представлены на рис. 1.

Максимальная частота наступления беременности на цикл (31%) отмечена при использовании длинного протокола с а-ГнРГ, при применении «чистой» схемы, а протокола с антагонистами она оказалась несколько меньше (21%). В то же время на фоне длинного протокола чаще всего (56%) развивался СГЯ и наблюдалась вы-

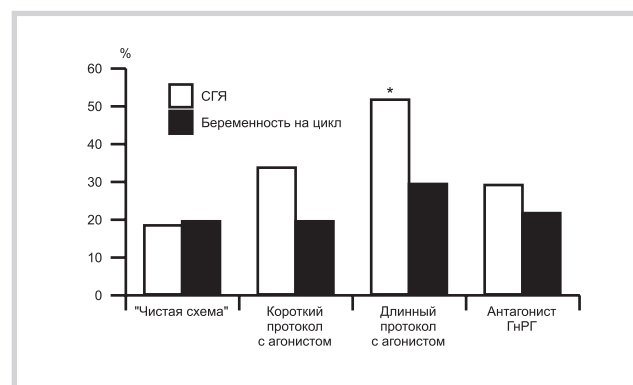


Рис. 1. Частота наступления беременности и частота развития СГЯ после применения разных протоколов индукции овуляции (\* —  $p < 0,05$ ).

Таблица 1. Ответ яичников и исходы стимуляции при использовании различных протоколов индукции овуляции

Показатель (медиана или относительная частота)	Чистая схема (n=58)	а-ГнРГ		Антагонист ГнРГ (n=26)	p
		короткий протокол (n=28)	длинный протокол (n=32)		
Объем яичника на 6-й день, см <sup>3</sup>	18,5	19,6	26,1	17,4	0,315
Максимальный диаметр фолликула на 6-й день, мм	11	11	13	12	0,134
Объем яичника в день введения чХГ, см <sup>3</sup>	46,9	59,3	65,7	50,6	0,232
Число доминантных фолликулов	4	4,5	5	5	0,081
Эстрадиол в день введения чХГ, пмоль/л	24 010	13 000	13 400	9500	0,423
Толщина эндометрия в день введения чХГ, мм	10	9,5	10,5	10	0,106
Длительность стимуляции, дни	9	11	9	9	0,749
Суммарная доза ФСГ, МЕ	1350	2025	1725	1425	0,194
Нормальный ответ, %	14	21	6	15	
Избыточный ответ, %	69	50	44	31	0,136
Чрезмерный ответ, %	17	29	50	54	
Овуляция, %	90	93	75	100	0,124
СГЯ, %	20	36	56	31	0,001
Число беременностей (% на цикл)	6 (20)	3 (21)	5 (31)	3 (23)	0,874

сокая частота (25%) отмены цикла из-за риска его развития.

Небольшое число наблюдений не позволило выявить статистически значимые различия в частоте наступления беременности и частоте репродуктивных потерь после применения разных протоколов стимуляции. Тем не менее частота «биохимических» беременностей и выкидышей была выше у пациенток, получивших стимуляцию овуляции гонадотропинами по «чистому» протоколу. Высокая частота репродуктивных потерь может быть связана с гиперсекрецией ЛГ, которая влияет на качество ооцитов и эмбрионов.

## ВЫВОДЫ

1. Индукция овуляции гонадотропинами у женщин с СПКЯ во всех случаях приводит к росту хотя бы одного фолликула, при этом нормальный ответ яичников (рост 1—4 фолликулов) наблюдается в 14% случаях, избыточный ответ (рост 5—10 фолликулов) — в 53% случаев и чрезмерный ответ (рост более 10 фолликулов) — в 33% случаев.

2. Частота наступления беременности при избыточном ответе яичников выше по сравнению с нормальным и чрезмерным ответом (29% против 20 и 21% соответственно).

3. Протокол индукции овуляции с антагонистами ГнРГ является оптимальным для больных с СПКЯ: при высокой частоте наступления беременности риск развития СГЯ незначителен.

## II. Факторы прогноза ответа яичников и эффективности лечения

Тактика лечения бесплодия при СПКЯ, основанная на использовании прямых индукторов овуляции, сопряжена с высоким риском развития тяжелых форм СГЯ, что ограничивает и делает опасным использование гонадотропинов для достижения беременности у таких пациенток [7, 14]. В связи с этим усилия многих исследователей направлены на поиск критериев, которые позволили бы прогнозировать ответ яичников на индукцию овуляции у данного контингента больных. В различных работах авторы предлагают оценивать резерв яичников на основании ряда параметров, среди которых большое значение придается сывороточной концентрации ФСГ, ЛГ, эстрадиола, ингибинов, индексу свободных андрогенов, результатам УЗИ яичников и доплерометрии внутрияичникового кровотока [5, 6, 8, 13, 15, 16].

В последнее время в лечении бесплодия при СПКЯ прослеживается устойчивая тенденция к применению щадящих протоколов стимуляции низкими дозами гонадотропинов. Основная зада-

ча таких протоколов — вызвать рост одного фолликула и добиться моноовуляции с целью снижения риска развития СГЯ и многоплодия [3, 10]. В нашем исследовании (см. выше) монофолликулярный ответ наблюдался всего в 3 циклах, из них беременность не наступила ни в одном случае. Поскольку главной целью индукции овуляции является достижение беременности, стремление к монофолликулярному росту, при котором частота наступления беременности на цикл крайне низка и не превышает 15%, не всегда является возможным и оправданным. Результаты нашего исследования показали, что частота наступления беременности максимальна при росте от 3 до 5 фолликулов в каждом яичнике. С учетом риска развития СГЯ и многоплодия при избыточном ответе яичников основная стратегия должна быть направлена на индивидуальный подбор схемы индукции овуляции.

Поэтому вторым этапом работы стал анализ исходных клинических, лабораторных и эхографических показателей, а также особенностей протоколов стимуляции при различном ответе яичников у 52 женщин с СПКЯ и бесплодием в 72 циклах индукции овуляции гонадотропинами.

Анализ циклов индукции овуляции показал, что рост фолликулов хотя бы в одном яичнике наблюдался во всех циклах. Нормальный ответ был зафиксирован в 10 (14%) случаях, избыточный ответ — в 38 (53%), чрезмерный ответ — в 24 (33%). В табл. 2 представлены основные клинические характеристики и эндокринный профиль у пациенток с различным ответом яичников на стимуляцию.

Установлено, что у пациенток с низкой массой тела чаще наблюдается чрезмерный ответ на стимуляцию. Напротив, при избыточной массе тела (ИМТ более 25) чаще встречался нормальный и избыточный ответ. Из лабораторных показателей имелись достоверные различия в исходной концентрации ФСГ у женщин с нормальным, избыточным и чрезмерным ответом. Стартовая доза препарата ФСГ оказалась выше в группе с чрезмерным ответом (200 МЕ) по сравнению с группами с избыточным и нормальным ответом (150 МЕ).

Основные ультразвуковые и доплерометрические характеристики яичников в зависимости от их ответа на индукцию овуляции представлены в табл. 3.

Анализ распределения клинических и ультразвуковых параметров в группах женщин с различным ответом яичников с помощью ANOVA по Краскелл—Уоллис и медианного теста показал, что наиболее значимыми прогностическими факторами ответа яичников являются ИМТ, концентрация ФСГ на 2—3-й день цикла, пло-

**Таблица 2.** Исходные клинические и гормональные данные пациенток с различным ответом яичников на стимуляцию

Показатель (медиана)	Нормальный ответ (n=10)	Избыточный ответ (n=38)	Чрезмерный ответ (n=24)	p
Возраст, годы	27	27	28	0,148
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	26,5	25	23,5	0,042
Длительность бесплодия, годы	4	3,2	3,5	0,307
ЛГ, МЕ/л	9,7	9,1	9,0	0,325
ФСГ, МЕ/л	8,5	6,7	6,8	0,018
Эстрадиол, пмоль/л	124	150	160	0,215
Тестостерон, нмоль/л	2,2	1,6	2,0	0,915

**Таблица 3.** Исходные ультразвуковые данные пациенток в циклах с различным ответом яичников на стимуляцию

Показатель (медиана)	Нормальный ответ (n=34)	Избыточный ответ (n=61)	Чрезмерный ответ (n=45)	p
Объем яичника, см <sup>3</sup>	9,3	10,2	12,1	0,154
Площадь (S) стромы, см <sup>2</sup>	1,8	2,0	2,2	0,046
S стромы / S яичника	0,30	0,38	0,39	0,042
Число фолликулов	7	9	10	0,134
Максимальный диаметр фолликула, мм	6	6	6	0,197
ПИ	1,00	1,00	1,00	0,837
ИР	0,62	0,62	0,64	0,616
СДО	2,6	2,7	2,7	0,732
ПСС, см/с	120	90	100	0,239
МД, см/с	40	30	40	0,381
ТАМх, см/с	70	60	70	0,134

**Таблица 4.** Особенности протоколов стимуляции у пациенток с различным ответом яичников

Показатель (медиана)	Нормальный ответ (n=10)	Избыточный ответ (n=38)	Чрезмерный ответ (n=24)	p
Стартовая доза ФСГ, МЕ	150	150	200	0,031
Длительность стимуляции, дни	11	9	8	0,034
Суммарная доза ФСГ, МЕ	1650	1732	1350	0,442
Эстрадиол в день введения чХГ, пмоль/л	10 800	14 270	24 240	0,013
Толщина эндометрия в день введения чХГ, мм	10	10	10	0,942

щадь стромы яичника, отношение площади стромы к площади всего яичника, протокол стимуляции и объем яичника на 5—7-й день введения гонадотропинов. Мы не обнаружили статистически значимых различий в исходных показателях (КСК), таких, как ПИ, ИР, СДО, ПСС, МД и ТАМх, в группах с разным ответом яичников.

Особенности ведения протоколов стимуляции и средние стартовые дозы ФСГ представлены в табл. 4. Обнаружены достоверные различия в сывороточной концентрации эстрадиола в день введения овуляторной дозы чХГ, связанные с ответом яичников. Длительность стимуляции и суммарная доза ФСГ при чрезмерном ответе оказались меньше, чем при избыточном и нормальном. Средняя толщина эндометрия в день введе-

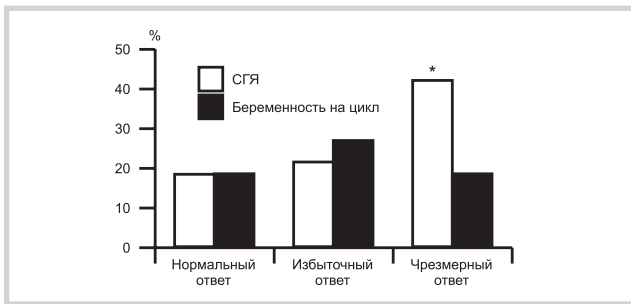
ния триггера овуляции не различалась между группами.

В табл. 5 приведена динамика показателей ответа яичников в процессе индукции овуляции. Обращают на себя внимание достоверные различия в объеме яичников на 6-й день стимуляции, а также в объеме яичников и количестве доминантных фолликулов в день введения овуляторной дозы чХГ. Эти различия являются закономерными, так как обусловлены делением на группы исходя из ответа яичника, который определяется числом лидирующих фолликулов.

На рис. 2 представлена диаграмма, отражающая частоту наступления беременности и частоту развития СГЯ при разном ответе яичников. Максимальная частота наступления беременно-

Таблица 5. Динамика показателей яичников у пациенток с различным ответом на стимуляцию

Показатель (медиана)	Нормальный ответ (n=34)	Избыточный ответ (n=61)	Чрезмерный ответ (n=45)	p
Объем яичника на 6-й день, см <sup>3</sup>	14,2	20,1	25,2	0,021
Максимальный диаметр фолликула на 6-й день, мм	11	12	12	0,101
Объем яичника в день введения чХГ, см <sup>3</sup>	36,4	48,1	87,1	0,000
Число фолликулов >16 мм в день введения чХГ	2	4	8	0,000

Рис. 2. Частота наступления беременности и частота развития СГЯ у пациенток с различным ответом яичников (\* —  $p < 0,05$ ).

сти наблюдалась в группе с избыточным ответом по сравнению с группами с нормальным и чрезмерным ответом (29% против 20 и 21% соответственно). Частота гиперстимуляции была достоверно выше в группе с чрезмерным ответом (46%) и статистически незначимо отличалась в группах с нормальным и избыточным ответом (20 и 24% соответственно).

Таким образом, наиболее оптимальное соотношение вероятности наступления беременности и развития СГЯ имеется у женщин с избыточным ответом яичников на стимуляцию.

В процессе анализа статистической значимости различных клинических, лабораторных и эхографических параметров для прогноза ответа яичников были выделены следующие факторы, обладающие высокой прогностической значимостью:

I. Исходные: ИМТ, концентрация ФСГ на 2—3-й день цикла, площадь стромы яичника, отношение площади стромы к площади всего яичника;

II. Динамические: протокол стимуляции, стартовая доза препарата ФСГ, объем яичника на 5—7-й день введения гонадотропинов.

При изучении исходных данных пациенток с СПКЯ мы обнаружили, что у женщин с низкой массой тела чаще встречается избыточный ответ яичников и выше риск развития СГЯ. Принимая во внимание этот факт, можно утверждать, что стартовую дозу ФСГ следует рассчитывать индивидуально, исходя из ИМТ.

По мнению многих авторов, сывороточная концентрация ФСГ, измеренная на 2—4-й день цикла, является маркером овариального резерва, обладающим высокой прогностической ценностью. Результаты нашей работы показали, что у пациенток с СПКЯ, у которых концентрация ФСГ обычно находится в пределах нормальных значений, уровень ФСГ, измеренный на 2—3-й день цикла, может влиять на ответ яичников на стимуляцию — риск избыточного ответа оказался выше при сывороточной концентрации ФСГ меньше 7 МЕ/л.

При анализе исходных ультразвуковых параметров мы не обнаружили статистически значимой зависимости между ответом яичников и такими общепринятыми показателями состояния овариального резерва, как объем яичников и число антральных фолликулов. В то же время была выявлена тенденция к их увеличению у пациенток с избыточным и чрезмерным ответом. Установлена достоверная корреляция между площадью стромы, отношением площадь стромы/площадь яичника и ответом яичника на стимуляцию: чем больше площадь стромы и ее доля в общей площади яичника, тем выше риск избыточного и чрезмерного ответа яичников. Этот критерий актуален именно для пациенток с СПКЯ, так как у здоровых женщин определение размеров стромы часто вызывает затруднения из-за диффузного расположения фолликулов.

Возможное объяснение этой закономерности может заключаться в избыточной васкуляризации стромы и улучшении перфузии тканей яичника, в том числе фолликулярного аппарата, что может привести к улучшению транспорта гонадотропинов. В то же время мы не обнаружили достоверных различий в ПСС, МД, ТАМх, ПИ и ИР у пациенток с различным ответом яичников. Отсутствие достоверных различий в показателях КСК, вероятно, связано с тем, что у большинства женщин с СПКЯ имеются одинаковые изменения кровотока и невозможно выделить подгруппы с разными вариантами показателей КСК у данного контингента.

Анализ схем стимуляции при разных ответах яичников показал, что в группе женщин с чрез-



мерным ответом яичников стартовая доза ФСГ была достоверно выше, чем в группах с нормальным и избыточным ответом (200 МЕ против 150 МЕ соответственно). Следовательно, риск развития СГЯ повышен при введении более 150 МЕ ФСГ в сутки.

В проведенном исследовании помимо анализа исходных параметров мы пытались выделить факторы прогноза ответа яичников в процессе стимуляции, в начале так называемой активной фазы фолликулогенеза. В результате была обнаружена достоверная корреляция между объемом яичников на 6–7-й день введения гонадотропинов и числом доминантных фолликулов, что свидетельствует о возможности прогнозирования ответа яичников не только до, но и в процессе стимуляции.

Обращает на себя внимание тот факт, что длительность стимуляции и суммарная доза ФСГ при чрезмерном ответе яичников оказались меньше, чем при избыточном и нормальном. Обнаруженные различия свидетельствуют об исходной повышенной чувствительности яичников к введению гонадотропинов у таких пациенток, а также о необоснованности назначения высоких доз гонадотропинов пациенткам, исходное состояние которых свидетельствует о высокой вероятности развития чрезмерного ответа яичников.

Изучение частоты наступления беременности при разном ответе яичников показало, что максимальная частота наступления беременности наблюдается у женщин с избыточным ответом (от 3 до 5 фолликулов в каждом яичнике). При чрезмерном ответе отмечается существенное снижение частоты наступления беременности. Это может быть связано со снижением качества ооцитов, эмбрионов и, следовательно, частоты имплантации, а также с неблагоприятным влиянием СГЯ на течение ранних сроков беременности.

В последнее время прослеживается устойчивая тенденция к применению щадящих протоколов стимуляции низкими дозами гонадотропинов у пациенток с СПКЯ [10, 12, 13]. Основная задача таких протоколов — вызвать рост одного фолликула и добиться моноовуляции с целью снижения риска развития СГЯ и многоплодия. В нашем исследовании монофолликулярный ответ наблюдался всего в 3 циклах, из них беременность не наступила ни в одном случае. Поскольку главной целью индукции овуляции является достижение беременности, стремление к монофолликулярному росту, при котором частота наступления беременности на цикл крайне низка и не превышает 15%, не всегда является

оправданным. Результаты нашего исследования показали, что частота наступления беременности максимальна при росте от 3 до 5 фолликулов в каждом яичнике, что соответствует избыточному ответу яичников по предложенной нами классификации. Следовательно, при индукции овуляции у больных с СПКЯ целесообразно добиваться именно такого ответа яичников. В то же время, с учетом риска развития СГЯ и многоплодия при избыточном ответе яичников, основная стратегия врача должна быть направлена на индивидуальный подбор схемы индукции овуляции в зависимости от имеющихся прогностических факторов ответа яичников.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Исходными факторами риска чрезмерного ответа яичников на индукцию овуляции гонадотропинами при СПКЯ являются:

- ИМТ менее 23 кг/м<sup>2</sup>;
- концентрация ФСГ на 2–3-й день цикла менее 7 МЕ/л;
- площадь стромы яичника более 2,5 см<sup>2</sup>;
- отношение площади стромы к общей площади яичника более 0,4.

2. На фоне проведения индукции овуляции женщинам с СПКЯ факторами риска СГЯ могут быть:

- стартовая доза ФСГ выше 150 МЕ;
- объем яичника на 6–7-й день стимуляции более 20 см<sup>3</sup>;
- использование длинного протокола введения а-ГнРГ.

3. Допплерометрия внутрияичникового кровотока, выполненная на 2–3-й день цикла, неинформативна для прогнозирования ответа яичников на индукцию овуляции гонадотропинами у женщин с СПКЯ.

Таким образом, выполненная работа позволила оценить характер ответа яичников на введение индукторов овуляции при использовании различных протоколов введения аналогов ГнРГ, а также проанализировать частоту наступления беременности и частоту развития СГЯ в зависимости от ответа яичников и использованной схемы стимуляции. Выделены клинико-лабораторные критерии для прогнозирования ответа яичников на введение гонадотропинов, и показано, что оптимальным протоколом в большинстве случаев является протокол с антагонистами ГнРГ, при котором наблюдается достаточно высокая частота наступления беременности при низком риске развития тяжелых форм СГЯ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Назаренко Т.А. Женское бесплодие, обусловленное нарушением процесса овуляции (клиника, диагностика, лечение): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук М 1998; 38.
2. Balen A., Michelmore K. What is polycystic ovary syndrome? Are national views important? *Hum Repr* 2002; 17: 9: 2219—2227.
3. Balen A. Новые концепции в индукции овуляции. *Orgyn* 1997; 1: 46—49.
4. Barri P., Coroleu B., Martinez F., Veiga A. Stimulation protocols for poor responders and aged women. *Mol Cell Endocrinol* 2000; 15: 1: 15—20.
5. Battaglia C., Genazzani A., Regnani G. et al. Perifollicular Doppler flow and follicular fluid vascular endothelial growth factor concentrations in poor responders. *Fertil Steril* 2000; 74: 4: 809—812.
6. Casper F., Seufert R., Schaffrath M., Pollow K. Concentrations of inhibins and activin in women undergoing stimulation with recombinant follicle-stimulating hormone for in vitro fertilization treatment. *Fertil Steril* 2001; 75: 1: 32—37.
7. Delvigne A., Rozenberg S. Epidemiology and prevention of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): a review. *Hum Reprod Update* 2002; 8: 6: 559—577.
8. Enskog A., Nilsson L., Brannstrom M. Peripheral blood concentrations of inhibin B are elevated during gonadotrophin stimulation in patients who later develop ovarian OHSS and inhibin A concentrations are elevated after OHSS onset. *Hum Reprod* 2000; 15: 3: 532—538.
9. Fulghesu A., Ciampelli M., Belosi C. et al. A new ultrasound criterion for the diagnosis of polycystic ovary syndrome: the ovarian stroma/total area ratio. *Fertil Steril* 2001; 76: 2: 326—331.
10. Grigoriou O., Antoniou G., Antonaki V. et al. Low-dose follicle-stimulating hormone treatment for polycystic ovarian disease. *Int J Gyn Obstet* 1996; 52: 55—59.
11. Golan A., Ron-El R., Herman A. et al. Ovarian hyperstimulation syndrome: an update review. *Obstet Gynecol Surv* 1989; 44: 430—440.
12. Homburg R., Levy T., Berkobitz D. et al. Gonadotropin-releasing hormone agonist reduces the miscarriage rates for pregnancies achieved in woman with polycystic ovarian syndrome. *Fertil Steril* 1993; 59: 527—531.
13. Imani B., Eijkemans M., Faessen G. et al. Prediction of the individual follicle-stimulating hormone threshold for gonadotropin induction of ovulation in normogonadotropic anovulatory infertility: an approach to increase safety and efficiency. *Fertil Steril* 2002; 77: 1: 83—90.
14. Raziel A., Friedler S., Schachter M. et al. Increased early pregnancy loss in IVF patients with severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod* 2002; 17: 1: 107—110.
15. Tinkanen H., Blauer M., Laippala P. et al. Prognostic factors in controlled ovarian hyperstimulation. *Fertil Steril* 1999; 72: 5: 932—936.
16. Tomas C., Nuojua-Huttunen S., Martikainen H. Pretreatment transvaginal ultrasound examination predicts ovarian responsiveness to gonadotrophins in in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1997; 12: 2: 220—223.



На приеме у психиатра:

Больной:

— Я Наполеон Бонапарт!

— И что? Какие у вас жалобы?

— Со мной все в порядке, а вот моя жена не в себе.

— Почему вы так решили?

— Она все время называет себя Жозефиной.

# Состояние процессов пролиферации в гиперплазированной ткани эндометрия у женщин репродуктивного возраста

Г.Е. ЧЕРНУХА, Г.Т. СУХИХ, В.П. СМЕТНИК, А.В. ЖДАНОВ, М.П. ДАВЫДОВА\*, Т.В. СЛУКИНА

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, \* факультет фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва

Локальная экспрессия генов *PCNA*, *IGF-1*, *IGFR*, *EGF* исследована в 56 образцах гиперплазированного эндометрия женщин репродуктивного возраста: в 34 — при простой неатипической гиперплазии эндометрия (ГЭ) и в 22 — при сложной. Показано, что экспрессия гена *PCNA* снижена по сравнению со стадией пролиферации в 9,5 раз в образцах простой ГЭ ( $p < 0,05$ ) и в 7,5 раз в образцах сложной ГЭ. Уровень мРНК *IGF-1* при простой и сложной ГЭ был достоверно ниже по отношению к стадии пролиферации ( $p < 0,01$ ). Обнаружена положительная корреляция между экспрессией *IGF-1* и *PCNA* в исследуемых образцах ткани эндометрия ( $R_s = 0,7$ ;  $p < 0,01$ ). Экспрессия гена *EGF* была снижена при обеих формах ГЭ и наблюдалась только в 44,1% образцов простой и в 50% — сложной ГЭ. Таким образом, неатипическая ГЭ независимо от ее морфологической формы характеризуется низкой экспрессией пролиферативного индекса и факторов активаторов пролиферации.

**Ключевые слова:** гиперплазия эндометрия, факторы роста, пролиферация.

## Сокращения

*IGF-1* — инсулиноподобный фактор роста I  
*IGFR* — рецептор инсулиноподобного фактора роста  
*EGF* — эпидермальный фактор роста  
*VEGF* — сосудистый эндотелиальный фактор роста  
*RT-PCR* — ПЦР в реальном масштабе времени

Гиперплазия эндометрия (ГЭ) — одна из наиболее частых форм патологии эндометрия, которая сопровождается маточными кровотечениями и сопряжена с риском развития рака эндометрия. Несмотря на большое число исследований, механизмы развития ГЭ до сих пор остаются недостаточными изученными, что затрудняет разработку патогенетически обоснованной системы ведения больных с данной патологией.

В настоящее время ГЭ трактуется как нефизиологическая пролиферация эндометрия, сопровождающаяся структурной перестройкой железистого и в меньшей степени стромального компонентов эндометрия, возникающая на фоне избыточного влияния эстрогенов [11]. Несмотря на то что традиционно ГЭ относят к числу пролиферативных состояний эндометрия, результаты изучения пролиферативной активности в гиперплазированной ткани эндометрия, оцениваемой по уровню экспрессии генов *Ki-67* или *PCNA*, которые обычно выявляются в активно пролиферирующих клетках, носят противоречивый характер. Наряду с данными о высокой пролиферации [11] имеются сведения о снижении митотического индекса при ГЭ [6]. В последние годы появились исследования, результаты которых выявили уменьшение экспрессии маркеров пролифе-

рации (*Ki-67*, *PCNA*) в гиперплазированном эндометрии [2, 5, 10].

Известно, что эстрадиол, связываясь со специфическим рецептором, является позитивным регулятором пролиферации клеток эндометрия на протяжении менструального цикла [24]. Однако растет число доказательств того, что эффекты стероидных гормонов яичников обусловлены взаимодействием их с местными регуляторными факторами, которые либо усиливают, либо ингибируют действие гормонов аутокринным/паракринным способом и, таким образом, потенциально влияют на функциональное состояние эндометрия [19, 24]. Принимая во внимание, что в 30—40% случаев возможно развитие ГЭ и при отсутствии гормональных изменений, можно предположить, что нарушению экспрессии генов пролиферации и факторов роста принадлежит значительная роль в развитии гиперплазии.

**Целью исследования явилось** изучение молекулярных аспектов клеточной пролиферации в гиперплазированной ткани эндометрия у женщин репродуктивного возраста.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено клиничко-лабораторное обследование 56 пациенток репродуктивного возраста с неатипической ГЭ, в том числе 25 (44,6%) — с нормальной массой тела, 31 (55,4%) — с избыточной массой или ожирением. У 96,4% больных отмечены те или иные нарушения менструального цикла: у 7 (12,5%) — олигоменорея, у 34

(60,7%) — олигоменорея, сочетающаяся с менометроррагиями, у 13 (23,2%) — мено- и/или метроррагия. Средняя длительность нарушений менструального цикла составила  $10,8 \pm 0,76$  года. У подавляющего большинства обследованных больных — у 39 (69,7%) — ранее уже была выявлена ГЭ: у каждой третьей пациентки — у 18 (32,2%) — в анамнезе была сложная ГЭ, примерно у каждой пятой пациентки — у 11 (19,7%) — простая гиперплазия и у 10 (17,9%) — полипы и/или очаговая гиперплазия слизистой оболочки матки. Несмотря на то что большинству больных по поводу гиперпластических изменений в эндометрии неоднократно проводилась различная гормональная терапия, ГЭ носила рецидивирующий характер. Число ранее произведенных диагностических выскабливаний колебалось от 1 до 7 и в среднем составило  $3,03 \pm 1,84$ .

Согласно классификации ВОЗ (1994), выделяют две формы ГЭ — простую и сложную, в соответствии с чем больные были разделены на две группы. Первую группу составили 34 пациентки (средний возраст  $34,6 \pm 0,31$  года, индекс массы тела (ИМТ) —  $27,9 \pm 0,46$  кг/м<sup>2</sup>) с простой ГЭ, 2-ю — 22 пациентки (средний возраст  $36,3 \pm 0,37$  года, ИМТ  $29,6 \pm 0,37$  кг/м<sup>2</sup>) со сложной ГЭ. По возрастному составу, характеру нарушений менструального цикла существенных различий между группами не выявлено, средняя длительность нарушений была больше у больных со сложной ГЭ ( $12,7 \pm 0,76$  года против  $9,1 \pm 0,61$  года в 1-й группе;  $p < 0,05$ ), как и число ранее произведенных диагностических выскабливаний ( $3,1 \pm 0,32$  и  $2,3 \pm 0,28$  соответственно;  $p < 0,05$ ).

Помимо общеклинического обследования, выполняли гистероскопию и диагностическое выскабливание эндометрия и эндоцервикса с морфологической оценкой ткани эндометрия. В полученных образцах ткани эндометрия изучали уровень локальной экспрессии гена пролиферации *PCNA* и генов факторов активации пролиферации (*IGF-1*, *IGFR*, *EGF*). В качестве контроля использовали образцы эндометрия женщин репродуктивного возраста без патологии эндометрия и инфекционных агентов, полученные на стадии пролиферации ( $n=7$ ) и секреции ( $n=7$ ). Изучаемые факторы оценивались полуколичественным методом (*RT-PCR*). Выделение и ДНКазную обработку РНК, обратную транскрипцию и полимеразную цепную реакцию проводили с использованием специально подобранных праймеров. *PCR* проводили в термоциклерах *PCR-Express* (“Hybaid”, Великобритания). Результаты *PCR* анализировали электрофоретически и документировали с использованием системы Gel Doc 1000 (“Bio-Rad”, США). Уровень продукции мРНК каждого фактора на стадии секреции принимал-

ся за единицу. Количественный анализ результатов и статистическую обработку данных проводили непараметрическими методами.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Показано, что наиболее высокая пролиферативная активность, оцениваемая по уровню *PCNA*, отмечалась в пролиферативную фазу цикла (2,84 усл. ед.). При этом она значительно превышала таковую в секреторном эндометрии (1,0 усл. ед.).

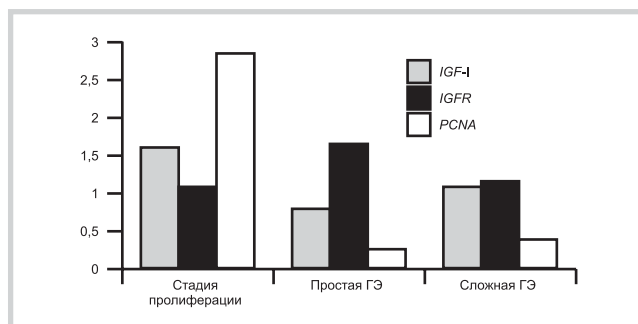
В гиперплазированной ткани эндометрия пролиферативная активность оказалась значительно более низкой, чем в образцах неизмененного эндометрия. Так, экспрессия транскрипционного фактора *PCNA* при ГЭ была примерно в 8 раз ниже по сравнению с группой контроля — соответственно 0,34 и 2,84 усл. ед. ( $p < 0,05$ ). При обеих формах ГЭ уровень *PCNA* был низким, однако при сложной ГЭ отмечалась тенденция к увеличению маркера пролиферации по сравнению с простой ГЭ (0,38 и 0,30 усл. ед. соответственно).

Изучение уровня локальной экспрессии генов, регулирующих пролиферацию, показало, что в образцах эндометрия здоровых женщин на стадии пролиферации экспрессия гена *IGF-1* была достоверно выше, чем на стадии секреции ( $p < 0,05$ ). Так, в пролиферативном эндометрии уровень мРНК *IGF-1* составил 1,63 усл. ед., тогда как при ГЭ отмечено почти двукратное его снижение. Причем при сложной ГЭ отмечена тенденция к повышению экспрессии *IGF-1* по сравнению с простой ГЭ (соответственно 1,12 и 0,83 усл. ед.). Обнаружена положительная корреляция между экспрессией *IGF-1* и *PCNA* в исследуемых образцах ткани эндометрия ( $R_s = 0,7$ ;  $p < 0,01$ ).

Экспрессия к *IGFR* в гиперплазированной ткани эндометрия достоверно не превышала контрольных значений и составила 1,68 усл. ед. при простой ГЭ, 1,18 усл. ед. — при сложной ГЭ и 1,14 усл. ед. — в пролиферативном эндометрии (см. рисунок). При ГЭ были выявлены корреляции, нехарактерные для нормального эндометрия, — между *IGFR* и *IGF*, *IGFR* и *PCNA* ( $R_s = 0,65$ ;  $p < 0,01$  и  $R_s = 0,72$ ;  $p < 0,001$  соответственно).

Экспрессия гена *EGF* была снижена при обеих формах ГЭ по сравнению со стадией пролиферации, что выразилось в уменьшении количества *EGF*-позитивных образцов и в снижении интенсивности продукции мРНК *EGF* в большинстве из них. Так, экспрессия *EGF* присутствовала в 75% проб пролиферативного эндометрия, лишь в 44,1% образцов простой ГЭ и в 50% — при сложной ГЭ. Ввиду того что в каждой группе присутствовали пробы, в которых не продуцировалась мРНК *EGF*, выявить различия статистическими методами не удалось.





Уровень экспрессии генов факторов роста и пролиферации в нормальном и гиперплазированном эндометрии.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Клеточная пролиферация — фундаментальная биологическая активность, играющая важную роль в осуществлении как физиологических, так и патологических процессов. Известно, что *PCNA* является одним из факторов, необходимых для репликации геномной ДНК, он обеспечивает процессивность ДНК-полимеразы  $\delta$  в составе репликативного комплекса [22]. Уровень продукции *PCNA* многократно повышается при переходе клеток из фазы *G0* в фазу *S* клеточного цикла, при этом скорость митотического деления возрастает [3]. Полученные результаты свидетельствуют о значительно более высоком уровне *PCNA* в пролиферативном эндометрии в сравнении с секреторным, что подтверждает данные о циклических изменениях данного параметра во время нормального менструального цикла [8, 11, 26] и указывает на гормональную регуляцию уровня экспрессии гена *PCNA* [4, 14, 26].

Как показали результаты проведенного исследования, при обеих формах ГЭ отмечается выраженное снижение продукции мРНК *PCNA*, свидетельствующее о значительно более низкой, чем на стадии пролиферации, репликативной активности в клетках эндометрия. Данные литературы относительно уровня пролиферации при различных формах ГЭ противоречивы. В ряде исследований не выявлено существенных различий в зависимости от вида ГЭ [2, 11]. Вместе с тем имеются данные об увеличении пролиферативной активности при атипической ГЭ, и особенно при раке эндометрия (РЭ), по сравнению с простой ГЭ [5, 10, 20]. Ранее было показано, что с увеличением степени злокачественности опухолей экспрессия маркеров пролиферации может значительно возрастать, однако, как правило, она не превышает таковую в пролиферативном эндометрии [20]. Рядом авторов было показано, что при ГЭ, особенно при простой форме, наблюдается выраженная гетерогенность экспрессии маркеров пролиферации в различных железах, характери-

зующаяся наиболее низкой их экспрессией, сопоставимой даже с таковой в атрофическом эндометрии, в кистозно-расширенных железах, тогда как в более мелких железах отмечалась высокая степень экспрессии [2, 20].

В нормальном клеточном росте и развитии важную роль играют *IGF-I* и его рецептор, взаимодействие которых оказывает влияние на клеточную пролиферацию [16]. Известно, что в присутствии эстрадиола *IGF-I* активирует пролиферацию эпителиальных клеток эндометрия [19]. Полученные нами данные указывают на то, что продукция мРНК *IGF-I* при гиперплазии имеет выраженную тенденцию к снижению. В связи с этим можно предположить, что система *IGF-I* — *IGFR* не вносит существенного вклада в повышение выживаемости и пролиферации клеток гиперплазированного эндометрия. Хотя имеются публикации, указывающие как на повышение уровня *IGF-I* при атипической ГЭ [23], так и на отсутствие взаимосвязи развития патологии эндометрия и уровня продукции *IGF-I* и *IGF-II* [13].

Существуют данные о положительном влиянии *EGF* на рост и деление стромальных клеток эндометрия стадии пролиферации [9, 25]. При этом *EGF* стимулирует миграцию эндотелиальных клеток и индуцирует экспрессию гена фактора ангиогенеза *VEGF* в стромальных клетках эндометрия, что способствует его пролиферации [12, 21]. По нашим данным, экспрессия гена *EGF* при гиперплазии была снижена по сравнению с таковой в стадии пролиферации, что выражалось в уменьшении количества *EGF*-позитивных образцов и в снижении интенсивности продукции мРНК *EGF* в большинстве из них. Следует указать, что представленные в настоящей публикации результаты *RT-PCR* не подтверждают данных иммуногистохимического исследования, опубликованных ранее другими авторами, свидетельствующих о повышении продукции *EGF* при ГЭ [15, 17]. Возможно, это объясняется наличием посттранскрипционной регуляции продукции *EGF*.

Однако следует отметить, что полученные нами данные относительно *EGF*, *PCNA* и *IGF-I*, хорошо согласуются между собой и могут быть объяснены в рамках концепции о снижении пролиферативной активности при ГЭ. Как известно, регуляция клеточного цикла осуществляется путем координирующего взаимодействия внеклеточных и внутриклеточных регуляторных факторов, обеспечивающих переход клеток из состояния покоя к пролиферации [1]. Можно предположить, что при ГЭ большая часть клеток находится в состоянии пролиферативного покоя, поскольку

низкая экспрессия факторов роста (*IGF-I*, *EGF*), а также белка-индуктора репликации ДНК (*PCNA*), не дает стимулов, достаточных для вступления клеток в фазу активной пролиферации. Однако клетки могут сохранять способность к воздействию экзогенных факторов роста, при адекватном влиянии которых они вновь вступают в фазу активной пролиферации.

Таким образом, результаты проведенного исследования позволяют говорить о том, что существенные изменения на молекулярном уровне, характеризующиеся снижением экспрессии гена пролиферации *PCNA* и генов факторов роста, активирующих пролиферацию, влекут за собой выраженное снижение пролиферативной активности при ГЭ по сравнению с нормальным эндометрием стадии пролиферации. Эти данные в значительной мере противоречат традиционному пониманию генеза ГЭ, при которой избыточный рост желез рассматривается как следствие усиленной пролиферации эпителиальных элементов. Примечательно, что вопрос о причинах роста и расширения желез при ГЭ ставился некоторыми учеными еще в начале прошлого века. Так, в 1924 г. E. Novak [18] писал о кистозно-расширенных железах эндометрия: «Мы заинтересованы в изучении причин их изменений, действительно ли они являются следствием усиленной пролиферации, поскольку во многих из них не отмечается активного роста эпителия, который был бы необходим для столь значительного их увеличения». В 1968 г. C. Dougherty [7] высказал мнение, что кистозная гиперплазия (расширенные железы, выстланные многослойным цилин-

дрическим эпителием) приводит к образованию кистозной атрофии желез (расширенные железы, выстланные плоским и кубическим эпителием). Это в значительной мере согласуется с результатами исследования R. Ambros [2], который выявил, что пролиферативная активность в неатрофических кистозных железах схожа с таковой в атрофическом эндометрии. В связи с этим автором был поставлен вопрос о том, должны ли неатрофические расширенные железы с повышенным соотношением железистого компонента к стромальному рассматриваться как гиперпластический процесс.

Итак, если использовать определение гиперплазии как увеличение числа клеток в органе, которое может приводить к увеличению его объема, то наличие множества кистозно-расширенных желез в эндометрии можно квалифицировать как гиперплазию. Если же определение гиперплазии брать из стандартных руководств, в которых она трактуется как пролиферация желез неодинаковой формы и размеров с повышенным железисто-стромальным соотношением, то расширенные железы, вероятно, не могут рассматриваться как ГЭ из-за их очень низкой пролиферативной активности. Для подтверждения этой гипотезы необходимы более масштабные исследования.

Дальнейшее изучение феномена низкой пролиферативной активности гиперплазированной ткани эндометрия может дать основания к пересмотру сформировавшихся взглядов на генез ГЭ и совершенствованию подходов к терапии больных с этой патологией.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Епифанова О.И. Лекции о клеточном цикле. М 1997; 143.
2. Ambros R.A. Simple Hyperplasia of the Endometrium: an Evaluation of Proliferative Activity by Ki-67 Immunostaining. *Int J Gynecol Pathol* 2000; 19: 206–211.
3. Bolton W.E., Freeman J.W., Mikulka W.R., Healy C.G., Schmitling R.J., Kenyon N.S. Expression of proliferation-associated antigens (PCNA, p120, p145) during the reentry of G0 cells into the cell cycle. *Cytometry* 1994; 17(1): 66–74.
4. Byrjalsen I., Larsen P.M., Fey S.J., Christiansen C. Human endometrial proteins with cyclic changes in the expression during the normal menstrual cycle: characterization by protein sequence analysis. *Hum Reprod* 1995; 10(10): 2760–2766.
5. Cinel L., Polat A., Audin O., Dusmez D., Egilmez R. Bcl-2, INOS, p 53, PCNA expression in normal, disordered proliferative, hyperplastic and malignant endometrium *Pathology International* 2002; 52: 384–389.
6. Demopoulos R.I. Endometrial hyperplasia. In book: *Pathology of the female genital tract*. Ed. by A. Blaustein, Springer-Verlag N-Y 1977; 265–277.
7. Dougherty C.M. *Surgical Pathology of Gynecological Disease*. New York, Harper and Row 1968; 244.
8. Elhafey A.S., Papadimitriou J.C., El-Hakim M.S., El-Said A.I., Ghannam B.B., Silverberg S.G. Computerized image analysis of p53 and proliferating cell nuclear antigen expression in benign, hyperplastic, and malignant endometrium. *Arch Pathol Lab Med* 2001; 125(7): 872–879.
9. Haining R.E., Cameron I.T., van Papendorp C., Davenport A.P., Prentice A., Thomas E.J., Smith S.K. Epidermal growth factor in human endometrium: proliferative effects in culture and immunocytochemical localization in normal and endometriotic tissues. *Hum Reprod* 1991; 6(9): 1200–1205.
10. Ioffe O.B., Papadimitriou J.C., Drachenberg C.B. Correlation of proliferation indices, apoptosis, and related oncogene expression (bcl-2 and c-erb-2) and p53 in proliferative, hyperplastic, and malignant endometrium. *Hum Pathol* 1998; 29: 1150–1159.
11. Ito K., Sasano H., Watanabe K., Ozawa N., Sato S., Yajima A. Immunohistochemical study of PCNA (proliferating cell nuclear antigen) in normal and abnormal endometrium. *Int J Gynecol Cancer* 1993; 3(2): 122–127.
12. Kawano Y., Nakamura S., Nasu K., Narahara H., Miyakawa I. The effect of epidermal growth factor on vascular endothelial growth factor secretion by endometrial stromal cells. *Clin Exp Med* 2002; 2(2): 69–75.

13. Kooistra H.S., Okkens A.C., Mol J.A., van Garderen E., Kirpensteijn J., Rijnberk A. Lack of association of progestin-induced cystic endometrial hyperplasia with GH gene expression in the canine uterus. *J Reprod Fertil Suppl* 1997; 51: 355–361.
14. Kyo S., Takakura M., Kohama T., Inoue M. Telomerase activity in human endometrium. *Cancer Res* 1997; 57(4): 610–614.
15. Leone M., Costantini C., Gallo G., Voci A., Massajoli M., Messeni Leone M., de Cecco L. Role of growth factors in the human endometrium during aging. *Maturitas* 1993; 16(1): 31–38.
16. Mauro L., Salerno M., Morelli C., Boterberg T., Bracke M.E., Surmacz E. Role of the IGF-I receptor in the regulation of cell-cell adhesion: implications in cancer development and progression. *J Cell Physiol* 2003; 194(2): 108–116.
17. Niikura H., Sasano H., Kaga K., Sato S., Yajima A. Expression of epidermal growth factor family proteins and epidermal growth factor receptor in human endometrium. *Hum. Pathol* 1996; 27(3): 282–289.
18. Novak E., Martzloff K.H. Hyperplasia of the endometrium — a clinical and pathological study. *Am J Obstet Gynecol* 1924; 8: 358–411.
19. Pierro E., Minici F., Alesiani O., Miceli F., Proto C., Screpanti I., Mancuso S., Lanzone A. Stromal-epithelial interactions modulate estrogen responsiveness in normal human endometrium. *Biol Reprod* 2001; 64(3): 831–838.
20. Risberg B., Karlsson K., Abeler V. et al. Dissociated Expression of Bcl-2 and Ki-in Endometrial Lesions: Diagnostic and Histogenetic Implications. *Int J Gynecol Pathol* 2002; 21: 155–160.
21. Sandberg T., Ehinger A., Casslen B. Paracrine stimulation of capillary endothelial cell migration by endometrial tissue involves epidermal growth factor and is mediated via up-regulation of the urokinase plasminogen activator receptor. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(4): 1724–1730.
22. Waga S., Stillman B. The DNA replication fork in eukaryotic cells. *Annu Rev Biochem* 1998; 67: 721–751.
23. Waksanski B., Dudkiewicz J., Dabrowski S. Function of insulin-like growth factor (IGF-I) and its binding protein (IGFBP-1) in pathological proliferation of endometrium. *Wiad Lek* 2001; 54(11–12): 656–661.
24. Watanabe J., Hata H., Masuda K., Kuramoto H. The physiological function of human endometrium. *Hum Cell* 1991; 4(3): 230–236.
25. Yanaihara A., Toma Y., Saito H., Yanaihara T. Cell proliferation effect of lactoferrin in human endometrial stroma cells. *Mol Hum Reprod* 2000; 6(5): 469–473.
26. Yokoyama Y., Takahashi Y., Morishita S., Hashimoto M., Niwa K., Tamaya T. Telomerase activity in the human endometrium throughout the menstrual cycle. *Mol Hum Reprod* 1998; 4(2): 173–177.

### VI Международный симпозиум по преимплантационной генетике

состоится 19–22 мая 2005 г. в Лондоне, конференц-центре королевы Елизаветы II. Событие приурочено к празднику, который посвящен миллионам детей, родившимся после ЭКО, и тысячам детей, родившимся после ПГД.

На праздник, который будет проходить под патронажем королевы Елизаветы II, приглашаются дети, родившиеся после ЭКО, и их родители.

Контактный тел.: +1 (773) 472 4900, +1 (773) 871 5221, e-mail: rgi@flash.net



Народная мудрость:  
— В каждом лекарстве столько пользы, сколько в нем спирта.

## Одно из звеньев патогенеза бесплодия при наружном эндометриозе

А.М. ГЕРАСИМОВ

Ивановская государственная медицинская академия Минздрава России; Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова Минздрава России

Показано, что наружный эндометриоз сопровождается существенными сдвигами в состоянии активности протеаз и их ингибиторов как на системном, так и на локальном уровне, что приводит к неполному протеолизу и повышению концентрации молекул средней массы. В результате развивается интоксикационный синдром и нарушается функция почек, что обуславливает электролитные сдвиги, в основном в перитонеальной жидкости. Эти изменения в концентрации ионов магния и натрия приводят к потере сперматозоидами подвижности, в результате развивается бесплодие.

**Ключевые слова:** бесплодие, эндометриоз, сперматозоиды, функция почек.

Связь наружного эндометриоза с бесплодием описывается многими исследователями [4, 7, 9]. Однако до настоящего времени не установлены причинно-следственные взаимоотношения эндометриоза и бесплодия [10, 11, 13, 15]. Не выявлено и «специфическое» звено патогенеза, приводящее к развитию infertility при эндометриозе, характерное только для него: все те возможные причины бесплодия, которые диагностируют при наружном эндометриозе, встречаются практически с той же частотой и в популяции бесплодных женщин без наружного эндометриоза [4, 15]. Не решили существенно этой проблемы и репродуктивные технологии. Эффективность использования ЭКО при нелеченом наружном эндометриозе оспаривается многими авторами [8, 14]. В то же время до настоящего времени не разработаны четкие рекомендации к применению тех или иных препаратов для лечения наружного эндометриоза, и их подбор осуществляется гипотетически, использование же только хирургического метода не всегда приводит к желаемому результату — наступлению беременности [6, 12]. В этой связи актуальным остается изучение патогенеза развития наружного эндометриоза и бесплодия при нем.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

За период с 1998 по 2003 г. в условиях гинекологической клиники ГУ Ивановский НИИ материнства и детства им. В.Н.Городкова Минздрава РФ были обследованы 414 женщин, поступавших в отделение эндоскопической хирургии. Все женщины были разделены на две клинические группы: 1-ю (контрольную) группу составили 95 здо-

ровых фертильных женщин, поступавших на операцию хирургической стерилизации согласно приказу Минздрава РФ №303 от 1993 г. При выполнении оперативного вмешательства у них не было выявлено какой-либо генитальной патологии, и они не использовали методы контрацепции в течение последних 6 мес. Во 2-ю группу включены 319 женщин с наружным эндометриозом различной степени тяжести.

Средний возраст женщин в контрольной группе составил  $35,58 \pm 0,91$  года, во 2-й группе —  $30,42 \pm 1,92$  года. Все женщины были соматически здоровы. Становление менструальной функции и ее характеристики не различались в группах. Так, средний возраст менархе составил у женщин 1-й группы  $13,2 \pm 0,3$  года, во 2-й группе —  $13,1 \pm 0,3$  года ( $p < 0,5$ ). Длительность менструального цикла была в пределах 25—35 дней, с продолжительностью менструального кровотечения не более 7 дней у всех женщин.

На момент операции все женщины 1-й группы имели полностью реализованную генеративную функцию: в среднем в группе у каждой женщины было  $4,3 \pm 0,3$  беременности, две из которых, как минимум, закончились нормальными родами,  $2,1 \pm 0,5$  аборт, у 20% имели место ранние выкидыши.

Среди женщин 2-й группы у 36,68% в анамнезе были беременности с различными исходами: у 76,07% — своевременные роды, у 49,57% — искусственные аборты, у 14,52% — ранние выкидыши. У 63,32% было первичное бесплодие, длительность которого в среднем составила  $5,0 \pm 0,8$  года. У этих женщин были исключены эндокринное, иммунное бесплодие, трубный и мужской факторы.



Степень тяжести эндометриоза определялась по балльной системе согласно классификации Американского общества фертильности. I степень эндометриоза имела место у 15,98% женщин, II степень — у 47,76%, III степень — у 20,06%, IV степень — у 18,18%.

Непосредственным материалом для исследования послужила перитонеальная жидкость (ПЖ), аспирированная при лапароскопии, периферическая венозная кровь, полученная в день оперативного вмешательства, и суточная моча, собранная в день накануне оперативного вмешательства.

В ПЖ и венозной крови определяли концентрацию ионов  $Mg^{2+}$  колориметрическим способом на аппарате Micro Vitalab фирмы "Merck" с использованием реакции с ксиллидом синим, ионы  $Ca^{2+}$ ,  $Na^+$ ,  $K^+$  ионоселективным методом с использованием прибора фирмы AVL, активность протеаз: катепсина D по гидролизу гемоглобина в ацетатном буфере [1], гаптоглобина,  $\alpha_2$ -макроглобулина, кислого  $\alpha_1$ -антитрипсина, плазминогена, протеина C, антитромбина III (АТIII), D-димера по стандартным методикам [5]. Концентрацию молекул средней массы (МСМ) определяли по методике М.Я. Малаховой — в суточной моче, в ПЖ и сыворотке крови. Функцию почек исследовали по стандартной методике: изучали канальцевую экскрецию и реабсорбцию, клубочковую фильтрацию.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Как показали наши исследования, при наружном эндометриозе имеют место существенные сдвиги в активности протеаз и их ингибиторов как на системном (сыворотка крови), так и на локальном (ПЖ) уровне (табл. 1). Из табл. 1 видно, что наиболее существенные сдвиги в активности протеаз и их ингибиторов наблюдаются

на локальном уровне. Так, если в сыворотке венозной крови существенные сдвиги были выявлены лишь в показателях плазминогена,  $\alpha_2$ -макроглобулина, АТIII и протеина C, то в ПЖ изменения затронули весь спектр изучаемых показателей. При анализе связи степени тяжести наружного эндометриоза с показателями активности ферментов в ПЖ выявлено, что при утяжелении процесса лишь показатели плазминогена повышаются, начиная со II степени процесса, составляя в среднем  $13,25 \pm 8,09$ ,  $52,66 \pm 9,58$ ,  $37,14 \pm 12,78$ ,  $77,7 \pm 15,92\%$  соответственно при I—IV степени ( $p < 0,05 \dots 0,01$  в сравнении с I степенью), и значительно повышаются при IV степени процесса показатели протеина C:  $28,75 \pm 5,26$ ,  $38,66 \pm 7,23$ ,  $23,42 \pm 11,01$ ,  $55,0 \pm 12,61\%$  соответственно при I—IV степени ( $p < 0,02$  — IV степень в сравнении с остальными) и гаптоглобина:  $44,62 \pm 0,7$ ,  $25,01 \pm 4,72$ ,  $35,2 \pm 1,82$ ,  $126,17 \pm 5,92$  мг/дл соответственно при I—IV степени ( $p < 0,001$  — IV степень в сравнении с остальными).

Влияя на многие параметры жизнедеятельности организма, система протеаз активно участвует в процессах протеолиза, показателем завершенности которого является уровень так называемых молекул средней массы, отражающих также степень эндогенной интоксикации организма. Уровень МСМ исследовался в трех биологических жидкостях: сыворотке крови, ПЖ и моче, где после регистрации спектрограммы рассчитывался индекс токсичности (ИТ), представляющий собой площадь фигуры, ограниченной кривой, построенной по показателям экстинкции при длинах волн от 200 до 300 нм. Установлено, что у женщин с наружным эндометриозом ИТ как сыворотки венозной крови, так и ПЖ значительно отличается от такового у здоровых фертильных женщин. В среднем в группе женщин с наружным эндометриозом ИТ сыворотки крови составил  $12,209 \pm 0,4$ , тогда как в группе здоро-

Таблица 1. Показатели протеолитической активности сыворотки крови и перитонеальной жидкости у фертильных женщин и женщин с наружным эндометриозом

Показатель	Кровь		ПЖ	
	норма	эндометриоз	норма	эндометриоз
Катепсин D, Еаф/ч	$0,054 \pm 0,006$	$0,051 \pm 0,004$	$0,223 \pm 0,018$	$0,064 \pm 0,005^{**}$
Плазминоген, %	$169,0 \pm 18,0$	$108,0 \pm 5,8^{\#}$	120,4	$55,0 \pm 7,3^{**}$
Гаптоглобин, мг/дл	$100,0 \pm 11,17$	$109,01 \pm 18,00$	$80,38 \pm 33,4$	$38,98 \pm 6,87^{**}$
$\alpha_2$ -макроглобулин, мг/дл	$240,23 \pm 12,2$	$474,1 \pm 22,16^{**}$	$151,74 \pm 29,6$	$424,17 \pm 15,85^{**}$
АТIII, %	$93,0 \pm 8,3$	$127,4 \pm 7,13$	$101,2 \pm 9,2$	$66,2 \pm 9,1^{\#}$
Протеин C, %	$106,0 \pm 20,0$	$164,4 \pm 25,8^{\#}$	97,6	$52,6 \pm 4,2^{\#}$
Кислый $\alpha_1$ -антитрипсин, мк-мг/дл	$146,83 \pm 11,82$	$153,1 \pm 10,07$	$149,6 \pm 15,5$	$118,45 \pm 10,21^{**}$
D-димер	$0,40 \pm 0,05$	$0,42 \pm 0,07$	$0,88 \pm 0,19$	$7,39 \pm 0,66$

Примечание. Здесь и в табл. 2: достоверность различий группы контроля и основной группы: \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,02$ ;  $^{\#}$  —  $p < 0,01$ ;  $^{**}$  —  $p < 0,001$ .

вых фертильных женщин —  $10,67 \pm 4,66$  ( $p < 0,01$ ). В ПЖ ИТ у женщин группы контроля составил в среднем  $9,066 \pm 1,34$ , у женщин с эндометриозом —  $12,84 \pm 0,64$  ( $p < 0,001$ ).

Однако при анализе данного показателя в соответствии со степенью тяжести эндометриоидного процесса нами выявлена несколько иная тенденция изменения ИТ. Так, у женщин с I степенью эндометриоза ИТ сыворотки крови составил в среднем  $6,25 \pm 0,65$ , в ПЖ —  $5,57 \pm 0,7$ , что значительно ниже, чем в группе контроля ( $p < 0,001$ ). При II степени эндометриоидного процесса ИТ вновь достигал уровня, характерного для показателей нормы:  $10,41 \pm 0,14$  в сыворотке крови и  $9,58 \pm 0,26$  в ПЖ. При тяжелых формах эндометриоидного процесса ИТ существенно превышал показатели нормы. Так, при III степени показатели ИТ составили в среднем в сыворотке крови —  $12,65 \pm 0,16$ , в ПЖ —  $13,22 \pm 0,74$  ( $p < 0,001$ ), при IV степени —  $17,61 \pm 0,4$  и  $24,36 \pm 1,38$  соответственно ( $p < 0,001$ ). На первый взгляд, это противоречит полученным данным о повышении ИТ при нарушении протеолитической активности сыворотки крови и ПЖ. Однако данная зависимость легко объяснима при оценке ИТ мочи. Так, при I степени эндометриоидного процесса ИТ мочи составил в среднем  $109,52 \pm 0,96$ , что на порядок выше, чем в группе контроля —  $43,54 \pm 1,34$  ( $p < 0,001$ ). Именно этой повышенной элиминацией при сохраненной еще компенсации и объясняется резкое снижение уровня МСМ в крови и ПЖ

при I степени процесса. При прогрессировании процесса компенсация утрачивается в силу проявления нефротоксического эффекта МСМ, и элиминация их с мочой начинает страдать. Так, при II степени ИТ мочи в среднем снижается ( $65,46 \pm 1,31$ ), оставаясь все же значительно выше нормы ( $p < 0,001$ ). При тяжелых формах эндометриоза ИТ мочи вновь повышается, не достигая, однако, показателей, характерных для I степени:  $91,74 \pm 1,6$  (III степень) и  $106,8 \pm 2,44$  (IV степень) ( $p < 0,001$  к норме).

Однако ухудшение функции почек не ограничивается только нарушением элиминации МСМ. В табл. 2 приведены показатели функциональной активности почек у женщин из групп исследования. Как видно, практически все показатели функциональной активности почек у женщин с наружным эндометриозом изменены. Причем при анализе изменений в связи со степенью процесса сохраняется та же зависимость, что и при элиминации МСМ: разнонаправленность изменений у женщин с I степенью процесса по сравнению с женщинами со II—IV степенью, что лишний раз подтверждает наличие срыва компенсаторных процессов при утяжелении процесса. Это вполне объясняется нефротоксическим эффектом МСМ, и этот эффект подтверждается наличием сильных корреляционных связей с уровнем МСМ и показателями функции почек (см. табл. 2). Как видно из табл. 2, показатели, достоверно изменяющиеся по мере утяжеления на-

Таблица 2. Показатели функциональной активности почек

Показатель	Контроль	2-я группа в целом	Степень распространенности эндометриоза				Корреляция с ИТ
			I	II	III	IV	
Диурез, мл/сут	$1726,92 \pm 87,81$	$1405,88 \pm 46,5^{##}$	$2030,77 \pm 122,13^{**}$	$1344 \pm 61,75^*$	$1244,11 \pm 73,02^{**}$	$1176,67 \pm 88,7^{\#}$	-0,86
Минутный диурез, мл/мин	$1,2 \pm 0,06$	$0,97 \pm 0,03^{\#}$	$1,41 \pm 0,08^*$	$0,94 \pm 0,04^{**}$	$0,86 \pm 0,05^{\#}$	$0,81 \pm 0,06^{##}$	-0,86
Скорость клубочковой фильтрации	$104,64 \pm 4,24$	$83,37 \pm 3,06^{**}$	$124,66 \pm 9,58^*$	$82,73 \pm 4,5^{**}$	$71,82 \pm 4,32^{\#}$	$65,59 \pm 4,65^{\#}$	-0,89
Реабсорбция воды	$98,74 \pm 0,06$	$98,73 \pm 0,04$	$98,67 \pm 0,12$	$98,76 \pm 0,06$	$98,75 \pm 0,06$	$98,71 \pm 0,10$	—
Реабсорбция натрия	$99,76 \pm 0,02$	$99,82 \pm 0,02^*$	$99,61 \pm 0,04^*$	$99,82 \pm 0,02^*$	$99,86 \pm 0,02^*$	$99,89 \pm 0,06^*$	+0,41
Экскреция натрия	$109,36 \pm 6,9$	$127,75 \pm 9,64^{**}$	$75,38 \pm 5,15^{**}$	$62,53 \pm 6,09^{\#}$	$56,74 \pm 4,76^{##}$	$77,66 \pm 3,38^{\#}$	-0,76
Экскреция кальция	$1,84 \pm 0,19$	$1,52 \pm 0,09^*$	$2,76 \pm 0,29^{**}$	$1,35 \pm 0,2^{**}$	$1,33 \pm 0,08^{**}$	$1,08 \pm 0,13^{\#}$	-0,74
Экскреция магния	$2,19 \pm 0,25$	$1,92 \pm 0,08^*$	$2,95 \pm 0,24^*$	$1,76 \pm 0,12^*$	$1,68 \pm 0,14^*$	$1,63 \pm 0,17^*$	-0,79
Экскреция калия	$42,97 \pm 4,32$	$30,94 \pm 1,79^{\#}$	$58,38 \pm 4,57^*$	$27,05 \pm 3,47^{**}$	$26,83 \pm 2,29^{\#}$	$21,02 \pm 2,2^{##}$	-0,56
Концентрационный индекс креатинина	$90,47 \pm 3,82$	$92,63 \pm 3,08$	$101,25 \pm 11,1$	$94,39 \pm 4,9$	$86,24 \pm 3,59$	$89,03 \pm 6,0$	—

ружного эндометриоза, отрицательно коррелируют с ИТ крови, свидетельствуя тем самым, что при усугублении эндогенной интоксикации ухудшается и функция почек.

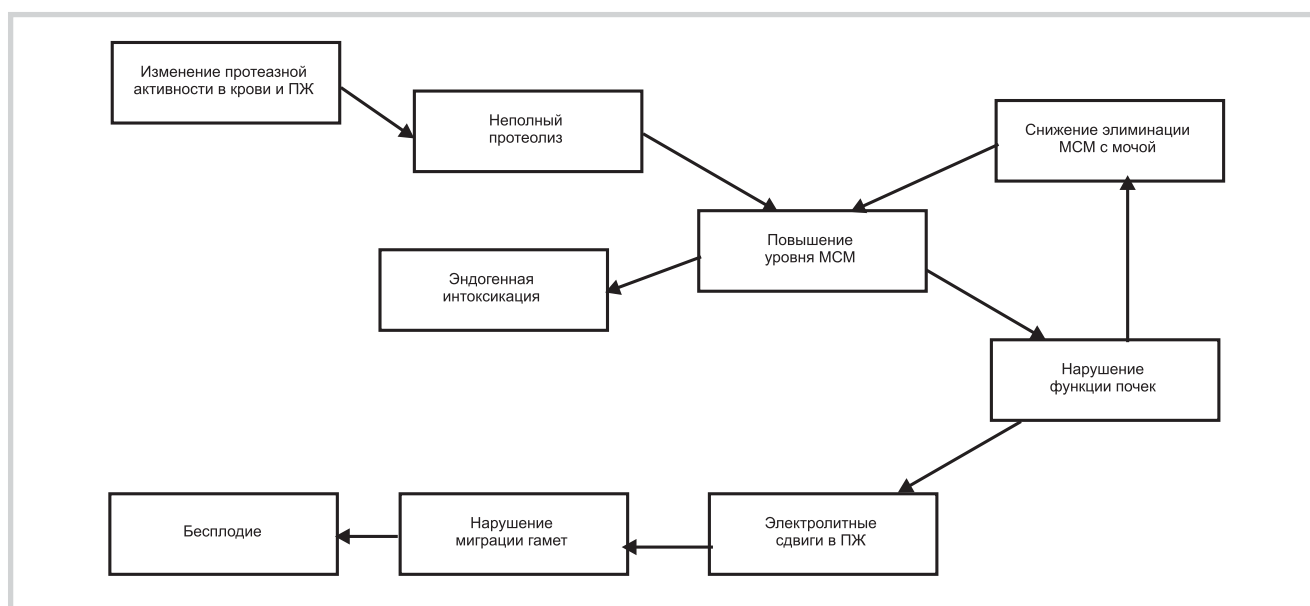
Нарушение функции почек в первую очередь сказывается на состоянии электролитного обмена организма, в частности на обмене основных «макроионов» —  $Mg^{+2}$ ,  $Ca^{+2}$ ,  $Na$ ,  $K$ . Как показали наши исследования, у женщин с наружным эндометриозом в ПЖ существенно повышена концентрация ионов  $Mg^{+2}$  (в среднем  $0,79 \pm 0,03$  ммоль/л, тогда как в контрольной группе она составляет  $0,59 \pm 0,03$  ммоль/л;  $p < 0,001$ ) и снижена концентрация ионов  $Na^{+}$  ( $134,9 \pm 0,3$  ммоль/л против  $136,3 \pm 0,7$  ммоль/л в контроле;  $p < 0,02$ ). Концентрация ионов  $K^{+}$  и  $Ca^{+2}$  существенно не различалась в группах. Так, средняя концентрация ионов  $K^{+}$  составила в группе контроля  $4,03 \pm 0,03$  ммоль/л, во 2-й группе —  $4,08$  ммоль/л, ионов  $Ca^{+2}$  — соответственно  $2,2 \pm 0,08$  и  $2,18 \pm 0,04$  ммоль/л. При исследовании концентраций в сыворотке крови все показатели не различались между собой и не выходили за параметры физиологической нормы.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Наружный эндометриоз — патология, неразрывно связана с бесплодием. До настоящего времени не установлены достоверные звенья патогенеза развития бесплодия при эндометриозе.

Как показали наши исследования, при наружном эндометриозе имеют место значительные изменения в активности протеаз и их ингибито-

ров. Это может иметь несколько последствий для организма: это и изменение апоптоза, при снижении активности катепсинов и повышении активности их ингибиторов, что уже достаточно изучено при эндометриозе; и повышение инвазивного потенциала самого эндометрия за счет повышения активности плазмина, который является одним из основных дезинтеграторов межклеточного матрикса. В результате эндометрий, попадая в ПЖ с измененными свойствами, не подвергается апоптозу и внедряется в брюшинный покров брюшной полости. Эти же изменения протеазной активности ведут к неполному протеолизу и развитию интоксикационного синдрома вследствие нарушения функции почек, который, однако, не достигает параметров почечной недостаточности, о чем свидетельствуют не выходящие за пределы физиологической нормы показатели обмена креатинина и нормальные показатели концентрации электролитов в сыворотке венозной крови. В то же время в ПЖ обнаруживаются значительные электролитные сдвиги, которые приводят к нарушению процессов миграции мужских гамет по половому тракту женщины. Как показали наши предыдущие исследования [3], ПЖ женщин с наружным эндометриозом вызывает угнетение подвижности сперматозоидов. В то же время любые электролитные сдвиги в среде миграции сперматозоидов приводят к потере ими подвижности, как было установлено нами ранее [2]: экспериментально было показано, что именно изменение концентрации ионов магния приводит к потере большинством сперматозоидов подвижности. А, как известно,



Гипотеза патогенеза развития бесплодия при наружном эндометриозе.

подвижность сперматозоидов — основной фертильный показатель спермы и его ухудшение — основа мужского фактора бесплодного брака.

Таким образом, одно из возможных звеньев патогенеза развития бесплодия при наружном эндометриозе можно представить следующим образом: изменение активности протеаз приводит к неполному протеолизу, что в свою очередь

вызывает повышение концентрации МСМ. Это приводит к ухудшению функции почек, нарушению электролитного баланса в ПЖ, в результате чего происходит нарушение миграции гамет по половому тракту женщины и утрачивается один из основных показателей фертильности спермы — активно подвижные сперматозоиды (см. рис. на с. 38).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Дингл Дж. М: Мир 1980; 344.
2. Посисеева Л.В., Герасимов А.М., Шохина М.Н. Пробл репрод 2001; 7: 4: 36—38.
3. Посисеева Л.В., Герасимов А.М. Вестн ИГМА 1998; 4: 32—36.
4. Репродуктивная эндокринология. В 2 томах. Пер. с англ. Под ред. С.С.К. Йена, Р.Б. Джаффе. М: Медицина 1998; 704: 432.
5. Тиц Н. М: Изд-во «Лабинформ» 1997; 960.
6. Adamson G.D., Baker V.L. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2003; 17(2): 169—185.
7. Check J.H. Clin Exp Obstet Gynecol 2003; 30(1): 35—39.
8. D'Hooghe T.M., Debrock S., Meuleman C., Hill J.A., Mwenda J.M. Obstet Gynecol Clin North Am 2003; 30(1): 221—244.
9. Fauconnier A., Chapron C., Dubuisson J.B., Vieira M., Dousset B., Breart G. Fertil Steril 2002; 78(4): 719—726.
10. Jacobson T.Z., Barlow D.H., Koninckx P.R., Olive D., Farquhar C. Cochrane Database Syst Rev 2002; 4: CD001398.
11. Hickman T.N. J Reprod Med 2002; 47(10): 801—808.
12. Lyons R.A., Djahanbakhch O., Saridogan E., Naftalin A.A., Mahmood T., Weekes A., Chenoy R. Lancet 2002; 19: 360 (9341): 1221.
13. Ordis S., Campo R., Brosens I., Puttemans P. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2003; 17(2): 275—287.
14. Topalski Fistes N., Maticki Sekulic M., Kopitovic V., Tabs D. Med Pregl 2002; 55(9—10): 415—418.
15. Zuberi N.F., Rizvi J.H. J Pak Med Assoc 2003; 53(4): 152—156.

**Российская ассоциация репродукции человека**  
**Президент В.С. Корсак**  
 Санкт-Петербург, Менделеевская линия, 3  
**Институт акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта**  
**Центр "ЭКО"**  
 тел.: (812) 328-2251



— Склероз нельзя вылечить, но о нем можно забыть...



# Клеточная пролиферация и апоптоз в эутопическом эндометрии у женщин при перитонеальном эндометриозе

В.А. БУРЛЕВ, С.В. ПАВЛОВИЧ, Н.И. ВОЛКОВ, Н.А. ИЛЬЯСОВА

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, Москва

Проведен сравнительный анализ уровня клеточной пролиферации и апоптоза в эндометрии у женщин репродуктивного возраста с наружно-генитальным эндометриозом и у женщин без эндометриоза в различные фазы менструального цикла. Полученные результаты свидетельствуют о наличии изменений уровня апоптоза в эндометрии в секреторную фазу менструального цикла при эндометриозе по сравнению с нормальным эндометрием и указывают на вовлечение нарушений апоптоза в патогенез наружно-генитального эндометриоза.

**Ключевые слова:** эндометрий, эндометриоз, клеточная пролиферация, апоптоз.

Эндометриоз относится к числу наиболее распространенных гинекологических заболеваний [1]. Популяционная частота этого заболевания у женщин репродуктивного возраста достигает 10% и возрастает до 40—50% при бесплодии и синдроме тазовых болей.

Несмотря на наличие ряда теорий [2], механизмы развития эндометриоза до настоящего времени остаются неразгаданными. В числе факторов, которые могут быть компонентами патогенеза данного заболевания, исследователями рассматриваются генетические предпосылки, изменения в перитонеальной жидкости, в брюшине и/или в эндометрии [3]. В частности, в патогенезе перитонеального эндометриоза значительная роль придается нарушениям, приводящим к изменениям в эндометрии и способствующим повышенной способности эндометриальных компонентов к имплантации и выживанию на эктопических участках. Находящиеся в составе менструальной жидкости жизнеспособные эндометриальные клетки обладают доказанной способностью к росту в условиях как *in vivo*, так и *in vitro*. Данные ряда исследований показали, что эндометрий обладает высокой адгезивной способностью по отношению к неповрежденному мезотелию брюшины. При этом адгезивные свойства характерны как для стромальных, так и для эпителиальных клеток эндометрия [4, 5].

К числу основных факторов, регулирующих жизнедеятельность любой клеточной популяции, относятся процессы пролиферации и апоптоза. *Ki-67* является протеином, экспрессируемым в течение всех фаз клеточного цикла за исключением фазы  $G_0$ , что определяет возможность идентифицировать клетки, принимающие участие в процессах пролиферации [6]. В ряде исследований показано наличие отчетливых корреляционных

взаимосвязей уровня экспрессии *Ki-67*, с одной стороны, и уровня митотической активности в различных типах клеток, а также других маркеров пролиферативной активности, с другой. Уровень данного маркера в эндометрии подвержен изменениям в зависимости от фазы менструального цикла [7].

В последние годы показана большая роль в регуляции функционирования эндометрия клеточных генов, относящихся к семейству *bcl-2* и кодирующих синтез белков со значительной гомологичной аминокислотной последовательностью и непосредственно вовлеченных в регуляцию процессов апоптоза на относительно ранних его этапах [8]. На основании направленности действия, эти гены могут быть разделены на ингибиторы апоптоза и его активаторы. К числу ингибиторов относятся *bcl-2*, *bcl-x<sub>long</sub>*, *bcl-w*, *mcl-1*. Активаторами апоптоза являются *bax*, *bak*, *bcl-x<sub>short</sub>* и *bad* [9]. Чувствительность клеток к апоптотическому сигналу характеризуется соотношением проапоптотических и противапоптотических белков, кодируемых указанными генами и обуславливающих восприимчивость либо резистентность клеток к стимулам, способствующим клеточной гибели.

Целью настоящего исследования явилось комплексное изучение уровня пролиферативной активности, экспрессии активаторов и ингибиторов апоптоза в эндометрии в пролиферативную и секреторную фазы менструального цикла в норме и при перитонеальном эндометриозе.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование были включены пациентки репродуктивного возраста. Образцы эндометрия были получены от одних и тех же пациенток: у 11

— в пролиферативную и у 17 — в секреторную фазы менструального цикла. Ни одна из пациенток с эндометриозом как минимум в течение одного месяца, предшествующего оперативному вмешательству, не получала гормональных препаратов. Распространенность заболевания, согласно классификации Американского общества фертильности [10], соответствовала II—III степени.

Контрольную группу составили 14 пациенток, которым производилась стерилизация маточных труб либо оперативное вмешательство по поводу доброкачественных образований яичников лапароскопическим доступом. У 6 пациенток оперативное вмешательство производилось в пролиферативную фазу менструального цикла и у 8 — в секреторную. Диагноз перитонеального эндометриоза в этой группе исключался после тщательного обследования висцеральной и париетальной брюшины на наличие гетеротопических эндометриодных очагов. Ультразвуковое исследование матки позволило исключить наличие у пациенток этой группы внутреннего эндометриоза. Анализ фазы менструального цикла основывался на учете первого дня последней менструации, данных ультразвукового исследования, верифицировался при определении уровня стероидных гормонов в периферической крови и морфологическом исследовании эндометрия. Информированное согласие на использование крови и биоптатов эндометрия для проведения исследований было получено у всех пациенток.

#### **Приготовление образцов тканей**

Образцы тканей эндометрия были получены путем биопсии эндометрия, каждый образец разделялся на две части, одна из которых направлялась для морфологического исследования, а вторая — подвергалась немедленному замораживанию в жидком азоте и хранилась в нем до начала исследований. По данным патоморфологического исследования, все полученные образцы представляли собой ткань эндометрия.

#### **Иммуногистохимическое определение пролиферативной активности**

Для иммуногистохимического анализа использовался авидин-биотин-иммунопероксидазный метод. Серийные срезы ткани эндометрия толщиной 5 мкм, полученные на микротоме при температуре  $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ , фиксировались раствором Замбони ( $pH\ 7,3$ ). Эндогенная пероксидазная активность блокировалась 0,06% раствором  $H_2O_2$  в метаноле в течение 3 мин. Блокирование неспецифического связывания проводилось с помощью 2% раствора бычьего сывороточного антигена (БСА) в фосфатном буфере в течение 30 мин. В термостате при температуре  $37\text{ }^{\circ}\text{C}$  проводилась инкубация образцов с первичными антителами в течение 60 мин. В качестве первичных антител

использовались антитела к ядерному антигену делящихся клеток *Ki-67* (MIB-1, Immunotech, 1:300, Марсель, Франция). После промывания образцы были инкубированы с овечьими анти-мышинными биотинилированными антителами (Vectastain, "Vector Laboratories", Burlingame, CA, США) в течение 60 мин при комнатной температуре и на следующем этапе с авидин-биотин-овым комплексом (ABC Elite Kit, "Vector Laboratories") в течение 30 мин при комнатной температуре. Специфическое окрашивание проводилось диаминобензидином ("Vector Laboratories", CA, США). Для контрастного окрашивания использовался гематоксилин. В случае положительной реакции ядра клеток окрашивались в коричневый цвет.

В качестве образцов с положительным контролем использовались клетки карциномы яичника человека, в качестве отрицательного — образцы, подвергнутые инкубации 2% раствором БСА в фосфатном буфере взамен первичных антител.

Подсчет окрашенных клеток производился под микроскопом. Двое исследователей независимо друг от друга подсчитывали общее количество окрашенных клеток в 10 случайно выбранных полях зрения при 400-кратном увеличении отдельно в железистом эпителии и строме. За пролиферативный индекс принимали отношение позитивно окрашенных клеток к общему числу ядер.

#### **Иммуногистохимический анализ содержания апоптических белков**

Для оценки уровня апоптоза в эндометрии проводилось иммуногистохимическое определение протеинов ингибиторов апоптоза: *bcl-2*, *bsl-xl* и *mcl-1* и активаторов апоптоза: *bak* и *bax*. Использовался авидин-биотин-иммунопероксидазный метод. Последовательность реакций при выполнении иммуногистохимического анализа аналогична проведенной при изучении пролиферативной активности. В качестве первичных антител использовались мышинные анти *bcl-2* (1:200) (производитель — «Dako», «Glostrup», Дания), кроличьи анти *bax* (1:200), кроличьи анти *bak* (1:200), кроличьи анти *mcl-1* (1:200) и кроличьи анти *bcl-xl* (1:200) (производитель: «Santa Cruz Biotechnology», «Santa Cruz CA», США). Специфическое окрашивание проводилось диаминобензидином ("Vector Laboratories", CA, США). Для контрастного окрашивания использовался гематоксилин. В качестве образцов с положительным контролем использовались клетки карциномы яичника человека, в качестве отрицательного — образцы, подвергнутые инкубации 2% раствором БСА в фосфатном буфере взамен первичных антител.

Для положительного контроля для *bcl-2*, *bax*, *bcl-xl* и *mcl-1* использовались образцы лимфатических узлов (согласно рекомендациям производителя и S. Krajevski и соавт. [11]) и клетки карциномы яичника человека — для *bak* [12], для отрицательного — образцы, подвергнутые инкубации 2% раствором БСА в фосфатном буфере взамен первичных антител.

Наличие и интенсивность окрашивания оценивались в пяти случайно выбранных полях зрения при 400-кратном увеличении микроскопа Nikon. Двумя исследователями независимо друг от друга подсчитывалась интенсивность окрашивания компонентов эндометрия по 4-балльной шкале интенсивности (0 — отсутствие окрашивания, 1 — слабое, 2 — умеренное и 3 — интенсивное окрашивание структур эндометрия).

**Количественное определение концентрации 17β-эстрадиола и прогестерона в сыворотке крови**

Кровь для исследования брали в стандартных условиях из кубитальной вены у всех пациенток утром в день операции. Образцы сыворотки хранили при -70 °С до момента исследования. Содержание прогестерона и 17β-эстрадиола определяли иммуноферментным методом с использованием набора Amerlite assay kit (Immulate, «Diagnostic Products Corporation», США).

**Статистический анализ**

Анализ результатов осуществлялся с использованием статистической компьютерной программы SPSS for Windows. Достоверность различий полученных результатов определялась с использованием парного либо непарного *t*-теста Стьюдента и критерия Вилкоксона. Результаты исследования представлены как средние ± стандартная ошибка/либо стандартное отклонение ( $M \pm SE/SD$ ). Различия между группами считались достоверными при значении  $p < 0,05$ .

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Средний уровень 17β-эстрадиола в сыворотке крови находился в пределах стандартных нормативных значений соответственно фазам менструального цикла и составил 257,8±43,4 пмоль/л в пролиферативную и 284,2±44,6 пмоль/л в секреторную фазу менструального цикла у пациен-

ток с эндометриозом и 411,0±161,1 пмоль/л и 322,5±78,5 пмоль/л соответственно у пациенток без эндометриоза. Содержание прогестерона у пациенток с эндометриозом составило соответственно 5,0±0,6 и 19,5±3,3 нмоль/л у пациенток без эндометриоза — 2,9±0,9 и 32,1±2,5 нмоль/л соответственно.

Уровень пролиферативной активности (табл. 1) в железистом эпителии у пациенток обеих групп в пролиферативную фазу менструального цикла был выше, чем в секреторную. Достоверных различий между показателями у пациенток с перитонеальным эндометриозом и женщин контрольной группы не выявлено. В отличие от железистого эпителия в строге эндометрия в обеих группах пациенток существенных различий между пролиферативной и секреторной фазами менструального цикла не выявлено.

Данные об уровне маркеров апоптоза в строге и железистом эпителии нормального эндометрия и эндометрия при перитонеальном эндометриозе представлены в табл. 2.

Уровень экспрессии всех изученных маркеров апоптоза в железистом эпителии у пациенток обеих групп значительно превышал таковой в строге как в пролиферативную, так и в секреторную фазу менструального цикла.

Результаты исследования свидетельствуют о наличии достоверно более высокого уровня экспрессии *bcl-2* в железистом эпителии эндометрия в пролиферативную фазу менструального цикла у пациенток с перитонеальным эндометриозом по сравнению с секреторной. Экспрессия данного маркера в секреторную фазу менструального цикла при эндометриозе и в контрольной группе находилась на одном уровне.

Экспрессия *bak* характеризовалась значительно более высоким уровнем в секреторную фазу цикла в железистом эпителии в контрольной группе по сравнению с эндометриозом. Экспрессия *mcl-1*, наоборот, характеризовалась более высокими показателями в железистом эпителии эндометрия в секреторную фазу цикла при эндометриозе по сравнению с контрольной группой.

Проведенный расчет соотношения различных ингибиторов и активаторов апоптоза показал, что наиболее значимые различия между больными с

**Таблица 1. Индекс пролиферации (в %) в строге и железистом эпителии в различные фазы менструального цикла у пациенток с эндометриозом и в контрольной группе в различные фазы менструального цикла ( $M \pm SD$ )**

Фаза цикла	Контрольная группа		Эндометриоз	
	строга	железистый эпителий	строга	железистый эпителий
Пролиферативная	10,8±4,8	25,0±3,8	8,4±1,4	27,9±3,1
Секреторная	10,5±4,8	12,9±5,2	9,6±1,2	15,1±3,5

Примечание.  $p < 0,05$ .

Таблица 2. Экспрессия протеинов семейства *bcl-2* в эндометрии у пациенток с эндометриозом и в контрольной группе в различные фазы менструального цикла ( $M \pm SD$ )

Маркер	Фаза цикла	Контрольная группа		Эндометриоз		<i>p</i>	
		строма (1)	железистый эпителий (2)	строма (3)	железистый эпителий (4)		
Ингибиторы апоптоза	<i>Bcl-2</i>	Пролиферативная	1,0±0,1	1,8±0,5	1,0±0,1	2,2±0,7	1—2<0,001 3—4<0,01
		Секреторная	1,0±0,1	1,8±0,5	1,1±0,3	1,8±0,6*	1—2<0,001 3—4<0,05
	<i>Mcl-1</i>	Пролиферативная	1,2±0,3	1,7±0,3	1,0±0,1	1,7±0,5	1—2<0,001 3—4<0,05
		Секреторная	1,0±0,0	1,4±0,3	1,2±0,2	1,9±0,3	1—2<0,001 3—4<0,05 2—4<0,05
	<i>Bcl-x<sub>1</sub></i>	Пролиферативная	1,0±0	1,7±0,3	1,1±0,1	2,2±0,7	1—2<0,01 3—4<0,001
		Секреторная	1,0±0	1,8±0,3	1,0±0,1	1,8±0,2	1—2<0,001 3—4<0,001
Активаторы апоптоза	<i>Bak</i>	Пролиферативная	1,5±0,5	2,5±0,9	1,1±0,3	2,3±0,5	1—2<0,001 3—4<0,001
		Секреторная	1,4±0,5	2,8±0,3	1,3±0,5	2,3±0,4	1—2<0,001 3—4<0,001 2—4<0,05
	<i>Bax</i>	Пролиферативная	1,5±0,4	2,5±0,4	1,2±0,3	2,0±0,6	1—2<0,001 3—4<0,05
		Секреторная	1,1±0,2	2,0±0,3	1,2±0,3	2,1±0,6	1—2<0,001 3—4<0,05

Примечание. \* —  $p < 0,05$  между пролиферативной и секреторной фазами менструального цикла.

эндометриозом и пациентками контрольной группы имеются в железистом эпителии для *mcl-1/bax* (0,9/0,7;  $p=0,03$ ), *bcl-2/bax* (1,0/0,7;  $p=0,02$ ), *bcl-2/bak* (1,1/0,7;  $p=0,05$ ) и *bcl-x<sub>1</sub>/bax* (1,1/0,7;  $p=0,02$ ) в пролиферативную и *mcl-1/bax* (0,9/0,7;  $p=0,04$ ) в секреторную фазу менструального цикла.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Полученные результаты о снижении пролиферативной активности в железистом эпителии эндометрия в секреторную фазу менструального цикла по сравнению с пролиферативной соответствуют результатам, выявленным в ряде исследований, изучавших уровень пролиферативной активности с использованием различных маркеров пролиферативной активности на протяжении менструального цикла у здоровых женщин. Данные изменения, по-видимому, являются следствием ингибирующего воздействия прогестерона на пролиферацию, достигающего максимума к концу менструального цикла. Подтверждением данного факта служит отсутствие экспрессии *Ki-67* в железистом эпителии в двух имеющихся у нас наблюдениях на 28-й день цикла.

В отличие от железистого эпителия, нами не выявлено различий в уровне активности пролиферативного маркера в строме между пролиферативной и секреторной фазой менструального цикла. Полученные нами данные соответствуют результатам аналогичных исследований [7, 13].

Имеется достаточно много работ по изучению уровня апоптоза на протяжении менструального цикла у животных и у человека, свидетельствующих о наличии отчетливо выраженных циклических колебаний данного маркера, характеризующихся активацией апоптоза в конце секреторной и в менструальную фазы. Так, К. Кокава и соавт., исследовавшие уровень апоптоза в эндометрии в различные фазы менструального цикла, показали, что максимальный уровень апоптоза наблюдается в позднем секреторном, менструальном и раннем пролиферативном эндометрии [14].

Х.-J. Тао и соавт. показали, что циклические изменения в эндометрии на протяжении менструального цикла могут быть обусловлены изменениями в соотношении активаторов и ингибиторов апоптоза в железистых эпителиальных клетках [15]. Экспрессия протеина *bax* в железистом эпителии преимущественно имела место в сек-



реторную фазу и значительно более редко наблюдалась в пролиферирующем эпителии. Экспрессия другого активатора апоптоза — белка *bak* также преимущественно отмечалась в железистом эпителии функционального слоя в секреторную фазу цикла [16]. Увеличение экспрессии этого белка соответствовало возрастанию уровня апоптоза в эндометрии во время секреторной фазы менструального цикла, оцениваемого с помощью мечения ДНК *in situ*.

Отсутствие существенных изменений в уровне экспрессии изученных маркеров в нормальном эндометрии в настоящем исследовании, можно, по-видимому, объяснить тем, что наиболее существенные изменения в экспрессии белков семейства *bcl-2* происходят непосредственно перед началом менструации. Так, M. Dahmoun и соавт., изучавшие взаимосвязь процессов пролиферации, апоптоза и уровень рецепторов к стероидным гормонам в позднюю секреторную и менструальную фазы менструального цикла показали, что в железистом эпителии функционального слоя еще за 3—4 дня до начала менструации количество апоптотических клеток невелико [17]. Увеличение апоптотического индекса происходило только за 2 дня до начала менструации, и максимальный его уровень отмечался на 2-й день менструации. В строме увеличение апоптотического индекса отмечалось только в день начала менструации, при этом индекс был в 2 раза меньше, чем в железистом и поверхностном эпителии. В наших исследованиях небольшое число наблюдений, имевших место непосредственно перед менструацией, по-видимому, не позволило выявить существенные изменения в уровне указанного маркера.

Выявленные нами с использованием полуквантитативных методов оценки уровня апоптоза результаты свидетельствуют о большем уровне экспрессии протеина—ингибитора апоптоза *mcl-1* и сниженном уровне экспрессии протеина — активатора апоптоза *bak* в железистом эпителии при эндометриозе в секреторную фазу менструального цикла, что свидетельствует о сниженной активности апоптоза в эндометрии при перитонеальной форме эндометриоза по сравнению с нормой.

W. Dmowski и соавт. показали, что апоптотический индекс в железистых клетках эндометрия при эндометриозе ниже, чем в контрольной группе [18]. В нормальном эндометрии наибольшая активность апоптоза имела место в позднюю секреторную, менструальную и раннюю пролиферативную фазы менструального цикла, в то время как при эндометриозе циклические изменения апоптоза значительно менее выражены. H. Gebel и соавт. при исследовании суспензий эндометриальных клеток показали, что спонтанный апоптоз снижен в эндометрии у пациенток с эндометриозом по сравнению с нормой в обе фазы менструального цикла [19]. При исследовании эктопического эндометрия было выявлено дальнейшее снижение уровня апоптоза по отношению к эутопическому эндометрию.

Таким образом, полученные нами результаты согласуются с данными проведенных исследований и указывают на наличие изменений апоптоза в эндометрии у больных с перитонеальным эндометриозом, характеризующимся снижением по сравнению с нормой экспрессии белков — активаторов апоптоза и повышением экспрессии белков — ингибиторов апоптоза в железистом эпителии эндометрия в секреторную фазу менструального цикла. Указанные изменения приводят к нарушению соотношения между проапоптотическими и противоапоптотическими компонентами и могут являться одним из факторов, обуславливающих повышенную жизнеспособность эндометриальных клеток при перитонеальном эндометриозе по сравнению с нормой, и служить одной из возможных причин обеспечения физиологической активности клеток после их имплантации в эктопических участках.

### Благодарность

Авторы выражают благодарность доктору Н.А. Лец за помощь при отборе материала для исследования, а также сотрудникам Отдела акушерства и гинекологии кафедры здоровья женщин и детей университета г. Упсала, Швеция — доценту М. Оловссону, Б. Моллеру, М. Нордлинг, У. Гейфалк и Л. Янханссон за помощь при проведении исследований.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Адамян Л.В., Кулаков В.И. Эндометриозы. М: Медицина 1998; 317.
2. Vinatier D., Orazi G., Cosson M., Dufour P. Theories of endometriosis. *Europ J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 96: 21—34.
3. Савицкий Г.А., Горбушин С.М. Перитонеальный эндометриоз и бесплодие (клинико-морфологические исследования). Ст.-Петербург: ЭЛБИ-СПб. 172.
4. Witz G.A., Montoya-Rodriguez I.A., Schenken R.S. Whole explants of peritoneum endometriosis: a novel model of the early endometriosis lesion. *Fertil Steril* 1999; 7: 56—60.
5. Witz G.A., Thomas M.R., Montoya-Rodriguez I.A. Short-term culture of peritoneal explants confirms attachment of endometriosis to intact peritoneal mesothelium. *Fertil Steril* 2001; 75: 385—390.

6. *Brown D.C., Gatter K.C.* Monoclonal antibody Ki-67: its use in histopathology. *Histopathology* 1990; 17: 489—503.
7. *Jones R.K., Bulmer J.N., Searle R.F.* Immunohistochemical characterization of proliferation, oestrogen receptor and progesterone receptor expression in endometriosis: comparison of eutopic and ectopic endometrium with normal cycling endometrium. *Hum Reprod* 1995; 10: 3272—3279.
8. *Gompel A., Sabourin J.C., Martin A. et al.* Bcl-2 expression in normal endometrium during the menstrual cycle. *Am J Pathol* 1994; 144: 1195—1202.
9. *Garcia-Velasco J.A., Arici A.* Apoptosis and the pathogenesis of endometriosis. *Semin Reprod Med* 2003; 21: 165—172.
10. The American Fertility Society. Revised American fertility Society Classification of Endometriosis. *Fertil Steril* 1985; 43: 351—352.
11. *Krajewski S., Krajewska M., Reed J.C.* Immunohistochemical analysis of in vivo patterns of Bak expression, a pro-apoptotic member of the bcl-2 protein family. *Cancer Res* 1996; 56: 2849—2855.
12. *Jones N.A., Turner J., McIlwrath A.J. et al.* Cisplatin- and paclitaxel-induced apoptosis of ovarian carcinoma cells and the relationship between bax and bak up-regulation and the functional status of p-53. *Mol Pharmacol* 1998; 58: 819—826.
13. *Nissolle M., Casanas-Roux F., Donnez J.* Immunohistochemical analysis of proliferative activity and steroid receptor expression in peritoneal and ovarian endometriosis. *Fertil Steril* 1997; 68: 912—919.
14. *Kokawa K., Shikone T., Nakano R.* Apoptosis in the human uterine endometrium during the menstrual cycle. *J Clin Endocr Metab* 1996; 81: 4144—4147.
15. *Tao X-J., Tilly K.I., Marvel D.V. et al.* Differential expression of members of the bcl-2 gene family in proliferative and secretory human endometrium: glandular epithelial cell apoptosis is associated with increased expression of bax. *J Clin Endocr Metab* 1997; 82: 2738—2746.
16. *Tao X-J., Sayegh R.A., Tilly J.L., Isaacson K.B.* Elevated expression of the proapoptotic bcl-2 family member, BAK, in the human endometrium coincident with apoptosis in the secretory phase of the cycle. *Fertil Steril* 1998; 70: 338—343.
17. *Dahmoun M., Boman K., Cajander S. et al.* Apoptosis, proliferation, and sex hormone receptors in superficial parts of human endometrium at the end of secretory phase. *J Clin Endocr Metab* 1999; 84: 1737—1743.
18. *Dmowski W.P., Ding J., Shen J. et al.* Apoptosis in endometrial glandular and stromal cells in women with and without endometriosis. *Hum Reprod* 2001; 16: 1802—1808.
19. *Gebel H.M., Braun D.P., Tambur A. et al.* Spontaneous apoptosis of endometrial tissue is impaired in women with endometriosis. *Fertil Steril* 1998; 69: 1042—1047.

### ЦЕНТР ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ “ЭКЗОН”

Проводит генетическое тестирование, целью которого является выявление мутаций, отвечающих за развитие наследственных болезней и предрасположенность к заболеваниям с поздним началом, таким как рак молочной железы, легких, толстой и прямой кишки, щитовидной железы, а также бронхиальная астма, алкоголизм и др.

Прием пациентов ведет онколог-генетик и специалисты соответствующих специальностей.

У пациентов с выявленными мутациями будет возможность постоянно наблюдаться у специалистов соответствующего профиля с целью ранней диагностики опухолевых заболеваний. В некоторых случаях им будет предложена профилактическая хирургия.

Пациентам репродуктивного возраста в случае выявления мутаций предлагается преимплантационная генетическая диагностика, цель которой — рождение потомства, свободного от наследственной патологии.

Наконец, будет категория пациентов, которые узнают, что им не передалась болезненная наследственность родителей. Для них это будет означать избавление от страха, в котором они живут и еще могут прожить многие годы.

Тел.: (095) 582-3781  
www.GenScreen.ru

# Микроокружение ооцитов при эндокринном бесплодии

М.В. ЯМАНОВА, А.В. СВЕТЛАКОВ, А.Б. САЛМИНА, Е.А. ПОЖИЛЕНКОВА, Л.Л. ГОНЧАРОВА

Красноярская государственная медицинская академия

Проведен сравнительный анализ содержания гормонов и факторов роста в фолликулярной жидкости пациенток с хронической ановуляцией. Обсуждаются патофизиологические механизмы, приводящие к функциональной неполноценности ооцитов при эндокринном бесплодии.

**Ключевые слова:** эндокринное бесплодие, микроокружение ооцитов, качество ооцитов, исходы ЭКО.

## Список сокращений:

Анд — андростендион  
ДЭА — сульфат-дигидроэпиандростерона сульфат  
Ил1 $\alpha$  — интерлейкин 1 $\alpha$   
ИФР — инсулиноподобный фактор роста  
ИФРСБ — белок, связывающий ИФР  
мРНК — матричная рибонуклеиновая кислота  
оФРФ — основной фактор роста фибробластов  
СЭФР — сосудисто-эндотелиальный фактор роста  
ТПФ — трубно-перитонеальное бесплодие  
ТФР- $\beta$  — трансформирующий фактор роста- $\beta$   
*sFasL* — растворимый *Fas*-лиганд  
*sFasR* — растворимый *Fas*-рецептор  
ЭФР — эпидермальный фактор роста

Развитие ооцитов в растущем пуле фолликулов во многом определяется составом фолликулярной жидкости, куда адсорбируются из крови или секреторируются клетками гранулезы гормоны и факторы роста. Биологически активные соединения, содержащиеся в антральной полости фолликула, составляют микроокружение, в котором развивается ооцит. Как избыток, так и недостаток этих соединений в фолликулярной жидкости может оказывать выраженное негативное действие на развитие ооцита. Состав фолликулярной жидкости циклически изменяется в зависимости от стадии развития фолликула [1]. Выявлена корреляция между уровнем стероидных гормонов в антральной жидкости, количеством митозов в клетках гранулезы и качественными характеристиками ооцитов [2].

Главным источником стероидов в фолликулярной жидкости являются секреторирующие клетки гранулезы. В антральной жидкости доминантного фолликула определено изменение соотношения  $E_2$ /Тест в сторону повышения  $E_2$ , значительное содержание ИФР-1 и ИФР-2, низкие концентрации ИФРСБ и ЭФР, большое количество ИФРСБ-расщепляющих протеаз. Поскольку рост сосудов и васкуляризация играют важнейшую роль в росте доминантного

фолликула, для него характерна высокая концентрация СЭФР [3, 4].

Напротив, для атретических фолликулов характерна более высокая концентрация андрогенов, низкое отношение  $E_2$ /Тест, малое содержание ИФР-1 и ИФР-2, большое количество ИФРСБ, низкая концентрация специфических протеаз [1, 4].

Снижение числа клеток гранулезы, подвергающихся апоптозу и некрозу при атрезии фолликулов, приводит к прогрессивному уменьшению выработки эстрогенов, в то время как уровень андрогенов остается почти без изменений [5]. Однако развивающиеся ооциты не подвергаются апоптозу или некрозу до тех пор, пока фолликул не потерял большую часть клеток гранулезы, а это приводит к продолжительному преобладанию андрогенного микроокружения [6, 7].

Медиатором апоптоза фолликулярных клеток является *FasL*. Его мРНК выявлена в клетках гранулезы и считается, что взаимодействие между *FasL* ооцитов и *FasR* клеток гранулезы обеспечивает апоптоз последних и, следовательно, является пусковым фактором развития апоптоза ооцитов [8].

Обнаружение апоптотических изменений в клетках гранулезы демонстрирует, что фолликул находится в состоянии атрезии, а это, в свою очередь, может свидетельствовать о неполноценности содержащегося в нем ооцита [9, 10]. Данный критерий предложен к использованию в качестве прогностического для оценки исхода программы ЭКО [11, 12].

Целью принятой нами работы послужило исследование содержания некоторых гормонов и факторов роста в образцах жидкости из антральной полости доминантных фолликулов пациенток с эндокринным бесплодием, полученных в лечебных циклах ЭКО.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В работе проанализированы образцы фолликулярной жидкости 72 доминантных фолликулов стимулированных яичников пациенток, проходивших лечение в Красноярском центре репродуктивной медицины в 2002—2003 гг.

Образцы фолликулярной жидкости получали от пациенток репродуктивного возраста с нарушениями менструальной и репродуктивной функции на фоне хронической ановуляции и гиперандрогении ( $n=23$ ) или функциональной гиперпролактинемии ( $n=23$ ) и женщин с регулярным двухфазным менструальным циклом и ТПФ, которые составили контрольную группу ( $n=26$ ).

Возраст женщин варьировал от 20 до 44 лет и в среднем составил  $32,7 \pm 1,5$  года. Длительность предшествующего бесплодия у обследованных супружеских пар составила 3—18 лет, в среднем  $7,6 \pm 1,5$  года.

Для выявления причины бесплодия пациентки подвергались стандартному клинико-лабораторному обследованию, включавшему общеклиническое и гинекологическое обследование, УЗИ органов малого таза, лабораторные и эндоскопические методы исследования (лапароскопия и гистероскопия) при наличии показаний. Стимуляцию овуляции во всех лечебных циклах осуществляли с использованием препаратов а-ГнРГ (декапептил 0,1) в сочетании с чМГ (меногон). В качестве индуктора овуляции использовали прегнил (10 000 МЕ).

Образцы фолликулярной жидкости для исследования получали непосредственно во время пункции доминантных фолликулов (диаметр 18—28 мм) в лечебных циклах ЭКО. Образцы помещали в стерильные пластиковые пробирки, после чего разливали на аликвоты и замораживали для дальнейшего исследования. Образцы анализировали по принципу: «одна пациентка — один доминантный фолликул».

Для определения содержания ЛГ, ФСГ, ПРЛ, ДЭА-сульфата, Тест, Прог и Корт использовали наборы фирмы «Immunotech» (Чехия); для определения концентрации  $E_2$  — наборы производства «CIS International» (Франция). Оценку уровней Анд, ИФР-1 производили наборами фирмы DSL (США). Определение содержания ЭФР, СЭФР, Ил1 $\alpha$  осуществляли наборами фирмы «Cytimmune» (США), оФРФ — набором реагентов фирмы R&D (Великобритания), ТФР- $\beta$ , растворимых форм *FasL* и *FasR* — наборами фирмы «Bender Med Systems» (Австрия).

Для определения достоверности различий сопоставляемых величин использовали *t*-критерий Стьюдента и критерий Стьюдента с поправкой Бонферони для множественных сравнений. Кор-

реляционный анализ проводили с вычислением коэффициента корреляции (*r*) Пирсона и установлением значимости различий по критерию *t*. Статистический анализ полученных результатов, выраженных в виде  $M \pm m$ , проводили, используя прикладную компьютерную программу Biostat.

Авторы приносят глубокую благодарность сотрудникам Красноярского центра репродуктивной медицины за содействие в отборе пациентов и предоставление материала для исследования.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Показатели содержания гормонов периферической крови пациенток, отражающие характерные для изучаемых вариантов бесплодия особенности гормонального статуса, приведены в табл. 1. Количественное содержание основных стероидов, определяющих «андрогенное» или «эстрогенное» микроокружение ооцита, содержание ангиогенных факторов роста, Ил1 $\alpha$  и растворимых форм маркеров апоптоза приведены в табл. 2.

Как следует из полученных данных, фолликулярное микроокружение ооцитов в обеих группах женщин с эндокринным бесплодием характеризовалось достоверным снижением отношений  $E_2$ /Тест ( $p < 0,01$ ) и ИФР-1/ЭФР ( $p < 0,01$ ) по сравнению с показателями контрольной группы, что свидетельствует о развитии ооцитов в «андрогенном» микроокружении и характеризует фолликулы, полученные у женщин при обоих видах исследуемой патологии, как находящиеся в состоянии атрезии [13].

В жидкости антральной полости фолликулов обеих групп женщин с эндокринным бесплодием выявлено достоверное увеличение содержания растворимой формы *FasR* ( $p < 0,01$ ), являющегося проапоптотическим фактором для развивающихся ооцитов.

Как известно, синтез ЭФР является преобладающим для антральных фолликулов [14], обеспечивает их выживание и прямо регулируется андрогенами [15]. В зрелых фолликулах, напротив, преобладает секреция ИФР-1 [16], оказывающего антиапоптотический эффект в клетках гранулезы [17]. Выявленные параметры состава фолликулярной жидкости характерны для дегенерирующих фолликулов [1, 11] со сниженным потенциалом к дальнейшему развитию [12].

При длительном существовании «андрогенного» микроокружения закономерным является факт обнаружения в фолликулярной жидкости повышенного уровня растворимого маркера апоптоза *sFasR*, лиганд которого располагается на мембране ооцита [9]. Считается, что инициация и прогрессия апоптоза в клетках гранулезы фолликула непосредственным образом сказывается



Таблица 1. Содержание гипофизарных и стероидных гормонов и белков в периферической крови женщин с эндокринным бесплодием

Показатель	Контрольная группа (n=26)	Гиперандрогения (n=23)	Гиперпролактинемия (n=23)
ЛГ, мМЕ/мл	3,2±0,7	11,5±1,7*	3,8±1,1
ФСГ, мМЕ/мл	4,6±1,2	5,4±2,1	6,4±1,6
ЛГ/ФСГ	0,7±0,06	2,1±0,1*	0,51±0,09
ПРЛ, мМЕ/мл	305,1±18,9	332,8±33,8	747,3±61,1*
E <sub>2</sub> , пмоль/л	163±17,9	91,7±18,5*	145,1±24,5
Тест, нмоль/л	1,3±0,1	2,3±0,3*	1,4±0,2
Анд, нмоль/л	2,4±0,1	4,2±0,2*	3,7±0,2*
ДЭА-сульфат, мкг/100 мл	172,2±18,9	337,6±22,4*	211,7±19,4
Корт, нмоль/л	220±25,1	325,2±54,8	280,3±38,4
Прог, нмоль/л	65,0±6,4	6,4±3,5*	14,3±4,2*

Примечание. Приведены данные гормонального обследования, проведенного на 20–22-й день спонтанного или индуцированного менструального цикла; здесь и далее: данные представлены в виде  $M \pm m$ ; \* — указаны достоверные различия по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,01$ ).

Таблица 2. Содержание гормонов и некоторых факторов роста в фолликулярной жидкости доминантных фолликулов пациенток с эндокринным бесплодием в лечебных циклах ЭКО

Показатель	Контрольная группа (n=26)	Гиперпролактинемия (n=23)	
ЛГ, мМЕ/мл	0,19±0,04	0,23±0,05	0,35±0,03*
ФСГ, мМЕ/мл	4,8±0,7	3,7±0,7	4,9±0,5
ЛГ/ФСГ	0,03±0,03	0,06±0,03	0,07±0,01
E <sub>2</sub> , нмоль/л	3636±45,1	3465±58,5*	3532±64,7
Тест, нмоль/л	12,3±1,3	14,4±2,8	17,3±3,7
E <sub>2</sub> /Тест	295,6±7,5	240,6±6,2*	204,1±8,8*
Прог, нмоль/л	848,6±30,1	782,3±36,1	882,4±35,6
ИФР-1, пкг/мл	138,5±5,5	129,4±7,4	181,5±9,1*
ЭФР, пкг/мл	1,5±0,3	2,5±0,8	3,6±0,9*
ИФР1/ЭФР	92±3,5	51,6±6,5*	50,2±4,8*
оФРФ, пкг/мл	5,2±0,8	8,2±0,7*	14,3±1,6*
СЭФР, пкг/мл	1141,1±126,8	628,8±91,7*	854,8±98,9*
ТФР-β, пкг/мл	227,9±44,7	64,7±22,8*	194,4±38,8
Ил1α, пкг/мл	0,56±0,08	0,78±0,16	0,98±0,15*
sFasL, пкг/мл	0,07±0,01	0,05±0,01	0,07±0,01
sFasR, пкг/мл	20,4±0,7	27,4±1,5*	27,9±2,1*

на их стероидогенной активности [10]. Обнаруженное нами повышение уровня *FasR* в фолликулярной жидкости может служить косвенным свидетельством активации апоптоза ооцитов в атретических фолликулах при эндокринном бесплодии.

В фолликулярной жидкости при обоих видах эндокринной патологии обнаружено снижение содержания основного ангиогенного фактора роста — СЭФР, уровень которого составил 628,8±91,7 пкг/мл при гиперандрогении и 854,8±98,9 пкг/мл при гиперпролактинемии (против 1141,1±126,8 пкг/мл в контроле;  $p < 0,01$  для обоих случаев). Содержание другого ангиогенного фактора роста — оФРФ было достоверно повышено по сравнению с контролем ( $p < 0,01$ ) в обоих случаях.

Обнаружение в фолликулярной жидкости измененного содержания основных ангиогенных факторов роста — СЭФР и оФРФ позволяет предположить, что в развивающихся фолликулах при эндокринной патологии нарушен ангиогенез и снижена барьерная функция сосудов микроциркуляторного русла [18, 19].

Для СЭФР фолликулярной жидкости в ходе стимуляции овуляции продемонстрирован протекторный эффект в отношении предотвращения апоптоза клеток гранулы [20]. Следовательно, при рассматриваемой нами эндокринной патологии снижение протекторного эффекта СЭФР, опосредуемое изменением регулирующего действия E<sub>2</sub> и Прог на секрецию СЭФР и сосудистую пролиферацию в целом и проявляющееся в ус-



ловиях существующей функциональной недостаточности яичников [19, 21], может вносить определенный вклад в активацию апоптоза клеток гранулезы фолликулов и инициировать развитие фолликулярной атрезии.

В фолликулярной жидкости при гиперандрогении выявлено достоверное снижение содержания ТФР- $\beta$ , уровень которого составил  $64,7 \pm 22,8$  пкг/мл против  $227,9 \pm 44,7$  пкг/мл в контроле ( $p < 0,01$ ). В литературе обсуждается роль эмбрионального ТФР- $\beta$  в инициации распознавания имплантирующейся бластоцисты материнским организмом [22], модуляции стероидогенеза и регуляции интенсивности митозов в клетках гранулезы фолликулов [23]. Ранее нами было показано, что при гиперандрогении затруднено формирование бластоцист *in vitro* [24] и продемонстрировано снижение числа имплантировавшихся эмбрионов из общего числа перенесенных [25] по сравнению с контролем и группой женщин с гиперпролактинемией, что может быть связано с редуцированным содержанием данного фактора роста в фолликулярной жидкости.

При гиперпролактинемии обнаружено достоверное повышение содержания цитокина Ил1 $\alpha$  ( $0,98 \pm 0,15$  пкг/мл против  $0,56 \pm 0,08$  пкг/мл в контроле;  $p < 0,01$ ), для которого продемонстрирован цитотоксический эффект в отношении развивающегося ооцита ( $p < 0,01$ ) [26]. Кроме того, повышенные уровни Ил1 $\alpha$  блокируют ФСГ-индуцированное образование рецепторов к ЛГ [27], что является обязательным этапом механизма селекции будущего доминантного фолликула, нарушенного при хронической ановуляции.

Анализ взаимосвязи между показателями исходного гормонального фона женщины и данных, характеризующих состав фолликулярной жидкости пунктированных фолликулов, позволил выявить зависимость между уровнем периферического  $E_2$  и СЭФР в антральной жидкости ( $r=0,94$ ;  $p=0,02$ ); уровнем Прог в периферической крови и отношением ИФР1/ЭФР, характеризующим степень дегенерации атретического фолликула ( $r=0,99$ ;  $p=0,05$ ). Нами выявлена значимая корреляция между содержанием Анд в периферической крови и концентрацией *sFasR* в составе жидкости антральной полости в исследуемых группах женщин ( $r=0,99$ ;  $p=0,04$ ).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что функциональное состояние яичников у женщин с эндокринным бесплодием оказывает воздействие не только на величину пула фолликулов, вступающих в рост при овариальной стимуляции [28], но и определяет качество ооцитов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные позволяют идентифицировать некоторые патофизиологические механизмы, приводящие к функциональной неполноценности женских гамет, как одной из составляющих патогенеза эндокринного бесплодия. К ним следует отнести нарушенный ангиогенез, активацию апоптоза клеток гранулезы фолликулов, изменение соотношений про- и антиапоптотических факторов и накопление цитокинов в фолликулярной жидкости.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Репродуктивная эндокринология. Под ред. С.С.К. Йена, Р.Б. Джаффе. М: Медицина 1998; 120—125, 318—353, 531—559.
2. Erickson G.F., Shimasaki S. The physiology of folliculogenesis: the role of novel growth factors. *Fertil Steril* 2001; 76(5): 943—949.
3. Agrawal R., Sladkevicius P., Engman R. Serum vascular endothelial growth factor concentrations and ovarian stromal blood flow are increased in women with polycystic ovaries. *Hum Reprod* 1998; 13 (3): 651—655.
4. Боярский К.Ю. Овариальная стимуляция и фолликулогенез в конце 90-х годов: на пороге будущего. *Пробл репрод* 1997; 4: 61—68.
5. Tesarik J., Mendoza C. Nongenomic effects of 17 beta-estradiol on maturing human oocytes: relationship to oocyte developmental potential. *J Clin Endocrinol Metabol* 1995; 80: 1438—1443.
6. Benifla J.L., Sifer C., Bringuier A.F. Induced apoptosis and expression of related proteins in granulosa cells from women undergoing IVF: a preliminary study. *Hum Reprod* 2002; 17 (4): 916—920.
7. Billig H., Chun S.Y., Eisenhauer K. Gonadal cell apoptosis: hormone-regulated cell demise. *Hum Reprod Update* 1996; 2 (2): 103—117.
8. Cataldo N.A., Dumestic D.A., Goldsmith P.C. Immunolocalization of Fas and Fas ligand in the ovaries of women with polycystic ovary syndrome: relationship to apoptosis. *Hum Reprod* 2000; 15 (9): 1889—1991.
9. Kim J.-M., Yoon Y.-D., Tsang B.K. Involvement of the Fas/Fas ligand system in p53-mediated granulosa cell apoptosis during follicular development and atresia. *Endocrinology* 2000; 140 (5): 2307—2317.
10. Monniaux D., Huet C., Pisselet C. Mechanism, regulation, and manipulations of follicular atresia. *Contracept Fertil Sex* 1998; 26 (7—8): 528—535.
11. Oosterhuis G.J., Michgelsen H.W., Lambalk C.B. Apoptotic cell death in human granulosa-lutein cells: a possible indicator of in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril* 1998; 70 (4): 747—749.
12. Enien W.M., Chanler E., Seif M.W., Elstein M. Human ovarian granulosa cells and follicular fluid indices: the relationship to oocyte maturity and fertilization in vitro. *Hum Reprod* 1998; 13: 1303—1306.

13. *Teissier M.P., Chable H., Paulhac S., Aubard Y.* Comparison of follicle steroidogenesis from normal and polycystic ovaries in women undergoing IVF: relationship between steroid concentrations, follicle size, oocyte quality and fecundability. *Hum Reprod* 2000; 15 (12): 2471—2477.
14. *Weestergaard L.G., Andersen C.Y., Byskov A.G.* Epidermal growth factors in small antral ovarian follicles of pregnant women. *J Endocrinol* 1990; 127(3): 363—367.
15. *Watson H., Franks S., Bonney R.C.* Regulation of epidermal growth factor receptor by androgens in human endometrial cells in culture. *Hum Reprod* 1998; 13(9): 2589—2591.
16. *Hammond J.M., Baranao J.L., Skaleris D.* Production of insulin-like growth factors by ovarian granulosa cells. *Endocrinology* 1985; 117: 2553—2555.
17. *Giudice L.* The insulin — like growth factor system in normal and abnormal human ovarian follicle development. *Am J Med* 1995; 98: 48—54.
18. *Moncayo H.E., Penz-Koza A., Marth C.* Vascular endothelial growth factor in serum and in the follicular fluid of patients undergoing hormonal stimulation for in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1998; 13: 3310—3314.
19. *Peluso J.J., Pappalardo A.* Progesterone maintains large rat granulosa cell viability indirectly by stimulating small granulosa cells to synthesize basic fibroblast growth factor. *Biol Reprod* 1999; 60 (2): 290—296.
20. *Quintana R., Kocow L., Marconi G.* Relationship of ovarian stimulation response with vascular endothelial growth factor and degree of granulosa cell apoptosis. *Hum Reprod* 2001; 16 (9): 1814—1818.
21. *Perrot-Applanat M.* Effect of estrogens on vascular proliferation. *Therapie* 1999; 54 (3): 333—337.
22. *Гьюдайс Л.С.* Имплантирующаяся оплодотворенная яйцеклетка и материнский организм. *Пробл эндокринологии* 1999; 5: 30—32.
23. *Hreinsson J.G., Scott J.E., Rasmussen C.* Growth differentiation factor-9 promotes the growth, development, and survival of human ovarian follicles in organ culture. *J Clin Endocrinol* 2002; 87 (1): 316—321.
24. *Яманова М.В., Салмина А.Б., Светлаков А.В.* Цитотоксическая активность иммунокомпетентных клеток эндометрия определяет прогноз имплантации эмбриона. *Бюлл эксперим биол мед* 2004; 1: 94—98.
25. *Светлаков А.В., Яманова М.В., Салмина А.Б.* Вероятность наступления имплантации у женщин с разными формами бесплодия при лечении методом ЭКО. *Пробл репродукции* 2002; 3: 61—67.
26. *Garrido N., Navarro J., Remohi J.* Follicular hormonal environment and embryo quality in women with endometriosis. *Hum Reprod Update* 2000; 6 (1): 67—74.
27. *Потин В.В., Воробьева О.А.* Современные представления о роли факторов роста в системе внутритканевых регуляторов репродукции. *Пробл эндокринологии* 1993; 39 (4): 58—62.
28. *MacDougall M.J., Tan S.L., Balen A.* A controlled study comparing patients with and without polycystic ovaries undergoing in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1993; 8 (2): 233—237.



На «Скорой» раздается звонок:

— Умоляю! Скорее!

— А что случилось?

— Моя внучка проглотила монету!

— Сколько ей лет?

— Вы не поверите! Это монета Людовика Шестнадцатого!

## Эмбриональные стволовые клетки человека: новый путь для лечения болезней человека

Б.Е. РУБИНОФФ

Отделение акушерства и гинекологии и Институт генной терапии Голдин Салад, Медицинский центр Хадасса-Хибрю, Иерусалим, Израиль

Линии эмбриональных стволовых клеток (ЭСК) получают из плюрипотентных клеток эмбриона на ранних стадиях развития. Эти линии могут быть размножены *in vitro* и при этом сохранять нормальный кариотип и способность к дифференцировке в широкий диапазон соматических тканей, представляющих собой производные трех эмбриональных зародышевых листков.

Ожидается, что линии ЭСК эмбрионов человека найдут широкое применение в таких областях, как фундаментальные научные исследования, фармакология и восстановительная медицина. Линии ЭСК человека дают возможность создать мощную модель для исследования раннего развития человека *in vitro*. Изучение эмбриогенеза человека, возможно, позволит найти новые полипептидные соединения, участвующие в дифференцировке, пролиферации и регенерации, что может иметь терапевтическое применение. Возможно, будут выявлены и использованы для разработки новых лекарственных препаратов гены, ответственные за ранние этапы развития человека.

Учитывая возможность самообновления и способность дифференцироваться в любые типы клеток, ЭСК человека представляют собой неисчерпаемый источник донорских клеток для трансплантации. Клетки, полученные путем дифференцировки из ЭСК, потенциально могут быть трансплантированы для восстановления функции клеток и органов при множестве заболеваний человека. К таким болезням относятся нейродегенеративные заболевания, цереброваскулярные нарушения, повреждения спинного мозга, сердечная недостаточность, сахарный диабет и другие.

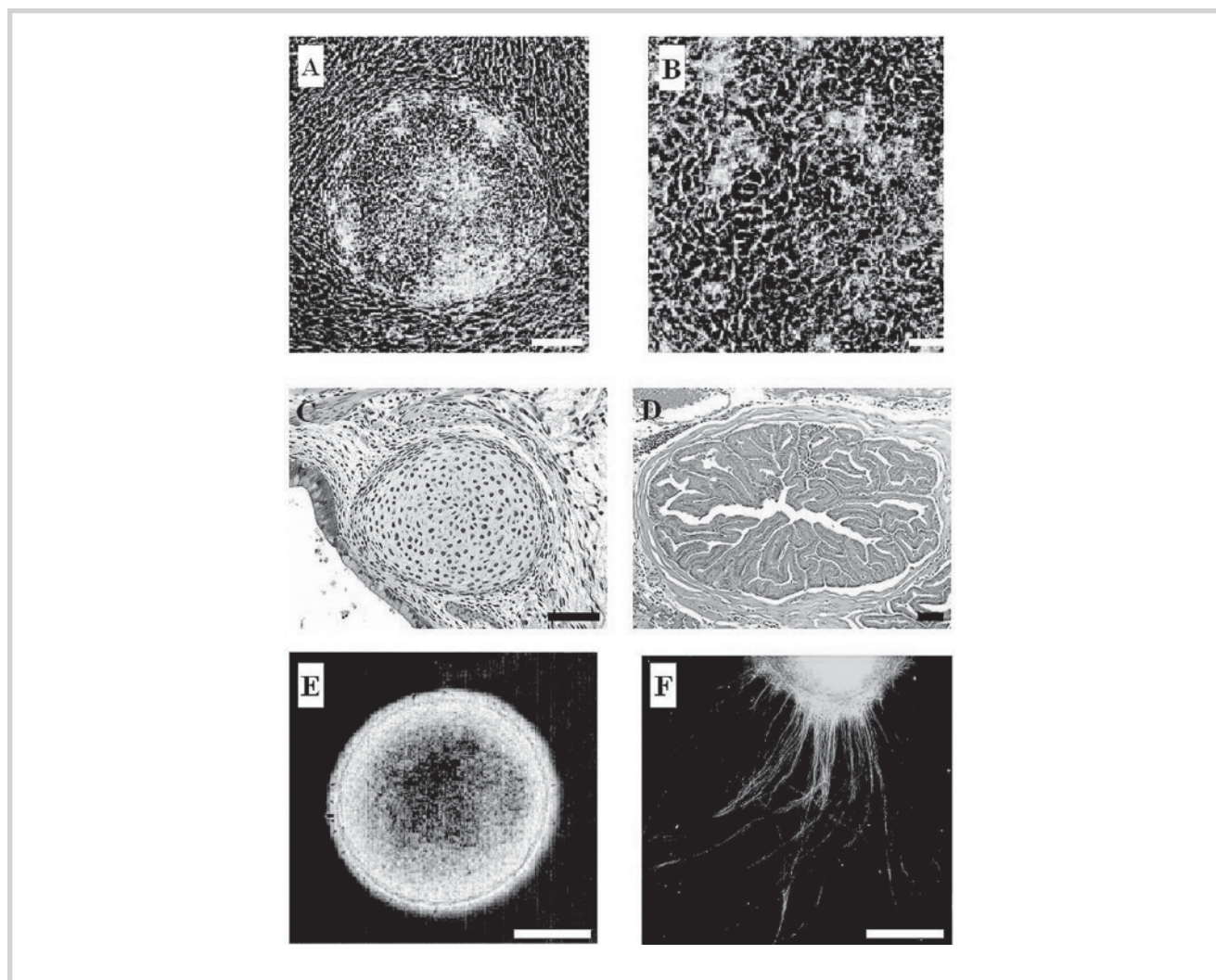
Количество пациентов, которые потенциально могут получить пользу от трансплантации ЭСК человека, несметно. Например, во всем мире насчитывается более 16 млн пациентов с нейродегенеративными заболеваниями, и более 120 млн человек страдают сахарным диабетом; около 63 000 пациентов в США нуждаются в трансплантации органов. Более того, трансплантация генетически модифицированных ЭСК человека позволя-

ет переносить и экспрессировать чужеродные гены в органы-мишени в рамках генной терапии [1].

В совместном проекте госпиталя университета Хадасса, университета Монаш (Австралия) и национального университета Сингапура мы разработали линии ЭСК из бластоцист человека. Полученные нами ЭСК человека проявляли характеристики плюрипотентных клеток человека. Клеточные линии (рис. 1,а; 1,б) культивировали в недифференцированном состоянии продолжительное время, пока сохранялся нормальный кариотип. Клетки экспрессировали щелочную фосфатазу, мРНК фактора транскрипции OCT-4 и поверхностные маркеры стволовых клеток тератокарциномы человека (*SSEA-4*, *TRA-1-60* и *GCM-2*). После пересадки мышам линии *SCID* клетки человека превращались в тератомы, содержащие производные всех трех зародышевых листков (рис. 1,с; 1,д) [2].

Полученные нами линии клеток перечислены в регистре Национального Института Здоровья США (НИН) и могут быть получены по запросу. С целью дальнейшего содействия исследованию в этой многообещающей области мы обеспечиваем обучение и техническую поддержку, для того чтобы исследователи всего мира могли использовать наши культуры ЭСК человека.

Возможность использования ЭСК человека для большинства областей применения, перечисленных выше, зависит от способности стволовых клеток дифференцироваться *in vitro* в предшественники соматических клеток. Для начала мы показали, что при культивировании в условиях высокой плотности ЭСК человека под действием индукторов могут дифференцироваться в смесь экстраэмбриональных и соматических предшественников, включая мышечные и нервные клетки. Более того, мы продемонстрировали возможность получения нервных клеток-предшественников из дифференцировавшихся ЭСК человека. Эти предшественники нервных клеток в бессывороточной среде превращались в сферы (рис. 1,е), экспрессировали маркеры примитивной нейроэктодермы (нестин, NCAM, виментин и фактор



**Рис. 1.** ЭСК человека и дифференцировавшиеся из них предшественники *in vivo* и *in vitro*.

Фазово-контрастная микрограмма колонии ЭСК (А) и недифференцированных ЭСК человека при большом увеличении (В). Гистология дифференцировавшихся элементов в тератоме, сформировавшейся в яичках мышей *SCID* после инокуляции колоний ЭСК: хрящ (С) и железистый эпителий (D). Фазово-контрастное изображение сферы из предшественников нейронов, сформировавшейся в бессывороточной среде (Е). Непрямая иммунофлуоресцентная микроскопия дифференцированных нервных клеток с антигенами против белка нерулофиламентов 160 кДа (F). Масштаб шкалы: А, С—F — 100 микрон, В — 50 микрон.

транскрипции PAX-6) и могли напрямую дифференцироваться в клетки, морфологически похожие на зрелые нейроны и экспрессирующие маркеры зрелых нейронов (рис. 1, f) [2].

Чтобы использовать огромный потенциал ЭСК человека требуется усовершенствовать существующие на сегодняшний день методы манипулирования клетками. Мы показали, что метод витрификации в открытых вытянутых соломинках, который высоко эффективен для криоконсервации эмбрионов на ранних стадиях развития, также высоко эффективен для ЭСК человека [3]. Витрификация ЭСК человека может облегчить долговременное хранение запасов клеток и может быть использована для учреждения банков ЭСК человека. Эта методика также позволяет осуществлять обмен клетками между лаборатория-

ми, что в свою очередь может способствовать повсеместному использованию линий ЭСК человека.

Задача программы исследования ЭСК человека в нашем центре — разработать технологию, которая позволит использовать ЭСК человека для восстановительной медицины при различных заболеваниях, включая нейродегенеративные болезни, сахарный диабет, заболевания сосудов и системы крови. Исследовательская программа базируется на тесном сотрудничестве специалистов из различных отделений госпиталя Хадасса, таких как отделения гинекологии, неврологии и эндокринологии, поскольку проект ЭСК человека должен служить центром для совместных мультидисциплинарных исследований. Нам представляется, что использование особых научных



возможностей различных подразделений госпиталя Хадасса будет способствовать развитию технологии, которая, в итоге, позволит применять ЭСК человека для трансплантации в различных областях медицины.

Существующие линии ЭСК человека, полученные нашей группой и другими группами во всем мире, были разработаны для исследовательских целей и, возможно, не приемлемы для клинической трансплантации. Эти линии клеток получены в условиях, не соответствующих необходимому контролю качества, и процесс их разработки не был задокументирован, как это требуется для клинических исследований. Еще одной проблемой является тот факт, что клетки были получены и культивированы на эмбриональных фибробластах мышей и, следовательно, потенциально могут способствовать переносу мышечных патогенов людям-реципиентам. Совместно с отделением гинекологии мы разработали новую, не содержащую мышечных клеток линию клеток, которая может быть приемлема для клинической трансплантации. Хадасса является идеальным центром для решения этой задачи, поскольку вмещает в себя большое отделение ЭКО как источник эмбрионов, отделение исследования ЭСК человека с большим опытом разработки линий ЭСК человека и отделение cGMP (Current Good Manufacturing Production), созданное с целью разработки препаратов для клинических испытаний.

Основной фокус нашей исследовательской деятельности направлен на разработку чистых препаратов специфических дифференцированных клеток, полученных из ЭСК человека. ЭСК человека способны дифференцироваться *in vitro* в смесь различных типов клеток. Для того чтобы использовать ЭСК человека для трансплантации, необходимо управлять процессом дифференцировки в специфические типы клеток. Например, при сахарном диабете для трансплантации требуются чистые препараты инсулинопродуцирующих клеток, для лечения болезни Паркинсона — чистые культуры допаминергических нейронов.

Учитывая большое количество пациентов, страдающих нейродегенеративными заболеваниями во всем мире, значительные усилия были направлены нами на разработку нервных клеток-производных ЭСК человека для возможного их использования в клеточной терапии болезней нервной системы. Нейродегенеративные заболевания связаны с гибелью клеток или нарушением их функции, и, несмотря на то что для некоторых из них существуют фармакологические или хирургические методы лечения, в целом эти терапевтические подходы имеют ограниченные отдаленные результаты и вызывают серьезные по-

бочные эффекты. Трансплантация клеток позволит сохранить функцию ткани, а также может быть использована для высвобождения молекул с целью генной терапии болезней центральной нервной системы.

В сотрудничестве с отделением неврологии мы разработали высоко обогащенные (>95% нектин-позитивных клеток) способные к распространению препараты пролиферирующих предшественников нервных клеток из ЭСК человека (рис. 2). Предшественники нервных клеток *in vitro* способны дифференцироваться в астроциты, олигодендроциты и зрелые нейроны (см. рис. 2) После пересадки в желудочки мозга новорожденных мышей, предшественники нервных клеток человека в большом количестве внедрялись в паренхиму мозга хозяина, диффузно распределялись и дифференцировались в предшественников трех основных линий нейронов. Трансплантированные клетки мигрировали вдоль определенных миграционных путей мозговой ткани хозяина и дифференцировались в зависимости от области нахождения, отражая свою способность отвечать на местные стимулы и участвовать в процессах развития мозга хозяина [4].

Результаты нашей работы показали, что из ЭСК человека можно получить высоко обогащенные способные к расширению популяции компетентных предшественников нервных клеток.

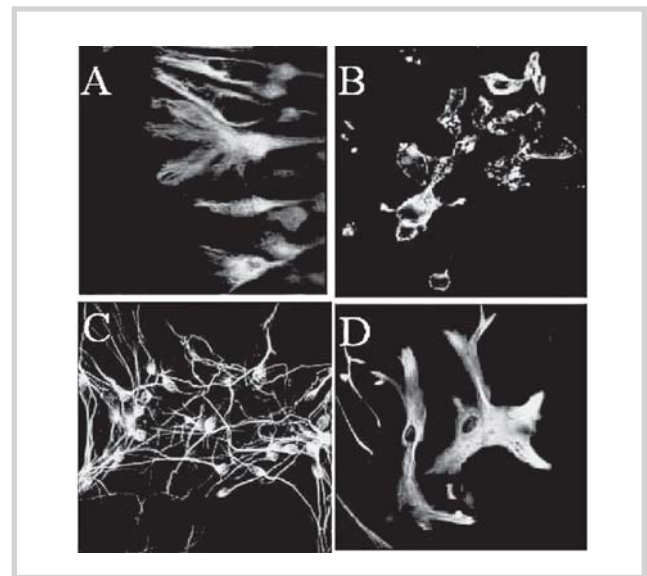


Рис. 2. Предшественники нервных клеток, полученные из ЭСК человека.

Непрямая иммунофлуоресцентная микроскопия предшественников нервных клеток, полученных из ЭСК человека с антинектином (А) и A2B5 (В). После индукции дифференцировки предшественники нервных клеток, полученные из ЭСК человека, выростали в нейроны, которые были иммунореактивны к анти-III-тубулину (С), и в астроциты, которые экспрессировали GFAP (D).

Предшественники нервных клеток после трансплантации в развивающуюся ткань мозга способны создать нейрональные и глиальные линии клеток. Выделение предшественников нервных клеток из ЭСК человека может позволить для начала изучить все этапы нейрогенеза человека *in vitro*. Также оно может способствовать открытию новых генов и полипептидных факторов роста и дифференцировки, которые могут быть использованы для лечения в качестве индукторов регенерации. Это может дать возможность *in vitro* создать модели нейродегенеративных болезней человека, открыть новые препараты и разработать высокоэффективные фильтры для нейропротективных и нейротоксичных соединений.

Наши наблюдения являются платформой для дальнейших исследований, которые действительно могут позволить использовать ЭСК человека в качестве неограниченного источника нервных клеток для трансплантации и генной терапии при нейродегенеративных заболеваниях.

Исследовательская программа госпиталя Хадасса также направлена на развитие линий дру-

гих типов клеток, таких как инсулинпродуцирующие и гемопоэтические клетки. Кроме того, мы совершенствуем методы генетической модификации ЭСК человека, которая способна облегчить генетический выбор специализированных типов дифференцированных клеток для трансплантации, а также необходима для опосредованной ЭСК человека генной терапии *ex vivo*.

Поиск ключевых генов и белков, регулирующих плюрипотентность и раннюю дифференцировку ЭСК человека — дополнительная область нашей исследовательской программы. Обнаруженные гены/белки могут быть использованы для стимуляции пролиферации стволовых клеток и управления их дифференцировкой в специфические клетки для трансплантации.

Миллионы пациентов во всем мире могут получить выгоду от трансплантации ЭСК человека. Мы надеемся, что наша научная активность совместно с исследовательскими усилиями в ближайшее время позволят использовать огромный потенциал ЭСК человека.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Pera M.F., Reubinoff B.E., Trounson A. Human embryonic stem cells. *J Cell Sci* 2000; 113: 5—10.
2. Reubinoff B.E., Pera M.F., Fong C.Y., Trounson A., Bongso A. Embryonic stem cell lines from human blastocysts: somatic differentiation *in vitro*. *Nat Biotechnol* 2000; 18: 399—405.
3. Reubinoff B.E., Pera M.F., Vajta G., Trounson A.O. Effective cryopreservation of human embryonic stem cells by the open pulled straw vitrification method. *Hum Reprod* 2001; 16: 2187—94.
4. Reubinoff B.E., Itsykson P., Turetsky T., Pera M.F., Reinhardt E., Itzik A., Ben-Hur T. Neural progenitors from human embryonic stem cells. *Nat Biotechnol* 2001; 19: 1134—40.

*Расширенный реферат и перевод с англ.  
подготовила А.А. Смирнова*



— Дантист — это человек, который вынимает золото из вашего кармана и помещает его к вам в рот. Конечно, только частично...

## Антигены сперматозоидов и антиспермальные антитела, ассоциированные с бесплодием (обзор литературы)

Е.А. КАЛАШНИКОВА

Медико-генетический научный центр РАМН, Москва

Дано описание нескольких антигенов сперматозоидов, антитела к которым обладают агглютинирующей и иммобилизирующей сперматозоиды активностью. Все они являются сильными иммуногенами, способными вызывать образование антиспермальных антител (АСАТ), ассоциированных с клиническим бесплодием, снижающих фертильность у экспериментальных животных или влияющих на процесс оплодотворения *in vitro*. Таким образом, иммунологическое бесплодие возможно связано с комбинированным воздействием различных антител к множеству антигенов спермы. Определение и изучение частных антигенов спермы служит целям понимания повреждения функций сперматозоидов и механизмов оплодотворения, а также направлению разработки доступных коммерческих тест-систем для детекции антигенспецифических АСАТ.

**Ключевые слова:** антигены сперматозоидов и кодирующие их гены, антиспермальные антитела, иммунологическое бесплодие.

Бесплодие встречается в среднем у 1 из 5 пар репродуктивного возраста. В 10—15% причину установить не удается и его классифицируют как «необъяснимое бесплодие» [13, 24]. Среди пар с необъяснимым бесплодием выделяют группу пациентов, у которых в крови или жидкостях репродуктивного тракта обнаруживают антиспермальные антитела (АСАТ) с агглютинирующими или иммобилизирующими сперматозоиды свойствами [31, 64]. Подобное бесплодие называют иммунологическим [12, 19, 20]. Предполагается, что иммунологическое бесплодие является следствием комбинированного действия многих АСАТ, что приводит к блокированию взаимодействия сперматозоида с яйцеклеткой, предотвращению имплантации зиготы или задержке эмбрионального развития [25].

У части бесплодных пациентов АСАТ были найдены как у женщин (аллоантитела), так и у мужчин (аутоантитела) в крови, сперме, фолликулярной жидкости, вагинальной и цервикальной слизи. Хотя АСАТ могут агглютинировать и иммобилизовать сперму, не установлено точно, какие антитела (АТ) являются причиной бесплодия [18, 30, 36, 40]. Главным препятствием этому является многообразие специфичности АСАТ. Последние состоят из многочисленных АТ, взаимодействующих с множеством спермальных компонентов. До сих пор преобладающий при бесплодии антиген-мишень АСАТ не определен.

Наиболее подробно изучено несколько спермальных антигенов (АГ), ассоциированных с бесплодием, а также кодирующие их гены. Эти АГ: *YWK-II*, *BE-20*, *rSMP-B*, *BS-63*, *BS-17*, *HED-2*, каждый из которых отличается от остальных по структуре и синтезируется разными клетками репродуктивного тракта (половыми клетками, клетками эпителия придатка яичка и клетками Сертоли) [25]. Все работы по исследованию АГ проводили с помощью АСАТ, которые были выделены у бесплодных женщин или являлись моноклональными антителами (МАТ) к спермальным белкам.

Все изучаемые АСАТ обладали агглютинирующими или иммобилизирующими сперматозоиды свойствами.

**АГ *YWK-II*.** Выделение АГ было проведено МАТ к спермальным белкам человека, среди которых были отобраны МАТ с агглютинирующей сперму активностью. Одно из выделенных МАТ связывалось с двумя спермальными компонентами, а именно с белками сперматозоидов с молекулярной массой 60 и 72 кД, определенными как *YWK-II*. АГ *YWK-II* локализован в экваториальном секторе головки сперматозоида [58, 59].

При анализе возможных мРНК в геномной библиотеке *λgt11* был обнаружен участок с открытой рамкой считывания из 573 пар оснований, кодирующих полипептид, содержащий 191 аминокислотный остаток [57]. При анализе аминокислотной последовательности *YWK-II* из депозитов GenBank была показана высокая гомология С-конца *YWK-II* и трансмембранного цитоплазматического домена белка-предшественника  $\beta$ A4-амилоидного протеина (*APP*), обнаруженного при болезни Альцгеймера [17, 48]. N-конец этих полипептидов имеет значительные различия. Таким образом, *YWK-II* относится к семейству *APP*-белков, которые являются важными факторами в органогенезе развивающегося эмбриона. *APP* экспрессируется в яичках [38], а также в печени и многих отделах нервной системы крысиных эмбрионов [37]. В геноме обнаружено 2 гена-кандидата для белка *APP*, один из которых был картирован в длинном плече хромосомы 19 человека [51], а второй — в коротком плече хромосомы 11 [42].

Выяснено, что *YWK-II* влияет на внутриклеточный цАМФ-зависимый путь передачи сигнала и фосфорилирования белков в сперматозоидах, таким образом регулируя их подвижность [15] и обеспечивая емкость [41].

Хотя анти-*YWK-II* АТ обладают сильной сперматозоидагглютинирующей активностью, их антифертильный эффект может быть обусловлен и другими

механизмами. Например, пассивная иммунизация самки мыши анти-*УЖК-II* АТ вызывает задержку развития оплодотворенных яйцеклеток. Также эти АТ, добавленные к культивируемым *in vitro* мышинным зиготам, блокируют их развитие на стадии бластулы первого дробления [35]. Таким образом, анти-*УЖК-II* АТ оказывают множественное действие: они способны агглютинировать человеческую сперму, препятствовать взаимодействию сперматозоидов с яйцеклеткой и задерживать рост и развитие зигот или эмбрионов.

**АГ *BE-20*: белок, специфичный для придатка яичка.** Сперматозоиды млекопитающих приобретают подвижность и способность оплодотворять яйцеклетку при созревании во время прохождения через эпидидимис [10]. Созревание сперматозоидов — андрогензависимый процесс, который включает в себя ремоделирование спектра цитоплазматических и структурных белков и конденсацию хроматина [10, 22]. Активация дифференцировки спермиев эпидидимисом осуществляется с помощью секреторных компонентов, включающих глутатионпероксидазу, *CD52/HE5*, *CDW52* и внеклеточный ингибитор протеазы [21]. Однако конкретный фактор, ответственный за активацию созревания, пока не определен [23, 27].

В исследованиях по идентификации активирующего созревание фактора из жидкости каудальной части придатка яичка был выделен протеин с молекулярной массой 20 кД, обозначенный *BE-20*. Были созданы поликлональные АТ к очищенному АГ *BE-20*. Показано, что эти АТ обладают свойствами агглютинировать и иммобилизовать человеческие сперматозоиды, а также блокировать их способность проникать в свободные от *zona pellucida* яйцеклетки хомяка (опыты *in vitro*). Показано, что *BE-20* локализован на эпителиальных клетках хвоста эпидидимиса и проксимального сегмента семенного канатика человека [56].

При исследовании кодирующего гена из клеток хвоста придатка яичка была выделена кДНК для белка *BE-20* с открытой рамкой считывания из 369 пар оснований, кодирующих 13 кД полипептид. При анализе нуклеотидной последовательности показан высокий процент гомологии с ингибиторами протеазы, обозначенными как *HE6* (76,8%), *HE5* (52%), *HE4* (48%) [14]. Таким образом, показано, что антиген *BE-20* принадлежит к семейству внеклеточных ингибиторов протеиназ [21].

Белок *BE-20* синтезируется клетками придатка яичка и обволакивает оболочку сперматозоидов при их прохождении через просвет придатка, при этом сперматозоиды приобретают подвижность и оплодотворяющий потенциал [10, 56]. Этот факт свидетельствует о том, что *BE-20* может являться фактором, активирующим созревание сперматозоидов. Более того, как уже упоминалось ранее, он структурно связан с членами семейства внеклеточных ингибиторов протеаз, т.е. он может выступать в качестве фактора, поддерживающего целостность акросом и предупреждающего их спонтанный или преждевременный лизис [21—23]. Таким образом, АТ к *BE-20* могут препятствовать созреванию сперматозоидов, инактивируя ингибиторы протеаз. При этом возможна преждевременная индукция лизиса акросомы протеазами и потеря сперматозоидами своих оплодотворяющих свойств.

**Спермальный хвостовой АГ (*rSMP-B*).** Хвост — уникальная клеточная структура сперматозоида. Он формируется в половых клетках на стадии сперматиды. При этом необходимо воздействие ряда специфических факторов, индуцирующих синтез специализированных структурных и функциональных компонентов для формирования хвостовой области [54]. В ряде работ, посвященных идентификации специфических факторов, индуцирующих образование хвоста у спермиев, был выделен белок с молекулярной массой около 20,1 кД, обозначенный *rSMP-B* [43]. Поликлональные АТ к *rSMP-B* присоединялись к сперматозоидам кролика в средней части и к хвосту, а в срезах яичка — только к сперматидам. Данные иммуоокрашивания показывают, что *rSMP-B* продуцируется половыми клетками во время сперматогенеза на стадии сперматиды.

Анти-*rSMP-B* мАТ позволили выявить спермальный АГ как у кролика, так и у человека. Молекулярная масса антигенов-мишеней кролика и человека заметно различается: 20,1 и 72 кД соответственно [45].

Антифертильная активность мАТ анти-*rSMP-B* была продемонстрирована *in vitro*. Показано, что они способны блокировать проникновение сперматозоидов в яйцеклетку. При иммунизации 20,1 кД протеином, выделенным из хвоста сперматозоидов кролика, в семенных протоках яичка иммунизированных животных было заметно истончение слоя половых клеток, сопровождаемое полным отсутствием сперматозоидов. Более того, просвет протока придатка яичка был лишен спермы. Экспериментальные результаты показали, что иммунизация *rSMP-B* вызывает блокаду сперматогенеза, приводящую к азооспермии [43].

Для дальнейшего анализа влияния анти-*rSMP-B* мАТ на фертильную активность, были синтезированы два пептида, обозначенные как *rSMP-229* и *rSMP-230*, соответствующие двум различным частям внеклеточного домена выделенного полипептида *rSMP-B*. Бесплодие вызывалось только у 25% самок крыс, иммунизированных *rSMP-229*, тогда как плодовитость самцов сохранялась. С другой стороны, значительное число самок (более 80%), иммунизированных *rSMP-230*, становились бесплодными. Кроме того, никто из самцов, иммунизированных *rSMP-230*, не спаривался с нормальными самками. Концентрация в крови ЛГ и тестостерона у иммунизированных самцов была заметно снижена. Иммунизированные животные снова приобретали плодовитость через 45 дней после иммунизации, причем это сопровождалось возвращением сниженной концентрации ЛГ и тестостерона в крови к нормальным показателям [39].

В ходе клинических испытаний показано, что значительное число проб сывороток, полученных от бесплодных женщин, имеющих АТ с иммобилизующей сперматозоиды активностью, взаимодействовали с *rSMP-230* [19]. Поликлональные АТ к *rSMP-230* также иммобилизовали человеческие сперматозоиды *in vitro* и блокировали их связывание с *zona pellucida* [18]. Эти данные доказывают, что анти-*rSMP-B* АТ могут быть причиной бесплодия у женщин.

Используя поликлональные АТ к 20,1 кД белку, был выделен клон в геномной библиотеке  $\lambda$ gt11, несущий специфическую кДНК. Клон содержит открытую



рамку считывания из 438 пар оснований, кодирующих полипептид с молекулярной массой около 15,5 кД, состоящий из 146 аминокислотных остатков [2]. Методом гибридизации *in situ* показана экспрессия *rSMP-B* мРНК только в сперматиде [44].

**Нуклеопоринсвязанный АГ яичек.** Одним из важнейших метаболических процессов в клетках является транспорт питательных веществ, биологически активных соединений и ионов из цитоплазмы в различные органеллы. Двусторонний транспорт белков и нуклеопротеинов между ядром и цитоплазмой — процесс, селективно контролируемый комплексами ядерных пор (ЯП). Это большие биоструктуры, состоящие приблизительно из тысячи компонентов с многочисленными (порядка 8—16) копиями 50—100 различных белков [11]. Внешний диаметр ЯП около 120 нм с молекулярной массой около 125 кД. Примечательно, что один из компонентов хвоста человеческих сперматозоидов был определен как нуклеопоринсвязанный белок. Более того, для нуклеопоринсвязанной мРНК показана транскрипция в половых клетках яичка крысы [50].

Из библиотеки кДНК человека  $\lambda$ ZAPII была выделена специфическая кДНК с открытой рамкой считывания из 1824 пар оснований, кодирующая полипептид из 608 аминокислотных остатков. Выделенный полипептид и кДНК были обозначены как BS-63. При анализе человеческого генома методом FISH показана локализация гена BS-63 на длинном плече хромосомы 2, на участке 2q11—q12 [49].

Полипептид BS-63 состоит из четырех доменов. Домены I и II содержат два и три XFXFX/FG повтора, характерных для белков ЯП [55]. Домен IV содержит уникальный сегмент, не имеющий известных в настоящее время гомологов. Домены I и IV образуют трипептидный мотив LRE, для которого известно взаимодействие с различными клеточными молекулами адгезии, включая семейство ламининов и промежуточных филаментов [61].

Экспрессия BS-63 гена в яичках была определена гибридизацией *in situ*, используя смысловую и антисмысловую мРНК зонды. Показано, что половые клетки экспрессируют BS-63 ген на всех стадиях сперматогенеза, и, возможно, он участвует в дифференцировке сперматогоний в сперматозоиды [49].

**Кальпастатин (АГ BS-17).** Образец плазмы бесплодной женщины, содержащей АСАТ с сильной агглютинирующей сперму активностью, был использован при обнаружении 17,5 кД гликопротеина, содержащего 17,6% нейтральной гексозы и обозначенного BS-17 [52]. Были созданы поликлональные АТ к BS-17, которые были использованы для определения локализации АГ на сперматозоидах человека, крысы, кролика и хомяка. Сигнал наибольшей интенсивности обнаружили в акросомальной области всех тестируемых сперматозоидов млекопитающих, а также, в зависимости от видовой принадлежности сперматозоидов, сигнал меньшей интенсивности был виден в хвостовой области.

С использованием поликлональных анти-BS-17 АТ из библиотеки  $\lambda$ gt11 был выделен клон с кДНК, содержащий открытую рамку считывания из 538 пар оснований, кодирующих полипептид, состоящий из 186 аминокислотных остатков.

Показана его гомология (99,7%) с 3'-концом гена (2493 пар оснований), кодирующего кальпастатин [47].

Анти-BS-17 АТ были использованы для идентификации антигенов-мишеней человеческой спермы. Были определены два спермальных компонента: 17,1 и 84 кД. Приблизительная молекулярная масса последнего компонента оказалась такая же, как и у кальпастатина, что показывает, что BS-17 соответствует С'-концу кальпастатина [32].

В опытах гибридизации *in situ* на препаратах яичка человека было показано, что мРНК кальпастатина транскрибируется только в сперматиде [53]. Таким образом, BS-17 играет важную роль в поздней стадии дифференцировки половых клеток (в период спермиогенеза).

Поликлональные анти-BS-17 АТ блокируют *in vitro* способность сперматозоидов проникать в яйцеклетку хомячка, свободную от *zona pellucida*, и оплодотворять ее. Однако эти АТ не влияют на прикрепление сперматозоидов человека к поверхности яйцеклетки или на их подвижность [52]. Антифертильный потенциал анти-BS-17 АТ продемонстрирован в следующем эксперименте *in vivo*. Мышиная сперма была инкубирована с анти-BS-17 антисывороткой, и обработанные сперматозоиды вводились в яйцевод самки мыши во время овуляции. Развитие эмбрионов исследовали у животных несколько дней спустя. Число развивающихся эмбрионов было значительно меньше в группе, которой вводили обработанные сперматозоиды, по сравнению с контрольной группой. Тем самым показали, что анти-BS-17 АТ уменьшают оплодотворяющую способность мышиной спермы [52].

**Предполагаемая функция спермального кальпастатина.** Кальпастатин при связывании с кальпаином ( $Ca^{2+}$ -чувствительной цистеиновой эндопептидазой) формирует неактивный комплекс. Предполагается, что во время оплодотворения кальпаин-кальпастатиновый комплекс диссоциирует, освобождая протеазу, что запускает акросомальную реакцию. Присутствие анти-BS-17-АТ вызывает дестабилизацию комплекса и преждевременный запуск реакции. При этом сперматозоид теряет свою способность к оплодотворению [32].

**HED-2 (зиксин): антиген клеток Сертоли.** В процессе сперматогенеза половые клетки находятся в семенных протоках, подвергаясь ряду структурных изменений и биохимических модификаций, связанных с экспрессией специфических генов [34]. Впоследствии сперматозоиды продолжают созревать в придатке яичка, приобретая подвижность и оплодотворяющий потенциал [10]. Предполагается, что клетки Сертоли и клетки придатка яичка продуцируют факторы, которые регулируют превращение половых клеток в зрелый сперматозоид [16].

В целях обнаружения таких факторов из жидкости придатка яичка кролика был выделен гликопротеин с молекулярной массой приблизительно 20 кД и обозначен EP-20. Он продуцируется клетками Сертоли и клетками придатка яичка, влияет на сперматогенез и созревание сперматозоидов [60, 63].

В ряде исследований *in vitro* показана антифертильная активность анти-EP-20 АТ. Они агглютинируют и иммобилизуют человеческую сперму, а также инги-

бируют проникновение сперматозоида в яйцеклетку, свободную от *zona pellucida* [62].

С использованием поликлональных анти-EP-20 АТ из библиотеки  $\lambda$ gt11 был выделен клон с кДНК, обозначенной HED-2. Он содержит открытую рамку считывания из 1479 пар оснований, кодирующих полипептид, состоящий из 493 аминокислотных остатков [46].

При анализе тканевой специфичности кДНК HED-2 была показана экспрессия мРНК практически во всех типах тканей человека, но только в клетках Сертоли показана экспрессия антисмыслового мРНК, кодирующего белок EP-20 [60].

HED-2 имеет 99% гомологию в аминокислотной последовательности и очень схожую третичную структуру с таким белком, как зиксин. Зиксин, постоянный компонент межклеточного матрикса, вовлечен в обмен и транспорт необходимых питательных веществ и метаболитов, а также в присоединение лигандов к плазматическим мембранам клеток [29].

Находясь в микроокружении клеток Сертоли, половые клетки подвергаются мейозу и дифференцируются в сперматозоиды [3]. Белок HED-2 может играть схожую с зиксином роль в питании половых клеток с помощью клеток Сертоли, повышая экспрессию специфических генов, активируя регуляторы транскрипции и обеспечивая внутриклеточную сигнальную трансдукцию, тем самым способствуя дифференцировке сперматогоний в сперматозоиды [25].

Описаны несколько АГ сперматозоидов, антитела к которым обладают агглютинирующей и иммубилизирующей активностью. Все они являются сильными иммуногенами, способными вызывать образование АТ, ассоциированных с клиническим бесплодием, снижающих фертильность у экспериментальных животных или влияющих на процесс оплодотворения *in vitro*. Таким образом, иммунологическое бесплодие возможно связано с комбинированным воздействием различных АТ к множеству АГ спермы.

В последние годы благодаря улучшению и широкому внедрению вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) стало возможным изучать поведение сперматозоидов с прикрепившимися АСАТ на уровне взаимодействия гамет *in vitro* [40]. Для лечения

иммунологического бесплодия применялись (глюкокортикоидная терапия, внутриматочная инсеминация, ЭКО) [28]. В настоящее время методом выбора ВРТ при иммунологическом бесплодии является ICSI — внутрицитоплазматическая инъекция сперматозоидов в яйцеклетку. При этом одинаков процент успешных исходов как в отсутствие, так и при наличии АСАТ в широком диапазоне концентраций [8, 26, 33]. Таким образом, всем пациентам, которым показаны различные варианты внутриматочной инсеминации или ЭКО, необходимо предварительное определение наличия АСАТ [28].

В последние 2—3 года были идентифицированы еще несколько АГ спермы, чаще всего не обладающих агглютинирующей активностью, но имеющих значение при иммунологическом бесплодии, что одними из них являются простасомы. Это органеллы, секретируемые ацинарными клетками предстательной железы и попадающие в спермальную плазму во время эякуляции. Прикрепляясь к сперматозоидам, простасомы выступают в качестве АГ сперматозоидов. В работе С. Allegrucci и соавт. все 20 исследованных образцов сывороток от пациентов с бесплодием содержали АСАТ класса IgG к простасомам. Такой высокий процент обнаружения АТ указывает на то, что простасомы могут быть главным антигеном-мишенью для АСАТ [1].

В других исследованиях были идентифицированы следующие спермальные АГ [5]: белки теплового шока HSP70 и HSP70-2, дисульфидная изомераза ER60, неактивная форма каспазы — 3-я и 2-я субъединицы протеосомы (2-й компонент и z-цепь), а также АГ SPRASA, локализованный в акросоме [7].

Невозможность современными рутинными лабораторными методами определить специфичность спермальных белков, актуальность и прогностическая значимость обнаружения АСАТ у пациентов с нарушением репродукции и здоровых индивидуумов подчеркивается в работах [4, 5]. Определение и изучение частных АГ спермы необходимо для понимания повреждения функций сперматозоидов и механизмов оплодотворения, а также разработки доступных коммерческих тест-систем для детекции антигенспецифических АСАТ.

## ЛИТЕРАТУРА

- Allegrucci C., Ronquist G., Ove Nilsson B. et al. Circulating human antisperm antibodies recognize prostasomes. *Am J Reprod Immunol* 2001; 46(3): 211—219.
- Bai Y., Miao S., Yan Y.C. et al. Nucleic acid sequence of cDNA (RSD-1) encoding a rabbit sperm membrane protein and structural properties of the encoded protein. *Proc Chin Acad Med Sci Peking Union Med Coll* 1990; 5: 181—185.
- Beckerle M.C. Zyxin: Zinc fingers at sites of cell adhesion. *Bioessays* 1997; 19: 949—957.
- Bohring C., Krause E., Habermann B., Krause W. Isolation and identification of sperm membrane antigens recognized by antisperm antibodies, and their possible role in immunological infertility disease. *Mol Hum Reprod* 2001; 7(2): 113—118.
- Bohring C., Krause W. Immune infertility: towards a better understanding of sperm (auto)-immunity. The value of proteomic analysis. *Hum Reprod* 2003; 18(5): 915—24.
- Chiu W.W., Chamley L.W. Use of antisperm antibodies in differential display Western blotting to identify sperm proteins important in fertility. *Hum Reprod* 2002; 17(4): 984—989.
- Chiu W.W., Erikson E.K., Sole C.A. et al. SPRASA, a novel sperm protein involved in immune-mediated infertility. *Hum Reprod* 2004; 19(2): 243—249.
- Clarke G.N., Boume M., Baker H.W.G. Intracytoplasmic sperm injection for treating infertility associated with sperm autoimmunity. *Fertil Steril* 1997; 68: 112—117.
- Cooper T.G. Epididymis and sperm function. *Andrologia* 1996; 28 (Suppl 1): 57—59.
- Cooper T.G., Yeung C.H. Physiology of sperm maturation and fertilization. In: E. Nieschlag, H.M. Behre, Eds. *Andrology: Male Reproductive Health and Dysfunction*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag 1997; 61—78.
- Davis L.I. The nuclear pore complex. *Annu Rev Biochem* 1995; 64: 865—896.
- Domagala A., Kasprzak M., Kurpisz M. Immunological characteristics of cervical mucus in infertile women. *Zent Gynakol* 1997; 119: 616—620.
- Dondero F., Lenzi A., Gandini L., Lombardo F. Immunological infertility in humans. *Exp Clin Immunogenet* 1993; 10: 65—72.

14. *Fan H.Y., Miao S.Y., Wang L.F., Koide S.S.* Expression and characterization of an epididymis-specific gene. *Exp Clin Immunogenet* 1999; 42: 63–69.
15. *Garbers D.L., Kopf G.S.* The regulation of spermatozoa by calcium cyclic nucleotides. *Adv Cyclic Nucleot Res* 1980; 13: 251–306.
16. *Griswold M.D.* Interaction between germcells and Sertoli cells in the testis. *Biol Reprod* 1996; 62: 211–216.
17. *Hendricks L., Van Broeckhoven C.* A  $\lambda$ A4 amyloid precursor protein gene and Alzheimer's disease. *Eur J Biochem* 1996; 237: 6–15.
18. *Isojima S.* Recent studies of sperm immobilizing antibodies in the sera of sterile women with unknown cause. In: H. Mohri, Ed. *Proc 6th Annual Meeting of Japan Soc Immunol Reprod*, Hayashi-Kobe, Co. Ltd. Tokyo, Japan 1992; 9–17.
19. *Kamada M., Maegawa M., Yamamoto S. et al.* Physiology and pathology of antisperm immunity in pregnancy and infertility. *Adv Reprod Physiol* 1998; 1: 241–250.
20. *Kamada M., Yamamoto S., Takikawa M. et al.* Identification of the human sperm protein that interacts with sperm immobilizing antibodies in the sera of infertile women. *Fertil Steril* 1999; 72: 691–695.
21. *Kirchhoff C., Habben I., Ivell R., Krull N.A.* A major human epididymal-specific cDNA encodes a protein with sequence homology to extracellular proteinase inhibitors. *Biol Reprod* 1991; 45: 350–357.
22. *Kirchhoff C., Pera I., Derr P. et al.* The molecular biology of the sperm surface: Post-testicular membrane remodeling. *Adv Exp Med Biol* 1997; 424: 221–232.
23. *Kirchhoff C.* CD52 is the “major maturation associated” sperm membrane antigen. *Mol Hum Reprod* 1996; 2: 9–17.
24. *Kohl B., Kohl H., Krause W., Deichert U.* The clinical significance of antisperm antibodies in infertile couples. *Hum Reprod* 1992; 1: 1384–1387.
25. *Koide S.S., Wang L., Kamada M.* Antisperm antibodies associated with infertility: properties and encoding genes of target antigens. *Soc Exper Biol Med* 2000; 224: 123–132.
26. *Lähteenmäki A., Reima I., Hovatta O.* Treatment of severe male immunological infertility by intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod* 1995; 10: 2824–2828.
27. *Lareyre J.J., Claessens F., Rombauts W.* Characterization of an androgen response element within the promoter of the epididymis-specific murine glutathione peroxidase 5 gene. *Mol Cell Endocrinol* 1997; 129: 33–46.
28. *Lombardo F., Gandini L., Dondero F., Lenzi A.* *Hum Reprod Update* 2001; 7: 450–456.
29. *Macalma T., Otte J., Hensler M.E. et al.* Molecular characterization of human zyxin. *J Biol Chem* 1996; 271: 31470–31478.
30. *Marshburn P.B., Kutteh W.H.* The role of antisperm antibodies in infertility. *Fertil Steril* 1994; 61: 799–811.
31. *Mazumbar S., Levine A.S.* Antisperm antibodies: Etiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Fertil Steril* 1998; 70: 799–810.
32. *Murachi T.* Intracellular regulatory system involving calpain and calpastatin. *Biochem Int* 1989; 18: 263–294.
33. *Nagy Z.P., Verheyen G., Liu J. et al.* Results of 55 intracytoplasmic sperm injection cycles in the treatment of male-immunological infertility. *Hum Reprod* 1995; 10: 1775–1780.
34. *Nayernia K., Adham T., Kremling H. et al.* Stage and developmental specific gene expression during mammalian spermatogenesis. *Int J Dev Biol* 1996; 40: 379–383.
35. *Negishi H., Jaiswal Y.K., Yamamoto S.* Impaired fertility in female rats immunized with synthetic peptide segments of two sperm proteins. *Biochem Arch* 1996; 12: 89–94.
36. *Ohl D.A., Naz R.K.* Infertility due to antisperm antibodies. *Urology* 1995; 46: 591–602.
37. *Ohta M., Kitamoto T., Iwaki T. et al.* Immunohistochemical distribution of amyloid precursor protein during normal rat development. *Brain Res Dev* 1993; 75: 151–161.
38. *Shoji M., Kawarabayashi T., Harigaya Y. et al.* Alzheimer amyloid  $\beta$ -protein precursor in sperm development. *Am J Pathol* 1990; 137: 1027–1032.
39. *Vanage G., Lu Y.A., Tam J.P., Koide S.S.* Infertility induced in rats by immunization with synthetic peptide segments of a sperm protein. *Biochem Biophys Res Commun* 1992; 183: 538–543.
40. *Vazquez-Levin M.H., Notrica J.A., Polac de Fried E.* Male immunologic infertility: Sperm performance on in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1997; 68: 675–681.
41. *Visconti P.E., Bailey J.L., Moore G.D. et al.* Capacitation of mouse spermatozoa. I. Correlation between the capacitation state and protein tyrosine phosphorylation. *Development* 1995; 121: 1129–1137.
42. *Von der Kammer H., Loffler C., Hanes J. et al.* The gene for the amyloid precursor-like protein APLP2 is assigned to human chromosome 11q23–q25. *Genomics* 1994; 10: 308–311.
43. *Wang L.F., Miao S.Y., Cao D.F. et al.* Isolation and characterization of a rabbit sperm tail protein. *Arch Androl* 1986; 16: 55–66.
44. *Wang L.F., Miao S.Y., Yan Y.C. et al.* Expression of a sperm protein gene during spermatogenesis in mammalian testis: An in situ hybridization study. *Mol Reprod Dev* 1990; 26: 1–5.
45. *Wang L.F., Miao S.Y., Yan Y.C. et al.* Monoclonal antibody against a specific rabbit sperm protein cross-reacting with human sperm. *Adv Contracept* 1987; 3: 225–232.
46. *Wang L.F., Miao S.Y., Zong S.D. et al.* Gene encoding a mammalian epididymal protein. *Biochem Mol Biol Int* 1994; 34: 1134–1136.
47. *Wang L.F., Wei S.G., Miao S.Y. et al.* Calpastatin gene in human testis. *Biochem Mol Biol Int* 1994; 33: 245–252.
48. *Wang L.F., Yan Y.C., Miao S.Y., Koide S.S.* Immunology of human sperm. In: H. Mohri, Ed. *New Horizons in Spermatozoa Research*. Tokyo: Japan Scientific Societies Press 1987; 409–420.
49. *Wang L.F., Zhu H.D., Miao S.Y.* Molecular cloning and characterization of a novel testis-specific nucleoporin-related gene. *Arch Androl* 1999; 42: 71–84.
50. *Wang Z.O., Akmal K.M., Kim K.H.* An unusual nucleoporin-related messenger ribonucleic acid is present in the germ cells of rat testis. *Biol Reprod* 1994; 51: 1022–1030.
51. *Wasco W., Brook J.D., Tanzi R.E.* The amyloid precursor-like (APLP) gene map to the long arm of human chromosome 19. *Genomics* 1993; 15: 237–239.
52. *Wei S.G., Wang L.F., Miao S.Y. et al.* Fertility studies with antisperm antibodies. *Arch Androl* 1994; 32: 251–262.
53. *Wei S.G., Wang L.F., Miao S.Y. et al.* Expression of the calpastatin gene segment during spermatogenesis in human testis: An in situ hybridization study. *Arch Androl* 1995; 34: 9–12.
54. *Weinbauer G.F., Gromoll J., Simoni M. et al.* Physiology of testicular function. In: E. Nieschlag, H.M. Behre, Eds. *Andrology*. Berlin/Heidelberg: Springer-Verlag 1997; 29.
55. *Wu J., Matunis M.J., Kraemer D., Blobel G., Coutavas E.* Nup358, a cytoplasmically exposed nucleoporin with peptide repeats, Ran-GTP binding sites, zinc fingers, a cyclophilin A homologous domain, and a leucine-rich region. *J Biol Chem* 1995; 270: 14209–14213.
56. *Xu W.D., Miao S.Y., Zhao M. et al.* Expression of the BE-20 epididymal protein gene: In situ hybridization. *Arch Androl* 1997; 38: 135–141.
57. *Yan Y.C., Miao S.Y., Zong C., Li Y.H., Wang L.F., Koide S.S.* Gene expression of human sperm component related to A4 amyloid precursor protein. *Arch Androl* 1992; 28: 1–6.

58. Yan Y.C., Wang L.F., Koide S.S. Characterization of sperm agglutinating monoclonal antibody and purification of the human sperm antigen. *Int J Fertil* 1986; 31: 77–85.
59. Yan Y.C., Wang L.F., Mitsudo S.M., Koide S.S. Characterization of an antisperm monoclonal antibody inducing human sperm agglutination. In: G.P. Talwar, Ed. *Immunological Approaches to Contraception and Promotion of Fertility*. New York: Plenum Publishing Corporation 1986; 231–240.
60. Yang J.X., Miao S.Y., Wu Y.W. et al. Gene encoding a human testis Sertoli cell component related to LIM domain protein. *Biochem Mol Biol Int* 1998; 46: 11–19.
61. Yokoyama N., Hayashi N., Seki T. et al. A giant nucleopore protein that binds Ran/TC4. *Nature* 1995; 376: 184–188.
62. Zong S.D., Sen B., Yan J. Characterization of a rabbit epididymal protein and cloning of the gene. *Mol Androl* 1992; 4: 255–262.
63. Zong S.D., Wang N.Y., Ling X.Y. Studies on the effect of anti-rabbit epididymal protein antibodies on in vitro fertilization of human sperm. *Acta Anat Sinica* 1986; 17: 7.
64. Zouari R., De Almeida M., Rodrigues D., Jouannet P. Localization of antibodies on spermatozoa and sperm movement characteristics are good predictors of in vitro fertilization success in cases of male autoimmune infertility. *Fertil Steril* 1993; 59: 606–612.

**Поправка**

Редакция приносит извинения авторам за ошибочную публикацию в №2/2004 г. рисунков к статье С.В. Калентьевой и Г.А. Ушаковой «Некоторые особенности спектра медленных колебаний кардиоритма первобеременных женщин при различных состояниях плода» (Кемеровская государственная медицинская академия). Приводим авторский вариант рисунков.

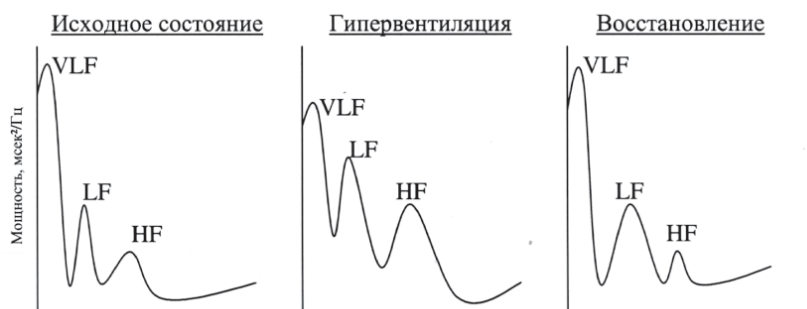


Рис. 1. Кардиоритмограммы при хороших адаптационных возможностях плода.

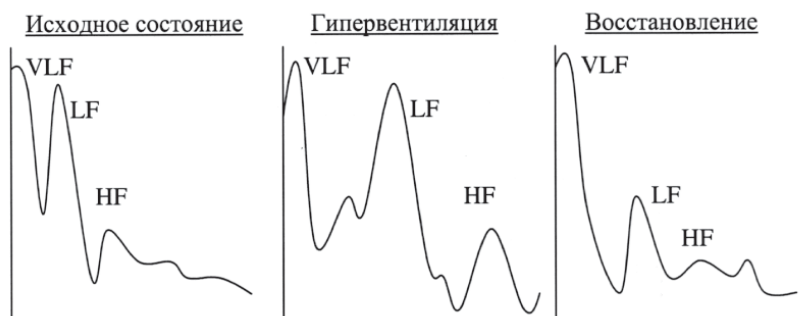


Рис. 2. Кардиоритмограммы при снижении адаптационных возможностей плода.

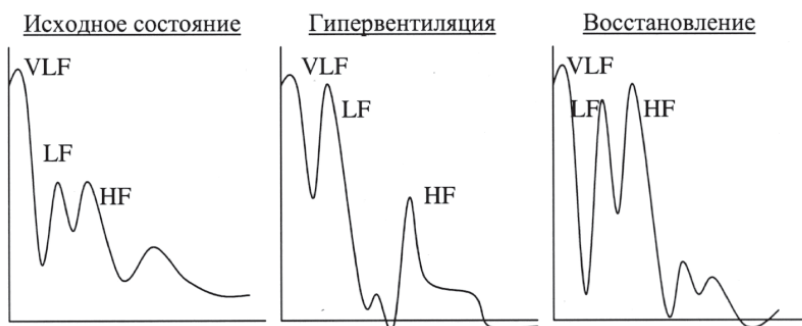


Рис. 3. Кардиоритмограммы при низких адаптационных возможностях плода.



## Прогнозирование аномалий родовой деятельности у первобеременных женщин на основе кардиоритмографии

С.В. КАЛЕНТЬЕВА, Н.А. БАРБАРАШ, Г.А. УШАКОВА

Кемеровская государственная медицинская академия

Цель исследования заключалась в выявлении особенностей variability ритма сердца у первобеременных женщин с различными формами аномалий родовой деятельности с последующим их использованием для прогнозирования данного осложнения родового акта. Выявленные особенности variability ритма сердца матери позволили прогнозировать развитие нарушений сократительной деятельности матки в родах, а своевременное использование патогенетически обоснованных методов профилактики и лечения аномалий родовой деятельности на основе кардиоритмографического исследования позволило снизить частоту акушерских и перинатальных осложнений и улучшить исходы родов как для матери, так и для плода.

*Ключевые слова:* родовая деятельность, кардиоритмография.

Одной из центральных проблем современного акушерства является регуляция родовой деятельности. Внедрение в акушерскую практику различных методов подготовки к родам, профилактики и лечения аномалий родовой деятельности, хотя и позволило незначительно снизить количество патологических родов, но и не решило проблему.

По данным разных авторов [1—6 и др.], аномалии родовой деятельности встречаются в 15—33% случаев и возникают на фоне нарушенного формирования родовой доминанты при изменении нейрогуморальной и гормональной регуляции сократительной деятельности матки. Наиболее часто нарушения сократительной функции наблюдаются у первобеременных в возрасте старше 30 лет, составляя 80—85% всех родов, осложненных аномалиями родовой деятельности.

В последнее время в акушерской практике широко стал использоваться метод экспресс-анализа variability ритма сердца (ВРС). Кардиоритм, отражая законченные циклы сердечной деятельности, является носителем информации о нервной и гуморально-гормональной регуляции, обмене энергии, метаболизме и в конечном итоге характеризует состояние адаптационно-приспособительных процессов [7—10]. Показатели ВРС матери являются отражением нейровегетативно-гормонального и метаболического гомеостаза системы мать—плацента—плод. По состоянию спектра волн ритма сердца можно судить о выраженности защитно-приспособительных реакций организма и прогнозировать течение родов. Однако в литературе имеются немногочисленные исследования variability кардиоритма при акушерской патологии [11—14 и др.].

Исследование ВРС у первобеременных женщин с физиологической родовой деятельностью и при ее нарушениях, сопоставление результатов анализа кардиоритма с клиническими критериями аномалий родовой деятельности, разработка методов профилактики и лечения на основе кардиоритмографии представляются своевременными и актуальными.

Целью исследования явилось изучение особенностей ВРС у первобеременных женщин с различными формами аномалий родовой деятельности с последующим их использованием для прогнозирования данного осложнения родового акта.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для выявления особенностей ВРС у женщин с аномалиями родовой деятельности, возможностей прогнозирования нарушений сократительной деятельности матки и проведения коррекции осложнений на основе показателей кардиоритмографии на базе акушерской клиники Городской клинической больницы №3 им. М.А. Подгорбунского за период 1999—2003 гг. обследована 181 первобеременная роженица.

Программа предварительного исследования включала получение комплекса социально-гигиенических и медико-биологических данных. Проводили исследования сердечно-сосудистой системы (измерение артериального давления, оценка пульса, электрокардиография, оценку центральной гемодинамики) и специальное акушерское обследование. Кардиоритмографическое исследование выполняли по методике А.Н. Флейшмана (1994).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При изучении ВРС у первобеременных рожениц прослеживается прямая зависимость между показателями кардиоритма матери и течением родового процесса и изменениями в системе мать—плацента—плод.

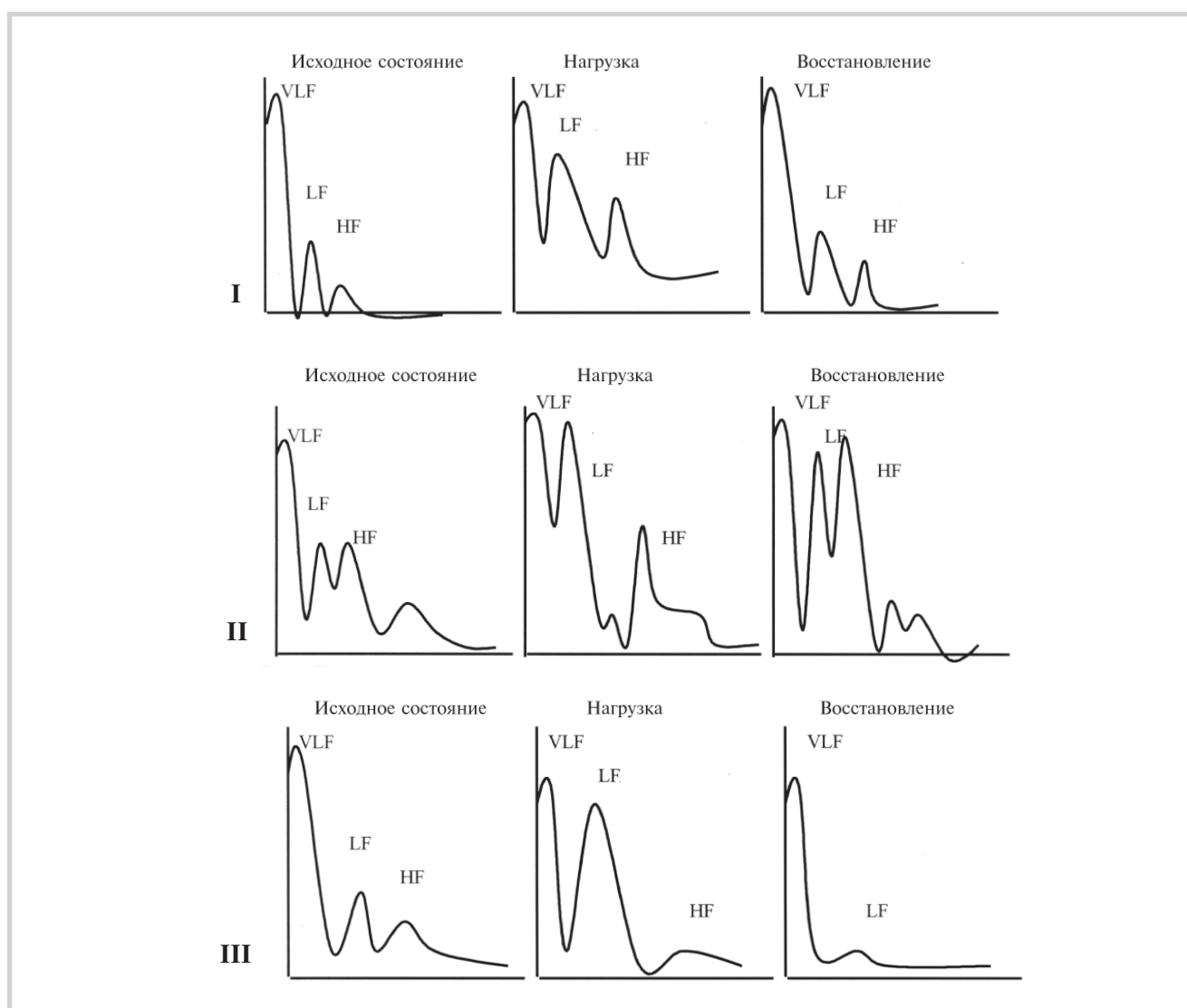
При физиологически протекающих родах в балансе регуляции доминирует доля 20-секундного ритма гуморального режима управления, который в несколько раз выше баро- (10-секундный ритм) и холинергической (3,5-секундный ритм) регуляции (см. рисунок, I).

Энергетическое обеспечение родового процесса соответствовало среднему или высокому уров-

ню у подавляющего большинства (у 93,3%) рожениц. Вегетативная нервная система находилась в состоянии равновесия у 76,7% женщин. У всех беременных женщин имели место хорошие адаптационно-приспособительные возможности организма.

Все это свидетельствует о сформировавшейся в центральной нервной системе родовой доминанте и о согласованности в управлении между центральным (внешним) и автономным (внутренним) контуром регуляции.

При аномалиях родовой деятельности характерная для физиологических родов структуризация регуляции медленных колебаний гемодинамики отсутствовала, это сочеталось с дисрегуляцией родовой деятельности. При этом доля цен-



**Кардиоритмограммы при физиологических родах (I), при дискоординированной родовой деятельности у первобеременных (II) женщин и при слабости родовой деятельности (III).**

*VLF* — низкочастотный (20-секундный) ритм (менее 0,08 Гц) — характеризует состояние центральной и симпатико-адреналовой регуляции; *LF* — среднечастотный (10-секундный) ритм (0,09–0,16 Гц) — характеризует состояние барорецептивной регуляции; *HF* — высокочастотный (3,5-секундный) ритм (0,17–0,5 Гц) — характеризует активность вагоинсулярной регуляции.

трального контура регуляции в управлении родовым актом была значительно снижена в связи с повышением активности или доминированием автономного контура за счет активации парасимпатического звена вегетативной нервной системы.

У женщин с нарушениями сократительной деятельности матки в родах в отличие от рожениц с физиологически протекающими родами достоверно чаще регистрировали исходный гипер- или гипoadаптoз и измененную реактивность в нагрузочный и пострaгрузочный периоды, что свидетельствовало о перенапряжении центрального звена управления, низком энергетическом обеспечении родового процесса и сниженных адаптационно-приспособительных возможностях организма, имевших место у каждой второй роженицы.

При дискоординированной родовой деятельности имели место «приподнятый спектр» и/или «энергетическая складка» (см. рисунок, II), что свидетельствовало о напряжении всех регуляторных систем организма.

При слабости родовой деятельности регистрировалась «общая депрессия» спектра (см. рисунок, III), свидетельствующая о недостаточности энергетического обеспечения процесса родов и низких адаптационно-приспособительных возможностях организма.

Опираясь на выявленные особенности кардиоритма матери при аномалиях родовой деятельности, мы предприняли попытку прогнозирования и коррекции данных осложнений с использованием разработанной нами классификации типов энергоизмененных состояний в акушерст-

ве и программы профилактики и лечения на основе показателей кардиоритма роженицы (см. таблицу).

Для оценки эффективности проводимой профилактики нарушений сократительной деятельности матки на основе выявленных изменений кардиоритма первобеременных рожениц проведена сравнительная оценка исходов родов для матери и плода у 30 женщин с физиологически протекающими родами и нормальными показателями кардиоритма (1-я группа — группа контроля) и 30 рожениц с отклонениями на кардиоритмограмме, характерными для аномалий родовой деятельности, но без клинических проявлений нарушений сократительной деятельности матки в родах (2-я группа — группа прогноза).

Исходы родов для матери и плода при прогнозировании их течения и проведении профилактики развития аномалий родовой деятельности на основе показателей кардиоритмографии не имели достоверных различий с таковыми при физиологическом их течении, т.е. роды протекали как физиологические.

Для оценки эффективности проводимой корригирующей терапии аномалий родовой деятельности на основе показателей кардиоритмографии проведена сравнительная оценка исходов родов для матери и плода у первобеременных женщин с аномалиями родовой деятельности, коррекция которых проводилась на основе кардиоритма (3-я группа), и у женщин с аномалиями родовой деятельности, коррекция которых осуществлялась без учета изменений кардиоритма по общепринятым схемам (4-я группа).

#### Программа профилактики и лечения аномалий родовой деятельности на основе кардиоритмографии

Показатели кардиоритмограммы	Корригирующая терапия
Исходное нормoадаптивное состояние	— Не нужна
Исходное гипoадаптивное состояние	— Энергетические препараты (глюкоза, витамины) — При утомлении — медикаментозный сон-отдых
Исходное гиперaдаптивное состояние	— Седативные препараты — Медикаментозный сон-отдых — Длительная перидуральная анестезия — Токолитики
«Приподнятый спектр» (повышение амплитуды $F_1$ , $F_2$ , $F_3$ )	— Сибазон, промедол, $\gamma$ -оксимасляная кислота (ГОМ) — Длительная перидуральная анестезия
Общая депрессия спектра (снижение амплитуды $F_1$ , $F_2$ , $F_3$ )	— Энергетические препараты (глюкоза, витамины, АТФ) — При утомлении — медикаментозный сон-отдых
«Энергетическая складка» (резкое снижение амплитуды $F_1$ , $F_2$ , $F_3$ в нагрузочный период и резкая активация их в пострaгрузочный период)	— Медикаментозный сон-отдых — Длительная перидуральная анестезия — Токолитики
Вегетативный баланс в состоянии равновесия	— Не нужна
Вегетативный баланс смещен в сторону симпатической нервной системы	— Сибазон, промедол, ГОМК
Вегетативный баланс смещен в сторону парасимпатической нервной системы	— Токолитики — Длительная перидуральная анестезия

Частота оперативного родоразрешения в 4-й группе была практически в 2 раза выше (15%), чем в 3-й группе (8,2%;  $p < 0,05$ ). Распространенность акушерского травматизма в 4-й группе была достоверно выше (61,7%), чем в 3-й группе (49,2%;  $p < 0,05$ ). У рожениц 4-й группы в 1,5 раза чаще имело место осложненное течение послеродового периода. В его структуре преобладала (25%) субинволюция матки.

Дети, родившиеся у женщин 4-й группы, в 1,5 раза чаще рождались в состоянии асфиксии (в 40% случаев) по сравнению с 3-й группой (29,5%;  $p < 0,05$ ).

В период новорожденности в 3-й и 4-й группах имела место высокая частота перинатально-го поражения центральной нервной системы, но

достоверно выше она была в 4-й группе (в 66,7% случаев) по сравнению с 3-й группой (55,7%;  $p < 0,05$ ).

У новорожденных 4-й группы в 3 раза чаще (в 5% случаев) диагностировались признаки внутриутробного инфицирования, чем у детей 3-й группы (1,6%;  $p < 0,05$ ).

Таким образом, кардиоритмографическое исследование дает возможность прогнозировать развитие нарушений сократительной деятельности матки в родах, а использование патогенетически обоснованных методов профилактики и лечения аномалий родовой деятельности на основе показателей кардиоритма матери позволило снизить частоту акушерских и перинатальных осложнений и улучшить исходы родов как для матери, так и для плода.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Алиева Э.М. Патология родовой деятельности у первобеременных (патогенез, клиника, диагностика, терапия, профилактика): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук М 1997; 50.
2. Караш Ю.М. Диагностика сократительной деятельности матки в родах. М: Медицина 1992; 224.
3. Кулаков В.И., Прошина И.В. Экстренное родоразрешение. М: Медицина 1994; 272.
4. Николаева Л.Б. Первая беременность, риск, прогноз и профилактика акушерских и перинатальных осложнений: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Барнаул 2000; 20.
5. Раскوراتов Ю.В. Аномалии родовой деятельности (особенности патогенеза, клиники и терапии в зависимости от характера прелиминарного периода): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук Ст-Петербург 1995; 32.
6. Badwin W. Adolescent pregnancy and child-bearing: An overview. Canad Med Assoc 1990; 122(1): 16.
7. Флейшман А.Н. Методические аспекты спектральной экспресс-диагностики гормонально-вегетативного состояния организма на основе компьютерного анализа кардиоинтервалов. Новосибирск 1994; 30.
8. Гулик В.Ф., Неретин К.Н., Слепушкин В.Д. и др. Использование метода экспресс-анализа медленных колебаний гемодинамики в акушерстве и акушерской анестезиологии (общие принципы). Сб. науч. трудов II Симпозиума по медленным колебательным процессам гемодинамики. Новокузнецк 1999; 72—75.
9. Михайлов В.М. Вариабельность ритма сердца. Опыт практического применения метода. Иваново 2000; 182.
10. Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Eur Heart J 1996; 17: 33—381.
11. Гулик В.Ф., Неретин К.Н., Флейшман А.Н. и др. Роды в показателях медленных колебаний гемодинамики (МКГ) и определение условий нарушения режима самоорганизации и регуляции процесса родов (новые взгляды). «Медленные колебательные процессы в организме человека». Сб. науч. трудов III Всероссийского симпозиума с международным участием. Новокузнецк 2001; 117—126.
12. Клещенко С.А., Флейшман А.Н., Васильева Н.Н. Спектрально-медленноволновые типы вариабельности сердечного ритма у женщин на разных сроках беременности. Сб. науч. трудов II Симпозиума по медленным колебательным процессам гемодинамики. Новокузнецк 1999; 42—51.
13. Кузнецова О.В., Цирельников Н.И. Особенности спектрального анализа кардиоритма у беременных с поздним гестозом. «Медленные колебательные процессы в организме человека». Сб. науч. трудов III Всероссийского симпозиума с международным участием. Новокузнецк 2001; 151—154.
14. Евсеев Д.А., Цирельников Н.И. Адаптивные и патологические изменения в фетоплацентарном комплексе при внутриутробной гипоксии. «Медленные колебательные процессы в организме человека». Сб. науч. трудов III Всероссийского симпозиума с международным участием. Новокузнецк 2001; 133—139.



— Почему вы захотели стать дерматологом?  
— Потому что мои больные никогда не будят меня по ночам и никогда не умирают от своих заболеваний. Но что особенно приятно — никогда не выздоравливают.



## Пероральный прием прогестерона при угрозе преждевременных родов

Р. ЭРНИ, Ф. ПИНЕ, К. ПРУВОСТ, М. ГАМЕР, К. МАЛЕ, Х. СЕРМЕН, ДЖ. БАППА

Марсель, Франция

Потенциальное токолитическое действие натурального прогестерона при угрозе преждевременных родов было изучено в двойном слепом исследовании. Нами была использована лекарственная форма прогестерона для перорального приема, которая, как было описано ранее, способна увеличивать концентрацию прогестерона как в плазме, так и в миометрии беременных. Кроме того, во Франции на настоящий момент не существует коммерческих форм натурального прогестерона для внутривенного или внутримышечного введения. В исследование были включены 57 пациенток из двух акушерских клиник, госпитализированных по поводу риска преждевременных родов. Перед началом исследования у всех женщин были определены маточная сократимость и сердечный ритм плода. После 30-минутного отдыха путем случайной выборки 28 женщин получали 4 капсулы по 100 мг прогестерона каждая, а 28 женщин — по 4 капсулы плацебо. Во всех случаях определяли концентрацию прогестерона в плазме после 30-минутного отдыха и через 1 ч после приема капсул.

Результаты показали, что отдых в постели и введение плацебо уменьшают сократимость матки на 42% во всех случаях, а прогестерон, принятый перорально, снижает активность в 75–88% случаев в зависимости от первоначальной серьезности угрозы преждевременных родов. Разница в действии прогестерона и плацебо является достоверной. **Токोलитическое действие прогестерона, принятого перорально, не такое интенсивное и не такое быстрое, как при внутривенном введении β-миметиков, но оно оказывается достаточным в 80% случаев для предупреждения преждевременных родов без каких-либо определяемых побочных эффектов. Данное токолитическое действие прогестерона, принятого перорально, связано не только с увеличением уровня прогестерона в плазме, но, возможно, и с увеличением концентрации прогестерона в миометрии** (Am J Obstet Gynecol 1986; 154: 525–529).

Прогестерон играет очень большую роль в нормальном течении беременности, позволяя ей достигать физиологических сроков путем подавления сократительной активности матки. При достаточной концентрации в миометрии он блокирует эффект окситоцина [1, 2], F2a [3] и α-адренергическую стимуляцию, тем самым усиливая β-адренергический токолитический ответ [4, 6]. Механизмы указанного действия прогесте-

рона в отношении основных агентов, стимулирующих сократимость, были изучены на различных видах животных. Эстрадиол увеличивает концентрацию рецепторов окситоцина, в то время как прогестерон ее снижает [1]. Эстрадиол увеличивает местный синтез простагландина F2a; прогестерон его снижает [9]. К тому же, последний нейтрализует чувствительность миометрия к эндогенной перфузии простагландина F2a [9]. Эстрадиол увеличивает количество α-адренергических рецепторов матки, в то время как прогестерон снижает их количество [6, 7], тем самым усиливая β-адренергический ответ. Наконец, достаточная концентрация прогестерона модифицирует ультраструктурную организацию миометрия, ингибируя появления промежутков в межклеточных соединениях. Таким образом, прогестерон ингибирует способность синцития миометрия передавать электрическую стимуляцию и отвечать координированным сокращением мышц [8].

Натуральный прогестерон, вырабатываемый спонтанно в большом избытке во время нормальной беременности, лишен какой-либо тератогенной, метаболической или гемодинамической активности, свойственной определенным синтетическим прогестагенам и β-миметикам [9].

Несколько попыток лечения преждевременных родов были выполнены ранее с молекулами, которые, как считалось, были подобны прогестерону, такими как хлормадион ацетат или 17-гидроксипрогестерон капронат. Однако эти стероиды значительно отличаются от натурального прогестерона, что может снизить их связывание с рецепторами прогестерона в миометрии [3] и тем самым их эффективность. Более того, исследования, опубликованные к настоящему времени, не были адекватно контролируемы и тем самым не могут быть источником убедительных результатов [18]. По этим причинам мы посчитали интересным протестировать основные терапевтические преимущества натурального прогестерона в условиях, приемлемых с научной и этической точки зрения.

### МЕТОДЫ

Это исследование было проведено с участием 57 женщин, все они были госпитализирова-

ны между 30-й и 36-й неделями аменореи в связи с риском преждевременных родов и являлись пациентками акушерских отделений двух разных клиник в Марселе и Париже.

Методы исследования:

— при госпитализации в отделение регистрировали частоту и интенсивность сокращений матки, состояние плодных оболочек, шейки матки и наличие метроррагии соответственно баллам Баумгартена для преждевременных родов;

— после 30 мин отдыха в постели непрерывно определяли сердечный ритм плода и сократимость матки;

— после 30-минутного мониторинга проводили новое клиническое обследование и брали кровь для определения уровня прогестерона в плазме. В качестве однократной пероральной дозы использовали 4 капсулы микронизированного прогестерона (утрожестан) или плацебо (путем случайной выборки: ни пациент, ни врач не знали об этом);

— в течение 1 ч после принятия капсул продолжали проводить клинический контроль и мониторинг сердечного ритма плода и сократимости матки;

— в конце 1-го часа наблюдения было проведено новое исследование крови для определения прогестерона в плазме.

В первой группе (20 пациенток, клиника Св. Антуана в Париже) контроль сократимости матки был продолжен внутривенным введением  $\beta$ -миметиков. Во второй (37 пациенток, клиника репродуктивной медицины в Марселе) — исследование токолитического действия перорального прогестерона было продолжено следующим способом: в течение 1 ч после принятия 4 капсул (прогестерона или плацебо) и в то время, когда токолитический эффект считали достаточным, продолжали клиническое наблюдение, электромониторинг, и 4 капсулы прогестерона перорально давали через каждые 4 или 8 ч до выписки пациентки из клиники. Однако когда токолитическое действие оказывалось недостаточным, незамедлительно начинали внутривенно вводить  $\beta$ -миметик (ритодрин);

— уровень прогестерона определяли во всех образцах крови радиоиммунным методом в одно и то же время и в одной и той же лаборатории (Центр университетских клиник Ла Пители, Париж).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка частоты сокращений во время периода наблюдения, выполненная по клиническим критериям и по графическим записям, была сделана в письменном виде до того, как было раскрыто содержание принятых капсул (прогестерон или плацебо).

В первой группе (20 пациенток, Париж) частота сокращения оставалась без изменений или повышалась у 9 пациенток, 7 из которых получали плацебо, а 2 — прогестерон. Частота сокращений матки снизилась у 11 пациенток, из которых 3 получали плацебо и 8 — прогестерон. Таким образом, улучшение наблюдалось в 30% случаев через 1 ч после приема плацебо и в 80% случаев через 1 ч после приема прогестерона.

Во второй группе (37 пациенток, Марсель) частота сокращений оставалась без изменений или повышалась у 14 пациенток, 9 из которых получали плацебо и 5 — прогестерон. Частота сокращений снижалась у 23 пациенток, 9 из которых получали плацебо и 14 — прогестерон. Таким образом, улучшение отмечено в 50% случаев через 1 ч после принятия плацебо и в 73% случаев через 1 ч после приема прогестерона.

В этих двух группах (всего 57 человек) частота сокращений уменьшилась на 42,8% у женщин, получавших 4 капсулы плацебо и на 75,8% у пациенток, получавших прогестерон.

У этих 57 пациенток частота сокращений снизилась с 3,67 (среднее значение) в 10 мин (диапазон с 1,5 до 7) до 2,91 (диапазон с 0 до 9) в течение 1 ч наблюдения у реципиенток плацебо (28 случаев) и до 1,93 (диапазон от 0 до 4) в течение 1 ч наблюдения у реципиенток прогестерона (29 случаев). Снижение частоты сокращений было достоверным ( $p < 0,001$ ) в группе, получавшей прогестерон, но в группе, получавшей плацебо, снижение было недостоверным ( $0,3 > p > 0,05$ ).

В 7 случаях частота не изменялась в течение часа после принятия 400 мг прогестерона. В конце 1 ч наблюдения незамедлительно было начато внутривенное введение  $\beta$ -миметика (ритодрин).

Это дополнительное лечение привело к снижению сокращений в 3 случаях, однако в остальных 4 случаях (которые относились к 3 или 4 баллам по Баумгартену с разрывом плодных оболочек) токолиз не мог быть достигнут путем внутривенного введения  $\beta$ -миметика. Если мы будем рассматривать эти 4 случая как не поддающиеся медикаментозному лечению и исключим их из исследования, процент эффективности прогестерона при пероральном приеме повышается от 75,8 до 88% (а  $\beta$ -миметика — до 100%).

В 16 случаях, в которых частота сокращений оставалась неизменной в течение 1 ч после принятия плацебо, использование ритодрина внутривенно во всех случаях привело к успешному токолизу. Ни в одном из этих случаев не было разрыва плодных оболочек.

Во второй группе (37 пациенток, Марсель) у 23 женщин, у которых в течение 1 ч наблюдения частота сокращений уменьшилась, прогестерон перорально продолжали давать вплоть до 36-й недели

беременности. Дозы в течение первых 3 дней были доведены до 400 мг каждые 4—8 ч. С 3-го дня доза была снижена до 3-дневных доз по 200 мг. Роды были отсрочены в среднем на 6—7 нед (диапазон от 2 до 14 нед) и до 38-й недели беременности (диапазон от 36-й до 40-й недели) со средним весом новорожденных 3,07 кг (диапазон от 2,02 до 3,9 кг). Только в 2 случаях вес новорожденных был менее 2,5 кг (2,02 и 2,1 кг); они родились у 2 первородящих женщин в возрасте 18 и 22 лет, у которых преждевременные роды начались на 30-й и 34-й неделе роды у них произошли соответственно на 37-й и 38-й неделе. Во время и после родов не происходило ничего необычного, в частности не наблюдались гемorragии или отсутствие сократительной активности матки.

Переносимость прогестерона в этих условиях была превосходной, кроме небольшой сонливости в некоторых случаях в период активного лечения. Прежде всего, не было отмечено изменения сердечного ритма или артериального давления, не было тошноты, расстройств пищеварения или дыхания.

Уровень прогестерона в плазме в среднем составлял 101,5 нг/мл (диапазон от 44 до 265 нг/мл) при поступлении в клинику. Он достоверно увеличивался ( $p < 0,05$ ) до 152,19 нг/мл (от 46 до 570 нг/мл) через 1 ч после приема 400 мг прогестерона и уменьшался незначительно до 87,4 нг/мл (от 33 до 144 нг/мл) после принятия плацебо.

Независимо от лечения (прогестерон или плацебо) в 34 случаях со снижением частоты сокращений наблюдалось среднее повышение уровня прогестерона в плазме на 29% ( $p < 0,05$ ). Отсутствие клинического улучшения в 23 других случаях совпадало с небольшим недостоверным снижением уровня прогестерона в плазме. Однако у значительной части пациенток (более 30%) наблюдалось улучшение, несмотря на отсутствие повышенного уровня прогестерона в плазме. Более того, в группе женщин без клинического улучшения у 35% было отмечено резкое увеличение уровня прогестерона в плазме.

## ОБСУЖДЕНИЕ

**Из-за многочисленных нежелательных побочных эффектов, развивающихся у матери и плода, недавно было рекомендовано ограничивать, насколько это возможно, использование  $\beta$ -миметиков при преждевременных родах [8].**

Токолитическое действие прогестерона теоретически представляет большой интерес, так как он подавляет активность окситоцина, простагландина и  $\alpha$ -адренергическую стимуляцию и в то же время лишен какой-либо известной токсичности [2, 5, 10].

Эти потенциальные преимущества, однако, до настоящего времени не были исследованы должным образом и в реальных условиях лечения.

Были изучены некоторые производные прогестерона, такие как  $17\alpha$ -OH-прогестерон или хлормадион ацетат, однако их связывание с рецепторами прогестерона на микросомальных мембранах миометрия человека было очень слабым, и их эффективность может отличаться от таковой натурального гормона.

Разработка галеновой формы, обеспечивающей пероральное поступление натурального прогестерона, увеличивает интерес к данному лечению, так как путь введения лекарственного средства является простым. Ранее было показано, что **данная формула с микронизированным стероидом способна повышать уровни прогестерона как в плазме, так и в миометрии в поздние сроки беременности [11].**

Нами проведено двойное слепое плацебо-контролируемое исследование токолитической эффективности единичной пероральной дозы 400 мг прогестерона.

Две группы женщин, получавших случайным образом плацебо или прогестерон перорально, не различались значительно по возрасту, предшествующему акушерскому анамнезу или по серьезности риска преждевременных родов при поступлении.

Через 1 ч после введения плацебо у 42,8% пациенток было отмечено клиническое улучшение (табл. 1 и 2). Этот процент идентичен данным других исследований, посвященных преждевременным родам [10].

Таким образом, отдых, ассоциированный или не ассоциированный с плацебо, имел «токолитическое действие» почти у половины специально отобранных пациенток, помещенных в акушерскую клинику из-за риска преждевременных родов. Это, очевидно, коррелирует со снижением адренергической стимуляции наряду со снижением продукции глюкокортикоидов и дегидроэпиандростерона: эти 2 гормона, продукция которых усиливается во время стресса, оказались способными подавлять синтез прогестерона в плаценте и плодных оболочках [12—15]. Отдых и использование плацебо может помочь увеличить концентрации прогестерона, по крайней мере, местно в миометрии и плодных оболочках, в то время как все обстоятельства стресса вызовут противоположный эффект.

В поддержку этой гипотезы мы отметили, что когда введение плацебо совпадало с клиническим улучшением, уровень прогестерона в плазме повышался в 78% случаев и только в 17% случаев, когда клинического улучшения достичь не удалось.

В противоположность использованию плацебо пероральный прием единичной дозы иници-

**Таблица 1.** Частота сокращений матки через 1 ч после принятия плацебо или прогестерона перорально (по поводу риска преждевременных родов, 57 случаев)

Результаты	Увеличивающаяся или постоянная частота маточных сокращений		Уменьшающаяся частота маточных сокращений	
	Плацебо	Утрожестан	Плацебо	Утрожестан
Препарат				
I группа (n=20)	7 (70%)	2 (20%)	3 (30%)	8 (80%)
II группа (n=37)	9 (50%)	5 (27%)	9 (50%)	14 (73%)
Средние показатели (%) по 2 группам наблюдения		42,8%		75,8%

**Таблица 2.** Частота сокращений матки через 1 ч после принятия плацебо или прогестерона перорально (по поводу риска преждевременных родов с интактными плодными оболочками, 53 случая)

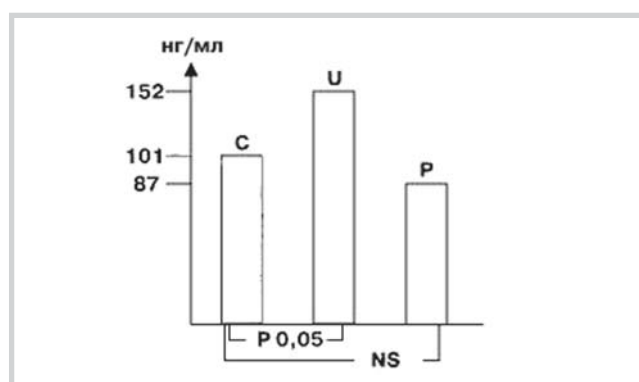
Препарат	Увеличивающаяся или постоянная частота маточных сокращений	Уменьшающаяся частота	
		количество	всего, %
Плацебо	16	12	42,8
Утрожестан	3	22	88

ровал значительное увеличение концентрации прогестерона в плазме приблизительно на 50% через 1 ч у всех пациенток в группе, получавшей лечение (рис. 1).

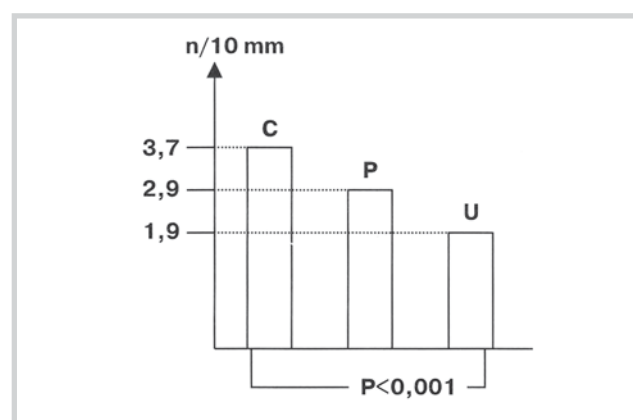
Этот рост совпадал с уменьшением сократительной активности матки по сравнению с плацебо (рис. 2) и соответствовал значительной терапевтической эффективности в 75–88% случаев, в зависимости от первоначальной выраженности преждевременных родов (см. табл. 1 и 2). Однако приблизительно в 30% случаев не было корреляции между клиническим улучшением и уровнями прогестерона в плазме (табл. 3). Это предполагает, что изменения содержания гормона в плазме не являются определяющим элементом токолитического механизма [16]. Похоже, что соотношение между эстрадиолом и прогестероном в миометрии и оболочках плода могут быть намного более точным критерием для оценки клинического улучшения [15–17].

Более того, уровни прогестерона в плазме крови беременных нестабильны в течение 24 ч, и один образец в день недостаточен для адекватной оценки продукции прогестерона у каждой отдельной женщины [16].

В большинстве случаев прогестерон, принятый перорально, стимулирует снижение активности матки менее резко, чем при внутривенном использовании β-миметиков. Однако в большинстве случаев этот эффект достаточно сильный для получения требуемого терапевтического результата (который выражается в отсутствии преждевременных родов) без каких-либо побочных эффектов, кроме легкой, редко встречающейся сонливости. Только в трех случаях единичная пероральная доза прогестерона оказалась явно недостаточной при сравнении с внутривенно вводимыми β-миметиками, однако остается возможность того, что внутривенно введенный препарат прогестерона сможет давать такой же интен-



**Рис. 1.** Уровни прогестерона в плазме во время лечения угрозы преждевременных родов. С — контрольные уровни до лечения; Р — 1 ч после введения плацебо; U — 1 ч после введения утрожестана (400 мг прогестерона перорально); NS — недостоверно.



**Рис. 2.** Развитие частоты сокращений матки через 1 ч после введения плацебо или прогестерона перорально. С — контрольные уровни до лечения; Р — 1 ч после введения плацебо; U — 1 ч после введения утрожестана (400 мг прогестерона перорально).



Таблица 3. Уровни прогестерона в плазме с клиническим улучшением или без него в случаях с угрозой преждевременных родов

Уровень прогестерона, %	С клиническим улучшением	Без клинического улучшения
Случаи с повышенным уровнем прогестерона	70	35
Случаи с постоянным или сниженным уровнем прогестерона	30	65

сивный эффект, как и  $\beta$ -миметики. Наконец, следует отметить, что механизмы действия прогестерона и  $\beta$ -миметиков являются не противоположными, а дополняющими. Прогестерон ингибирует  $\alpha$ -адренергические рецепторы без модификации  $\beta$ -рецепторов, в результате чего клиническая экспрессия последних становится доминирующей [8]. Поэтому в наиболее тяжелых случаях преждевременных родов использование прогестерона перорально может снизить минимальную действующую дозу  $\beta$ -миметиков, тем самым уменьшая побочное действие последних. В настоящее время проводятся исследования для оценки указанной терапевтической схемы.

В заключение следует сказать, что при существующих условиях отбора в акушерских клиниках приблизительно 10% женщин с риском преждевременных родов не получают никакого медицинского лечения, и у 40% наблюдается спонтанный положительный ответ на отдых в сочетании с плацебо или нет. Таким образом, это означает, что в 50% случаев требуется эффективная медикаментозная терапия и, если возмож-

но, без побочных эффектов. **Использование прогестерона перорально, по крайней мере, в специфической галеновой формуле (утрожестан) позволяет получить достаточный положительный эффект приблизительно в 9 случаях из 10. Даже если снижение активности матки достигается менее быстро и менее интенсивно, чем при внутривенном применении  $\beta$ -миметиков, безопасность перорального приема прогестерона делает его препаратом первого выбора для лечения риска преждевременных родов средней выраженности. Для более тяжелых случаев сочетание перорального приема прогестерона и внутривенного введения  $\beta$ -миметиков дает большие терапевтические преимущества.** Наконец, если клиническое улучшение после применения прогестерона или плацебо совпадает с повышением уровней прогестерона в плазме, это не является справедливым для каждого конкретного случая. Это подтверждает тот факт, что в течение последних 3 мес беременности исследование крови на содержание гормонов не дает точной информации об их концентрации в миометрии и плодных оболочках.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Fuchs A.R., Periynasamy S., Alexandrova M., Soloff M.S. Correlation between oxytocin receptor concentration and responsiveness to oxytocin in pregnant rat myometrium: effects of ovarian steroids. *Endocrinology* 1983; 113: 742–9.
2. Lye S.J., Porter D.G. Demonstration that progesterone blocks uterine activity in the ewe in vivo by a direct action on myometrium. *J Reprod Fertil* 1978; 52: 87–94.
3. Haukkamaa M. High affinity progesterone binding sites of human uterine microsomal membranes. *J Steroid Biochem* 1984; 20: 569–73.
4. Williams L.T., Lefkowitz R.J. Regulation of rabbit myometrial alpha adrenergic receptors by estrogen and progesterone. *J Clin Invest* 1977; 60: 815–8.
5. Thorburn G.D., Challis J.R.G. Endocrine control of parturition. *Physiol Rev* 1979; 59: 803–6.
6. Roberts J.M.  $\alpha$ -Adrenoreceptors but not  $\beta$ -adrenoreceptors increase in rabbit uterus with oestrogen. *Nature* 1979; 270: 624–7.
7. Garfield R.E., Puri C.R., Csapo A.L. Endocrine, structural and functional changes in the uterus during premature labor. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 142: 21–7.
8. Benedetti T.J. Maternal complications of parenteral  $\beta$ -sympathomimetic therapy for premature labor. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 145: 1–6.
9. Lauersen N.H., Merkatz I.R., Tejani N. Inhibition of premature labor: a multicenter comparison of ritodrine and ethanol. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 127: 837–45.
10. Ferre F., Uzan M., Janssen Y. et al. Oral administration of micronized natural progesterone in late human pregnancy: effects on progesterone and estrogen concentrations in the plasma, placenta and myometrium. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 148: 26–34.
11. Branchaud C.L., Goodyer C.G., Lipovsky L.S. Progesterone and estrogen production by placental monolayer cultures: effect of dehydroepiandrosterone and LH-RH. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 56: 761–6.
12. Grimshaw R.N., Mitchell B., Challis J. Steroid modulation of pregnanolone to progesterone conversion by human placental cells in vitro. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 145: 234–8.
13. Lageson J.M., Spelsberg T.C., Coulam C.B. Glucocorticoid receptor in human placenta: studies of concentration and functional differences of preterm and term tissue. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 145: 515–28.
14. Mitchell B., Crulekshank B., Me Lean D., Challis J. Local modulation of progesterone production in human fetal membranes. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 53: 1237–9.
15. Challis J.R., Workewych J.V., Patrick J.E. Diurnal changes in the concentration of progesterone in the plasma of women at 34–35 weeks of gestation. *J Endocrinol* 1981; 89: 337–41.
16. Block B.S., Liggins G.C., Creasy R.R. Preterm delivery is not predicted by serial plasma estradiol or progesterone concentration measurements. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 150: 716–22.
17. Khan-Dawood F.S., Dawood Y. Estrogen and progesterone receptor and hormone levels in human myometrium and placenta in term pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 156: 501–5.
18. Sura C., Germain G., Ferre F. et al. Therapeutic use of progesterone during the last two trimesters of pregnancy. In: C.W. Bardin, E. Milgrom, P. Mauvais-Jarvis., eds. *Progesterone and progestins*. New York: Raven Press 1983: 247.

# Структурно-функциональные показатели костной ткани и ее биохимические параметры в постменопаузе в йоддефицитном регионе

А.Э. ЭСЕДОВА

Дагестанская государственная медицинская академия, Махачкала

Костно-метаболические нарушения у пациенток с гипотиреозом в постменопаузе зависят как от уровня гипоэстрогемии и терапии тиреоидными гормонами, так и от наличия в анамнезе тиреоидэктомии и тиреотоксикоза. При этом постменопаузальный остеопенический синдром в равной степени поражает как трабекулярные, так и кортикальные костные структуры, приводя к более выраженным остеопеническим нарушениям, что свидетельствует о необходимости назначения превентивной остеотропной терапии данной категории женщин.

**Ключевые слова:** постменопауза, гипотиреоз, йоддефицит, костный метаболизм, минеральная плотность костной ткани.

Постменопаузальный остеопороз (ПМОП) представляет собой одну из основных проблем здравоохранения в развитых странах. Приблизительно у каждой третьей женщины после 65 лет наблюдается как минимум один остеопоротический перелом костей [1].

ПМОП относится к поздним проявлениям осложненного климактерия и характеризуется ускоренной резорбцией костной ткани при повышенном костном обмене с преимущественным повреждением трабекулярных костных структур. Наряду с этим остеопороз и остеопения являются частыми проявлениями эндокринной патологии, так как нарушение секреции большинства гормонов оказывает отрицательное влияние на метаболизм костной ткани [2–5].

Как известно, физиологический уровень тиреоидных гормонов необходим для костного обмена. Накопленные экспериментальные и клинические данные позволяют считать, что тиреоидные гормоны оказывают сложное влияние на костную ткань [6]. Особую актуальность вышеизложенные данные приобретают в условиях йодного дефицита, существующего во многих регионах нашей страны. Одним из таких является Республика Дагестан, где распространенность эндемического зоба колеблется от 50 до 70%, а медиана йодурии — от 2,93 до 46,6 мкг/л.

Как известно, наиболее типичным проявлением йоддефицитных заболеваний в эндемичных зонах является гипотиреоз, основная терапия которого проводится L-тироксидом как в заместительной, так и в супрессивной дозе. При этом если публикации, посвященные изучению остеопороза у больных гипотиреозом, получающих тиреоидные гормоны в супрессивных дозах, дос-

таточно широко представлены в современной научной литературе, то исследования костного метаболизма на фоне заместительной тиреоидной терапии весьма немногочисленны. Нерешенными остаются и вопросы выраженности и характера изменений костной структуры у женщин в постменопаузе с декомпенсированным гипотиреозом.

В связи с вышеизложенным целью настоящей работы явилась оценка минеральной плотности костной ткани (МПКТ), кальцийфосфорного обмена и некоторых показателей костного метаболизма у женщин в постменопаузе в зависимости от особенностей течения и степени компенсации первичного гипотиреоза.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследованы 497 женщин в постменопаузе, из них 395 с тиреоидной патологией. Возраст обследованных пациенток составил 45–65 лет (средний возраст  $55,2 \pm 4,73$  года), длительность постменопаузы 2–14 лет (в среднем  $8,4 \pm 1,53$  года). Длительность первичного гипотиреоза колебалась от 15 до 20 лет ( $9,03 \pm 1,46$  года). Все 497 обследованных женщин в зависимости от анатомического и функционального состояния щитовидной железы были разделены на 4 клинические группы.

В 1-ю группу вошли 100 женщин с впервые выявленным декомпенсированным гипотиреозом вследствие хронического аутоиммунного тиреоидита (АИТ) и эндемического зоба (ЭЗ), во 2-ю группу — 150 больных с медикаментозно компенсированным гипотиреозом на фоне АИТ и ЭЗ, в 3-ю группу — 145 пациенток с послеоперационным гипотиреозом после субтотальной резек-

ции щитовидной железы по поводу диффузного токсического зоба, получавших заместительную терапию тиреоидными гормонами. Длительность гормональной терапии во 2-й и 3-й группах составила 7—10 лет, лечение проводилось *L*-тироксина в индивидуально подобранной дозе (100—150 мкг/сут). У всех больных с гипотиреозом отсутствовали рентгенологические признаки микроаденомы гипофиза. Контрольную группу (4-ю) составили 102 женщины аналогичного возраста без тиреоидной патологии.

Функциональное состояние гипофизарно-тиреоидной и гипофизарно-яичниковой систем изучалось по данным радиоиммунологических методов определения уровня тропных гормонов гипофиза, половых, тиреоидных гормонов в сыворотке крови с использованием наборов фирмы «Immunotech» (Чехия) на радиоизотопном анализаторе Гамма-800, Наркотест. Ультразвуковое исследование гениталий и щитовидной железы осуществляли при помощи приборов Aloka-630 с использованием трансабдоминального и эндовагинального конвексных датчиков с частотой 3,5 и 7,5 МГц.

Состояние костной ткани изучали путем измерения МПКТ методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии с помощью аппарата Lunar Prodigy в поясничном отделе позвоночника  $L_1-L_{IV}$ , шейке бедренной кости, большом вертеле, треугольнике Варда. Диагностика остеопороза осуществлялась согласно рекомендациям ВОЗ (1994) по *T*-критерию, т.е. в стандартных отклонениях (*SD*) от нормативных показателей пиковой костной массы у здоровых женщин. Величина *SD* до  $-1$  расценивалась как норма, от  $-1$  до  $-2,5$  *SD* — как остеопения, ниже  $-2,5$  *SD* — как остеопороз.

Определяли уровень ионизированного кальция ( $Ca^{2+}$ ) и неорганического фосфора (*P*) в сыворотке крови, а также величину их экскреции с мочой натошак по отношению к экскреции креатинина (*Ca*/*Кр*, *P*/*Кр*). Концентрацию кальция в сыворотке крови измеряли с помощью биохимического анализатора Ультра-905 (фирма «Коне», Финляндия). Уровень экскреции *Ca*/*Кр* и *P*/*Кр* находили с помощью коммерческих наборов фирмы «Abbott» (США). Базальный уровень паратиреоидного гормона (ПТГ) и кальцитонина (КТ) в сыворотке крови определяли иммунорадиометрическими методами с помощью набора фирмы «CIS Bio International» (Франция).

О состоянии костного формирования судили по активности костной щелочной фосфатазы (КЩФ) и содержанию остеокальцина (ОК) в сыворотке крови. Уровень КЩФ в крови определяли с помощью коммерческих наборов фирмы «Abbott», содержание в сыворотке крови ОК — с

помощью набора фирмы «CIS Bio International» (Франция). Активность костной резорбции оценивали по экскреции оксипролина с мочой натошак по отношению к экскреции креатинина (ОПР/*Кр*).

Результаты исследования обрабатывали при помощи пакета статистических программ Microsoft Excel.98, при этом соблюдались общие рекомендации для медицинских и биологических исследований [7]. Определяли средние арифметические величины (*M*) и их ошибки (*m*). С целью выяснения значимости (достоверности) различий сопоставляемых средних величин применялся *t*-критерий Стьюдента и *F*-критерий Фишера с учетом неоднородности дисперсий в исследуемых группах. При этом разница средних величин считалась достоверной при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В табл. 1 представлены результаты биохимического исследования показателей кальцийфосфорного обмена и костного метаболизма у больных с тиреоидной патологией в постменопаузе в сравнении с контрольной группой.

У обследованных больных 1-й и 2-й групп активность КЩФ и уровень  $Ca^{2+}$  в сыворотке крови в сравнении с контрольной группой достоверно не различались. В то же время у больных с послеоперационным гипотиреозом (3-я группа) показатель КЩФ в сравнении с контролем был увеличен в 1,2 раза, что говорит об усилении процессов образования кости у данного контингента больных.

Уровень *P*, как и величина экскреции *P*/*Кр* с мочой натошак, были достоверно ( $p < 0,05$ ) снижены в группе женщин с декомпенсированным гипотиреозом. Выявленная нами гипофосфатемия, по мнению Р. Taelman и соавт. [8], может быть обусловлена как замедлением резорбции костной ткани, так и начальными проявлениями вторичного гиперпаратиреоза. В нашем исследовании у пациенток 1-й группы не было обнаружено изменений уровня ПТГ при наличии гипофосфатемии, и, следовательно, основную роль в развитии последней играло снижение скорости костной резорбции и мобилизации *P* из кости.

Экскреция *Ca*/*Кр* была достоверно повышена у всех больных, получающих заместительную терапию тиреоидными гормонами. Достоверное увеличение экскреции *Ca* с мочой натошак у больных с компенсированным гипотиреозом (при нормальном уровне ТТГ в крови), по-видимому, может свидетельствовать о повышении скорости костной резорбции и отрицательном балансе  $Ca^{2+}$  в организме, даже при использовании заместительных доз тироксина. Это согласуется и

Таблица 1. Показатели кальцийфосфорного обмена и костного метаболизма у больных с тиреоидной патологией ( $M \pm m$ )

Показатель	1-я группа (n=100)	2-я группа (n=150)	3-я группа (n=145)	Контроль (n=102)
КШФ, Ед/л	69,6±5,69	88,7±6,41	97,8±5,22*	80,3±2,65
Ca <sup>2+</sup> , ммоль/л	1,15±0,01	1,23±0,01	1,28±0,02	1,18±0,02
P, ммоль/л	0,82±0,06*	0,97±0,03	0,99±0,025	1,00±0,0019
Ca/Кр мкмоль на 1 мкмоль креатинина	0,5±0,03	0,75±0,08*	0,83±0,071*	0,53±0,03
P/Кр мкмоль на 1 мкмоль креатинина	2,63±0,10*	2,92±0,13	3,01±0,11	2,71±0,21
ОПР/Кр мкмоль на 1 мкмоль креатинина	3,95±0,10	3,75±0,12*	4,12±0,16*	3,01±0,06
ПТГ, пг/мл	50,01±2,31	53,03±2,16	54,01±2,14	52,41±2,08
КТ, пг/мл	4,7±1,2	3,2±1,12*	2,7±1,05*	4,8±1,3
ОК, пг/мл	7,38±0,77*	11,51±1,03*	11,82±1,41*	9,75±1,32

Примечание. \*—  $p < 0,05$  в сравнении с контролем.

с результатами ранее проведенных исследований [9—11]. Нормальный уровень Ca<sup>2+</sup> в крови и его экскреции с мочой натошак у больных с декомпенсированным гипотиреозом (1-я группа), возможно, связан с небольшим временем декомпенсации. Анализ литературы по данному вопросу свидетельствует о снижении уровня Ca<sup>2+</sup> только при длительном течении гипотиреоза [12, 13].

У всех обследованных больных уровень ПТГ и КТ в сыворотке крови был нормальным, при этом достоверно наименьшие значения КТ отмечались при компенсированном гипотиреозе (2-я и 3-я группы), особенно у пациенток со струмэктомией. Связано это, по-видимому, с тем, что наиболее биологически активный КТ вырабатывается С-клетками, расположенными в центре обеих долей щитовидной железы, и даже ее частичная резекция может приводить к недостатку КТ [14].

Как известно, КТ подавляет активность остеокластов, тем самым уменьшая процессы резорбции костной ткани. Его низкий уровень в данном случае способствует выраженности резорбтивных процессов и, по мнению ряда авторов, предрасполагает к резорбтивному действию ПТГ [13, 15]. Нормальный уровень ПТГ у пациенток с компенсированным и декомпенсированным гипотиреозом, возможно, связан как с недостаточной длительностью декомпенсации гипотиреоза у больных 1-й группы (для повышения уровня ПТГ), так и с незначительной длительностью приема тиреоидных гормонов у больных 2-й и 3-й групп (для снижения уровня ПТГ).

По данным литературы, уровень маркера костного формирования — ОК не только увеличивается при ПМОП [16, 17], но и хорошо коррелирует с гистоморфологическими характеристиками скорости формирования кости [18], и поэтому рассматривается как самый информативный показатель скорости костного обмена.

Уровень ОК в сравнении с контролем был достоверно снижен у больных с нелеченым гипотиреозом и достоверно повышен у больных, получавших тиреоидную терапию ( $p < 0,05$ ).

В работе [19] показано, что назначение больным с гипотиреозом, у которых исходно был снижен уровень ОК в крови, заместительной дозы тироксина привело к восстановлению до нормального уровня ОК в среднем через 27 нед с момента начала терапии. Уровень ОК достоверно коррелировал с уровнем свободного тироксина T<sub>4</sub> в крови, на основании чего авторами было высказано предположение о прямом влиянии «экзогенного» тироксина на функцию остеобластов, по аналогии с «эндогенным» влиянием тироксина при тиреотоксикозе.

Учитывая, что ОК, как уже было отмечено выше, признан самым информативным маркером скорости костного обмена, его максимальный уровень у пациенток, получающих тиреоидную терапию, свидетельствует о самой высокой скорости костного оборота у данного контингента больных.

Экскреция ОПР/Кр имела тенденцию к повышению у нелеченых больных и была достоверно повышена во всех группах больных, получавших заместительную терапию тиреоидными гормонами, что также свидетельствует о значительном возрастании костной резорбции при назначении L-тироксина в постменопаузе.

Результаты денситометрических исследований МПКТ у женщин в постменопаузе с гипотиреозом в сравнении с контролем представлены в табл. 2.

Самая незначительная степень снижения МПКТ (относительно контроля) установлена в 1-й группе, что, возможно, обусловлено замедлением процессов ремоделирования кости, свойственным гипотиреозу. Снижение МПКТ, которое все же имеет место, причем в 20,7% случаев



Таблица 2. Показатели МПКТ в постменопаузе при различном тиреоидном статусе

Сегмент скелета	1-я группа (n=100)	2-я группа (n=150)	3-я группа (n=145)	Контроль (n=102)
$L_1$	$-2,0 \pm 0,19$	$-2,12 \pm 0,17$	$-2,25 \pm 0,26$	$-2,03 \pm 0,21$
$L_{II}$	$-2,45 \pm 0,18$	$-2,83 \pm 0,2$	$-3,0 \pm 0,21$	$-2,71 \pm 0,15$
$L_{III}$	$-2,2 \pm 0,21$	$-2,6 \pm 0,19$	$-2,81 \pm 0,22^*$	$-2,4 \pm 0,19$
$L_{IV}$	$-2,1 \pm 0,2$	$-2,53 \pm 0,16$	$-2,78 \pm 0,17^*$	$-2,3 \pm 0,25$
Шейка бедра	$-1,25 \pm 0,18$	$-1,68 \pm 0,17$	$-1,91 \pm 0,16^*$	$-1,31 \pm 0,2$
Трохантер	$-1,1 \pm 0,11$	$-2,17 \pm 0,1^*$	$-2,93 \pm 0,2^*$	$-1,25 \pm 0,12$
Треугольник Варда	$-2,45 \pm 0,17$	$-2,7 \pm 0,18$	$-2,84 \pm 0,15$	$-2,57 \pm 0,18$

Примечание. \* —  $p < 0,05$  в сравнении с контролем.

установлен остеопороз и в 61,2% случаев — остеопения, свидетельствует о том, что приоритеты возникновения остеопороза в постменопаузе у женщин с декомпенсированным гипотиреозом сохраняются за постменопаузальной гипострогенемией.

Ситуацию, близкую к вышеописанной, мы наблюдали и в контрольной группе. При этом установлено, что степень снижения МПКТ и частота остеопороза в поясничных позвонках были примерно в 2 раза выше, чем в проксимальном отделе бедра, как в контрольной, так и в 1-й группе. В проксимальном отделе бедра явления остеопороза наблюдались у 8,2 и 7,1% женщин соответственно, а остеопения установлена у 52,1 и 53,1%. Это соответствует данным литературы, согласно которым остеопороз проксимального отдела бедра не характерен для женщин данного возраста [1, 14].

Чаще явления остеопении в бедре в двух этих группах наблюдались в треугольнике Варда (у 67 и 65,1%), где наиболее выражен трабекулярный компонент — мишень для половых гормонов, реже снижение МПКТ наблюдалось в области трохантера (у 23 и 21,3% больных), где имеется наибольшее (95%) содержание кортикального компонента кости, который чаще страдает у женщин после 70 лет.

Особенностью изменений МПКТ во 2-й группе обследуемых явилось более выраженное снижение МПКТ в костных кортикальных структурах. Так, в области трохантера у 65,3% пациенток 2-й группы показатели МПКТ были в 2 раза ниже, чем у пациенток 1-й и 4-й групп. Ускорение потери костной ткани в проксимальных отделах бедра у женщин в менопаузе на фоне заместительной терапии тироксином в течение 5,5 лет было отмечено и в проспективном исследовании D. Ross и соавт. [6].

Своего максимального отрицательного значения (в том числе и в кортикальных костных структурах) МПКТ достигала в группе женщин с послеоперационным компенсированным гипотиреозом. В области трохантера у 80,5% женщин 3-й

группы степень снижения МПКТ составила  $-2,93 \pm 0,2$ . Наименьшими показатели костной плотности были и в других областях:  $L_1-L_{IV}$  (у 91% женщин), в треугольнике Варда (у 87%) и шейке бедра (у 40%).

Таким образом, полученные данные подтверждают тот факт, что при ПМОП в первую очередь страдают кости с преимущественно трабекулярным строением, а при ПМОП на фоне тиреоидной терапии — как с трабекулярным, так и кортикальным строением. Причем тиреоидэктомия также вносит определенный вклад в увеличение риска развития остеопороза, сопряженного с гиперфункцией щитовидной железы в анамнезе. Аналогичные данные были получены другими исследователями [13, 20, 21].

Анализируя вышеизложенное, можно заключить, что в основе патогенеза нарушений костного метаболизма у женщин в постменопаузе, проживающих в йоддефицитных регионах, лежат разобщение процессов костного ремоделирования у пациенток с декомпенсированным гипотиреозом и однонаправленное усиление этих процессов у пациенток с компенсированным гипотиреозом. При этом возможно, что повышение скорости костного оборота у данного контингента больных обусловлено одновременным воздействием и взаимным усилением отрицательного влияния на костный обмен экзогенно вводимых тиреоидных гормонов и дефицита половых гормонов, которые, увеличивая количество остеокластов и резорбционных поверхностей, нарушают соотношение резорбционных и костеобразующих пространств.

## ВЫВОДЫ

1. В среднем 80% женщин с гипотиреозом в йоддефицитном регионе страдают постменопаузальным остеопеническим синдромом, который поражает прежде всего трабекулярные костные структуры. Его воздействие усиливается и распространяется на кортикальную кость при назначении тиреоидной терапии в постменопаузе.

2. У женщин постменопаузального возраста с декомпенсированным гипотиреозом в сравнении с пациентками без патологии щитовидной железы выявлено замедление процессов костеобразования (снижение уровня ОК в крови, тенденция к снижению активности КЩФ) на фоне неизменной, относительно контроля, резорбции костной ткани.

3. У пациенток с гипотиреозом, получающих заместительную терапию тироксином, установлены гиперкальциурия, повышенная экскреция оксипролина с мочой, достоверно более низкий уровень КТ в крови, свидетельствующие о повышен-

ной костной резорбции на фоне незначительного увеличения содержания КЩФ в крови. Наиболее выраженное ускорение процессов ремоделирования кости выявлено у пациенток со струмэктомией.

4. Достоверно высокий уровень ОК в сыворотке крови в сочетании с однонаправленным усилением показателей маркеров костного ремоделирования характеризует остеопороз у больных с гипотиреозом, принимающих L-тироксин, в постменопаузе как «высокооборотный», и позволяет отнести таких пациентов к группе высокого риска переломов костей скелета в отдаленные сроки менопаузы.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Руководство по климактерию: Руководство для врачей. Под ред. В.П. Сметник, В.И. Кулакова. М: Медицинское информационное агентство 2001; 685.
2. Дедов И.И., Рожинская Л.Я., Марова Е.И. Остеопороз. Патогенез, диагностика, принципы профилактики и лечения: Метод. пособие для врачей. М 1993; 63.
3. Рожинская Л.Я. Остеопенический синдром при заболеваниях эндокринной системы и постменопаузальный остеопороз (патогенетические аспекты, диагностика и лечение): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М 2001; 40.
4. Lee M.S., Kim S.Y., Lee M.C., Cho B.J. et al. Negative correlation between the changes in bone mineral density and serum osteocalcin in patients with hyperthyroidism. Clin Endocrinol Metab 1992; 70: 766—770.
5. Lehmke J., Bongner U., Felsenberg D., Peters H. et al. Determination of bone mineral density and single photon absorptiometry in subclinical hyperthyroidism: A risk of early osteopaenia in postmenopausal women. Clin Endocrinol 1992; 36: 511—517.
6. Ross D.S. Hyperthyroidism, thyroid hormone therapy and bone. Thyroid 1994; 4: 319—324.
7. Поляков И.В., Соколова И.С. Практическое пособие по медицинской статистике. Л 1995; 148.
8. Taelman P., Kaufman J., Janssens X. et al. Reduced forearm bone, mineral, content and biochemical evidence of increased bone turnover in women with euthyroid goitre treated with thyroid hormone. Clin Endocrinol 1995; 33: 107—117.
9. Rosen H., Sullivan E., Middlebrooks L. et al. Parenteral pamidronate prevents thyroid hormone-induced bone loss in rats. J Bone Mineral Res 1994; 5: 1255—1262.
10. Ribot C., Tremollieres S., Pouilles J. et al. Bone mineral density and thyroid hormone therapy. Clin Endocrinol 1997; 33: 143—153.
11. Gam A., Jensen J., Hasselstorm K. et al. Effect of thyroxine therapy on bone metabolism in substituted hypothyroid patients with normal or suppressed levels of TSH. J Endocrinol Invest 1994; 14: 451—455.
12. Foldes J., Tarjan G., Szathmary J. et al. Bone mineral density in patients with endogenous subclinical hyperthyroidism. Is this thyroid status a risk factor for osteoporosis? Clin Endocrinol 1997; 39: 521—527.
13. Franklyn J.A., Betteridge J., Holder R. et al. Bone mineral density in thyroxine treated females with or without a previous history of thyrotoxicosis. Clin Endocrinol 1998; 41: 425—432.
14. Мелтон Ш.Л. Дж., Руггз Б.Л. Остеопороз. Пер. с англ. М: Ст-Петербург: Бином—Невский диалект 2000; 560.
15. Britto J., Fenton A., Holloway W. et al. Osteoblasts mediate thyroid hormone stimulation of osteoblastic bone resorption. Endocrinology 1994; 134: 169—176.
16. Seibel M.J., Cosman F., Sher V., Gordon S., Dempster D.W., Ratcliffe A. et al. Urinary hydroxyproline crosslinks of collagen as markers of bone resorption and estrogen efficacy in postmenopausal osteoporosis. J Bone Mineral Res 1997; 8: 7: 881—889.
17. Valimaki M.J., Tahtela R., Jones J. D., Peterson J.M., Riggs B.L. Bone resorption in healthy and osteoporotic postmenopausal women: comparison markers for serum carboxy-terminal telopeptide of type I collagen and urinary pyridinium crosslinks. Eur J Endocrinol 1998; 131: 258—262.
18. Delmas P.D., Schlemmer A., Gineys E., Riis B. et al. Urinary excretion of pyridinoline crosslinks correlates with bone turnover measured on iliac crest biopsy in patients with vertebral osteoporosis. J Bone Mineral Res 1997; 6: 6: 639—643.
19. Faber J., Perrild H., Johansen J. Serum bone Gla-protein (BGP) during treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. Horm Metab Res 1997; 23: 135—138.
20. Leeze O., Jung R., Guthrie C. et al. Morbidity in patients on L-thyroxine: a comparison of those with a normal TSH to those with a suppressed TSH. Clin Endocrinol 1994; 37: 550—553.
21. Stall G., Harris S., Sokoll L. et al. Accelerated bone loss in hypothyroid patients overtreated with L-thyroxine. Ann Intern Med 1998; 113: 265—269.



— Почему вы все же решили стать стоматологом, а не лор-врачом?

— Чтобы не остаться без работы. Сравните: у наших будущих пациентов всего по одному горлу, одному носу и два уха. А зубов у каждого тридцать два!

## Тиболон в постменопаузе: тканеселективные и клинические эффекты (клиническая лекция)

В.П. СМЕТНИК

Научный центр акушерства гинекологии и перинатологии РАМН, Москва

По химической структуре тиболон относится к 19-норстероидному прогестину. Он синтезирован в Нидерландах (фирма «Organon») и изучается с 60-х годов прошлого века. В 1980 г. опубликована работа о защитном влиянии тиболона на костную ткань.

Первоначально полагали, что тиболон обладает эстрогенной, прогестагенной и андрогенной активностью. Однако было трудно объяснить отсутствие его стимулирующего эстрогенного влияния на молочные железы и эндометрий. В течение последних 10—15 лет по мере интенсивного изучения механизма действия тиболона и его метаболитов установлена их тканеселективная активность в различных органах и тканях. Для уточнения механизмов тканеселективности считаем необходимым изложить **метаболизм и кинетику тиболона**.

Тиболон после приема внутрь под влиянием ферментов 3 $\alpha$ - и 3 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназ (*HSD*) и изомеразы в печени и тонком кишечнике превращается в три биологически активных метаболита: 3 $\alpha$ - и 3 $\beta$ -гидроксис (3 $\alpha$ - и 3 $\beta$ -*OH*) метаболиты и  $\Delta_4$ -изомер (рис. 1). 3 $\alpha$ - и 3 $\beta$ -*OH* метаболиты обладают эстрогенной активностью, которая четко представлена в ЦНС, костной ткани, нижнем мочеполовом тракте. В то же время  $\Delta_4$ -изомер обладает прогестагенной и андрогенной активностью.

Прием пищи не влияет на метаболизм тиболона, поэтому можно принимать его в любое время суток. Функция почек не влияет на кинетику тиболона. Около 80% метаболитов тиболона существует в кровотоке в неактивных моно- и дисульфатных формах, которые под влиянием фермента сульфатазы могут превращаться в активные 3 $\alpha$ - и 3 $\beta$ -*OH* на локальном тканевом уровне. Хотя именно этот путь метаболизма доминирует в костной ткани, ЦНС и влагалище, что клинически проявляется антирезорбтивным (эстрогенным) эффектом в костях, уменьшением приливов, улучшением трофических процессов в нижнем отделе мочеполового тракта. На костную ткань, ЦНС и нижний отдел мочеполового тракта тиболон влияет как эстроген, однако структурно он отличается от эстрадиола и селективных эстрогенных рецепторов модуляторов (*SERM*). Оба 3-гидроксиметаболита являются агонистами эстрогенных рецепторов у человека. Хотя эти метаболиты слабее эстрадиола, но эстрогенный ответ объясняется их высоким уровнем в кровотоке. Оба метаболита, обладающие эстрогенной активностью, быстро попадают в кровоток, при этом уровень 3 $\alpha$ -*OH* метаболита в 3 раза выше, чем 3 $\beta$ -*OH*. Период полураспада 3 $\alpha$ -*OH* и 3 $\beta$ -*OH* метаболитов в кровотоке составляет 7—8 ч, но они могут определяться в кро-

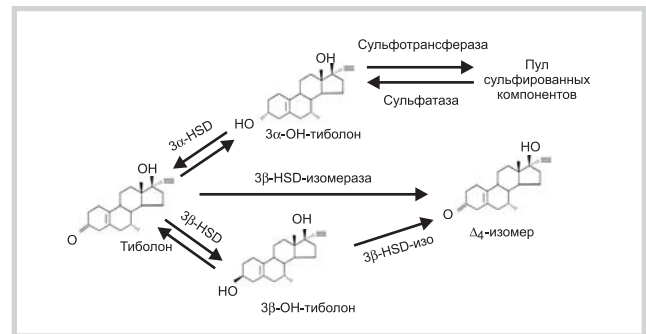


Рис. 1. Метаболизм тиболона.

вотоке в низких концентрациях в течение 5 дней.  $\Delta_4$ -Изомер первично проявляет свой андрогенный эффект в печени и в мозге. Пик  $\Delta_4$ -изомера в кровотоке отмечается через 2 ч после приема тиболона, а затем довольно быстро уровень его снижается.

Тиболон и три его метаболита могут связываться с эстрогеновыми, прогестагенными и андрогенными рецепторами. Однако это зависит от типа ткани, так как четко отмечается локальная тканеспецифичность. 3 $\alpha$ -*OH* и 3 $\beta$ -*OH* метаболиты обладают большим родством с  $\alpha$ -эстрогеновыми рецепторами ( $\alpha$ -*ER*), чем с  $\beta$ -*ER*.

В **эндометрии** метаболизм тиболона происходит совсем по-иному. Тиболон превращается в  $\Delta_4$ -изомер в эндометрии, связывается с прогестероновыми рецепторами (*PR*), предпочтительно с типом *B-PR*, и таким образом, защищает эндометрий от воздействия двух 3 $\alpha$ -*OH* и 3 $\beta$ -*OH* метаболитов с эстрогенной активностью и предотвращает эстрогенную стимуляцию эндометрия.

В **ткани молочной железы** тиболон вообще не связывается с рецепторами к половым гормонам. В молочной железе влияние тиболона и его метаболитов состоит в регуляции обмена ферментов (рис. 2):

- торможение сульфатазы ограничивает превращение сульфатных форм эстрогеновых метаболитов в эстрон и эстрадиол;

- торможение 17 $\beta$ -гидроксистерондегидрогеназы (тип I) тормозит превращение менее активного эстрогена в активный эстрадиол;

- активация фермента сульфотрансферазы способствует превращению активных эстрогенов в неактивные сульфатные формы. Клинически это проявляется крайне редким нагрубанием молочных желез и снижением их плотности.

Следовательно влияние тиболона на молочную железу способствует профилактике локального образования активных форм эстрогенов.

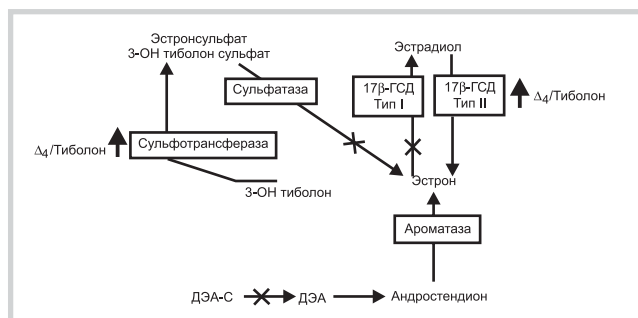


Рис. 2. Тканеселективное действие тиболона на образование эстрогенов в молочной железе.

В печени под влиянием  $\Delta_4$ -изомера снижается синтез глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС), что ведет к повышению уровня свободного тестостерона. Клинически это проявляется положительным лечебным эффектом при андрогендефицитном синдроме, который может развиваться после овариэктомии у молодых женщин и у части женщин в постменопаузе. Андрогендефицитный синдром характеризуется астенией, слабостью, гипотонией, снижением либидо, интереса к жизни и др.

### Клинические эффекты тиболона

#### Влияние на типичные симптомы климактерического синдрома и качество жизни

С помощью слепых плацебо-контролируемых исследований показано, что в дозе 2,5 мг/сут в среднем приливы снижаются на 51%, в дозе 1,25 мг/сут эффект слабее и наступает позже. Тиболон также эффективен как вариант “возвратной” терапии при длительном лечении агонистами ГнРГ.

На влагалище тиболон воздействует как эстроген, поэтому уменьшаются и исчезают сухость, раздражение, зуд, диспареуния.

Влияние на сексуальность возможно посредством двух механизмов: прямой андрогенный эффект  $\Delta_4$ -изомера через кровоток и/или также воздействие свободного (несвязанного) тестостерона, образовавшегося в результате снижения синтеза ГСПГ в печени.

Влияние тиболона на сердечно-сосудистую систему: характеризуется снижением уровней общего холестерина (около 10%) и триглицеридов (около 20%). Отрицательный эффект, проявляющийся снижением липопротеинов высокой плотности (около 20%) компенсируется снижением окисления липопротеинов низкой плотности, а также снижением эндотелина и липопротеина и улучшением чувствительности к инсулину и снижением молекул адгезии.

Влияние на систему гемостаза весьма сложное. С одной стороны, отмечаются положительные эффекты, характеризующиеся снижением фибринового фактора VII, ИАП-1 и тканевого активатора плазминогена. С другой стороны, может отмечаться потенциальный отрицательный эффект, характеризующийся снижением антитромбина и повышением продуктов деградации фибрина (*D-dimer*). Длительные наблюдения (более 7,5 лет) показали, что у леченных тиболоном

не увеличиваются толщина *intima-media* сонной артерии и число атеросклеротических бляшек. И хотя довольно трудно оценить сложную паутину взаимоотношений различных факторов, влияющих на сердечно-сосудистую систему, можно полагать, что тиболон оказывает нейтральный эффект на сердечно-сосудистую систему.

Тиболон оказывает как защитный, так и лечебный эффект на костную ткань при постменопаузальном остеопорозе, что доказано многолетними многочисленными исследованиями. Однако еще не закончены исследования, посвященные влиянию тиболона на частоту переломов. Основным эффектом тиболона на кости подобен эстрогенам. Однако андрогенного и прогестагенного эффекта не установлено. В костной ткани тиболон не блокирует ароматазу в отличие от ткани молочной железы.

Наряду с положительными экстрагенитальными эффектами тиболона при эстрогендефицитных состояниях (менопауза, овариэктомия, длительное лечение а-ГнРГ) крайне важным свойством его является отсутствие стимулирующего влияния на эндометрий и молочные железы. Клинически это характеризуется отсутствием гиперпластических процессов в эндометрии и редкими кровяными выделениями из половых путей лишь в первые месяцы приема (5–10%).

Отсутствие эстрогенного и прогестагенного влияния на молочные железы позволяет особо рекомендовать тиболон женщинам с климактерическими расстройствами в постменопаузе при неблагоприятном личном и семейном анамнезе в отношении заболеваний молочной железы и при отрицательной реакции молочных желез на традиционную гормонотерапию.

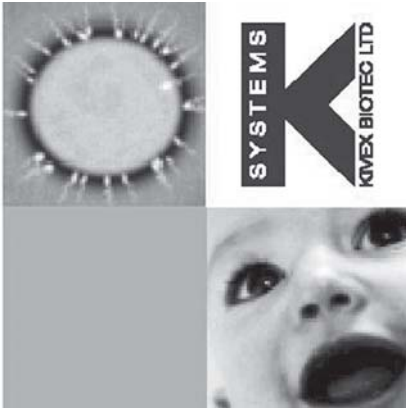
В исследованиях фазы III и IV (4537 женщин) частота рака молочной железы установлена ниже у принимающих тиболон — 1,59 на 1000 женщин-лет по сравнению с группой плацебо — 3,15 на 1000 женщин-лет.

Таким образом, изучение кинетики и механизма действия тиболона и его метаболитов показало сложность его влияния в различных органах и тканях. С одной стороны, по химической структуре он относится к гормонам и следовательно используется как гормонотерапия при эстрогендефицитных состояниях. С другой стороны, наряду с непосредственно гормональным воздействием тиболон оказывает влияние через ферментную регуляцию в отдельно взятых органах — молочная железа, эндометрий и пр.

В связи с этим в последние годы были предложены различные термины с попыткой отразить специфику воздействия тиболона: “гонадомиметик”, *TRIM* — тканеспецифичный рецептор и интракринный медиатор, *SEEM* — селективный эстрогенэнзим модулятор и др.

В конечном итоге наиболее широкое признание получил термин *STEAR* — тканеселективный регулятор эстрогенной активности. Представляется, что этот термин наиболее удачно указывает на селективность влияния тиболона в различных органах и тканях, что позволяет ему оказывать системный положительный экстрагенитальный эффект при отсутствии или незначительной стимуляции молочных желез и эндометрия.





## Специализированное оборудование фирмы K-systems для работы в лабораториях экстракорпорального оплодотворения (ЭКО)

Компания K-systems предлагает широкий выбор продукции, разработанной специально для работы в ЭКО-лабораториях и обеспечивающей оптимальные условия для работы с гаметами. Сюда входят рабочие станции (ламинарные шкафы), антивибрационные столы,  $\text{CO}_2$ -миниинкубаторы, нагревательный стол, газовый смеситель, система для хранения в жидком азоте и аксессуары.

**Рабочие станции** K-systems для работы с половыми клетками разработаны при тесном сотрудничестве с научными сотрудниками, эмбриологами и гинекологами для учета всех необходимых условий при работе в этой области репродуктивной медицины. С 1986 года ламинарные шкафы K-systems применяются в ЭКО-центрах многих стран мира.

На рабочей поверхности ламинарных шкафов K-systems имеются один или два порта для встраивания инвертированного микроскопа или стереомикроскопа. В качестве опции к стереомикроскопам предлагается проходящий источник света, крепящийся на внутренней поверхности рабочего стола.

Рабочие станции оснащены электронным регулятором поступления  $\text{CO}_2$ , разветвителем газа и увлажнителем  $\text{CO}_2$ . Газ может поступать через порты на задней панели станции или через специальные отверстия в рабочей поверхности стола. Имеются одна или две нагреваемые области рабочей поверхности, уменьшающие колебания температуры и предохраняющие половые клетки от «температурного шока» во время работы в станции. Обогрев осуществляется путем замкнутой системы циркуляции специальной жидкости, при этом нагревание поверхности от  $20^\circ$  до  $38^\circ\text{C}$  происходит менее чем за 15 минут. Вертикальный ламинарный поток воздуха, проходящий через HEPA-фильтр, обеспечивает защиту от контаминации.

Среди моделей рабочих станций K-systems представлены станции разных габаритов с одним или двумя портами для встраивания микроскопов, ламинарный шкаф для андрологических лабораторий, а также мобильная станция для работы с половыми клетками.

K-systems предлагает широкий выбор дополнительного оборудования и аксессуаров для работы в ламинарных шкафах.

**Антивибрационные столы** устанавливаются под рабочую поверхность станций для минимизации вибрации рабочей платформы во время выполнения процедуры ICSI.

**Нагревательный мобильный стол** служит для безопасного переноса гамет из инкубатора в ламинарный шкаф.

**Газовый смеситель** позволяет получать газовую смесь  $\text{CO}_2$  и атмосферного воздуха с точным процентным содержанием  $\text{CO}_2$  от 4 до 8%.

Внутри рабочих станций легко размещаются **настольные или портативные  $\text{CO}_2$ -инкубаторы**. Эти миниинкубаторы служат для временного хранения половых клеток и эмбрионов во время работы в станции и позволяют уменьшить количество



Рабочая станция L-126MP с антивибрационным столом



Антивибрационный стол

открываний больших инкубаторов. Портативные CO<sub>2</sub>-инкубаторы используют для безопасной транспортировки гамет.

По желанию клиента в заднюю панель рабочей станции может быть вмонтирован MicroGalaxy-инкубатор, монитор для визуализации микроманипуляций и для обучения, а также обогреваемый сквозной «тоннель» для быстрой передачи гамет в рабочую станцию.

K-systems предлагает **системы для хранения образцов в жидком азоте**. Системы включают криобаню с жидким азотом, в которой размещается криокамера на разное количество пробирок и кожухов. Температура образца регулируется при помощи температурных контроллеров с разными температурными диапазонами.

Среди аксессуаров K-systems представлены стеклянные и стальные колпаки-инкубаторы различных размеров, термостатируемые штативы для различного количества пробирок и чашек, система культуральных мешков, нагреваемое кольцо В-23.

**Колпаки-инкубаторы** ставятся на подогреваемую поверхность рабочей станции и в них подводится увлажненная газовая смесь. Таким образом они служат для временного хранения клеток в оптимальных условиях окружающей среды во время работы в ламинарном шкафу.

**Система культуральных мешков** включает в себя культуральные мешки с чашками, запаиватель мешков и держатели для чашек. Культуральные мешки изготовлены из слоистого полиэтилена и служат для хранения эмбрионов в оптимальных условиях температуры, влажности и газового состава.

**Алюминиевое нагреваемое кольцо В-23** одевается на чашку Falcon 1006 ICSI во время работы на микроскопе для поддержания температуры среды в чашке. К кольцу предлагается держатель, улучшающий его действие.



Стеклянный колпак-инкубатор



Настольный мини-инкубатор G80E с увлажнителем газовой смеси



### Пластиковая посуда фирмы Corning для работы в ЭКО-лабораториях

Компания Corning (Corning-Costar) производит широкое разнообразие пластиковой посуды общелабораторного и специализированного назначения. Продукция Corning имеет сертификат ISO 9002 и одобрена американской комиссией по продовольствию и лекарствам (FDA). В России данная продукция имеет сертификат Госстандарта и регистрацию Минздрава РФ. Вся продукция апиrogenна, что обеспечивает точность результатов и безопасность работы.

Ниже представлен список продукции Corning, используемой в лабораториях ЭКО (вся продукция стерильна):

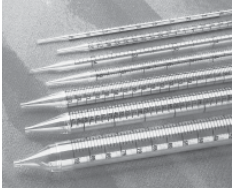
1. Флаконы культуральные объемом 25 см<sup>2</sup>, 75 см<sup>2</sup>. Изготовлены из оптически чистого полистирола. Имеются прямоугольные и треугольные флаконы с прямой, угловой и скошенной горловиной.
2. Чашки культуральные диаметром 35 мм, 60 мм, 100 мм. Изготовлены из оптически чистого полистирола. Каждая чашка снабжена крышкой.
3. Чашки культуральные диаметром 60 мм с лункой. В середине чашки имеется лунка диаметром 20 мм, в которую помещается яйцеклетка в среде. Вокруг лунки





также наливается среда для поддержания влажности. Чашка снабжена крышкой, при этом имеются зазоры для газообмена.

4. Пипетки серологические градуированные на 1 мл, 2 мл, 5 мл, 10 мл. Пипетки упакованы по 50 или 100 штук, каждая в индивидуальной стерильной упаковке.



5. Центрифужные градуированные пробирки на 15 мл и 50 мл. Изготовлены из полипропилена, автоклавируются. Каждая пробирка имеет специальную белую область для маркирования.



6. Круглые фильтрующие насадки на шприц диаметром 26 мм с порами диаметром 0,2 мкм и 0,45 мкм. Мембрана изготовлена из ацетата целлюлозы или из полиэфирсульфона. Каждая насадка упакована в индивидуальную стерильную упаковку.



7. Прямоугольные фильтрующие насадки на шприц с подставкой. Корпус насадки изготовлен из поливинилхлорида.

Мембрана расположена по диагонали, изготовлена из ацетата целлюлозы, диаметр пор 0,22 мкм и 0,45 мкм. Прямоугольная насадка имеет бóльшую производительность, чем круглая насадка (до 100 мл), а также позволяет прикладывать большее давление с меньшим риском разрыва мембраны.



8. Фильтрующие системы (бутыль и воронка с префильтром, фильтром и отводом). Объемы бутылей 150 мл, 250 мл, 500 мл, 1000 мл. Мембрана изготовлена из ацетата целлюлозы или из полиэфирсульфона. Каждая фильтрующая система упакована в индивидуальную стерильную упаковку. Пробка для каждой бутылки стерильна и отдельно упакована. Возможна отдельная продажа бутылей и воронок.

9. Криопробирки градуированные на 1,2 мл, 2 мл и 5 мл. Изготовлены из полипропилена, выдерживающего температуру до  $-190^{\circ}\text{C}$ . Каждая криопробирка имеет специальную белую область для маркирования. Пробирки имеют внутреннюю или наружную резьбу, коническое или круглое дно. Могут быть со специальной «юбочкой», позволяющей пробирке стоять. Имеются штативы для криопробирок.

### ООО «Диаэм»

125299 Москва, ул. Космонавта Волкова, д.10  
Тел.: (095) 787-0720, факс: (095) 787-2602  
e-mail: info@dia-m.ru интернет: www.dia-m.ru



Перевод Т. Чечуровой

**ОЦЕНКА ОВАРИАЛЬНОГО РЕЗЕРВА. НЕОБХОДИМО ЛИ ПРОВЕДЕНИЕ БИОПСИИ ЯИЧНИКОВ В СВЕТЕ ПОСЛЕДНИХ ИССЛЕДОВАНИЙ?**

*A. Lass, Великобритания*

Биопсия яичниковой ткани может служить точным маркером овариального резерва. Обсуждаются вопросы о показаниях, преимуществах и ошибках при биопсии яичников у молодых пациенток, получающих химиотерапию по поводу злокачественных новообразований в свете последних исследований о естественном распределении примордиальных фолликулов в яичниках человека. (467—469)

**ОЦЕНКА ОВАРИАЛЬНОГО РЕЗЕРВА. ЕСТЬ ЛИ МЕСТО БИОПСИИ ЯИЧНИКОВ? ОСНОВНАЯ ЗАПОВЕДЬ — НЕ НАВРЕДИ!**

*F.I. Sharara u R.T. Scott, США*

В последних исследованиях была показана вариабельность количества и распределения фолликулов в яичниках. Учитывая инвазивный характер процедуры, риск развития спаечного процесса, авторы считают, что нужно отказаться от выполнения биопсии яичниковой ткани для оценки овариального резерва. (470—471)

**БЕЗОПАСНОСТЬ ПРОВЕДЕНИЯ ПРОГРАММ ВРТ. НЕОБХОДИМОСТЬ ГЕНЕТИЧЕСКОГО КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ ПЕРЕД ПРОВЕДЕНИЕМ ИКСИ**

*K. Aittomaki u соавт., Финляндия*

Учитывая высокую корреляцию азооспермии и олигозооспермии тяжелой степени с хромосомной патологией, авторы предлагают информировать пациентов с низким количеством сперматозоидов в эякуляте (5·10<sup>6</sup>/мл) о целесообразности генетического консультирования перед ИКСИ. (472—476)

**СОЗДАНИЕ БАНКА ЯИЧНИКОВОЙ ТКАНИ ДЛЯ ПАЦИЕНТОК СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ. СОХРАНЕНИЕ ФЕРТИЛЬНОСТИ, А НЕ ТОЛЬКО КРИОКОНСЕРВАЦИЯ ЯИЧНИКОВ**

*K. Oktay u M. Sonmezger*

Криоконсервация яичниковой ткани приравнивается к сохранению фертильности у пациенток со злокачественными новообразованиями. Однако возможно проведение широкого спектра альтернативных программ для сохранения фертильности. При наличии партнера или, если пациентка не возражает против донорской спермы, возможна криоконсервация эмбрионов. При возможности проведения стимуляции овуляции и отсутствии партнера криоконсервация ооцитов предпочтительнее, чем консервация яичниковой ткани. У больных раком молочной железы в качестве индукторов овуляции возможно использование тамоксифена или ингибито-

ров ароматазы. При облучении малого таза необходима транспозиция яичников. Программа по сохранению фертильности должна быть интегральной частью улучшения качества жизни больных со злокачественными новообразованиями. (477—480)

**ГИПОТЕЗА ПАТОГЕНЕЗА НЕПРОХОДИМОСТИ МАТОЧНЫХ ТРУБ В ПРОКСИМАЛЬНОМ ОТДЕЛЕ**

*S. Papanicolaou, Великобритания*

Проведен обзор литературы и выдвинута гипотеза, объясняющая патогенез проксимальной трубной блокады. Получены данные о том, что анатомия и физиология проксимальной части трубы предрасполагает к возникновению физиологической блокады трубным секретом, который движется по направлению к дистальной части в эстрогендоминантную фазу цикла. В прогестероновую фазу происходит реверсия секреторного потока. При нарушении процесса реверсии возникает вначале неполная, а затем полная трубная блокада, при которой вторично возникают нарушения в стенке трубы. Реканализация маточной трубы может восстановить проходимость трубы и фертильность. Измерение давления в трубе может служить маркером тяжести проксимальной окклюзии и эффективности реканализации. (481—485)

**НОВОЕ В ПАТОФИЗИОЛОГИИ СИНДРОМА ГИПЕРСТИМУЛЯЦИИ ЯИЧНИКОВ (СГЯ). КАКОВА РАЗНИЦА МЕЖДУ СПОНТАННЫМ И ЯТРОГЕННЫМ СГЯ?**

*A. Delbaere u соавт., Канада*

Открытие мутации гена рецептора ФСГ, определяющей повышенную чувствительность к ХГ и развитие спонтанного СГЯ, объяснило молекулярную основу физиопатологии спонтанного СГЯ. В статье представлены различия между спонтанным и ятрогенным СГЯ. При ятрогенном СГЯ выбор фолликула и увеличение яичников происходит в процессе стимуляции экзогенным ФСГ, в то время как при спонтанном СГЯ выбор фолликула происходит позже после стимуляции рецептора ФСГ хорионическим гонадотропином, вырабатываемым во время беременности. В обоих случаях увеличение яичников приводит к синтезу и освобождению вазоактивных медиаторов, определяющих симптомы СГЯ. (486—489)

**ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ РЕПРОДУКТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ЕВРОПЕ В 2000 Г. РЕЗУЛЬТАТЫ ЕВРОПЕЙСКОГО РЕГИСТРА ESHRE**

*Отчет подготовлен A.N. Andersen, L. Gianaroli u K.G. Nygren*

Данные представлены 22 странами; в 569 клиниках проведено 279 267 циклов: 125 961 цикл ЭКО и 99 976 циклов ИКСИ, 45 800 циклов переноса замороженных эмбрионов и 6530 донации ооцитов. В циклах



ЭКО и ИКСИ перенос одного, двух, трех и более четырех эмбрионов осуществлен в 12,1, 46,7, 33,3 и 6,8% случаев соответственно. Частота наступления клинических беременностей на пункцию и перенос составили для ЭКО 24,7 и 28,4%; для ИКСИ 26,6 и 28,7% соответственно. Частота рождения одного ребенка, двойни, тройни и четверни после ЭКО и ИКСИ составили 73,6, 24,4, 2,0 и 0,04% соответственно. Частота многоплодных беременностей составила 26,4%. Частота рождения тройни колеблется от 0,3 до 7,0% между странами. По сравнению с 1999 г. количество циклов увеличилось на 8%, частота наступления беременности после ЭКО и ИКСИ увеличилась на 0,7 и 0,8% соответственно. (490—503)

**У ПАЦИЕНТОК С СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ (СПКЯ) И НОРМАЛЬНОЙ МАССОЙ ТЕЛА НАБЛЮДАЕТСЯ НАРУШЕНИЕ СЕКРЕЦИИ ГОРМОНА РОСТА (ГР), НЕ СВЯЗАННОЕ С ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬЮ К ИНСУЛИНУ**

*J.A.M. deVoer и соавт., Нидерланды*

В исследовании приняло участие 11 женщин с СПКЯ и нормальной массой тела и 11 здоровых женщин. Отмечено достоверное снижение уровня ГР, амплитуды выработки ГР и не отмечено различий между количеством пульсации ГР у пациенток с СПКЯ по сравнению с контролем. Результаты clamp-теста были достоверно ниже у больных с СПКЯ, хотя отмечен широкий разброс в группе СПКЯ и контроля. Не отмечено различий между количеством инсулиноподобного фактора роста-1 (ИПФР-1), ИПФР-блокирующего протеина-3 (ИПФРБП-3) в группах. Не отмечено корреляции между результатами clamp-теста, количеством ГР, ИПФР-1 и ИПФРБП-3. Сделан вывод, что у пациенток с СПКЯ и нормальной массой тела наблюдается нарушение секреции ГР и у части — нарушение чувствительности к инсулину, эти женщины также относятся к группе риска по развитию кардиоваскулярных нарушений и/или сахарного диабета. (504—509)

**МЕТФОРМИН ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ СНИЖАЕТ УРОВЕНЬ ИНСУЛИНА, ИНСУЛИНРЕЗИСТЕНТНОСТИ, СЕКРЕЦИИ ИНСУЛИНА, ТЕСТОСТЕРОНА, ВЕС И РАЗВИТИЕ ГЕСТАЦИОННОГО ДИАБЕТА: ПРОСПЕКТИВНОЕ ДОЛГОСРОЧНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ У ЖЕНЩИН С СПКЯ**

*C.J. Glueck и соавт., США*

В проспективном исследовании 42 беременностей у 39 белых женщин с СПКЯ было показано, что снижение веса, уровня инсулина, инсулинрезистентности, секреции инсулина и тестостерона до беременности, метформин и диета во время беременности снижают риск развития гестационного диабета и предотвращают избыток андрогенов у плода. (510—521)

**ВЛИЯНИЕ «КОСТИНГА» НА КОНЦЕНТРАЦИЮ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА (VEGF) В ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ ЖИДКОСТИ У ЖЕНЩИН ГРУППЫ РИСКА ПО РАЗВИТИЮ СГЯ**

*A.J. Tozer и соавт., Великобритания*

В исследование вошли 22 женщины, которым был проведен «костинг», и 26 женщин с нормальным от-

ветом в программе ЭКО. В день пункции ооцитов определяли концентрации *VEGF* в фолликулярной жидкости фолликулов различного диаметра. Проанализировано 118 фолликулов в изучаемой группе и 137 в группе контроля. Отмечена отрицательная корреляция между размерами фолликула и концентрацией *VEGF*, положительная корреляция между уровнем  $E_2$  и *VEGF* в группе контроля, но не в исследуемой группе. В фолликулярной жидкости исследуемой группы отмечены достоверно более низкие концентрации *VEGF*. Сделан вывод, что процедура «костинга» нарушает способность гранулезных клеток продуцировать *VEGF* и/или реагировать на введение ХГ, снижая степень тяжести и частоту развития СГЯ тяжелой степени. (522—528)

**ПРИЕМ НИЗКИХ ДОЗ ДЕКСАМЕТАЗОНА В ТЕЧЕНИЕ 6 МЕСЯЦЕВ ДОПОЛНИТЕЛЬНО СНИЖАЕТ УРОВЕНЬ АНДРОГЕНОВ У ПАЦИЕНТОК С СПКЯ, ПРИНИМАЮЩИХ МЕТФОРМИН И ДИЕТУ**

*E. Vanky и соавт., Норвегия*

В проспективном, рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании 38 женщин с СПКЯ получали 0,25 мг дексаметазона или плацебо в течение 26 нед. Все женщины соблюдали диету и принимали метформин 850 мг 3 раза в день. Оценивалось изменение уровня андрогенов, индекса массы тела, инсулинового С-пептида, глюкозы натощак и сывороточных липидов. По сравнению с группой плацебо при приеме дексаметазона отмечалось снижение уровня тестостерона на 27%, андростендиона на 21%, дегидроэпиандростерона сульфата на 46% и свободного индекса тестостерона на 50%. Индекс массы тела, уровень глюкозы натощак, инсулиновый с-пептид и уровень сывороточных липидов не изменялись. Сделан вывод, что прием дексаметазона в течение 6 мес приводит к дальнейшему снижению уровня андрогенов у женщин с СПКЯ, принимающих метформин. (529—533)

**ВЛИЯНИЕ ПИОГЛИТАЗОНА НА СИНТЕЗ АНДРОГЕНОВ НАДПОЧЕЧНИКАМИ У ПАЦИЕНТОК С ОЖИРЕНИЕМ И СПКЯ**

*M. Guido и соавт., Италия*

В исследовании 11 женщин с СПКЯ и ожирением принимали пиоглитазон в течение 6 мес в дозе 45 мг/день. Показано, что пиоглитазон достоверно снижает синтез инсулина при проведении орального глюкозотолерантного теста и повышает чувствительность к инсулину. Отмечено достоверное снижение уровня ЛГ и андростендиона после терапии. Отмечено снижение синтеза  $17\alpha$ -гидроксипрогестерона и андростендиона после пробы с АКТГ, вероятно, через блокаду цитохрома P450. Сделан вывод, что инсулин влияет на АКТГ-стимулированный стероидогенез. Не удалось установить, связано ли действие пиоглитазона с непосредственным влиянием на глюкозоинсулиновый метаболизм или с прямым влиянием на надпочечники — необходимы дальнейшие исследования. (534—539)

#### ОПТИМИЗАЦИЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ МУТАЦИЙ КИСТОФИБРОЗА С ПОМОЩЬЮ АНАЛИЗА ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ ДНК У ПАЦИЕНТОВ С БЕСПЛОДИЕМ

*K.L. Danziger и соавт., США*

Представлен метод определения мутации кистозного фиброза с помощью анализа последовательности ДНК. Данный метод позволяет определить больше мутаций *CFTR*, чем обычная панель. (540—546)

#### РЕЦЕПТОРЫ ЭСТРОГЕНОВ И ПРОГЕСТЕРОНА В ЭНДОМЕТРИИ И АЦИКЛИЧЕСКИЕ КРОВОТЕЧЕНИЯ ПРИ ПРИЕМЕ ДЕПО-МЕДРОКСИПРОГЕСТЕРОН АЦЕТАТА (ДМПА)

*W. Sereeparong и соавт., Австралия*

В исследование включены 42 пациентки с аменореей и 42 пациентки с ациклическими маточными кровотечениями, которым в день 3-й инъекции ДМПА проводилась биопсия эндометрия. Установлено, что экспрессия рецепторов прогестерона *A* и *B*, рецептора прогестерона *B*, эстрогеновых рецепторов  $\alpha$  и  $\beta$  в железах и строме не отличается у женщин с аменореей и ациклическими маточными кровотечениями при приеме ДМПА. (547—552)

#### ВОЗМОЖНОСТЬ ПОЛУЧЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЭКСТРЕННОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ КОНТРАЦЕПЦИИ БЕЗ РЕЦЕПТА ВРАЧА: НАЦИОНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ

*S.R. Killick, G. Irving*

С 2001 г. в Великобритании стало возможным получение экстренной контрацепции без рецепта врача для женщин старше 16 лет. Участницы исследования ( $n=419$ ) одобрили это нововведение несмотря на необходимость оплаты препаратов. Отмечено, что облегчение получения экстренной контрацепции предотвращает наступление только 5 дополнительных беременностей на 10 000 человек. (553—557)

#### ОТНОШЕНИЕ К МНОГОПЛОДНЫМ БЕРЕМЕННОСТЯМ ЖЕНЩИН И МУЖЧИН, ИМЕЮЩИХ БЕСПЛОДИЕ

*T.J. Child и соавт., Канада*

В проспективном анкетировании у 801 бесплодной пары было показано, что 41% пациентов относятся положительно к многоплодным беременностям. Продолжительное лечение бесплодия и использование ВРТ увеличивает желание иметь многоплодную беременность, а наличие детей и консультирование о повышенном риске для здоровья детей снижает желание иметь многоплодную беременность. Сделан вывод, что образование пациентов играет важную роль в снижении осложнений после ВРТ путем изменения их отношения к многоплодным беременностям. (558—561)

#### «ВЗГЛЯД ВНУТРЬ МАТКИ» ПРИ СТИМУЛЯЦИИ *IN VITRO* И ПЕРЕНОСЕ ЭМБРИОНОВ

*O. Eytan, D. Elad и соавт., Израиль*

На модели полости матки и моделировании процесса переноса эмбрионов было показано, что введе-

ние жидкости с воздухом в полость матки приводит к формированию пузыря воздуха, который блокирует транспорт среды к дну матки. Внутри матки жидкость представляет собой смесь жидкое вещество-воздух, а вязкость определяется соотношением переносимой жидкости и маточного секрета. Сделан вывод, что катетер для переноса должен содержать минимальное количество пузырей воздуха для повышения шансов эмбриона достичь места имплантации. Плотность среды для переноса должна быть максимально приближена к плотности маточной жидкости для предотвращения попадания эмбрионов в шейку матки. (562—569)

#### ПОЛОЖЕНИЕ МАТКИ ПРИ РЕАЛЬНОМ И СМОДЕЛИРОВАННОМ ПЕРЕНОСЕ ЭМБРИОНОВ

*M.B. Henne, A.A. Milki, США*

Показано, что в процессе переноса эмбрионов возможна смена положения матки. Правильному выбору катетера для переноса эмбрионов способствует знание точного положения матки, определяемого при ультразвуковом исследовании. Перенос эмбрионов у пациенток с положением матки в *retroflexio* возможен с наполненным мочевым пузырем во избежание перехода в положение *anteversio* в процессе выполнения процедуры. (570—572)

#### ЛАЗЕРНОЕ ИСТОНЧЕНИЕ *ZONA PELLUCIDA* ПЕРЕД ИКСИ

*M. Moser и соавт., Австрия*

Представлен метод, при котором в ооцитах стадии МПI проделываются отверстия 5—10  $\mu\text{m}$  в *zona pellucida* с помощью лазера перед проведением ИКСИ. Показано, что количество дегенеративных эмбрионов было достоверно ниже в группе с предварительным лазерным истончением *zona pellucida* по сравнению с контрольной группой. Не отмечено различий по частоте оплодотворения, формирования и качеству blastocist. Отмечено достоверное улучшение качества эмбрионов на второй день в изучаемой группе. Количество имплантаций и беременностей не различалось между группами, хотя отмечена тенденция к повышению частоты наступления беременностей при переносе эмбрионов 3-го дня в изучаемой группе. Сделан вывод, что данный метод является менее инвазивным по сравнению с хетчингом, позволяющий улучшать выживаемость ооцитов. (573—578)

#### РЕЗУЛЬТАТЫ 154 ЦИКЛОВ ИКСИ ПРИ ПОЛУЧЕНИИ СПЕРМЫ ХИРУРГИЧЕСКИМ ПУТЕМ У МУЖЧИН С АЗОСПЕРМИЕЙ

*J.M.D. Nicopoullos и соавт., Великобритания*

Показаны сопоставимые результаты при использовании эпидидимальной и тестикулярной спермы у мужчин с obstructивной азооспермией. Количество оплодотворений (*FR*) и имплантаций (*IR*) были достоверно ниже ( $p<0,05$ ) при использовании спермы мужчин с необstructивной азооспермией, количество беременностей было ниже, однако разница не была статистически достоверной ( $p=0,08$ ). Криоконсервация эпидидимальной спермы не оказывала влияния на

эффективность, но использование криоконсервированной тестикулярной спермы приводило к снижению оплодотворения, не влияя на количество имплантаций и наступление беременности. Сделан вывод, что при проведении ИКСИ с использованием спермы мужчин с необструктивной азооспермией достоверно нарушается процесс имплантации эмбрионов. Использование криоконсервированной тестикулярной спермы приводит к нарушению оплодотворения без достоверного влияния на количество беременностей. (579—585)

#### **НАСТУПЛЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ООЦИТОВ С НАРУШЕНИЕМ ЦИТОПЛАЗМЫ И ZONA PELLUCIDA В ПРОГРАММЕ ИКСИ: СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ**

*G. Raz и соавт., Израиль*

Описан случай наступления беременности и рождения здорового ребенка у пары с идиопатическим бесплодием. При проведении стимуляции овуляции по длинному протоколу с использованием а-ГнРГ в программе ИКСИ были получены ооциты с нерегулярной, фрагментированной *zona pellucida*. Было получено 3 эмбриона низкого качества, наступила одноплодная беременность, закончившаяся рождением здоровой девочки. Сделан вывод, что причиной бесплодия у данной пары явилась патология *zona pellucida*, препятствующая естественному зачатию. (586—589)

#### **ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ ТЕСТОВ ОВАРИАЛЬНОГО РЕЗЕРВА НА ПРОТЯЖЕНИИ НЕСКОЛЬКИХ МЕНСТРУАЛЬНЫХ ЦИКЛОВ: РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНОГО РАНДОМИЗИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ**

*J. Kwee и соавт., Нидерланды*

Проспективно оценивались вариабельность между циклами базального ФСГ (bFSH), теста с кломифенцитратом (СССТ) (определяемого как сумма базального и сывороточного ФСГ), и теста овариального резерва с экзогенным ФСГ (EFORT, включающего следующие параметры: рост  $E_2$  и ингибина В через 24 ч после введения ФСГ). В исследование включены 43 пациентки, которым проводились тесты овариального резерва в течение 1—4 циклов. В первые 3 цикла проводилась внутриматочная инсеминация, на 4-м цикле — ЭКО. Отмечена вариабельность показателей bFSH (от 1,8 до 4,4), при СССТ колебания составили от 21,3 до 70,6. Не отмечено колебаний прироста  $E_2$  и ингибина В. Колебания результатов СССТ и bFSH коррелировали с низким овариальным резервом. Сделан вывод, что тест EFORT является более надежным для определения овариального резерва, чем bFSH и СССТ. У женщин со сниженным овариальным резервом отмечаются значительные колебания bFSH и ФСГ после введения кломифенцитрата. (590—595)

#### **РЕАКЦИЯ СПЕРМАТОЗОИДОВ ЧЕЛОВЕКА НА КАЛЬЦИТОНИН, АНГИОТЕНЗИН II (АII) И ФЕРТИЛИЗАЦИОННЫЙ ПЕПТИД (FPP)**

*L.R. Fraser, O.O. Osigwa, Великобритания*

Проводилась оценка реакции некапацитированных и капацитированных сперматозоидов на кальцитонин, ангиотензин II и фертилизационный пептид у здоро-

вых доноров и мужчин с бесплодием. В некапацитированных пробах максимальный эффект достигался при уровне кальцитонина 0,5—15 нмоль/л; АII — 0,3—100 нмоль/л; наибольшая эффективность FPP отмечена при концентрации 100 нмоль/л. Все пептиды достоверно улучшали пенетрационную способность сперматозоидов. Комбинация пептидов в низких концентрациях приводила к потенцированию их действия. FPP и кальцитонин, в отличие от АII ингибируют потерю акросомы, тем не менее, АII не ингибирует реакцию сперматозоидов на FPP и кальцитонин. Комбинация пептидов ингибирует спонтанную потерю акросомы в течение 3 ч. Сделан вывод, что эти пептиды, возможно, оказывают значительное влияние на функцию сперматозоидов *in vivo* и могут успешно использоваться для лечения бесплодия. (596—606)

#### **ПРОЦЕССЫ АПОПТОЗА И НЕКРОЗА В СПЕРМАТОЗОИДАХ ЯКУЛЯТА ЧЕЛОВЕКА**

*C. Lachaud и соавт., Испания—Франция*

Фракции сперматозоидов были получены у молодых доноров с нормоспермией с помощью простой отмывки от семенной плазмы; прерывистым центрифугированием по градиенту плотности или техникой всплытия. Оценивалась подвижность, жизнеспособность и присутствие 2 маркеров апоптоза, фосфатидилсерина (аннексин-V-связанный) и фрагментация ДНК (TUNEL) до, через 4 и 24 ч инкубации. Показано, что техника всплытия является наиболее эффективной для отбора жизнеспособных сперматозоидов; менее эффективным оказался метод центрифугирования по градиенту плотности и наименее эффективным — простая отмывка. Отмечено достоверное снижение подвижности и жизнеспособности сперматозоидов через 24 ч независимо от способа получения, но не зарегистрировано роста маркеров апоптоза. Сделан вывод, что в условиях *in vitro* сперматозоиды в якуляте не проявляют способность к иницированию апоптоза. (607—610)

#### **ПОЗДНЕЕ, НО НЕ РАННЕЕ ОТЦОВСКОЕ ВЛИЯНИЕ НА РАЗВИТИЕ ЭМБРИОНА ЧЕЛОВЕКА СВЯЗАНО С ФРАГМЕНТАЦИЕЙ ДНК СПЕРМАТОЗОИДОВ**

*J. Tesaric и соавт., Испания—Франция—Италия*

Оценивалась возможная взаимосвязь между неудачными попытками ВРТ и фрагментацией ДНК сперматозоидов. Морфология зигот и процент сперматозоидов с фрагментированной ДНК (оцененной методом TUNEL) сравнивалась в 2 группах с использованием ооцитов донора в программе ИКСИ. Основную группу составили 18 пар с бесплодием и 3 неудачными попытками ВРТ в анамнезе. Группу контроля — 18 бесплодных пар, проходящих первый цикл ИКСИ. У 10 пар основной группы негативное отцовское влияние проявлялось на стадии зиготы, которое не было связано с фрагментацией ДНК. У 8 пар основной группы негативное отцовское влияние проявлялось на более поздней стадии и было связано с увеличением количества сперматозоидов с фрагментированной ДНК. Сделан вывод, что раннее отцовское влияние может ухудшать исход ВРТ без увеличения фрагментации



спермальной ДНК. Оценка интеграции ДНК необходима для прогнозирования позднего отцовского влияния, которое не связано с морфологическими аномалиями на стадии зиготы и ранних стадиях дробления. (611—615)

#### **ДВУСТОРОННЕЕ УВЕЛИЧЕНИЕ АПОПТОЗА И НАКОПЛЕНИЕ КАДМИЯ У МУЖЧИН С БЕСПЛОДИЕМ И ВАРИКОЦЕЛЕ**

*S.H. Venoff и соавт., США*

Проводились билатеральные биопсии яичек методом чрескожной аспирации в момент варикоцелеэктомии. В каждой пробе определялся уровень кадмия и процент апоптоза в семявыносящих канальцах. Отмечено повышение процента апоптоза и уровня кадмия у некоторых мужчин с варикоцеле. Отмечены конкордантные изменения в обоих яичках даже при наличии одностороннего варикоцеле. Эти показатели находились в обратной зависимости от концентрации сперматозоидов после варикоцелеэктомии. Сделан вывод, что процесс апоптоза истощает концентрацию сперматозоидов у мужчин с варикоцеле и бесплодием. Предоперационное измерение соотношения сперматозоидов с апоптозом и содержание кадмия может служить прогностическим показателем эффективности оперативного лечения варикоцеле. (616—627)

#### **ПОВЫШЕНИЕ УРОВНЯ СПЕРМАЛЬНОГО УБИКВИТИНА КОРРЕЛИРУЕТ С КАЧЕСТВОМ СПЕРМЫ У МУЖЧИН**

*P. Sutovsky и соавт., США*

Показано, что повышение спермального убиквитина отрицательно коррелирует с количеством сперматозоидов, подвижностью и нормальной морфологией, что является основанием для использования убиквитина как биомаркера качества спермы. У некоторых пациентов повышение уровня убиквитина связано с курением и работой с химическими растворителями. (628—638)

#### **ИНТЕГРИНЫ НЕ ПРИНИМАЮТ УЧАСТИЯ В ПРОЦЕССЕ СЛИЯНИЯ СПЕРМАТОЗОИД-ООЛЕММА У ЧЕЛОВЕКА**

*K. Sengoku и соавт., Япония*

Показано, что с помощью антител к интегринам возможно торможение одного из механизмов связывания сперматозоид-оолема, но он не является ведущим в процессе связывания и слияния сперматозоида и оолема. Другие механизмы, нечувствительные к интегринам, могут принимать участие в процессе связывания и слияния гамет человека. (639—644)

#### **ПЕРЕНОС ЗИГОТЫ 1 ДНЯ ИЛИ ЭМБРИОНОВ 3 ДНЯ: ПРОСПЕКТИВНОЕ РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ**

*K. Jaroudi и соавт., Саудовская Аравия*

Показано, что частота наступления беременности была выше при переносе эмбрионов 3 дня (55 из 131; 42%) по сравнению с переносом зиготы 1 дня (34 из 123; 28%,  $p=0,024$ ). Количество имплантаций было выше в группе эмбрионов 3 дня ( $p=0,05$ ). Сделан вывод, что

перенос эмбрионов 3 дня эффективнее переноса зиготы 1 дня по количеству имплантаций и беременностей. Оценка пронуклеуса не является достоверным маркером качества зиготы в 1 день. (645—648)

#### **ВИЗУАЛИЗАЦИЯ ВЕРЕТЕНА ДЕЛЕНИЯ: НОВЫЙ МАРКЕР ОПТИМАЛЬНОГО ВРЕМЕНИ ПРОВЕДЕНИЯ ИКСИ?**

*Y. Cohen и соавт., Израиль*

Обследовано 770 ооцитов на стадии МII у 103 пар с мужским бесплодием в программе ИКСИ. Веретено деления достоверно чаще визуализировалось через  $\geq 38$  ч после введения ХГ по сравнению с группой, обследованной менее чем через 38 ч после введения ХГ (78,1—81,5% и 61,6%;  $p<0,001$ ). Частота оплодотворения была достоверно выше в ооцитах с визуализируемым веретеном деления (70,4 и 62,2%;  $p=0,035$ ). Не отмечено корреляции между визуализацией веретена деления и дроблением эмбриона на 3 день. Сделан вывод, что визуализация веретена деления наряду с появлением 1 полярного тельца является точным маркером зрелости ооцита. Визуализация веретена деления должна предшествовать проведению ИКСИ. (649—654)

#### **АНАЛИЗ ИЗМЕНЕНИЙ ВЕРЕТЕНА ДЕЛЕНИЯ В ООЦИТАХ ЧЕЛОВЕКА СТАДИИ МII В ПРОЦЕССЕ КРИОКОНСЕРВАЦИИ И ОТТАИВАНИЯ**

*L. Rienzi и соавт., Италия—Испания*

Ооциты на стадии метафазы II (МII) были консервированы в 1,2-пропандиоле с 0,1М сахарозы в программе медленное замораживание/быстрое оттаивание, на каждом этапе проводилась оценка веретена деления. Веретено деления визуализировалось во всех 56 ооцитах в процессе замораживания до помещения в соломки для криоконсервации. Непосредственно после размораживания веретено деления визуализировалось у 35,7% ооцитов, но исчезло во всех размороженных ооцитах при последующем отмывании, однако появилось вновь у выживших ооцитов после отмывания (57,4%) и инкубации в культуральной среде при 37 °С в течение 3 ч. Сделан вывод, что существующая техника замораживания и оттаивания неизбежно приводит к разрушению веретена деления. Визуализация веретена деления после оттаивания является результатом его повторной реконструкции. (655—659)

#### **ЖИЗНЕСПОСОБНОСТЬ И УЛЬТРАСТРУКТУРА ВИТРИФИЦИРОВАННЫХ ПРОНУКЛЕАРНЫХ ООЦИТОВ ЧЕЛОВЕКА ПОСЛЕ СТУПЕНЧАТОЙ И ПРЯМОЙ РЕГИДРАТАЦИИ**

*V. Isachenko и соавт., Германия—Италия*

Показано, что процесс регидратации приводит к ультраструктурным изменениям, включающим разрушение цитоплазматических и пронуклеарных мембран, а также внутриклеточных органелл. Сделан вывод, что прямая регидратация после оттаивания вызывает летальный осмотический эффект, протоколы для витрифицированных пронуклеарных ооцитов должны включать ступенчатое удаление криопротектора. (660—665)



### МЫШИНЫЕ ЭМБРИОНЫ, ПОЛУЧЕННЫЕ ИЗ ЗАМОРОЖЕННЫХ-ОТТАЯННЫХ ООЦИТОВ МОГУТ УСПЕШНО ВЫЖИВАТЬ ПОСЛЕ ПОВТОРНОЙ КРИОКОНСЕРВАЦИИ

*A. Revel и соавт., Израиль*

На мышинной модели продемонстрировано, что криоконсервация ооцитов снижает их фертилизационную способность. Криоконсервация эмбрионов в 2 раза снижает способность к бластуляции независимо от оплодотворения свежих или замороженных ооцитов. Тем не менее эмбрионы, полученные из криоконсервированных ооцитов, могут переживать повторную криоконсервацию и развиваться до стадии бластоцисты с частотой, сопоставимой с эмбрионами, полученными из свежих ооцитов. (666—669)

### ПОЛУЧЕНИЕ ЛИНИИ ДИПЛОИДНЫХ ЭМБРИОНАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ЧЕЛОВЕКА ИЗ МОНОНУКЛЕАРНОЙ ЗИГОТЫ

*E. Suss-Toby и соавт., Израиль*

Анеуплоидные зиготы с одним или с 3 пронуклеусами культивировали до стадии бластоцисты, освобождали от *zona pellucida* и помещали в питательную среду. Полученные эмбриональные стволовые клетки (*hESC*) имели типичный фенотип и эмбриональные поверхностные маркеры и обладали способностью развиваться в три эмбриональных слоя *in vitro* (формирование эмбрионального тельца) и *in vivo* (образование тератомы). Этот метод, не требующий механического или иммунного удаления трофэктодермы, облегчает получение линии *hESC* и позволяет использовать патологические эмбрионы. Более того, было показано, что анеуплоидные зиготы можно использовать в качестве источника нормальных *hESC* и анеуплоидной линии *hESC* для исследовательских целей. (670—675)

### ПОЛУЧЕНИЕ ЭМБРИОНАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ИЗ КРИОКОНСЕРВИРОВАННЫХ БЛАСТОЦИСТ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КЛЕТОЧНОЙ СРЕДЫ STO

*S.-P. Park и соавт., Корея*

Представлена возможность получения *hESC* из криоконсервированных эмбрионов, подлежащих уничтожению после 5-летнего хранения, на стадии бластоцисты (7 клеточных линий из 20; 35%) и пронуклеуса (2 клеточные линии из 20; 10%). Время удвоения количества *hESC* на клеточной среде STO составило ~ 36 ч, сопоставимое с использованием питательной среды на основе свежих мышинных эмбриональных фибробластов (MEF). Получение *hESC* из криоконсервированных бластоцист помогает минимизировать этические проблемы, связанные с использованием эмбрионов человека в исследовательских целях; для культивирования *hESC* можно использовать клеточную среду STO. (685—693)

### ФЛЮОРЕСЦЕНТНАЯ *IN SITU* ГИБРИДИЗАЦИЯ 2 БЛАСТОМЕРОВ КРИОКОНСЕРВИРОВАННЫХ ЭМБРИОНОВ НА 3-Й ДЕНЬ С ПОСЛЕДУЮЩИМ ПОВТОРНЫМ АНАЛИЗОМ НА 5-Й ДЕНЬ

*E.V. Vaart и соавт., Нидерланды*

У эмбрионов, криоконсервированных на 3-й день, проводился анализ 2 бластомеров методом FISH на

хромосомы 1, 7, 13, 15, 16, 18, 21, 22, X и Y с последующим повторным анализом на 5-й день. Исследование проводилось у 17 эмбрионов, у 10 начальный диагноз подтвердился, в 6 случаях было расхождение диагноза. Кроме того, было 6 ложноположительных и 1 ложноотрицательный результат, все случаи относились к мозаицизму. Сделан вывод, что исследование 2 бластомеров позволяет диагностировать мозаицизм на ранней стадии развития эмбриона. (685—693)

### ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ РОЛЬ ПРЕИМПЛАНТАЦИОННОЙ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ (PGD) АНЕУПЛОИДИИ В ПРОГРАММАХ ВРТ

*A.P. Ferraretti и соавт., Аргентина—Италия*

У 389 пар проведена *PGD* на наличие анеуплоидии. После первой *PGD* и неудачной попытки ВРТ у 141 пары было проведено 175 циклов *PGD*. Пациенты были разделены на 3 группы: группа А — не получено эуплоидных эмбрионов; В — 1 эуплоидный эмбрион; С —  $\geq 2$  нормальных эуплоидных эмбриона. В последующих циклах в группе А отмечено достоверно меньшее число переносов (45%) по сравнению с группой В (69%;  $p < 0,05$ ) и группой С (85%;  $p < 0,001$ ), количества беременностей: А (15%); В (36%;  $p < 0,02$ ); С (30%;  $p < 0,03$ ) и родов в группе А по сравнению с группой С (8,5 и 30%;  $p < 0,005$ ). Сделан вывод, что результаты первой *PGD* на анеуплоидию могут служить прогностическим показателем эффективности последующих попыток ВРТ. (694—699)

### НОВЫЙ УНИВЕРСАЛЬНЫЙ ПОДХОД ПРЕИМПЛАНТАЦИОННОЙ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ $\beta$ -ТАЛАССЕМИИ В КОМБИНАЦИИ С *HLA*-ТИПИРОВАНИЕМ ЭМБРИОНОВ

*H. Van de Velde и соавт., Бельгия—Греция*

Трансплантация клеток аллогенной пуповинной крови (СВТ) от *HLA*-идентичного донора является идеальным методом лечения  $\beta$ -талассемии. Авторами разработана непрямая методика типирования *HLA* по 1 клетке с использованием банка из 7 микросателлитных маркеров с локусом *HLA*, из которого было отобрано 4 информативных и маркеры с равной степенью распространения. Метод был опробован в 3 семьях с  $\beta$ -талассемией; 6 циклов *PGD* проведено в 2 семьях; протестировано 58 эмбрионов; осуществлено 2 переноса и наступила 1 клиническая беременность. При повторном анализе 50 эмбрионов точность *HLA*-типирования составила 100%. Сделан вывод, что данная стратегия представляет собой новый терапевтический подход для пациентов с  $\beta$ -талассемией и другими моногенными заболеваниями, которые излечиваются с помощью СВТ. (700—708)

### РОЛЬ *IL-18* В ПАТОГЕНЕЗЕ ЭНДОМЕТРИОЗА

*H. Oki и соавт., Япония*

Отмечено, что концентрация *IL-18* в перитонеальной жидкости у пациенток с эндометриозом была достоверно выше по сравнению с группой контроля ( $592,57 \pm 108,27$  пг/мл и  $260,50 \pm 55,8$  пг/мл), тогда как концентрация *IL-18* в сыворотке достоверно не различалась. Не отмечено достоверных различий в концентрации *IL-1 $\beta$*  в перитонеальной жидкости и сыворотке между группами. Отмечена экспрессия *IL-18* и рецептора

$\alpha$ -цепи *IL-18* (*IL-18R $\alpha$* ) в эндометриоидной ткани. В ответ на стимуляцию *IL-18* в моноцитах перитонеальной жидкости и эндометриоидных клетках отмечалось повышение экспрессии гена циклооксигеназы (COX) — II. Сделан вывод, что повышение *IL-18* играет патогенетическую роль в развитии эндометриоза. (709—714)

**БЛОКАДА ПЛАЦЕНТАРНОГО ИММУНОМОДУЛЯТОРНОГО ФЕРРИТИНА (*PLIF*) АКТИВИРУЕТ ЦИТОКИНЫ ТИПА *Th1* И ВЛИЯЕТ НА РАЗВИТИЕ ПЛАЦЕНТЫ, РОСТ ПЛОДА И ИСХОД БЕРЕМЕННОСТИ**

*R. Nahum и соавт., Израиль*

На мышинной модели было показано, что в течение беременности происходит рост концентрации *PLIF*, снижающийся после родов. Блокада активности *PLIF* путем вакцинации *S48* перед спариванием приводила к неразвивающейся беременности. Введение анти-*S48* иммуноглобулина приводило к задержке роста плода, резорбции эмбриона. Анализ плацент в основной группе показал запустевание спиральных артерий и гипоплазию плаценты. В тестах *in vitro* отмечено повышение уровня цитокинов *Th1* (*IL-2*, *TNF- $\alpha$* , *IL-12*) и снижение уровня цитокинов *Th2* (*IL-10*, *IL-4*, *IL-5*, *IL-6*) по сравнению с группой контроля. Сделан вывод, что *PLIF* играет важную роль в процессе плацентации и развития эмбриона. (715—722)

**ЦИРКУЛИРУЮЩАЯ СВОБОДНО-КЛЕТОЧНАЯ ФЕТАЛЬНАЯ ДНК В МАТЕРИНСКОЙ СЫВОРОТКЕ СИНТЕЗИРУЕТСЯ В ЦИТО- И СИНЦИТИОТРОФОБЛАСТЕ. СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ**

*E. Flori и соавт., Франция*

Представлен случай отсутствия гена *SRY* в сыворотке беременной женщины, несмотря на наличие мужских гениталий у плода по данным УЗИ. После культивирования и изучения фетальных тканей кариотип оказался 45,X и 45,X/46,Xidic(Yp). Сделан вывод, что в данном случае фетальная ДНК является продуктом клеток трофобласта. Этот клинический случай подтверждает необходимость проведения дополнительного ультразвукового контроля при определении пола по анализу материнской сыворотки. (723—724)

**ТЕРАПИЯ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫМ ГЕПАРИНОМ ПРЕЭКЛАМПСИИ ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНИ С РАННИМ НАЧАЛОМ У ПЕРВОБЕРЕМЕННОЙ С НАСЛЕДСТВЕННОЙ ТРОМБОФИЛИЕЙ**

*T. Saisto и соавт., Финляндия*

Представлен случай развития преэклампсии и спонтанного синдрома гиперстимуляции яичников

в 23 нед гестации у 29-летней первобеременной женщины с первичным бесплодием в анамнезе и отсутствием нарушения гемостаза, гипертензии и заболеваний почек. Данная беременность наступила после переноса криоконсервированных эмбрионов. При детальном обследовании диагностировано гетерозиготное носительство фактора V мутации Лейдена. Терапия низкомолекулярным гепарином привела к исчезновению симптомов преэклампсии, уменьшению яичников в объеме и исчезновению лютеиновых кист. Беременность закончилась спонтанными родами в срок. Сделан вывод, что наследственная тромбофилия, спонтанный синдром гиперстимуляции яичников и преэклампсия взаимосвязаны. (725—728)

**КРОВΟΣНАБЖЕНИЕ МАТКИ, ПЛАЦЕНТЫ И ЖЕЛТОЧНОГО МЕШКА В I ТРИМЕСТРЕ ПРИ РАЗВИТИИ ПРЕЭКЛАМПСИИ И ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ**

*K. Makikallio и соавт., Финляндия*

Показано, что индекс резистентности (*IR*) спиральных и маточных артерий и пульсационный индекс (*PI*) пупочной артерии на раннем сроке беременности не являются прогностическими показателями развития плацентарных сосудистых нарушений. Снижение *RI* в артерии желточного мешка и средней скорости кровотока в пупочной артерии на сроке 9 нед гестации не являются маркерами нарушения кровоснабжения желточного мешка и пупочной циркуляции. (729—733)

**СПОНТАННЫЙ АБОРТ И РИСК ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ В ЕВРОПЕЙСКИХ СТРАНАХ: РЕЗУЛЬТАТЫ ОБЗОРА EUROPOP**

*P.-Y. Ancel и соавт., Франция*

Отмечено, что наличие спонтанных аборт в анамнезе достоверно повышает риск преждевременных родов, преждевременного разрыва плодных оболочек и послеродового кровотечения. (734—740)

**ВЛИЯНИЕ ЗГТ НА РАЗВИТИЕ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ОБЗОР ИНИЦИАТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ЗДОРОВЬЮ ЖЕНЩИН**

*C. Antoine и соавт., Бельгия*

Не показано увеличение частоты развития рака молочной железы у женщин, принимавших ЗГТ. (741—756)

HUMAN REPRODUCTION 2004; 4

*Перевод Н.А. Зыряевой***ЯВЛЯЕТСЯ ЛИ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ ОБЯЗАТЕЛЬНЫМ КОМПОНЕНТОМ СПКЯ? ВЛИЯНИЕ СОПУТСТВУЮЩИХ ФАКТОРОВ***D. Cibula, Чехия*

В статье представлен обзор опубликованных данных о наличии нормальной или ненормальной чувствительности к инсулину при СПКЯ. В заключении представлены доказательства того, что часть женщин с СПКЯ имеет чувствительность к инсулину, сравнимую с таковой у здоровых женщин. (757—759)

**СИНДРОМЫ ПРИ ЭНДОМЕТРИОЗЕ: КЛИНИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ С УЧЕТОМ НЕИЗВЕСТНОЙ ЭТИОЛОГИИ И РАЗЛИЧНЫХ ПОДХОДОВ К ЛЕЧЕНИЮ***R. Garry, Австралия*

Эндометриоз — заболевание, которое может существовать в двух различных морфологических формах и характеризуется различными симптомами и прогнозом. Два различных фенотипа могут быть выделены по наличию или отсутствию пальпируемых узлов в малом тазу. Пациентки с такими узлами имеют тяжелые клинические проявления, часто нуждаются в расширенном хирургическом вмешательстве, гистологические очаги представляют обширную фибромускулярную гиперплазию (аденомиому). Пациентки без пальпируемых узлов имеют менее тяжелую симптоматику, для лечения обычно достаточно медикаментозной терапии или минимальной хирургии; при гистологическом исследовании очаги представляют собой классические поверхностные подбрюшинные гетеротопии с железами и стромой. Первая форма названа синдромом Куллена (Cullen), а форма со схожими симптомами, но без изменений в малом тазу названа синдромом Семпсона (Sampson) в честь авторов, впервые описавших очаги. (760—768)

**ОВОПАТИЯ. ГИПОТЕЗА НЕРАВНОГО СООТНОШЕНИЯ ПОЛОВ***P.H. Jongbloet, Нидерланды*

Неравное соотношения полов объяснимо наличием овопатии и наследуемым предпочтительным оплодотворением неоптимально созревших ооцитов Y-несущим сперматозоидом. Неоптимальное развитие и имплантация будущих плодов мужского пола приводит к их потере до и после рождения. Скопление патологии зачатия в экстремальных условиях приводит к повышенному соотношению мужского и женского полов и затем к его уменьшению по типу «обратимый градиент доза—ответ». (769—774)

**ОВОПАТИЯ. УВЕЛИЧЕНИЕ СООТНОШЕНИЯ ПОЛОВ И ОБРАТИМОЕ СООТНОШЕНИЕ ПОЛОВ — АЛЬТЕРНАТИВНАЯ ГИПОТЕЗА НЕРАВНОГО СООТНОШЕНИЯ ПОЛОВ***W.H. James, Великобритания*

Полагаем, что Jongbloet ошибочно интерпретировал данные о соотношении полов в зависимости от возраста матери, социального класса, нарушения функции плаценты, сезона и количества плодов. Все эти факты в совокупности заставляют усомниться, есть ли хоть доля обоснованности в его предположении, что зачатие плодов мужского пола происходит в неоптимальных условиях. (775—777)

**КАКОВ НАИБОЛЕЕ ТОЧНЫЙ СТАНДАРТ ЭФФЕКТИВНОСТИ ВРТ? КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ И ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ МЕТОДОМ ВРТ: ЧТО ОПТИМАЛЬНО?***L.A. Schieve, M.A. Reynolds, США*

Для лечения методом ВРТ существует необходимость разработки стандарта эффективности, включающего традиционную оценку частоты наступления беременности, рождения живого ребенка, состояние новорожденных в зависимости от числа плодов с учетом кратко- и долгосрочного прогноза. Поскольку использование ВРТ растет, необходим постоянный пересмотр и критический подход к тому, как оценивается и преподносится населению эффективность ВРТ. (778—782)

**КАКОВ НАИБОЛЕЕ ТОЧНЫЙ СТАНДАРТ ЭФФЕКТИВНОСТИ ВРТ? ПРИ ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ВРТ НЕДОСТАТОЧНО АНАЛИЗА РЕЗУЛЬТАТОВ ОДНОПЛОДНЫХ БЕРЕМЕННОСТЕЙ; РОЖДЕНИЕ РЕБЕНКА В РЕЗУЛЬТАТЕ И ОДНО- И ДВУПЛОДНЫХ БЕРЕМЕННОСТЕЙ СЛЕДУЕТ СЧИТАТЬ УСПЕХОМ***R.P. Dickey, B. M. Sartor, R. Pyrzak, США*

Для оценки эффективности ВРТ необходимо анализировать результаты не только одноплодных беременностей. Роды двойней также, как и одним плодом, следует рассматривать в качестве успеха ВРТ. Основной целью лечения бесплодия следует считать рождение здорового ребенка, независимо от того является ли это результатом одно- или двухплодной беременности. (783—787)

**СКРИНИНГ НА МИКРОДЕЛЕЦИИ Y-ХРОМОСОМЫ СРЕДИ БЕСПЛОДНЫХ МУЖЧИН ВО ФРАНЦИИ: АНАЛИЗ ПРАКТИКИ 88 ЦЕНТРОВ ЭКО ВО ФРАНЦИИ***I.E. Akinin-Seifer и соавт., Франция*

Важно достичь консенсуса относительно показаний и стандартной методики путем общих усилий экс-

пертов в этой области. Перед принятием метода в качестве рутинного необходимо согласие страховых компаний. Выявлена потребность больных в информации об этом методе. (788—793)

**ПРЕИМУЩЕСТВА ПЕРЕНОСА ЭМБРИОНА НА СТАДИИ БЛАСТОЦИСТЫ ПО СРАВНЕНИЮ С ПЕРЕНОСОМ НА СТАДИИ ДРОБЛЕНИЯ: ОБЗОР COCHRANE**

*D.A. Blake, M. Proctor, N.P. Johnson, Новая Зеландия*

В мета-анализ включено 14 рандомизированных контролируемых исследований, сравнивающих перенос эмбриона на 2—3-й и 5—6-й дни. Полученные данные не поддерживают широко распространенное изменение практики от переноса эмбриона на стадии дробления до переноса эмбриона на стадии бластоцисты у пар в программе ЭКО. (795—807)

**ПРОДУКЦИЯ АДРЕНОМЕДУЛЛИНА И СОСУДИСТОГО ЭНДОТЕЛИАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА (СЭФР) МАКРОФАГАМИ Фолликулярной жидкости И КЛЕТКАМИ ГРАНУЛЕЗЫ**

*J. Balasch и соавт., Испания*

Впервые показано, что и лютеинизирующие клетки гранулезы и макрофаги активно секретируют СЭФР и аденомедуллин в фолликулярную жидкость в яичнике человека. (808—814)

**ПРОГЕСТЕРОН ПОДАВЛЯЕТ ЭКСПРЕССИЮ ИНСУЛИНОПОДОБНОГО ФАКТОРА РОСТА-1 (ИПФР-1) В КУЛЬТИВИРУЕМЫХ КЛЕТКАХ ЛЕЙОМИОМЫ МАТКИ ЧЕЛОВЕКА**

*T. Yamada и соавт., Япония*

Впервые представлены доказательства, что прогестерон снижает экспрессию мРНК ИПФР-1 и протеина в культивируемых клетках лейомиомы, не влияя на экспрессию мРНК рецептора ИПФР-1. (815—821)

**ЦИРКУЛИРУЮЩИЕ УРОВНИ СВОБОДНОГО И ОБЩЕГО СОСУДИСТОГО ЭНДОТЕЛИАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА (СЭФР)-А, РАСТВОРИМЫХ РЕЦЕПТОРОВ-1 И -2 СЭФР И АНГИОГЕНИНА ВО ВРЕМЯ СТИМУЛЯЦИИ ЯИЧНИКОВ У НЕЧЕЛОВЕКООБРАЗНЫХ ПРИМАТОВ И У ЖЕНЩИН**

*T.A. Molskness и соавт., США*

Уровни циркулирующих ангиогенных факторов и растворимых рецепторов достоверно изменяются во время циклов контролируемой стимуляции яичников (КСЯ) и ранних сроков беременности у женщин, т.е. системные эффекты этих агентов находятся под влиянием взаимодействия лиганд-рецептора, связывающий протеин, который может обуславливать динамические нарушения во время КСЯ и ранних сроков беременности, и могут вносить свой вклад в развитие СГЯ. (822—830)

**ИНДУЦИРОВАННАЯ ЦИТОТОКСИНАМИ АТРЕЗИЯ Фолликулов И НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ЯИЧНИКОВ**

*G.S. Letterie, США*

Показано, что циклофосфамид оказывает стимулирующий эффект на яичник, что приводит к развитию большего числа средних и больших фолликулов.

Ановуляция не обеспечивает защиты гонад от токсичности циклофосфамида. Таким образом, циклофосфамид может привести к недостаточности яичников путем усиленного рекрутирования фолликулов независимо от состояния овуляции или гормонального окружения. (831—837)

**ВЛИЯНИЕ ВЫСОКООЧИЩЕННОГО МОЧЕВОГО ФСГ И РЕКОМБИНАНТНОГО ФСГ НА ГЕМОСТАЗ: ОТКРЫТОЕ РАНДОМИЗИРОВАННОЕ КОНТРОЛИРУЕМОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ**

*G. Ricci и соавт., Италия*

Стимуляция яичников р-ФСГ достоверно не влияет на коагуляцию и фибринолиз, что уже известно в отношении мочевых гонадотропинов. Умеренные изменения, индуцируемые обоими видами препаратов, перестают определяться по истечении 4 нед. (838—848)

**РЕКОМБИНАНТНЫЙ СУБДОМЕН IIIВ АЛЬБУМИНА ПЛАЗМЫ ЧЕЛОВЕКА ПРОЯВЛЯЕТ АКТИВНОСТЬ ФАКТОРА, ОСЛАБЛЯЮЩЕГО ВЫБРОС ГОНАДОТРОПИНОВ**

*S. Tavoulari и соавт., Греция*

Наблюдения показывают, что субдомен IIIВ альбумина плазмы человека обладает свойством биоактивного вещества, ослабляющего выброс гонадотропинов, и дает уникальную экспериментальную возможность подвергнуть эту молекулу структурно-функциональному анализу. (849—858)

**ТРАНЗИТОРНЫЙ ГИПОГОНАДОТРОПНЫЙ ГИПОГОНАДИЗМ У МУЖЧИН С ОСТРЫМ ТОКСОПЛАЗМОЗОМ: СУПРЕССИВНЫЙ ЭФФЕКТ ИНТЕРЛЕЙКИНА-1 НА СЕКРЕЦИЮ ГнРГ**

*C. Oktenli и соавт., Турция*

У всех 40 мужчин 17—18 лет с острым токсоплазмозом уровни интерлейкина-1 достоверно негативно коррелировали с уровнями ФСГ, ЛГ, свободного и общего тестостерона. Острая токсоплазменная инфекция может обуславливать временную гипогонадотропную недостаточность гонад независимо от течения заболевания. (859—866)

**ФУНКЦИЯ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-ГОНАДНОЙ ОСИ ПОСЛЕ УСПЕШНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧЕК У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН**

*L. Tauchmanova и соавт., Италия*

Аномалии репродуктивной функции наблюдались часто после успешных трансплантаций почек как среди мужчин, так и среди женщин. (867—873)

**ПОДАВЛЕНИЕ ГИПОФИЗА В МОНИТОРИРУЕМЫХ С ПОМОЩЬЮ УЗИ ЦИКЛАХ ПЕРЕНОСА ЗАМОРОЖЕННЫХ ЭМБРИОНОВ НА ФОНЕ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ. РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ**

*T. El-Toukhy и соавт., Великобритания*

В циклах, в которых день переноса замороженных эмбрионов на фоне заместительной гормональной терапии рассчитан только по толщине эндометрия, без



мониторирования или подавления активности яичников, успешный результат ниже. (874—879)

#### СЕЗОННАЯ ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ КАЧЕСТВА СПЕРМЫ ДОНОРОВ ДО И ПОСЛЕ ОТТАИВАНИЯ

*L. Yogev и соавт., Израиль*

Криоконсервация спермы донора более эффективна зимой и весной по сравнению с другими временами года. (880—885)

#### КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ: ЕСТЕСТВЕННАЯ ПЕРЕДАЧА МИКРОДЕЛЕЦИИ РЕГИОНА AZFc Y-ХРОМОСОМЫ ОТ ОТЦА К СЫНОВЬЯМ

*B. Kuhnert и соавт., Германия*

Представлен редкий случай естественной передачи микроделеции Y-хромосомы от пораженного отца двум из трех сыновей. (886—888)

#### ИССЛЕДОВАНИЕ ЦЕРВИКАЛЬНОЙ СЛИЗИ ВО ВРЕМЯ «ОКНА ФЕРТИЛЬНОСТИ» ЛУЧШИЙ ПРЕДИКТОР ЗАЧАТИЯ, ЧЕМ РАСЧЕТ ВРЕМЕНИ ПОЛОВОГО СНОШЕНИЯ

*J.L. Bigelow и соавт., США—Франция—Германия—Италия*

Изменения качества слизи в течение фертильного интервала позволяют прогнозировать возможность зачатия в определенные дни. С целью повышения вероятности зачатия половые сношения должны приходиться на дни с оптимальным качеством слизи, что оценивается по вагинальным выделениям, независимо от точного времени овуляции. (889—892)

#### ПОВЫШЕННЫЙ БАЗАЛЬНЫЙ УРОВЕНЬ ФСГ ОТРАЖАЕТ КОЛИЧЕСТВЕННОЕ, А НЕ КАЧЕСТВЕННОЕ СНИЖЕНИЕ ОВАРИАЛЬНОГО РЕЗЕРВА

*H. Abdalla и M.Y. Thum, Великобритания*

Несмотря на снижение частоты наступления беременности (ЧНБ) и частоты рождения живого ребенка (ЧРЖР), связанное с повышенными базальными уровнями ФСГ, очевидно, что у женщин, особенно молодых, с сохраненным менструальным циклом высокий базальный уровень ФСГ не является противопоказанием для проведения ЭКО, и могут быть достигнуты значительные результаты. Снижение ЧНБ и ЧРЖР происходит в большей степени из-за снижения числа, а не плохого качества ооцитов. Клиницисты должны использовать информацию о базальных уровнях ФСГ для разъяснения пациентам их шанса на рождение живого ребенка, а не для их исключения из программы ЭКО. (893—898)

#### ЧИСЛО ПОЛУЧЕННЫХ ООЦИТОВ НЕ СНИЖАЕТСЯ В ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНЫХ СТИМУЛИРОВАННЫХ ЦИКЛАХ ЭКО

*E.J. de Boer и соавт., Нидерланды*

Не выявлено уменьшения числа получаемых ооцитов в последовательных циклах ЭКО, если учитывать возраст женщины, число использованных ампул гонадотропинов, тип протокола стимуляции и год терапии с помощью ЭКО. (899—904)

#### КОНЦЕНТРАЦИИ ПРОТЕИНА PP14 ЭНДОМЕТРИЯ И CA-125 В СМЫВАХ ИЗ МАТКИ, ВЫПОЛНЕННЫХ В ЕСТЕСТВЕННЫХ И СТИМУЛИРОВАННЫХ ЦИКЛАХ

*E.H.Y. Ng и соавт., Гон-Конг—Великобритания*

Не выявлено достоверных различий между естественными и стимулированными циклами по концентрациям PP14 и CA-125 в смывах из матки, выполненных в середине лютеиновой фазы. (905—910)

#### РАНДОМИЗИРОВАННОЕ СРАВНЕНИЕ АЛЬТЕРНАТИВНЫХ МЕТОДОВ ОБЕСПЕЧЕНИЯ ИНФОРМАЦИЕЙ ПО ПРИЕМЛЕМОСТИ ПАРАМИ СЕЛЕКТИВНОГО ПЕРЕНОСА ОДНОГО ЭМБРИОНА (сПОЭ)

*S. Murray и соавт., Великобритания*

Дополнительная информация, включая листок с описанием и дискуссию, не изменила отношения пар к сПОЭ. Сохранение существующей частоты наступления беременности и предложение фиксированной цены на все виды переноса эмбрионов после получения ооцитов может поощрить больше пар рассматривать сПОЭ. (911—916)

#### ПРОСПЕКТИВНОЕ МЕДИКО-ЭКОНОМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СЕЛЕКТИВНОГО ПЕРЕНОСА ОДНОГО ЭМБРИОНА (сПОЭ) ПО СРАВНЕНИЮ С ПЕРЕНОСОМ ДВУХ ЭМБРИОНОВ (ПДЭ) В ПЕРВОМ ЦИКЛЕ ЭКО/ИКСИ

*J. Gerris и соавт., Бельгия*

Исследование показало, что перенос одного эмбриона хорошего качества также эффективен, но существенно дешевле, по сравнению с переносом двух эмбрионов у женщин старше 38 лет в первом цикле ЭКО/ИКСИ. (917—923)

#### КРОВОТОК В ЭНДОМЕТРИИ И ПОД ЭНДОМЕТРИЕМ В ЛЮТЕИНОВУЮ ФАЗУ У ПАЦИЕНТОК С ЧРЕЗМЕРНЫМ ОТВЕТОМ ЯИЧНИКОВ

*E.H.Y. Ng и соавт., Гон-Конг*

Изменения индексов кровотока в матке, оцененные с помощью доплеровского исследования, и индексов кровотока в эндометрии и под эндометрием, оцененные с помощью трехмерного доплеровского исследования в раннюю лютеиновую фазу, достоверно различались у пациенток с умеренным и чрезмерным ответом яичников. (924—931)

#### ЦЕЛОСТНОСТЬ ДНК И ПОДВИЖНОСТЬ СПЕРМАТОЗОИДОВ ЧЕЛОВЕКА ПОСЛЕ СТАНДАРТНОГО МЕДЛЕННОГО ЗАМОРАЖИВАНИЯ ПО СРАВНЕНИЮ С ВИТРИФИКАЦИЕЙ БЕЗ КРИОПРОТЕКТОРОВ

*E. Isachenko и соавт., Германия—США—Италия*

Витрификация сперматозоидов человека в отсутствие традиционных криопротекторов вполне осуществима. Целостность ДНК витрифицированных сперматозоидов сравнима с таковой у сперматозоидов после стандартного медленного замораживания-оттаивания. Этот быстрый и простой метод не требует специального криобиологического оборудования. (932—939)

#### ЧАСТЫЕ СТРУКТУРНЫЕ ХРОМОСОМНЫЕ АБЕРРАЦИИ В НЕПОДВИЖНЫХ СПЕРМАТОЗОИДАХ ЧЕЛОВЕКА, НАХОДЯЩИХСЯ В КУЛЬТУРАЛЬНОЙ СРЕДЕ

*S. Watanabe, Япония*

Оценивали влияние культуральной среды или центрифугирования на хромосомы неподвижных сперматозоидов человека с помощью ИКСИ в ооциты мыши. Результаты показывают, что неподвижные сперматозоиды не характеризуются достоверно большими повреждениями ДНК, чем подвижные сперматозоиды, хотя ДНК неподвижных сперматозоидов, видимо, является более чувствительной к повреждениям, обусловленным различными культуральными средами. (940—947)

#### ПОЛУЧЕНИЕ, ВЫЖИВАНИЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ПУТЕМ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ЗАМОРОЖЕННЫХ-ОТЯЯННЫХ ЗАРОДЫШЕВЫХ КЛЕТОК МЫШИ

*V. Frederickx и соавт., Бельгия*

Оценивали различные протоколы криоконсервации, используя в качестве модели трансплантацию тестикулярных зародышевых клеток (ТТЗК) мыши, с целью установления оптимального протокола. Реинициация сперматогенеза возможна после криоконсервации суспензии тестикулярных зародышевых клеток. Несмотря на то что выживаемость клеток была приемлемой, результаты после ТТЗК показали, что протоколы требуют дальнейшего совершенствования. (948—953)

#### ЯВЛЯЕТСЯ ЛИ БЕСПЛОДИЕ ФАКТОРОМ РИСКА ДЛЯ НАРУШЕНИЯ ФЕРТИЛЬНОСТИ МУЖЧИН?

*M. Pook, B. Tuschen-Caffier, W. Krause, Германия*

Представлены доказательства, что стресс из-за бесплодия является достоверным фактором риска снижения качества спермы у мужчин. (954—959)

#### «ВЫ МУЖЧИНА, ПОТОМУ ЧТО ВЫ ИМЕЕТЕ ДЕТЕЙ»: ОПЫТ, ЗНАНИЯ ПО РЕПРОДУКТИВНОМУ ЗДОРОВЬЮ И ПОВЕДЕНИЕ, НАПРАВЛЕННОЕ НА ПОИСКИ ЛЕЧЕНИЯ, СРЕДИ МУЖЧИН ИЗ ПАР, СТРАДАЮЩИХ БЕСПЛОДИЕМ, В ЮЖНОЙ АФРИКЕ

*S.J. Dyer и соавт., Южная Африка*

Данные наблюдения повышают наше понимание потребностей в отношении репродуктивного здоровья у мужчин из бесплодных пар в Южной Африке. Это понимание необходимо для эффективного вовлечения партнеров-мужчин в современную тактику терапии бесплодия. Установлена необходимость соответствующего консультирования мужчин и, особенно, повышения уровня образованности общества. (960—967)

#### ОБНАРУЖЕНИЕ И ИДЕНТИФИКАЦИЯ ЭПИДЕРМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК «ПЛОДА» ЧЕЛОВЕКА

*J-x. Zhou и соавт., Китай*

Эпидермальные стволовые клетки «плода» человека успешно изолированы (из эпидермиса абортусов 20 нед гестации) и культивированы *in vitro*. Культивированные

эпидермальные стволовые клетки человека могут быть полезны для изучения биологии стволовых клеток и тестирования терапии стволовыми клетками. (968—974)

#### УСПЕШНАЯ МОДЕЛЬ ОЦЕНКИ РАЗВИТИЯ ЭМБРИОНА ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ЯДРА ПРОФАЗЫ

*T. Takeuchi, Z. Rosenwaks, G. D. Palermo, США*

Оценивали возможность незрелых ооцитов, полученных после воздействия гонадотропинами, к созреванию и полному развитию *in vitro* после трансплантации герминогенных пузырьков (ТПП). Достигнута более высокая частота оплодотворения и формирования бластоцист после ТПП ооцитов мыши, изолированных из яичников, подвергнутых воздействию гонадотропинов из мочи жеребых кобыл, по сравнению с таковыми из яичников, не подвергнутых воздействию гонадотропинов. Представлено первое потомство мышей, полученных из созревших *in vitro* ооцитов, очищенных от кумулюса и подвергнутых алло-ТПП и оплодотворенных путем ИКСИ. Т.е. ТПП, видимо, не нарушает созревание ооцитов, оплодотворение и пре- и постимплантационное развитие и после воздействия гонадотропинами позволяет получить здоровое потомство мышей без добавления зрелой ооплазмы. (975—981)

#### ЗАВИСИМАЯ ОТ ВРЕМЕНИ СПОСОБНОСТЬ ООЦИТОВ ЧЕЛОВЕКА К АКТИВАЦИИ И ФОРМИРОВАНИЮ ПРОНУКЛЕУСА ВО ВРЕМЯ ОСТАНОВКИ НА СТАДИИ МЕТАФАЗЫ II

*H. Balakier и соавт., Канада*

Исследовали частоту оплодотворения и потенциал развития ооцитов человека в зависимости от продолжительности остановки на стадии метафазы II после экстрюзии первого полярного тельца. Ооциты человека прогрессивно развивают способность к полной активации и нормальному развитию во время остановки на стадии метафазы II. (982—987)

#### КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ: УДАЧНАЯ БЕРЕМЕННОСТЬ ПОСЛЕ ВИТРИФИКАЦИИ БЛАСТОЦИСТЫ ЧЕЛОВЕКА, КОТОРАЯ БЫЛА ПОЛНОСТЬЮ ОСВОБОЖДЕНА ОТ ZONA PELLUCIDA (ZP) НА 6-Й ДЕНЬ

*K. Hiraoka и соавт., Япония*

У женщины 31 года на 6-й день после пункции один перенесенный эмбрион развился в бластоцисту, полностью освободившуюся от ZP, которая была затем витрифицирована после хетчинга, применяемого для бластоцист с интактными ZP. Через 6 мес после получения бластоциста была разморожена и перенесена в полость матки. У женщины наступила беременность (в настоящее время 33 нед, прогрессирует). Это первое сообщение о беременности после витрификации бластоцисты, полностью лишенной ZP. (988—990)

#### РЕТРОГРАДНАЯ МИГРАЦИЯ ТАЛКА С ПЕРЧАТОК В ЖЕНСКОМ ГЕНИТАЛЬНОМ ТРАКТЕ

*A.C.E. Sjosten, H. Ellis, G.A.B. Edlestam, Швеция—Великобритания*

Исследование показывает ретроградную миграцию частичек крахмала из влагалища во внутренние половые органы и брюшную полость, установленную по-

сле гинекологического осмотра с использованием перчаток с тальком за 1 и 4 дня до гистерэктомии и последующего исследования мазков клеток, взятых во время операции с поверхности брюшины. Следует исключить при осмотре использование талька или других веществ, которые могут мигрировать из влагалища. (991—995)

#### **ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНАЯ ИНФИЛЬТРАЦИЯ ЭНДОМЕТРИОЗОМ ТОЛСТОГО КИШЕЧНИКА ПО ХОДУ НЕРВОВ ОБОДОЧНОЙ КИШКИ**

*V. Anaf и соавт., Бельгия*

На основании исследования резецированных участков кишечника по поводу тяжелой формы эндометриоза установлено, что наиболее богато иннервированные слои толстого кишечника наиболее интенсивно поражены эндометриозом. Эндометриоидные разрастания, по-видимому, инфильтрируют стенку толстого кишечника по ходу нервов даже на расстоянии от пальпируемого узла, в то время как слизистая волекается редко и только локально. (996—1002)

#### **КРОВЬ К МАТОЧНОМУ УГЛУ ПОСТУПАЕТ ГЛАВНЫМ ОБРАЗОМ ИЗ ЯИЧНИКОВОЙ АРТЕРИИ В ФОЛЛИКУЛЯРНУЮ ФАЗУ И ИЗ МАТОЧНОЙ АРТЕРИИ В ЛЮТЕИНОВУЮ ФАЗУ**

*E. Cicinelli и соавт., Италия—Дания*

Области кровоснабжения из маточной и яичниковой артерий различаются в фолликулярную и лютеиновую фазы. Представлено первое описание функционального перемещения границы между двумя васкулярными системами и некоторые практические аспекты, отсюда вытекающие. (1003—1008)

#### **ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ ПРИ НАЛИЧИИ ГИДРОСАЛЬПИКСОВ ПЕРЕД ПРОВЕДЕНИЕМ ЭКО В ВЕЛИКОБРИТАНИИ**

*N. Hamtadieh и соавт., Великобритания*

80 (91%) центров из 88 обсуждали влияние гидросальпиксов на результат ЭКО. Всего 10 (12%) центров не рекомендуют проводить терапию по поводу гидросальпиксов перед ЭКО, 73 (88%) — рекомендуют различными методами. Только 28% респондентов имеют протокол или руководство по тактике ведения при наличии гидросальпиксов. Следует предупредить пациентов о негативном влиянии гидросальпиксов на результат ЭКО. Существует множество вариантов ведения таких пациентов, многие из которых дискуссионны, поскольку не основываются на доказательствах. (1009—1012)

#### **КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ СТРУКТУРНЫХ АНОМАЛИЙ ХРОМОСОМ У ПАР С ПРИВЫЧНЫМ НЕВЫНАШИВАНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ (ПНБ)**

*M. Goddijn и соавт., Нидерланды*

Оценивали эффективность анализа кариотипа у пар с ПНБ, в том числе у женщин старше 36 лет. Карио-

типирование 1324 пар с ПНБ не повлияло на частоту несбалансированного хромосомного набора у плодов после установления у родителей статуса носителей структурных аномалий хромосом. У женщин старшей возрастной группы (после 36 лет) частота статуса носителей была не ниже, чем у молодых женщин. (1013—1017)

#### **В ЭНДОМЕТРИИ У ЖЕНЩИН С ПРИВЫЧНЫМ НЕВЫНАШИВАНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ (ПНБ) НЕ ВЫЯВЛЕНО РАЗЛИЧИЙ В ПОПУЛЯЦИИ ЕСТЕСТВЕННЫХ КИЛЛЕРОВ (ЕК) И Т-КЛЕТОЧНОЙ ПОПУЛЯЦИИ ЕСТЕСТВЕННЫХ КИЛЛЕРОВ, НО ЕСТЬ ОТКЛОНЕНИЯ В ПОПУЛЯЦИИ Т-КЛЕТОК-ХЕЛПЕРОВ**

*S. Shimada и соавт., Япония*

Иммунодистрофия, определяемая как уменьшение популяции Т-клеток-хелперов в большей степени, чем преобладание Т-хелперов-1, активность клеток ЕК или Т-клеток ЕК в эндометрии может лежать в основе патофизиологии необъяснимого ПНБ. Данные факты вызывают дополнительные дискуссии относительно роли Т-клеток-хелперов-1/Т-клеток-хелперов-2 в этиологии ПНБ. (1018—1024)

#### **УРОВНИ МАТЕРИНСКОГО С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА (СРБ) ВОЗРАСТАЮТ НА 4-Й НЕДЕЛЕ ГЕСТАЦИИ**

*G.P. Sacks и соавт., Великобритания*

Уровень СРБ (на 14-й день после переноса эмбрионов — в день теста на беременность) у забеременевших женщин после ЭКО ( $n=40$ ) был достоверно выше, чем у незабеременевших в программе ЭКО ( $n=95$ ). У 6 беременных женщин с синдромом гиперстимуляции яичников (СГЯ) уровень СРБ был выше, чем у женщин без СГЯ. Данное хорошо контролируемое исследование впервые продемонстрировало, что уровни материнского СРБ возрастают на 4-й неделе гестации, т.е. материнский воспалительный ответ устанавливается на ранних фазах имплантации. Предполагается, что аномальный ответ (как преувеличенный, так и его отсутствие) может служить причиной невынашивания беременности. (1025—1030)

#### **ФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ У ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗЕ: ЭФФЕКТ ПРИЕМА ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ**

*G. Paradisi и соавт., Италия*

Повышенные уровни гомоцистеина связаны с повышенной частотой заболеваний сердечно-сосудистой системы у женщин в постменопаузе, вероятно, из-за того, что гипергомоцистеинемия вызывает повреждение эндотелия сосудов. Поскольку фолиевая кислота снижает уровни гомоцистеина, оценивали влияние приема фолиевой кислоты 7,5 мг/сут в течение 1 мес на функцию эндотелия у 15 здоровых женщин в постменопаузе. Предварительные результаты исследования показывают, что фолиевая кислота может улучшить функцию эндотелия и липидный профиль у женщин в постменопаузе и тем самым снизить риск сердечно-сосудистых заболеваний. (1031—1035)

Перевод Н. Баркалиной

**СИМПОЗИУМ: КЛИНИЧЕСКИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ ПЕРЕНОСА ЯДЕР И ГАПЛОИДИЗАЦИИ СОМАТИЧЕСКИХ КЛЕТОК. ГАПЛОИДИЗАЦИЯ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ЭМБРИОНОВ ЧЕЛОВЕКА: НОВАЯ ГРАНИЦА МИКРОМАНИПУЛЯЦИЙ**

*Zsolt Peter Nagy, США*

В настоящее время новые микроманипуляционные технологии программ ВРТ интенсивно совершенствуются и их внедрение в клиническую практику зачастую происходит без адекватных исследований их эффективности и безопасности. Обсуждается необходимость оценки эффективности новых микроманипуляционных методов получения гамет и эмбрионов и последствий их применения в будущем.

**СИМПОЗИУМ: КЛИНИЧЕСКИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ ПЕРЕНОСА ЯДЕР И ГАПЛОИДИЗАЦИИ СОМАТИЧЕСКИХ КЛЕТОК. СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ПРОГРАММА ТРАНСКРИПЦИИ ГЕНОВ В МУЖСКИХ ПОЛОВЫХ КЛЕТКАХ**

*S. Kimmins и соавт., Франция*

Обсуждаются особенности необходимого для сперматогенеза процесса транскрипции генов в яйчке. Дифференцировка мужских половых клеток характеризуется специфической экспрессией генов, достигаемой уникальной перестройкой хроматина и особой структурой и регуляцией аппарата транскрипции. В соматических клетках активация *CRE*-модулятора (*CREM*) происходит при фосфорилировании в уникальном регуляторном сайте (*Сep117*) и при последующем взаимодействии с коактиватором *СВР*. В яйчке транскрипция контролируется взаимодействием *CREM* со специфическим веществом АСТ, которое играет роль мощного, не зависящего от фосфорилирования активатора.

**СИМПОЗИУМ: КЛИНИЧЕСКИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ ПЕРЕНОСА ЯДЕР И ГАПЛОИДИЗАЦИИ СОМАТИЧЕСКИХ КЛЕТОК. РЕПРОГРАММИРОВАНИЕ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКОГО НАСЛЕДОВАНИЯ ПЕРЕНОСОМ ЯДЕР СОМАТИЧЕСКИХ КЛЕТОК**

*X. Tian, США*

Ядерное репрограммирование — процесс возвращения дифференцированной клетки в тотипотентное состояние при соматическом клонировании путем переноса ядер. При этом процессе гены, инактивированные при дифференцировке ткани, вновь активируются во временной и пространственной последовательности. Считается, что дифференцировка ткани происходит эпигенетически при сохранении неизменных последовательностей ДНК. Аномалии развития и высокая частота смертности в клонированном потомстве могут являться результатом неполного репрограммирования ядра. Обсуждается репрограммирование двух эпигенетических механизмов: импринтин-

га и инактивации X-хромосомы — и последние попытки модифицировать существующие эпигенетические отметки на донорских клетках для улучшения эффективности переноса ядер.

**СИМПОЗИУМ: КЛИНИЧЕСКИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ ПЕРЕНОСА ЯДЕР И ГАПЛОИДИЗАЦИИ СОМАТИЧЕСКИХ КЛЕТОК. ПОКАЗАНИЯ К КЛОНИРОВАНИЮ В РЕПРОДУКТИВНОЙ МЕДИЦИНЕ**

*T. Takeuchi и соавт., США*

Рождение овцы Долли после переноса ядра из клетки молочной железы в денуклеированную яйцеклетку показало возможность клонирования млекопитающих, однако моральные аспекты и высокая частота аномалий развития, связанных с клонированием, вызвали принятие большинством стран запрета на опыты по клонированию человека. Тем не менее в настоящее время процедура клонирования используется для получения стволовых клеток, в новых направлениях преимплантационной генетической диагностики. Совершенствуется методика переноса ядер, эффективная у женщин старшего репродуктивного возраста для предотвращения анеуплоидий. Попытки репродуктивного клонирования человека на сегодняшний день преждевременны и опасны, однако перспективы применения стволовых клеток для терапевтических целей крайне многообещающи.

**КОНЦЕНТРАЦИЯ ГОНАДОТРОПИНОВ И СТЕРОИДОВ В ПРЕОВУЛЯТОРНОЙ ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ ЖИДКОСТИ И ПЛАЗМЕ КРОВИ И ИХ СВЯЗЬ С ПРОТОКОЛОМ СТИМУЛЯЦИИ И РЕЗУЛЬТАТОМ ЦИКЛОВ ВРТ**

*L. Westergaard и соавт., Дания*

В проспективном рандомизированном исследовании изучали концентрацию гонадотропинов и стероидов в преовуляторной фолликулярной жидкости и плазме крови у 280 женщин и ее связь с типом протокола стимуляции и исходами циклов ВРТ. Применяли длинный протокол с а-ГнРГ и чМГ или рекомбинантным ФСГ (рФСГ). У женщин в группе с чМГ концентрация ЛГ, ФСГ,  $E_2$  и андростендиона в фолликулярной жидкости и плазме крови была выше, а в группе с чХГ и прогестероном — значительно ниже, чем у женщин с рФСГ. Большая частота наступления беременности и родов отмечена в группе с чМГ по сравнению с группой рФСГ, однако эти различия были статистически недостоверны. Концентрация ФСГ в плазме крови и фолликулярной жидкости была значительно выше в успешных циклах ВРТ по сравнению с неуспешными, концентрация других гормонов не различались. Таким образом, на фоне стимуляции чМГ в фолликуле достигается гормональный профиль, более сходный с таковым в успешных циклах, чем при применении рФСГ. Прямая корреляция между внут-



рифолликулярной концентрацией гормонов, частотой имплантации и наступления беременности не установлена.

#### УВЕЛИЧЕНИЕ ДОЗЫ ЧМГ В ДЕНЬ ВВЕДЕНИЯ АНТАГОНИСТОВ ГнРГ: РАНДОМИЗИРОВАННОЕ КОНТРОЛИРУЕМОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

*M. Aboulghar и соавт., Египет*

Целью рандомизированного контролируемого исследования была оценка влияния увеличения дозы гонадотропинов в день введения антагонистов ГнРГ на частоту наступления беременности у 151 бесплодной женщины в программе ЭКО+ИКСИ. В первой группе пациенток ( $n=72$ ) увеличение дозы ЧМГ не производили, во второй ( $n=79$ ) — дозу увеличивали на 75 МЕ в день введения антагонистов до дня введения ЧХГ. Стимуляцию начинали на 3-й день цикла с использованием 150—300 МЕ ЧМГ/сут. С 8-го дня проводили трансвагинальное УЗИ и контроль концентрации ЛГ в моче ежедневно. При преждевременном возрастании концентрации ЛГ стимуляцию отменяли. Введение антагонистов (0,25 мг ежедневно) начинали, когда лидирующий фолликул достигал диаметра 15 мм и определение ЛГ в моче давало отрицательный результат, и продолжали до дня введения ЧХГ включительно. Количество полученных ооцитов и эмбрионов, частота имплантации, клинической беременности и многоплодной беременности статистически по группам не различались. Таким образом, клинические предпосылки увеличения дозы ЧМГ в день введения антагонистов отсутствуют.

#### ПРИМЕНЕНИЕ ГОНАДОТРОПИНОВ У ПАЦИЕНТОК С СПКЯ

*H. Yarali и соавт., Турция*

Применение гонадотропинов у женщин с СПКЯ и кломифенрезистентностью в низкодозированном пошаговом протоколе с увеличением (*step-up*) и снижением (*step-down*) дозы эффективно для родов одним ребенком. Не следует использовать а-ГнРГ, которые блокируют эндогенное монофолликулярное развитие в низкодозированном протоколе с увеличением дозы. Более сложно добиться индукции овуляции у пациенток с СПКЯ, осложненным избытком массы тела и инсулинорезистентностью. Необходимо оптимизировать стартовые дозы протоколов стимуляции для профилактики гиперстимуляции. Рандомизированные контролируемые исследования в области *in vitro* культивирования ооцитов, полученных в циклах с минимальной стимуляцией, в будущем улучшат безопасность и эффективность циклов ВРТ по сравнению с классическими методами индукции овуляции у данного контингента больных.

#### МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ГИРСУТИЗМА

*Y. Sahin и соавт., Турция*

Гирсутизм характеризуется избыточным ростом волос в андрогенчувствительных областях тела вследствие избытка андрогенов или повышенной чувствительности волосяных фолликулов к андрогенам. Для лечения гирсутизма с длительным течением приме-

няют антиандрогенные препараты: ципротерона ацетат + этинилэстрадиол и спиронолактон, ципротерона ацетат + этинилэстрадиол и финастерид, спиронолактон и финастерид. Показана эффективность низкодозированных антиандрогенных препаратов. В лечении гирсутизма, особенно у пациенток с СПКЯ, эффективны препараты, повышающие чувствительность к инсулину. Обсуждаются главные черты антиандрогенных препаратов, новые комбинированные методы лечения и препараты, повышающие чувствительность к инсулину для лечения гирсутизма.

#### IN VITRO КУЛЬТИВИРОВАНИЕ НЕЗРЕЛЫХ ООЦИТОВ У ПАЦИЕНТОК С СПКЯ

*Ri-Cheng Chian, Канада*

Взятие незрелых ооцитов для последующего культивирования *in vitro* (IVM) является многообещающим вариантом лечения, особенно у женщин с СПКЯ, вместо традиционного ЭКО с контролируемой стимуляцией овуляции. Хотя частота имплантации и наступления беременности в этих случаях не столь высока, как при традиционном ЭКО, методика предоставляет значительные преимущества для бесплодных женщин с СПКЯ, поскольку эта группа больных крайне чувствительна к применению экзогенных гонадотропинов вследствие повышенного риска развития СГЯ. Частота клинической беременности и имплантации при применении методики составляет 30—35 и 10—15% соответственно, по данным из 1000 циклов, проведенных у женщин с СПКЯ.

#### IN VITRO КУЛЬТИВИРОВАНИЕ ООЦИТОВ ДО СТАДИИ ЗАРОДЫШЕВЫХ ПУЗЫРЬКОВ С ПОСЛЕДУЮЩЕЙ КРИОКОНСЕРВАЦИЕЙ НА СТАДИИ МЕТАФАЗЫ I/II: ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ВОЗМОЖНОСТЬ СОХРАНИТЬ ФЕРТИЛЬНОСТЬ ПРИ КРИОКОНСЕРВАЦИИ ТКАНИ ЯИЧНИКА

*E. Isachenko и соавт., Германия*

Описана возможность комбинирования криоконсервации яичниковой ткани и *in vitro* культивирования полученных во время рассечения ткани ооцитов до стадии зародышевых пузырьков. В отличие от криоконсервации ткани яичника, криоконсервация культивированных *in vitro* неоплодотворенных ооцитов до стадии метафазы I/II является более перспективной для сохранения фертильности после проведения химио- или лучевой терапии.

#### ПОДАВЛЕНИЕ ФЕРТИЛИЗАЦИИ ООЦИТОВ И ПОВЫШЕННАЯ ФРАГМЕНТАЦИЯ ДНК СПЕРМАТОЗОИДОВ В ЦИКЛАХ ВРТ В ПРИСУТСТВИИ CANDIDA ALBICANS: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

*N. Burrello и соавт., Италия*

Описано снижение частоты оплодотворения в циклах ВРТ и повышение частоты фрагментации ДНК у бесплодного мужчины с инфекцией *Candida albicans* и нормальными показателями спермы. Не было отмечено прикрепления ни одного или только одного сперматозоида к *zona pellucida* 6 полученных ооцитов, в том числе и при последующем ИКСИ. *C. albicans* выявлена в среде, где инкубировали сперматозоиды и ооци-

ты, и впоследствии в мазках из уретры. Инфекция не оказала влияния на параметры спермы вскоре после эякуляции или последующей отмывки подвижных сперматозоидов. Неуспешное оплодотворение в цикле ВРТ связывали с увеличением количества подвижных сперматозоидов с нарушениями упаковки хроматина, экстернализацией фосфатидилсерина и фрагментациями ДНК. Таким образом, *C. albicans* не влияет на показатели спермы, но нарушение упаковки хроматина и апоптоз могут вызывать дефекты оплодотворения в циклах ВРТ.

#### СТРАТЕГИЯ ЛЕЧЕНИЯ СУПРУЖЕСКИХ ПАР С БЕСПЛОДИЕМ НЕЯСНОГО ГЕНЕЗА ПРИ БЕЗУСПЕШНОЙ ВНУТРИМАТОЧНОЙ ИНСЕМИНАЦИИ

*L. Bungum и соавт., Дания*

Оценивали частоту оплодотворения ооцитов у 248 супружеских пар с бесплодием неясного генеза и тремя безуспешными попытками внутриматочной инсеминации в зависимости от метода оплодотворения. Половину полученных ооцитов оплодотворяли в ходе стандартного ЭКО, половину — с помощью ИКСИ. Средняя частота наступления беременности из расчета на перенос составила 57%. Статистически более эффективным было оплодотворение при помощи ИКСИ, при этом значительно была снижена частота неуспешного оплодотворения. В группе, где не отмечалось оплодотворения при стандартном ЭКО, были снижены показатели концентрации и подвижности спермы. Перенос эмбрионов, полученных при оплодотворении ооцитов этой спермой при ИКСИ, привел к наступлению беременности в 49,2% случаев на перенос.

#### ВЛИЯНИЕ КОРРЕКЦИИ ВНУТРИМАТОЧНОЙ ПАТОЛОГИИ ПРИ АМБУЛАТОРНОЙ ГИСТЕРОСКОПИИ НА РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОК С БЕЗУСПЕШНЫМИ ПОПЫТКАМИ ЭКО

*A. Demirel и соавт., Турция*

В проспективном рандомизированном исследовании оценивали влияние гистероскопии (ГС) у 421 пациентки с 2 или более безуспешными попытками ЭКО на эффективность лечения. В первой группе больных ( $n=211$ ) ГС не проводили. Во второй группе с ГС ( $n=210$ ) у 154 пациенток (группа 2а) патологические изменения эндометрия и полости матки отсутствовали, у 56 (группа 2б) отмечены изменения. Разделяли внутриматочные синехии. Число ооцитов и перенесенных эмбрионов, частота оплодотворения и прерывания беременности в I триместре по группам не разли-

чались. Частота клинической беременности статистически различалась между первой группой и группой 2а и первой группой и группой 2б. Необходимо исследовать состояние полости матки и эндометрия при помощи ГС у пациенток с нормальной картиной ГСГ и безуспешными попытками ЭКО для повышения эффективности лечения.

#### ОЦЕНКА ДЕСЕНСИТИЗАЦИИ ГИПОФИЗА ИССЛЕДОВАНИЕМ ТОЛЩИНЫ ЭНДОМЕТРИЯ В ЦИКЛАХ ЭКО

*M. Dogan и соавт., Турция*

В ретроспективном исследовании определяли возможность прогнозирования успешности десенситизации гипофиза а-ГнРГ трансвагинальным измерением толщины эндометрия при УЗИ в дни менструации. Анализировали 223 цикла ЭКО+ИКСИ у 209 пациенток с длинным протоколом а-ГнРГ. Десенситизации достигли в 223 циклах у 180 (80%) пациенток. Лучшее сочетание специфичности (71,7%) и чувствительности (62,5%) наблюдалось при линейной структуре эндометрия. Таким образом, ультразвуковое измерение толщины эндометрия должно использоваться в комбинации с определением концентрации  $E_2$  плазмы в оценке десенситизации гипофиза а-ГнРГ. Линейная структура эндометрия может быть также показательна, как концентрация  $E_2$ .

#### НАКОПЛЕННАЯ ЧАСТОТА НАСТУПЛЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И ЧИСЛО БОЛЬНЫХ, ОТКАЗАВШИХСЯ ОТ ДАЛЬНЕЙШЕГО ЛЕЧЕНИЯ, В ЦИКЛАХ ЭКО В ГЕРМАНИИ: АНАЛИЗ 4102 ЦИКЛОВ У 2130 ПАЦИЕНТОК

*A. Schröder и соавт., Германия*

Накопленная частота наступления беременности эффективна для прогнозирования вероятности наступления беременности при лечении бесплодных супружеских пар. Помимо частоты наступления беременности, важной оценкой качества программ ЭКО является частота прекращения лечения. Проведен ретроспективный анализ 4102 циклов ЭКО у 2130 пациенток в Германии. Использовали описательные статистические методы и тест Каплана—Мейера. Накопленная частота наступления беременности 31,2% была достигнута после 4-го цикла при ожидаемой накопленной частоте 53,3%. Значительное влияние на частоту наступления беременности оказывал возраст пациентки. Число выбывших из лечения больных после 1-го безуспешного цикла составило 39,9% и возросло до 62,2% после 4-го цикла, указывая на значительный физический и психологический стресс при лечении бесплодия.

Перевод Н. Баркалиной

#### КАРНИТИНЫ И МУЖСКОЕ БЕСПЛОДИЕ

*A. Agarwal и соавт., США*

Изучали роль *L*-карнитина и ацетил-*L*-карнитина в метаболизме и созревании спермы, а также их эффективность и ограничения в их использовании для лечения мужского бесплодия. *L*-карнитин и ацетил-*L*-карнитин содержатся в высоких концентрациях в эпидидимисе, связаны с подвижностью спермы и обладают антиоксидантными свойствами. Установлено, что применение *L*-карнитина и ацетил-*L*-карнитина в дозе как минимум 3 г ежедневно может значительно улучшить концентрацию спермы и ее общие количественные показатели у мужчин с астено- и олигоастенозооспермией. Авторы акцентируют внимание на недостатке в литературе данных плацебо-контролируемых исследований с применением двойного слепого метода для оценки эффективности применения карнитинов в лечении мужского бесплодия, особенно у мужчин с плохим качеством спермы.

#### КОНДЕНСАЦИЯ ХРОМАТИНА И ПОВРЕЖДЕНИЕ ДНК ЭПИДИДИМАЛЬНЫХ СПЕРМАТОЗОИДОВ ЧЕЛОВЕКА ПРИ ОБСТРУКТИВНОЙ АЗОСПЕРМИИ

*L. Ramos и соавт., Нидерланды*

Оценивали частоту повреждений ДНК и конденсацию хроматина в эпидидимальных сперматозоидах у 60 пациентов с обструктивной азооспермией различного генеза и сохраненной гистологической структурой яичка. Отмечена высокая частота повреждений ДНК во всех образцах эпидидимальной спермы. Наибольшая частота нарушений конденсации хроматина выявлена в группе пациентов с врожденным двусторонним отсутствием семявыносящего протока и в группе с идиопатической обструктивной азооспермией ( $60 \pm 17$  и  $65 \pm 18\%$  соответственно), по сравнению с больными, перенесшими вазэктомию ( $37 \pm 17\%$ ), и пациентами с нормозооспермией ( $29 \pm 12\%$ ). Таким образом, этиология обструкции, возможно, влияет на гетерогенность конденсации хроматина.

#### ПРОТОЧНАЯ ЦИТОМЕРИЯ И МИКРОСКОПИЯ АКРИДИНОВЫМ ОРАНЖЕВЫМ: СВЯЗЬ СО СТАНДАРТНЫМ АНАЛИЗОМ СПЕРМЫ

*A. Apeadale и соавт., Великобритания*

Установлено, что метод является ценным, чувствительным и репрезентативным в оценке целостности хроматина и качества спермы и может применяться в дополнение к стандартному анализу.

#### ВРТ В ЛЕЧЕНИИ СПКЯ

*B. Urman и соавт., Турция*

Обсуждается возможность применения ВРТ у пациенток с СПКЯ после уточнения состояния эндометрия, диагностики гиперинсулинемии, выявления соматических заболеваний и проведения гормональной стимуляции с учетом высокого риска развития СГЯ. Частота имплантации и наступления беременности у этих пациенток достоверно не отличается от таковой у других женщин, включенных в программы ВРТ. Качество ооцитов и полученных эмбрионов в этих группах ниже, однако это отчасти компенсируется большим числом полученных ооцитов. Необходимо принимать во внимание перспективу использования для ВРТ ооцитов, полученных в спонтанных циклах и циклах с минимальной стимуляцией.

#### РОЛЬ ИЗМЕНЕНИЯ ПИТАНИЯ У ПАЦИЕНТОК С СПКЯ

*R. Pasquali и соавт., Италия*

У большинства женщин с СПКЯ и избытком массы тела отмечаются метаболический синдром и связанные с ним гиперинсулинемия и гиперандрогения. Инсулин регулирует стероидогенез в яичниках, транспорт андрогенов кровью, их активность в органах-мишенях. Абдоминальный тип ожирения встречается более чем у половины женщин с СПКЯ. Избыток массы тела может вызывать нарушения менструальной и репродуктивной функций. Гормональный и метаболический профиль у больных с СПКЯ улучшается после снижения массы тела, при изменении характера питания и увеличении физической активности. При этом возрастает частота спонтанной овуляции и наступления беременности. Дополнительный эффект достигается применением индивидуализированной фармакологической терапии, направленной на снижение массы тела и коррекцию инсулинорезистентности.

#### НЕОБХОДИМО ЛИ ПРИМЕНЯТЬ ПРЕПАРАТЫ, ПОВЫШАЮЩИЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К ИНСУЛИНУ, ПРИ ЛЕЧЕНИИ СПКЯ?

*K. I. Cheang и соавт., США*

Обсуждается применение метформина и его комбинации с кломифеном у кломифенрезистентных пациенток с СПКЯ. Гиперинсулинемия может являться причиной ановуляции, гиперандрогении, бесплодия, ранней потери плода, а также увеличить риск развития диабета и заболеваний сердечно-сосудистой системы. Лечение метформином снижает тяжесть метабо-

лического синдрома и может предотвратить развитие сердечно-сосудистых заболеваний и диабета. Вывод: применение метформина целесообразно у пациенток с СПКЯ.

**ОРТОТОПИЧЕСКАЯ АУТОТРАНСПЛАНТАЦИЯ КРИОКОНСЕРВИРОВАННОЙ ЯИЧНИКОВОЙ ТКАНИ У ЖЕНЩИНЫ, ЛЕЧИВШЕЙСЯ ОТ РАКА, — РОСТ Фолликулов, СТероидогенез и Взятие Ооцитов**

*К. Tryde Schmidt и соавт., Дания*

Описана ортотопическая трансплантация криоконсервированной ткани яичников пациентки 32 лет с лимфомой Ходжкина после химиотерапии. Через 8 нед после трансплантации на УЗИ были выявлены два фолликула диаметром 10 и 15 мм. Концентрация  $E_2$  в плазме крови увеличивалась, уровень гонадотропинов снижался, трижды отмечена самостоятельная менструация. На фоне стимуляции овуляции после десенситизации гипофиза а-ГнРГ выявлен один преовуляторный фолликул, из которого был получен ооцит на стадии метафазы II, способный к дальнейшему развитию после ИКСИ. В течение последующих 7 мес отмечались фолликулогенез в яичнике и нормальная концентрация  $E_2$ . Вывод: криоконсервированная яичниковая ткань восстанавливает функцию через несколько месяцев и способна к развитию зрелых ооцитов у женщин, получавших лечение по поводу злокачественных новообразований.

**ПОЯВЛЕНИЕ МАТЕРИНСКОГО И ОТЦОВСКОГО ВЕРЕТЕНА ДЕЛЕНИЯ В НЕОПЛОДОТВОРЕННЫХ ООЦИТАХ ЧЕЛОВЕКА: ВОЗМОЖНАЯ СВЯЗЬ С ДЕФЕКТАМИ СЛИЯНИЯ ЯДЕР ПОСЛЕ «МОЛЧАЩЕГО» ОПЛОДОТВОРЕНИЯ**

*J. Van Blerkom и соавт., США*

Отмечено, что в циклах ЭКО первое деление зиготы может происходить в отсутствие видимого образования пронуклеусов («молчащее» оплодотворение), асимметрично, с задержкой во времени, по сравнению с нормально оплодотворенными ооцитами. С помощью флюоресцентной микроскопии исследовали конфигурацию ДНК и веретена деления на стадии метафазы II в ооцитах с подозрением на «молчащее» оплодотворение в циклах ЭКО. От-

мечена высокая частота пенетрации в отсутствие видимого образования пронуклеусов. Выявлено существование материнского мейотического веретена деления и спермального митозоподобного веретена. При «молчащем» оплодотворении возможна односторонняя сегрегация хромосом, когда материнская и отцовская ДНК отдельно расходятся по дочерним blastomeres. Этот характер наследования может вызывать хромосомные нарушения и дефекты положения ядер в blastomeres на 2—4-клеточных стадиях.

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПО ОЦЕНКЕ КАЧЕСТВА ЭМБРИОНОВ В ЦИКЛАХ ВРТ**

*С. Manna и соавт., Италия*

Оценка эмбрионов для переноса в полость матки в циклах ВРТ важна, так как морфология клеток может оказывать влияние на полученные результаты. Сравнивали точность оценки жизнеспособности эмбрионов группой экспертов и при помощи компьютерной программы. Показано преимущество оценки качества эмбрионов при помощи компьютерной программы.

**ПРЕИМПЛАНТАЦИОННАЯ ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА У ПАЦИЕНТОВ С МУЖСКИМИ АНОМАЛИЯМИ МЕЙОЗА**

*В. Aran и соавт., Испания*

Оценивали возможность улучшить результаты циклов ЭКО+ИКСИ путем отбора эмбрионов при помощи преимплантационной генетической диагностики (ПГД) для оценки анеуплоидий в супружеских парах, где у мужчины отмечены аномалии мейоза. Провели биопсию 256 эмбрионов, из которых 183 (73,2%) подходили для анализа. В 92 случаях отмечен нормальный хромосомный анализ. Частоту имплантации, наступления беременности и ее прерывания сравнивали с 66 циклами ЭКО+ИКСИ у 44 супружеских пар с мейотическими аномалиями без ПГД (контрольная группа). Статистически значимых различий в частоте наступления беременности (52 и 43,9%), частоте имплантации (32,1 и 23,5%) и прерывания беременности (15,4 и 10,3%) не отмечено, хотя эмбрионы, полученные от мужчин с мейотическими нарушениями, обладали более частыми хромосомными аномалиями.

**Издательство МЕДИА СФЕРА**

лицензия на издательскую деятельность ИД № 02132  
127238 Москва, Дмитровское ш., 46, корп. 2, этаж 4.  
Отдел подписки и распространения: Тел.: (095) 488-6637  
Отдел рекламы: Тел.: (095) 488-6000 Факс: (095) 482-4312  
E-mail: [mediasph@mediasphera.ru](mailto:mediasph@mediasphera.ru); <http://www.mediasphera.ru>  
Адрес для корреспонденции: 127238 Москва, а/я 54

Оригинал-макет журнала «Проблемы репродукции» изготовлен Издательством МЕДИА СФЕРА  
Компьютерный набор и верстка: С.В. Олефир, М.Л. Калужнин  
Редактор Л.П. Поленова. Корректоры: Е.А. Папоян, В.Ю. Глазунова

«Проблемы репродукции» — научно-практический журнал. Основан в 1995 г.  
Problemi reprodukcii (**Russian journal of human reproduction**) is published  
6 times a year by Media Sphera Publishing Group. Founded in 1995.

Отпечатано в «Информполиграф»  
Формат 60×90 1/8 Усл. печ. л. 12,0 Заказ