НОВОСТИ

ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ И РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ

ЦЕНТРАЛЬНОАЗИАТСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 2.2023 (102)
ISSN 2091-5969

ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ ВА РЕПРОДУКТИВ САЛОМАТЛИК ЯНГИЛИКЛАРИ

Марказий Осиё илмий амалий журнали

THE NEWS

OF DERMATOVENEROLOGY AND REPRODUCTION HEALTH

Central Asian Scientific and Practical Journal

1998-2023 25 ЛЕТ

Юбилейный выпуск

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ
АССОЦИАЦИЯ ВРАЧЕЙ ЧАСТНОЙ ПРАКТИКИ УЗБЕКИСТАНА
КЛИНИКА «MAHLIYO-SHIFO» & V

«Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья»
Рецензируемый научно-практический журнал
Публикуется 4 раза в год
Основан в 1997 году

The news of dermatovenerology and reproduction health» is a peer reviewed journal, is published 4 times a year

Журнал входит в перечень научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК при Кабинете Министров Республики Узбекистан при защите докторских диссертаций.

Журнал зарегистрирован Госкомитетом Республики Узбекистан по печати и информации
Лицензия №0527 от 13. 02. 2009 г.

А Д Р Е С Р Е Д А К Ц И И:
г. Ташкент, Шайхонтохурский район,
проезд Лабзак, 10 Клиника «Maxliyo-shifo» & V

Тел: (+99871) 244-06-33
(+99890) 978-38-78
(+99890) 353-14-45
E-mail: **dermatol47@mail.ru**
сайт: **www.ndrz.uz**

Зав. редакцией: Ф. Ф. Хашимов
Менеджер по распространению: Ж. М. Умаров
Компьютерный набор и верстка: С. С. Таджиев

Подписной индекс – 1039
1042

За содержание рекламных материалов ответственность несет рекламодатель

Подписано в печать 20.04.2023

Формат 60Х84 1/8
Печать офсетная
Цена договорная
Тираж 1000 экз.
Заказ №

ООО «ALPHA OMEGA Marketing»
Адрес: г. Ташкент, Ц-13, ул. А. Кодирий, 35
Тел: (+99871) 241-54-87
E-mail: alpha.omega.uz@gmail.com

НОВОСТИ ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ И РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ
№2 (102)
2023 год

ЦЕНТРАЛЬНОАЗИАТСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор – Ваисов А. Ш.
Зам. гл. редактора – Маннанов А. М.
Зам. гл. редактора – Курбанов Д. Д.
Отв. секретарь – Рахматов А. Б.

Абдуллаев М.И., Азизов Б.С., Арифов С.С., Атабеков Н.С., Аюпова Ф.М., Ваисов И.А., Джаббарова Ю.К., Ибрагимов О.Д., Имамов О.С., Исмаилова Г.А., Каримов А.Х., Каримова Ф.Д., Магрупов Б.А., Мухамедов И.М., Нажмитдинова Д.К., Пахомова Ж.Е., Порсохонова Д.Ф., Сабиров У.Ю., Садыков А.А., Султанов С.Н., Ташкенбаева У.А., Турсунов Б.З., Хаитов К.Н., Шодиев Х.К.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Адаскевич В.П. (Беларусь, Витебск)
Абдуллаев Т.А. (Узбекистан, Ташкент)
Абидов А.М. (Узбекистан, Ташкент)
Акилов Ф.А. (Узбекистан, Ташкент)
Атилла Л.М. (Женева, Швейцария)
Батпенова Г.Р. (Казахстан, Астана)
Гюнеш А. (Турция)
Заславский Д.В. (Россия, Санкт-Петербург)
Зоиров П.Т. (Таджикистан, Душанбе)
Зуфарова Ш.А. (Узбекистан, Ташкент)
Исмаилова А.М. (Туркменистан, Ашгабад)
Каримова Д.Ф. (Узбекистан, Ташкент)
Кешилева З.Б. (Казахстан, Алматы)
Кумар Р. (Индия, Дели)
Литус О.И. (Украина, Киев)
Лукьянов А.М. (Беларусь, Витебск)
Мусабаев Э.И. (Узбекистан, Ташкент)
Набиев Т.А. (Узбекистан, Ташкент)
Олисова О.Ю. (Россия, Москва)
Рахимов И.Р. (Узбекистан, Ташкент)
Саипов С.С. (Узбекистан, Ташкент)
Эшбоев Э.Х. (Узбекистан, Ташкент)

СОДЕРЖАНИЕ

Материалы конференции: статьи

ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА И ЖЕНЩИНА
С.И. Исмаилов, М.А. Абдуллаева, С.А. Бабаджанов.....*4*

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЕ АНДРОГЕННОЙ АЛОПЕЦИИ С ПОМОЩЬЮ КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ
Ф.В. Азимова, К.Ш Курбанова.....*6*

ОСОБЕННОСТИ ГИСТОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ И БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРИ ДИАГНОСТИКЕ ЖЕНЩИН С ГИПЕРПЛАЗИЕЙ ЭНДОМЕТРИЯ В ПОЗДНЕМ РЕПРОДУКТИВНОМ ПЕРИОДЕ
Д.И. Туксанова, Н.О. Нурханова.....*11*

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ И РАННЕЙ МЕНОПАУЗЫ
Д.Ю. Набиева, Д.Т. Каюмова.....*13*

КОМПЛЕКСНЫЙ МЕТОД РЕАБИЛИТАЦИИ БЕРЕМЕННЫХ С РЕПРОДУКТИВНЫМИ ПОТЕРЯМИ В АНАМНЕЗЕ
М.Т. Хусанходжаева, Ф.М. Азимова, Ф.Т. Исмаилова.....*17*

ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ У БЕРЕМЕННЫХ С НИЗКИМ РИСКОМ ИНФИЦИРОВАНИЯ
М.Т. Хусанходжаева, Ф.М. Азимова, Ф.Т. Исмаилова.....*19*

ROC-АНАЛИЗ БИОХИМИЧЕСКИХ МАРКЁРОВ ПРИ ПРЕЭКЛАМПСИИ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ
С.Р. Адизова.....*22*

IN VITRO FERTILITY OUTCOMES IN ENDOMETRIOSIS-ASSOCIATED INFERTILITY PATIENTS
F.N. Fazliddinova.....*25*

АНАЛИЗ АССОЦИАЦИИ ПОЛИМОРФИЗМА A2039G ГЕНА FSHR У ЖЕНЩИН С НАРУШЕНИЕМ ФЕРТИЛЬНОСТИ В УЗБЕКСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ
Ш.С. Гасанова, Д.С. Иргашев, К.Т. Бобоев.....*27*

МАРКЕРЫ ОСТЕОПОРОЗА У ЖЕНЩИН С ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫМ РАЗВИТИЕМ КЛИМАКСА ВСЛЕДСТВИИ СТИМУЛЯЦИИ ЯИЧНИКОВ
Д.Я. Зарипова.....*31*

INTAKT ENDOMETRIOMALARI BO‘LGAN ICSI DAN O‘TGAN AYOLLARDA UZUN AGONIST YOKI QISQA ANTAGONIST PROTOKOLI: RETROSPEKTIV TAHLIL
D.M. Davletova, A.H. Karimov, Emre Go‘ksan Pabuchju, O‘zgur Shahin.....*34*

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПРИМЕНЕНИЯ МИКРОНИЗИРОВАННОГО ПРОГЕСТЕРОНА И КЛОМИФЕН ЦИТРАТА ДЛЯ ПОДАВЛЕНИЯ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ ОВУЛЯЦИИ
М.М. Максудова, Д.К. Нажмутдинова, М.Т. Ахмедова, Ш.Б. Охунова, М.М. Халилова, С.А. Худойбердиева, С.М. Максудова.....*38*

PROGESTERON RESEPTOR GENINING (PRG) TURLI GENOTIPLARI MAVJUD AYOLLARDA EKU DAN SO‘NG HOMILADORLIKNING KECHISHI XUSUSIYATLARI
D.B. Mirzayeva, D.D. Saijalilova.....*42*

THE ROLE OF ELEVATED HOMOCYSTEINE LEVELS IN GYNECOLOGY AND PREGNANCY
Sh. Okhunova, D. Sadikova, M. Maksudova.....*44*

O‘RTA YOSHDAGI AYOLLARDA KLIMAKTERIK SIMPTOMLARNING KECHISHI ASOSLARI
Sh.M. Qarshiyeva, Z.A. Muminova.....*47*

ТАКТИКА СНИЖЕНИЯ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ПОДГОТОВКЕ ВРТ И ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ
Х.А. Усманова, А.У. Ачилова.....*50*

PREPARING COUPLES FOR IVF WITH DIFFERENT FERRITIN LEVELS
N.M. Zoitova, D.Yu. Yuldasheva, M.T. Akhmedova, M.M. Maksudova.....*53*

ГИПЕРАНДРОГЕНЕМИЯ АНИҚЛАНГАН АЁЛЛАРДА Д ВИТАМИНИ ВА ГОРМОНАЛ СТАТУСНИНГ ЎЗАРО БОҒЛИҚЛИГИ
С.Б. Бобоқулова, Н.Г. Ашурова.....*57*

ТУХУМДОНЛАР ПОЛИКИСТОЗЛИ ФЕРТИЛ ЁШДАГИ АЁЛЛАРДА ЎЗБЕК ПОПУЛЯЦИЯСИДА ГОРМОНАЛ КЎРСАТКИЧЛАРНИНГ ФЕНОТИПИГА КЎРА ФАРҚЛАРИ
К.Ш. Зоҳидова, Г.Н. Раҳимова.....*60*

THE EFFECT OF VIRAL INFECTIONS AND COVID-19 ON PREGNANCY AND CHILDBIRTH
A.Sh. Inoyatov, Yu.E. Dobrokhotova, I.I. Tosheva, M.J. Aslonova....*63*

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА FSHB У МУЖЧИН С НАРУШЕНИЕМ РЕПРОДУКТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ
Д. Иргашев, Ш. Гасанова, С. Аляви.....*67*

НАРУШЕНИЕ ПРОЦЕССОВ РЕПЛИКАЦИИ И ТРАНСКРИПЦИИ ДНК ПРИ МИОМАХ МАТКИ
Л.М. Исанбаева, Д.А. Кадырова, Н.Х. Шоикрамова, Г.Ш. Артикходжаева.....*69*

ЭНДОМЕТРИОЗ-АССОЦИИРОВАННОЕ БЕСПЛОДИЕ: ОБЗОР ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ
А.А. Караманян, Ж.Е. Пахомова.....*71*

ИНДИВИДУАЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НАРУШЕНИЙ НЕЙРО-МОТОРНОЙ ФУНКЦИИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ СТРЕССЕ И ПУТИ ЕГО КОРРЕКЦИИ
Д.С. Косимова, Д.И. Туксанова.....*76*

COUNT OF INSTRUMENTAL RISK FACTORS FOR THE DEVELOPMENT OF CONGENITAL MALFORMATIONS
G.A. Ikhtiyarova, D.Sh. Kudratova.....*79*

ВЛИЯНИЕ ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ НА ОРГАНАХ МАЛОГО ТАЗА НА ОТВЕТ ЯИЧНИКОВ ПРИ СТИМУЛЯЦИИ В ПРОТОКОЛАХ ЭКО/ЭКО+ICSI У ЖЕНЩИН СТАРШЕГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА
М.М. Максудова, Д.К. Нажмутдинова.....*82*

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА ВОССТАНОВЛЕНИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ У ЖЕНЩИН С ХРОНИЧЕСКИМ СПАЯЧНЫМ ПРОЦЕССОМ ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА
Ф.Д. Каримова, Ч.М. Хужамбердиев.....*85*

ИЗБЫТОЧНАЯ МАССА ТЕЛА И БЕСПЛОДИЕ. ИСХОДЫ ПРОГРАММ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ, РЕКОМЕНДАЦИИ ПО УЛУЧШЕНИЮ ПРОГНОЗОВ
Н.А. Мирзахмедова, Н.Д. Арипова, Д.С. Иргашев, Н.А. Хикматиллаева.....*88*

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ВОССТАНОВЛЕНИЮ РЕЦЕПТИВНЫХ СВОЙСТВ ТОНКОГО ЭНДОМЕТРИЯ В ПРОГРАММАХ ВРТ
Н.А. Мирзахмедова, Н.Д. Арипова, Д.С. Иргашев.....*90*

EVALUATION OF THE EFFICACY OF ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES IN POLYCYSTIC OVARIAN SYNDROME
G.A. Ikhtiyarova, M.Kh. Muzaffarova, D.S. Irgashev.....*92*

СОВРЕМЕННЫЕ ПУТИ ПРОФИЛАКТИКИ УГРОЗЫ ВЫКИДЫША ПОСЛЕ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ У ЖЕНЩИН УЗБЕКСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ
Н.Х. Муминова, С.Т. Джумаева.....*95*

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭНДОМЕТРИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОКНА ИМПЛАНТАЦИИ У ЖЕНЩИН С НАРУШЕНИЕМ ФЕРТИЛЬНОСТИ
Д.К. Нажмутдинова, Г.М. Ахмаджонова.....*97*

ОСОБЕННОСТИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУННОЙ ЗАЩИТЫ ВЛАГАЛИЩА У ЖЕНЩИН С БАКТЕРИАЛЬНЫМ ВАГИНОЗОМ ВНЕ И ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ
М.М. Рахматуллаева.....*100*

МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ У БЕРЕМЕННЫХ С РЕПРОДУКТИВНЫМИ ПОТЕРЯМИ В АНАМНЕЗЕ
Д.К. Розикова.....*103*

ГЕМОСТАЗИОЛОГИЧЕСКИЕ И ГОРМОНАЛЬНЫЕ ПРЕДИКТОРЫ ДИАГНОСТИКИ НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ ПОСЛЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ
Н.А. Султонова.....*105*

ЗАВИСИМОСТЬ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ ОТ ВОССТАНОВЛЕНИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ У КОРМЯЩИХ МАТЕРЕЙ
Д.И. Туксанова, Н.Г. Рахмонкулова.....*108*

ВЛИЯНИЕ ДЛИТЕЛЬНОСТИ КРИОХРАНЕНИЯ ЭМБРИОНОВ НА ЧАСТОТУ НАСТУПЛЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ В КРИОЦИКЛАХ
О.Ю. Федорахина, Ш.Т. Тоирова.....*110*

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ДЕТЕРМИНАНТЫ ГИПЕРПЛАЗИЯ ЭНДОМЕТРИЯ У БОЛЬНЫХ В ПЕРИМЕНОПАУЗЕ
М.Т. Хасанова.....*112*

ВЫЯВЛЕНИЕ ПРИЧИН СНИЖЕНИЯ ОВАРИАЛЬНОГО РЕЗЕРВА У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА
Д.Т. Каюмова, Н.А. Хикматиллаева, Н.А. Мирзахмедова, Ф.А. Атаходжаева.....*114*

ИНДЕКС ОВАРИАЛЬНОЙ СЕНСИТИВНОСТИ КАК КОНСТАНТА В ПРЕДИКЦИИ ИСХОДОВ ЦИКЛОВ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ
Н.А. Мирзахмедова, Н.А. Хикматиллаева, Ф.А. Атаходжаева....*117*

ПРЕДИКТОРЫ ЖЕНСКИХ РЕПРОДУКТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19
А.С. Ходжаева, Д.Л. Джураева, Д.М. Тиллабаева.....*119*

RELEVANCE OF ENDOSCOPIC EXAMINATION, MORPHOLOGICAL FEATURES OF STOMACH CANCER WITH CONCOMITANT UTERINE ENDOMETRIOSIS
M.T. Khatamova.....*122*

ЦЕННОСТЬ МИКРОЭЛЕМЕНТНОЙ САПЛЕМЕНТАЦИИ У ЖЕНЩИН С ТРУБНЫМ БЕСПЛОДИЕМ ПЕРЕД ПРОГРАММОЙ ВРТ
Б.В. Шодиев.....*119*

ИСХОДЫ МНОГОПЛОДНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ НАСТУПИВШЕЙ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ
Ж.Е. Пахомова, Х.Т. Шодиева, Д.Э. Назарова, Ш.А. Шодиева, М.А. Сидикходжаева.....*127*

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПЕРДИКТОРЫ НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН ПРЕМИНИВШИХ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ РЕПРОДУКТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ
Ш.З. Ярматова, Г.А. Ихтиярова.....*130*

ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА И ЖЕНЩИНА

С.И. Исмаилов, М.А. Абдуллаева, С.А. Бабаджанов
ГУ «РСНПМЦХ имени академика В. Вахидова»

Ишемическая болезнь сердца является наиболее частой причиной смерти и инвалидности в мире. Его осложнения затрагивают не только физическое функционирование женщин, но и другие стороны их жизни. Текущие рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний у женщин подчеркивают важность профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у женщин, подчеркивают важность и влияние уникальных факторов риска, различных клинических проявлений ишемической болезни сердца, а также пробелов в лечении для здоровья женщин.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, реваскуляризация миокарда, женщины.

Yurak ishemik kasalligi va ayol

S.I. Ismailov, M.A. Abdullayeva, S.A. Babadjanov

Yurak ishemik kasalligi butun dunyoda o‘lim va nogironlikka sabab bo‘ladigan eng keng tarqalgan yagona omillardan biridir. Uning asoratlari nafaqat ayolning jismoniy faoliyatiga, balki hayotining boshqa jihatlariga ham o‘z ta’sirini ko‘rsatadi. Ayollarda yurak-qon tomir kasalliklari profilaktikasi bo'yicha joriy tavsiyalar ayollarda yurak-qon tomir kasalliklarining oldini olishning muhimligini ta’kidlab, noyob xavf omillarining ahamiyati va ta’sirini, yurak-qon tomir kasalliklarining turli klinik ko‘rinishlarini va ayollar salomatligi uchun davolash bo’shliqlarini ta’kidlaydi.

Tayanch so‘zlar: yurak ishemik kasalligi, miokard revaskulyarizatsiyasi, ayollar.

Ischemic heart disease and woman

S.I. Ismailov, M.A. Abdullaeva, S.A. Babadjanov

Ischemic heart disease is the most common cause of death and disability in the world. Its complications affect not only the physical functioning of women but also other aspects of their life. Current recommendations for the prevention of cardiovascular disease in women highlight the prevention of cardiovascular disease in women highlight the importance and impact of unique risk factors, various clinical manifestations of coronary artery disease as well as treatment gaps for women’s health.

Keywords: Ischemic heart disease, myocardial revascularization, women.

Ишемическая болезнь сердца – это патология миокарда, развивающейся на фоне сокращения или прекращения поступления артериальной крови в ткани сердца вызванная из-за поражения коронарных артерий [7]. Она является единственной наиболее распространенной причиной смерти и нетрудоспособности населения во всем мире. По данным, опубликованным Американской Ассоциацией Сердца, летальность от ишемической болезни сердца в США составляет около 610 тыс. человек ежегодно (1 из 4) в популяции [6].

Особую тревогу вызывает тот факт, что около 40% смертности при ишемической болезни сердца приходится на активный трудоспособный возраст, и заболевание имеет выраженные гендерные особенности – мужчины страдают ишемической болезнью сердца (ИБС) примерно в три раза чаще, чем женщины [1]. Всемирное крупное когортное исследование INTERHEART-Study, в котором приняли участие более 52 000 человек с инфарктом миокарда, показало, что у женщин первые проявления ишемической болезни сердца возникают примерно на 10 лет позже, чем у мужчин, чаще всего после менопаузы. Несмотря на эту задержку в начале, смертность среди женщин растет быстрее, чем среди мужчин [20]. Биологические и гендерные различия влияют на клиническую картину и способствуют различиям в диагностике, лечении и исходах сердечно-сосудистой заболевании [10].

Комиссия Lancet «Женщина и сердечно-сосудистые заболевания», целью которой является снижение глобальных проблем к 2030 году, подчеркнула, что сердечно-сосудистые заболевания у женщин остаются «недостаточно изученными, распознанными, диагностированными и недостаточно леченными» [19].

В структуре сердечно-сосудистых заболеваний ишемическая болезнь сердца и ее осложнения оказывают влияние не только на физическое функционирование женщины, но и на другие аспекты ее жизнедеятельности. Сложность процесса состоит в том, что в организме женщины, в зависимости от перестройки гормонального статуса и состояния половой сферы, в разные периоды ее жизни (детородный, менопауза, постменопауза), в сочетании с применением гормональных контрацептивов или заместительной гормональной терапии существенно повышается риск сердечно-сосудистых осложнений, которые считаются причинами развития или прогрессирования сердечной недостаточности [2]. Кроме того, патологоанатомия и патофизиология коронарных артерий имеют существенные гендерные различия, что приводит к трудностям в диагностике, лечении и исходах у женского населения [12].

Частота возникновения ИБС связана с ее мультифакторностью и социальными особенностями среды, в которой находятся пациентки. Низкая информированность населения о причинах заболевания, механизмах его развития и последствиях, а также малоподвижный образ жизни и вредные привычки приводят к тому, что болезнь «молодеет» и доходит уже до среднего возраста. До недавнего времени причинами преждевременной ИБС у женщин считались кроме специфических половых гормональных факторов, те же факторы риска, что и среди мужчин – нарушение липидного и углеводного спектров, наследственность, артериальная гипертония, ожирение, курение. Последние исследования показали, что вклад этих факторов в развитие ИБС у женщин и у мужчин различен. Следует подчеркнуть, стресс и курение имеет особую значимость для женского организма. Они вызывают крайне негативные следовые реакции у женщин по сравнению с мужчинами. Следовательно, «омоложение» ИБС у женщин на фоне изменившихся условий жизни и дезадаптации к ним женского организма, указывает на необходимость в исследовании сделать акценты на изучение причин, механизмов формирования ИБС, определения веса и вклада каждого традиционного фактора риска и появившихся новых, специфических факторов, присущих только женщинам [2].

Диагностика ИБС основана на выявлении лиц со стенокардией, у которых коронароангиография и реваскуляризация могут улучшить прогноз за счет снижения сердечно-сосудистого риска, включая риск смерти. Стратификация риска основана в первую очередь на клинической оценке, оценке систолической функции левого желудочка и результатах неинвазивных

исследований. По рекомендации Европейским обществом кардиологов (ESC) в диагностике ишемической болезни сердца у женщин диагностическая точность при стресс- эхокардиографии выше, чем у обычных нагрузочных тестов. Однако представляется, что этот метод не может быть оптимальным вариантом диагностике у женщин с ожирением и большой грудью из-за многочисленных артефактов, им рекомендуется перфузионная сцинтиграфия [4]. Действительно, исследования в диагностике ишемической болезни сердца у женщин являются чрезвычайно актуальными. В диагностике необходимы дальнейшие исследования новых комбинированных неинвазивных методов анатомической и функциональной визуализации.

В последние годы достигнут значительный прогресс в этиопатогенезе данной патологии и в клиническую практику стали активно внедряться высокотехнологические методы оказания медицинской помощи. Но одной из проблем, связанных с лечением ишемической болезни сердца у женщин, является очевидное неоптимальное использование как реваскуляризации, так и соответствующей медикаментозной терапии (гиполипидемическая терапия). Пациенткам женского пола реже выполняется катетеризации сердца [16]. По данным исследований Euro Heart Survey из 3779 пациентов со стабильной стенокардией всего 42% женщин направлялись на коронарографию [3]. Несмотря на высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний, только около 33% чрескожных коронарных вмешательств ежегодно выполняются у женщин в США и 20% в некоторых европейских странах, таких как Испания [14]. При этом, по данным системы EuroSCORE женский пол является предиктором высокого риска смертности как при чрескожной реваскуляризации, так и хирургической реваскуляризации миокарда независимо от возраста и наличия или отсутствия коморбидности. В нескольких опубликованных данных исследований показало, что реваскуляризация миокарда имеет существенные гендерные различия, которые у пациентов мужского пола отмечали значительно лучшую послеоперационную выживаемость (через 1,5 и 10 лет), чем у женщин, причем в некоторых из них был сделан вывод о том, что у пациентов женского пола большее количество побочных эффектов (инфаркт миокарда, инсульт, тромбоз стента, развитие рестеноза, осложнение доступа: псевдоаневризма, кровотечение) [9,15]. Однако причины различий в исходах, наблюдаемые в некоторых публикациях, вероятно многофакторны [8].

Sotomi Y, Onuma Y и соавторы ясно продемонстрировали неоднородность эффекта чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) и аортокоронарного шунтирования (АКШ) в различных исследованиях, оценивающих исходы только у женщин. Результаты остались неизменными у мужчин [18]. После АКШ риск смерти среди женщин остается значимо более высоким по сравнению с мужчинами. Это может связано с особенностями течения атеросклеротического процесса в коронарных артериях женщин. Поражение коронарной системы мужчин носит очаговый, локальный характер, что способствует эффективному проведению операций реваскуляризации, в противоположно женщинам, имеющим диффузный характер поражения без выраженного стеноза, который не позволяет провести адекватное оперативное лечение [13].

Но в отличие от других испытаний, регистр DELTA зафиксировал в рандомизированных исследованиях: лучшие результаты АКШ в долгосрочной перспективе и более высокий уровень сопутствующих заболеваний у женщин [5]. Причина этого несоответствия заключается в том, что все этапы оценки диагностики, лечения и профилактики ишемической болезни сердца у женщин недостаточно изучены и являются областью для будущих исследований [10]. Обновленные современные рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний у женщин подчеркивают важность и влияние уникальных факторов риска, различных клинических проявлений ИБС и пробелов в лечении для здоровья женщин [11].

Однако, объективных данных, касающихся именно женщин, все ещё недостаточно для обоснования всех рекомендаций, нередко они базируются на результатах, полученных преимущественно у мужчин. Несмотря на прогресс в данной области медицины, вложенные значительные количества размышлений и исследований в сочетании с обширными отраслевыми разработками, остаются неясными основные причины более высокой смертности у женщин. Нет специальных проспективных исследований, посвященных стратегии реваскуляризации миокарда у пациенток с многососудистым поражением коронарных артерий [17].

Стоит отметить, до сих пор нет однозначного решения в какую-либо сторону вопроса о выборе оптимального метода коронарного шунтирования у женщин. Также расовые, этнические, гормональные отличительные особенности у женщин влияние на распространенности ишемической болезни сердца не очень широко изучены. По-прежнему остается нерешенным вопрос, который касается выбора эффективного метода эндоваскулярного и хирургического лечения ишемической болезни сердца, а предложенные методики широко обсуждаются. Исходя из выше изложенного, можно заключить, что дальнейшее исследование в этой области представляется чрезвычайно актуальным и практически значимым.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Alaide Chieffo, Angela Hoye, Fina Mauri, Ghada Mikhail, Michelle Ammerer, Cindy Grines, Liliana Grinfeld, Mina Madan, Patrizia Presbitero, Kimberly A Skelding, Bonnie H. Weiner, and Roxana Mehran. Gender-Based Issues in Interventional Cardiology: a Consensus Statement from the Women in Innovations (WIN) Initiative. J. Revista Española de Cardiología (Rev Esp Cardiol.) 2010; 63 (2):200-8.

2. Вардугина Н. «Ишемическая болезнь сердца у женщин в возрасте до 55 лет (клинико-популяционное исследование)». Докторская диссертация, 2005.

3. Daly C, Clemens F, López Sendón JL, Tavazzi L, Boersma E, Danchin N, et al. Gender differences in the management and clinical outcome of stable angina. Circulation, 113 (2006), pp. 490-8.

4. Доминика Дуда-Пышны, Пшемыслав Тшечак, Мариуш Гонсиор, Польский журнал кардио-торакальной хирургии, 2018 март, 15(1): 44-48.

5. Francesco Moroni, Alessandro Beneduce, Gennaro Giustino, Seung-Jung Park, Joost Daemen, Marie Claude Morice, Sunao Nakamura, Ieva Briede, Emanuele Meliga, Enrico Cerrato, Raj R Makkar, Fabrizio D'Ascenzo, Carla Lucarelli, Piera Capranzano, Didier Tchetche, Christian Templin, Ajay Kirtane, Pawel Buzman, Ottavio Alfieri, Marco Valgimigli, Roxana Mehran, Antonio Colombo, Matteo Montorfano, Alaide Chieffo and DELTA, DELTA 2 Investigators. Sex differences in outcomes after percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass graft for left main disease: from the DELTA registries. Journal of the American Heart Association. 2022; Vol.11, №5.

6. Jonathan C. Brown, Thomas E. Gerhardt, Edward Kwon. Risk factors for coronary artery disease. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; 2022 Jan. 2021 Jun 5.

7. Кузнецов А.Н., Карпухин И.Б., Карпухина Е.В. Ишемическая болезнь сердца: стабильные формы. Учебное пособие. 2013. С. 5-10.

8. Lansky A.J., Hochman J.S., Ward P.A., Mintz G.S., Fabunmi R., Berger P.B. et al. Percutaneous coronary intervention and adjunctive pharmacotherapy in women: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. Circulation, 111 (2005), pp. 940-53.

9. Lansky A.J., Pietras C., Costa R.A., Tsuchiya Y., Brodie B.R., Cox D.A. et al. Gender differences in outcomes after primary angioplasty versus primary stenting with and without abciximab for acute myocardial infarction: results of the Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications (CADILLAC) trial. Circulation, 111 (2005), pp. 1611-8.

10. Mehta L.S., Beckie T.M., DeVon H., Grines C.L., Krumholz H.M., Johnson M.N., Lindley K.J., Vaccarino V., Wang T.Y., Watson K.E. et al. Acute Myocardial Infarction in Women. Circulation. 2016;133:916-947.

11. Merz C.N.B., Andersen H., Sprague E., Burns A., Keida M.,

Walsh M.N., Greenberger P., Campbell S., Pollin I., McCullough C., et al. Knowledge, Attitudes, and Beliefs Regarding Cardiovascular Disease in Women. J. Am. Coll. Cardiol. 2017.

12. Nili Schamroth Pravda, Orith Karny-Rahkovich, Arthur Shiyovich, Miri Schamroth Pravda, Naomi Rapeport, Hana Vaknin-Assa, Alon Eisen, Ran Kornowski, and Avital Porter. Coronary Artery Disease in Women: A Comprehensive Appraisal. J Clin. Med. 2021. Oct 12;10(20):4664.

13. Plank F, Beyer C, Friedrich G, Wildauer M, Feuchtner G. Sex differences in coronary artery plaque composition detected by coronary computed tomography: quantitative and qualitative analysis. Neth. Heart J. 2019;27(5):272-280.

14. Pérez-Vizcayno M.J., Hernández-Antolín R.A., Alfonso F., Bañuelos de Lucas C., Escaned J., Jiménez P. et al. Evolución en los últimos 20 años en el perfil demográfico, epidemiológico y clínico, técnica y resultados de los procedimientos coronarios percutáneos. Rev Esp. Cardiol., 60 (2007), pp. 932-42.

15. Peterson E.D., Lansky A.J., Kramer J., Anstrom K., Lanzilotta M.J. Effect of gender on the outcomes of contemporary percutaneous coronary intervention. Am J. Cardiol., 88 (2001), pp. 359-64.

16. Rathore S.S., Wang Y., Radford M.J., Ordin D.L., Krumholz H.M. Sex differences in cardiac catheterization after acute myocardial infarction: the role of procedure appropriateness. Ann Intern Med, 137 (2002), pp. 487-93.

17. Рекомендации ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда 2018. Franz-Josef Neumann, Miguel Sousa-Uva, Anders Ahlsson, Fernando Alfonso, Adrian P. Banning, Umberto Benedetto, Robert A. Byrne, Jean-Philippe Collet, Volkmar Falk, Stuart J. Head, Peter Jüni, Adnan Kastrati, Akos Koller, Steen D. Kristensen, Josef Niebauer, Dimitrios J. Richter, Petar M. Seferović, Dirk Sibbing, Giulio G. Stefanini, Stephan Windecker, Rashmi Yadav, Michael O. Zembala. European Heart Journal. 2019;40,87-165.

18. Sotomi Y., Onuma Y., Cavalcante R., Ahn J-M., Lee C.W., van Klaveren D., de Winter R.J. et all. Geographical difference of the interaction of sex with treatment strategy in patients with multivessel disease and left main disease: a meta-analysis from SYNTAX (Synergy Between PCI With Taxus and Cardiac Surgery), PRECOMBAT (Bypass Surgery Versus Angioplasty Using Sirolimus – Eluting Stent in Patients With Left Main Coronary Artery Disease), and BEST (Bypass Surgery and Everolimus-Eluting Stent Implantation in the Treatment of patients With Multivessel Coronary artery Disease) randomized controlled trials. Circ. Cardiovasc. Interv. 2017; 10: Pubmed:

19. Vogel B., Acevedo M., Appelman Y., Merz C.N.B., Chieffo A., Figtree G.A., Guerrero M., Kunadian V., Lam C.S.P., Maas A.H.E.M. et al. The Lancet women and cardiovascular disease Commission: Reducing the global burden by 2030. Lancet. 2004;397:2385-2438.

20. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet. 2004.

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЕ АНДРОГЕННОЙ АЛОПЕЦИИ С ПОМОЩЬЮ КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ

Ф.В. Азимова, К.Ш Курбанова

ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматовенерологии и косметологии» МЗ РУз

Андрогенная алопеция является чрезвычайно распространенной проблемой, затрагивающей мужчин и женщин всех возрастов. Стандарт лечения андрогенной алопеции включает либо трансплантацию волос, либо попытку стимулировать существующие фолликулы местными пероральными препаратами. Тем не менее, существующие варианты лечения не вполне удовлетворяют как пациентов, так и врачей, вследствие недостаточной эффективности и частым рецидивированием патологического процесса. Использование клеток линии адипоцитов, в том числе стволовых клеток жировой ткани показал себя многообещающим в качестве клеточной терапии для решения регуляции регенерации волос и тем самым позволяет увеличить пролиферацию клеток волосяного фолликула, и тем самым, увеличить продолжительность фазы анагена. В данном обзоре мы освещаем последние достижения применения клеточной терапии с помощью стволовых клеток жировой ткани в лечении андрогенной алопеции.

Androgen soch to‘kilishini hujayraviy davolashning yangi imkoniyatlari

F.V. Azimova, K.SH. Qurbonova

Androgenetik soch to‘kilishi juda keng tarqalgan muammolardan biri bo‘lib, har qanday yoshdagi erkaklar va ayollarda uchrashi mumkin. Androgenetik soch to‘kilishini davolash standarti mavjud soch follikulalarini sochsiz hududga ko‘chirib o‘tqazish yoki mavjud soch follikulalarni mahalliy peroral vositalar yordamida davolashni o‘z ichiga oladi. Biroq ushbu davolash usullari samaraning kamligi va kasallikning ko‘p qaytalanishi bilan bemorlar va shifokorlarni qoniqtirmaydi. Yog‘ to‘qimasining o‘zak hujayralari soch qayta tiklanish xususiyatiga va soch follikularining anagen fazadagi hujayralari sonining ortishiga sabab bo‘ladi. Ushbu sharhda biz o‘zak hujayralar yordamida davolashning, ya’ni yog‘ to‘qimasining o‘zak hujayralari yordamida androgenetik soch to‘kilishini davolashda so‘nggi yutuqlar bilan bo‘lishamiz.

New possibilities of treatment androgenic alopecia with using cell therapy

F.V. Azimova, K.SH. Kurbonova

Androgenetic alopecia is an extremely common problem affecting men and women of all ages. The standard of care for androgenetic alopecia involves either hair transplantation or an attempt to stimulate existing follicles with topical oral medications. However, the existing treatment options do not fully satisfy both patients and doctors due to lack of effectiveness and frequent recurrence of the pathological process. The use of adipocyte cells, including adipose tissue stem cells, has shown promise as a cell therapy to address the regulation of hair regeneration and thereby increase hair follicle cell proliferation, and thereby increase the duration of the anagen phase. In this review, we highlight the latest advances in the use of cellular therapy using adipose tissue stem cells in the treatment of androgenetic alopecia.

Андрогенная алопеция, независимо от этиологии, может привести к разрушительным физическим и психологическим последствиям. Эти часто возникающие состояния могут быть прогрессирующими и необратимыми, при отсутствии лечения, способного обратить вспять выпадение волос. Два наиболее часто используемых метода лечения включают медикаментозную терапию (миноксидил и финастерид) и трансплантацию человеческих волос. Также применяют терапию лазерными технологиями: низкоинтенсивный лазер (НИЛИ) и Эрбиевый лазер. [1].

Медикаментозная терапия усиливает рост волос и сводит к минимуму их выпадение в будущем. Миноксидил для местного применения связан с такими возникающими в ходе терапии проблемами, как раздражение кожи, а также с нежелательным ростом волос на других участках тела, а пероральный препарат финастерид связан с сексуальными побочными эффектами, включая проблемы с фертильностью [2]. Оба лекарства связаны с ускоренной потерей волос, когда лекарства прекращаются после длительного использования [3]. При пересадке волос волосяные фолликулы, отобранные из затылочной области волосистой части головы, пересаживаются в область облысения в лобно-теменную область. Количество фолликулов, которые возможно отобрать и реимплантировать в область облысения, ограничивает операцию по пересадке волос. Кроме того, эта терапия требует дорогостоящей и трудоемкой процедуры, которая часто носит временный характер из-за прогрессирующего характера выпадения волос. Трансплантация искусственных волос оказалась неэффективной, связанной с рецидивирующими инфекциями, отторжением и периодической потерей волокон, требующих частой замены. В то время как многие пациенты получают пользу от существующих вариантов лечения алопеции, все же имеется значительная часть пациентов, которые неудовлетворены терапией, что и наталкивает ученых искать новые, более эффективные методы терапии.

В качестве возможной альтернативы исследовалась регенерация волос на основе клеток. Было отмечено, что клетки дермального сосочка (DPC) являются ключевым элементом-клеткой для регенерации роста волос на ранее облысевшей коже [5]. Дермальные сосочки (ДС) расположены в основании волосяного фолликула, представляющего собой уникальную ткань, окруженную клетками эпителиального матрикса. Считается, что клетки дермального сосочка (DPC) обеспечивают регулирующие факторы и питательные вещества для поддержки пролиферации и дифференцировки клеток эпителиального матрикса в развитии цикла роста волос, а также при формировании фолликулов в коже эмбриона. В отличие от клеток дермального сосочка (DPC) волосяных фолликулов грызунов, клетки дермального сосочка человека (hDPC) демонстрируют более низкую способность индуцировать рост волос после нескольких пассажей культуры. В настоящее время исследователи предпринимают усилия, чтобы попытаться преодолеть этот недостаток клеток дермального сосочка человека (hDPC) и адаптировать методы восстановления волос на основе клеток к клиническим условиям.

В данном обзоре мы освещаем последние достижения в понимании клеточного вклада и регуляции клеток дермального сосочка (DPC) и суммируем роль клеток линии адипоцитов, включая стволовые клетки жировой ткани (ADSC) в регенерации волос.

Дермальный сосочек является основным кожным элементом, который играет роль в формировании волос во время эмбрионального морфогенеза и циклах роста волос после рождения [6]. Эпителиальная часть волосяного фолликула зависит от клеток дермального сосочка для поддержания своего роста, а диссоциированные эпидермальные клетки требует в руководстве организации дермальными клетками сложных структур волос [7]. Цикл роста волос состоит из фаз роста (анаген), дегенерации (катаген) и покоя (телоген). Во время перехода от позднего телогена к раннему анагену сигналы от дермального сосочка стимулируют активацию зачатков волос и покоящихся стволовых клеткок [8]. Во время анагена клетки в основании фолликула начинают пролиферировать, что приводит к образованию нового волосяного стержня, а стволовые клетки в зоне «Бульже» дают начало новым волосяным зачаткам. В катагене фолликулы подвергаются апоптозу, но дермальный сосочек остается интактным и мигрирует вверх, пока не остановится рядом со стволовыми клетками зоны «Бульже» волосяного фолликула. Эта ситуация сохраняется во время телогена [9].

Yamao M. и др. трансплантировали клетки дермального сосочка с большим числом пассажей с культивируемыми клетками дермальной оболочки трансплантата на спину голых мышей. Результаты показали, что клетки дермальной оболочки участвуют в процессе индуцирование клеток дермального сосочка в образовании волос, а образование дермальной оболочки имеет решающее значение для нормального развития волос с волосяным стержнем [10].

Цикл волосяного фолликула уникален и осуществляется при помощи ряда сигнальных путей, участвующих в поддержании индуктивности и регенерации волос. Наиболее важный путь Wnt, который способствует инициации фолликулогенеза воздействием на стволовые клетки зоны Бульже. Активация пути Wnt считается первым мезенхимальным сигналом, участвующим в эпителиально-мезенхимальном взаимодействии фолликулогенеза [11]. Костный морфогенетический белок-2 (BMP2) является многофункциональным фактором роста и первоначально был определен по его способности индуцировать эктопическое образование костей и хрящей in vivo. В процессе формирования волос он контролирует не только процесс дифференцировки клеток матрикса волоса, но и активность дермальных фибробластов [12].

Трансформирующий фактор роста-β (TGF-β) является хорошо известным индуктором компонентов внеклеточного матрикса, таких как коллаген и фибронектин. Он участвует в продвижении плакоды волос, способствует индукции анагена, [13] экспрессируется в клетки дермального сосочка и опосредует способность их индуцировать волосы [14]. Он также действует как межклеточный модулятор обмена сигналами фактора роста между эпителием волосяного фолликула и мезенхимой.

Помимо микросреды эпителиально-мезенхимальных взаимодействий внутри волосяного фолликула, макросреда вокруг него также важна для строительства и регенерации волосяного фолликула. Внутрикожная жировая ткань является важной макросредой для волосяных фолликулов. Клетки линии адипоцитов тесно связаны с ростом волос.

За последнее десятилетие стволовые клетки жировой ткани стали одной из наиболее широко изучаемых популяций взрослых стволовых клеток для исследований в области инженерии мягких тканей и регенеративной медицины. Первоначально стволовые клетки жировой ткани были идентифицированы как «преадипоциты». В то время как дальнейшие исследования показали, что эти клетки обладают способностью дифференцироваться в несколько мезенхимальных линий и характеристиками стволовых клеток. Аббревиатура «ADSC» (Adipose Derived Sterm Cells) представляет собой стандартную номенклатуру, предложенную Международной федерацией жировой терапии и науки для описания адгезивной к пластику, пролифератив-

ной, мультипотентной клеточной популяции, выделенной из жировой ткани [15].

Стволовые клетки жировой ткани обладают несколькими важными метаболическими свойствами, которые предполагают их потенциальную положительную роль в регенерации волос. Важнейшей функцией стволовых клеткок жировой ткани является продукция и секреция факторов роста, которые активируют соседние клетки. Эти факторы роста включают фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), TGF-β, фактор роста гепатоцитов (HGF), фактор роста тромбоцитов (PDGF), плацентарный фактор роста и фактор роста фибробластов (bFGF). Экспрессия этих мощных факторов роста позволяет стволовым клеткам жировой ткани обладать ангиогенной способностью и способностью индуцировать неоваскуляризацию тканей, что показывает, что стволовые клетки жировой ткани могут вносить вклад в макроокружение с обильным кровоснабжением волосковых клеток для регенерации волосяных фолликулов. Стволовые клетки жировой ткани также обладают иммуномодулирующим и иммунодепрессивным действием благодаря прямому межклеточному взаимодействию или профилю секретируемых цитокинов, таких как простагландин E2 (PGE2) [17], стволовые клетки жировой ткани и их секретомы опосредуют различные регенеративные эффекты кожи, такие как заживление ран, антиоксидантная защита, разглаживание морщин и отбеливание[18].

Чтобы исследовать, способны ли стволовые клетки жировой ткани (ADSC) непосредственно участвовать в морфогенезе волосяных фолликулов, CD34+ стволовые клетки жировой ткани трансплантировали с эпидермальными и дермальными клетками плода мыши в модели голых мышей [16]. Результаты показали, что стволовые клетки жировой ткани участвуют в формировании волосяных фолликулов, кровеносных сосудов и жировой ткани.

В другом исследовании in vivo подкожно вводили кондиционированную среду стволовых клеток жировой ткани (ASC-CM) и наблюдали за потемнением выбритой кожи. Был сделан вывод, что ASC-CM может способствовать росту волос и этот эффект может усиливаться в условиях гипоксии [19].

Учитывая последние исследовании в области регенерации волос с помощью стволовых клеток жировой ткани открылись новые возможности лечении андрогенной алопеции. В этом статье мы привели несколько таких примеров.

Ученые из Университета Фудань Quyang и др, провели интересное исследование о влияния СКЖТ на регенерацию волос, целью которой было определение возможности влияния экзосом жировых стволовых клеток (ADSC-Exos) на регенерацию волос [20].

Стволовые клетки, полученные из жировой ткани (ADSC), были выделены из 6-недельных мышей C57BL/6. Затем из ADSC были выделены ADSC-Exos. Вестерн-блоттинг использовали для обнаружения специфических маркеров экзосом. В общей сложности 12 голых мышей были случайным образом разделены на две группы (n=6 в каждой): группу ADSC-Exos и контрольную группу. Для контрольной группы была пересажена смесь свежевыделенных клеток дермы (DC) и клеток эпидермиса (EC). Для группы ADSC-Exos была привита смесь DC, EC и 50 мкг/мл ADSC-Exos. Общая оценка регенерации волос проводилась через 2-3 недели после трансплантации, а участок трансплантата был взят для гистологии на третьей неделе.

Результаты данного исследования: Через две-три недели после пересадки количество регенерированных волос в группе ADSC-Exos было выше, чем в контрольной группе ($p<0,001$). Гистологически терминальные волосы были больше в группе ADSC-Exos, тогда как волосяные фолликулы, наблюдаемые в контрольной группе, были сравнительно меньше. В группе ADSC-Exos было больше регенерированных фолликулов, чем в контрольной группе ($p<0,001$). Кроме того, они обнаружили, что ткани кожи в группе ADSC-Exos имели более высокую экспрессию фактора роста тромбоцитов (PDGF) и фактора роста эндотелия сосудов (EVGF) и более низкие уровни трансформирующего фактора роста бета 1 (TGF β1), чем в контрольной группе.

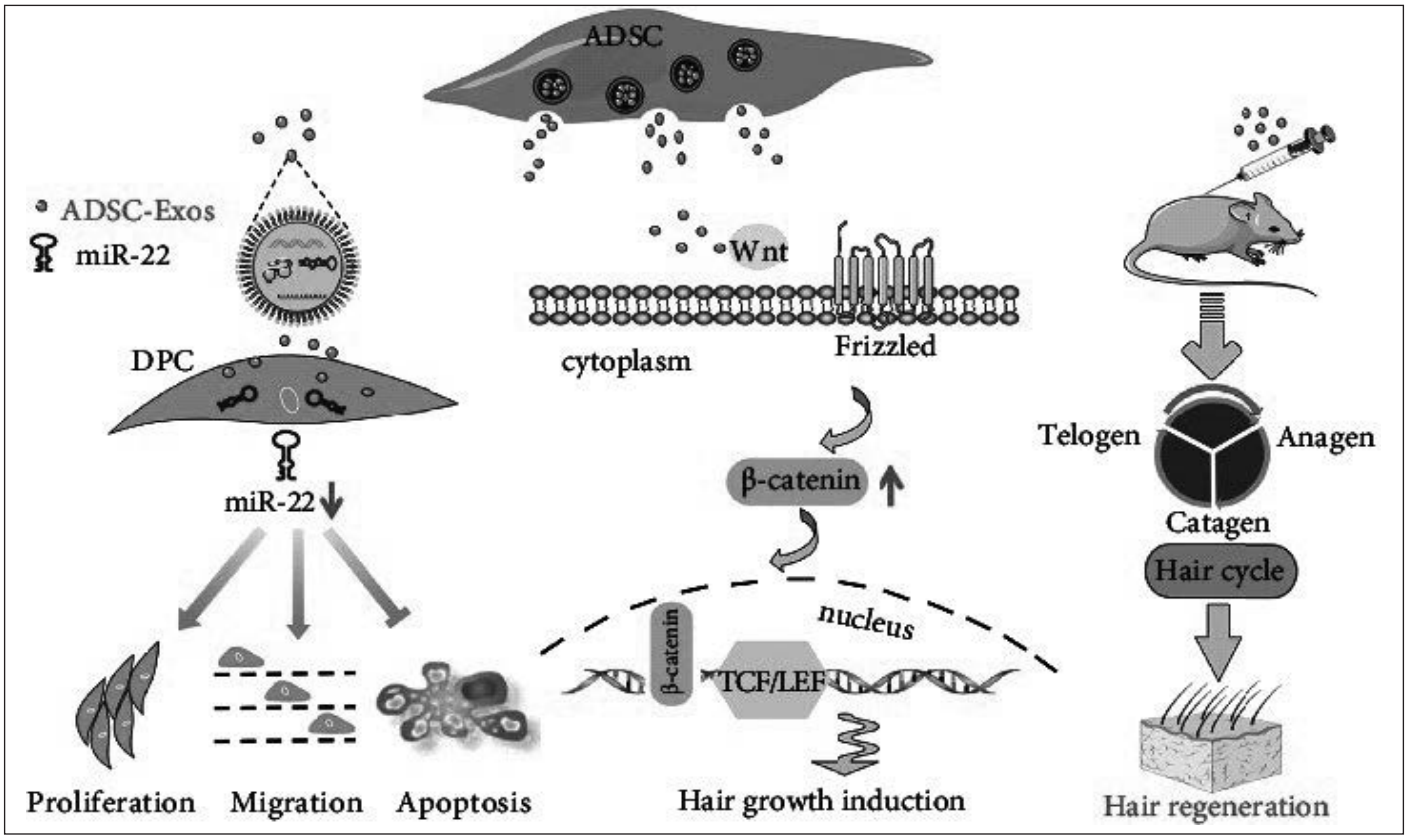
По результатам данного исследование можно сказать что ADSC-Exos может способствовать регенерации волосяных фолликулов in vivo .

Yanqiao и др, из Университета Тунцзи (Китай, Шанхай) провели очень интересное исследования направленое на изучение влияния ADSC-Exos на рост волос in vitro и in vivo для потенциального лечения алопеции и дальнейшего изучения основного патогенеза заболевания [21].

В этом исследовании они стремились всесторонне изучить влияние ADSC-Exos на стимулирование роста волос и лежащий в его основе механизм in vitro и in vivo для предполагаемого лечения алопеции. Ученные впервые обнаружили, что ADSC-Exos могут способствовать пролиферации, миграции и ингибированию апоптоза клеткок дермального сосочка (DPC) in vitro. В частности, разработали модель мыши C57BL/6 с депилированными волосами, в которой мышам подкожно вводили ADSC-Exos с комбинацией местного миноксидила или без нее. С помощью анализа RNA-seq идентифицировали сигнальный путь miR-22 (miR-22 представляет собой высококонсервативную микроРНК, является критическим посттранскрипционным регулятором цикла волос, который способствует переходу из анагена в катаген, что приводит к регрессии волосяного фолликула), недавно обнаруженный ключевой посттранскрипционный регулятор цикла волос. Так же они обнаружили что катениновый путь играет большую роль в ADSC-Exos-индуцированной регенерации волос. Это исследование открывает потенциал для разработки ADSC-Exos в качестве бесклеточной терапевтической стратегии для лечения выпадения волос в будущем.

В настоящем исследовании доказано, что ADSC-Exos способствуют пролиферации, миграции и ремиссии апоптоза в клетках дермального сосочка (DPC). Эксперименты на мышах in vivo также подтвердили наблюдение, что ADSC-Exos играет решающую роль в возобновлении роста волос, что согласуется с результатами in vitro. Эффекты ADSC-Exos на биологическую функцию клеткок дермального сосочка (DPC) и на рост волос у мышей C57BL/6 были впервые отмечены в этом исследовании. Лежащий в основе этого механизм может включать снижение экспрессии miR-22 в посттранскрипционной регуляции, активацию сигнальной пути Wnt/β-катеин и потенциально противовоспалительный эффект. Проведенное исследование – потенциал для разработки ADSC-Exos в качестве бесклеточной стратегии лечения выпадения волос в будущем.

В 2020 г. в Журнале Sterm cells Translational medicine были опубликованы результаты рандомизированного двойного слепого клинического исследования регенерации



Схематическое изображение функции ADSC-Exos in vitro и in vivo. ADSC-Exos способствует пролиферации, миграции и ингибированию апоптоза клеток дермального сосочка (DPC) и подавляет экспрессию сигнальный путь miR22 in vitro. In vivo индукция роста волос инициировалась ускорением прогрессирования цикла роста волос от телогена до анагена за счет активации сигнального пути Wnt/β-catenin.

волос с использованием экстракта стволовых клеток, полученных из жировой ткани, при андрогенетической алопеции. В исследовании был использован экстракт стволовых клеток, полученных из жировой ткани (ADSC-CE), который способствует восстановлению роста волос у пациентов с андрогенетической алопецией (АГА).

В этом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании приняли участье 38 пациентов (29 мужчин) с андрогенной алопецией. Изменения количества и толщины волос через 16 недель по сравнению с исходным уровнем оценивали с помощью фототрихограммы. ADSC-CE в течение 16 недель значительно увеличивала как количество, так и толщину волос, и эффект применения был заметен в течение 8 недель после начала терапии. В целом исследование завершили 34 (89%) пациента (средний возраст – 45,3 года). Фототрихограмма на 8-й неделе показала большее увеличение количества волос в группе пациентов которые нанесли раствор ADSC-CE, чем в контрольной группе. И межгрупповые различия в изменении количества волос оставались значительными до 16-й недели с общими изменениями 28,1% против 7,1% соответственно. Результаты данного исследование показывают, что применение раствора для местного применения ADSC-CE имеет огромный потенциал в качестве альтернативной терапевтической стратегии для возобновления роста волос у пациентов с АГА за счет увеличения плотности и толщины волос при сохранении безопасности лечения.

Нанесение раствора ADSC-CE непосредственно на кожу головы может функционировать как потенциальное и дополнительное средство при лечении АГА, а также может использоваться в качестве дополнительной терапии к финастериду или миноксидилу, сохраняя при этом безопасность лечения. Тем не менее, необходимы аналогичные исследования с большими и разнообразными популяциями, чтобы подтвердить благотворное влияние ADSC-CE на рост волос и выяснить механизмы, ответственные за действие ADSC-CE у людей.

Shin и др. [23] использовали стволовые клетки жировой ткани (ADSC) и кондиционированные среды стволовых клеткок жировой ткани (ADSC-CM) в ретроспективном обсервационном исследовании у 27 женщин с андрогенной алопецией. Применение ADSC-CM показало эффективность в лечении АГА через 12 недель терапии с увеличением плотности и толщины волос без побочных реакций [23].

Von и др. [24] также показали, что применение кондиционированных сред стволовых клеткок жировой ткани ADSC-CM увеличивает пролиферацию культивируемых клеток дермального сосочка человека (DPC) на 130% [24].

Ученные из Кореи разработали терапию регенерации волос, которая включает местное введение усовершенствованного белкового экстракта стволовых клеток полученных из жировой ткани (ADSC-CM). AAPE® представляет собой препарат, который содержит лиофилизированные формы белков, секретируемых из культивируемых стволовых клеток жировой ткани (ADSC), собранных и выделенных у здоровых взрослых женщин [25]. Продукт содержит многочисленные цитокины, в том числе фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), фактор роста гепатоцитов (HGF), основной фактор роста фибробластов (bFGF), фактор роста кератиноцитов (KGF) и фактор роста тромбоцитов (PDGF) [26]. Когда эти цитокины находятся в порошкообразной

форме, их активность не уменьшается, и, следовательно, они могут храниться в течение длительного времени. Цитокины растворяют в 4 мл физиологического раствора на флакон непосредственно перед использованием.

Результаты данного исследования: После первых 2-3-х процедур (через 2-3 месяца после первой процедуры) на волосистой части головы с помощью трихограммы наблюдают новый рост тонких волос. С увеличением количества процедур увеличивается рост новых волос и количество волос в фазе анагена становятся заметными для пациентов.

Таким образом, краткий анализ литературных источников указывает на существование определенных пробелов в патогенезе и терапии андрогенной аллопеции. В нашей научно-исследовательской работе углубленное изучение влияния стволовых клеток жирового происхождения на пролиферацию волосяных фолликулов при андрогенной алопеции откроет новые перспективы клеточной терапии. Возможно, полученные результаты исследований позволят не только повысить эффективность терапии андрогенной алопеции на основе выявления новых патогенетических механизмов развития данного заболевания, но и значительно уменьшить рецидивирование данной патологии.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Draelos Z.D. Camouflage technique for alopecia areata: what is a patient to do? \\Dermatol Ther 2011; 24: 305-310.

2. Irwig M.S. Depressive symptoms and suicidal thoughts among former users of finasteride with persistent sexual side effects. \\ J Clin Psychiatry 2012; 73: 1220-1223.

3. Rossi A., Cantisani C., Melis L. et al. Minoxidil use in dermatology, side effects and recent patents. Recent Pat Inflamm Allergy Drug \\Discov 2012; 6: 130-136.

4. Mysore V. Synthetic hairs: should they be used? \\ Indian J Dermatol Venereol Leprol 2006; 72: 5-7.

5. Yoon S.Y., Yoon J.S., Jo S.J. et al. A role of placental growth factor in hair growth. \\J Dermatol Sci 2014; 74: 125-134.

6. Rendl M., Lewis L., Fuchs E. Molecular dissection of mesenchymal-epithelial interactions in the hair follicle. \\ PLoS Biol 2005; 3: e331.

7. Matsuzaki T., Yoshizato K. Role of hair papilla cells on induction and regeneration processes of hair follicles. \\ Wound Repair Regen 1998; 6: 524-530.

8. Greco V., Chen T., Rendl M. et al. A two-step mechanism for stem cell activation during hair regeneration. \\ Cell Stem Cell 2009; 4: 155-169.

9. Hsu Y.C., Pasolli H.A., Fuchs E. Dynamics between stem cells, niche, and progeny in the hair follicle. \\ Cell 2011; 144: 92-105.

10. Yamao M., Inamatsu M., Ogawa Y. et al. Contact between dermal papilla cells and dermal sheath cells enhances the ability of DPCs to induce hair growth.\\ J Invest Dermatol 2010; 130: 2707-2718.

11. Rabbani P., Takeo M., Chou W. et al. Coordinated activation of Wnt in epithelial and melanocyte stem cells initiates pigmented hair regeneration. \\ Cell 2011; 145: 941-955.

12. Millar S.E. Molecular mechanisms regulating hair follicle development.\\ J Invest Dermatol 2002; 118: 216-225.

13. Oshimori N., Fuchs E. Paracrine TGF-β signaling counterbalances BMP-mediated repression in hair follicle stem cell activation.\\ Cell Stem Cell 2012; 10: 63-75.

14. Inoue K., Aoi N., Yamauchi Y. et al. TGF-beta is specifically expressed in human dermal papilla cells and modulates hair folliculogenesis. \\ J Cell Mol Med 2009; 13: 4643- 4656.

15. Gimble J.M., Katz A.J., Bunnell B.A. Adipose-derived stem cells for regenerative medicine. Circ Res 2007; 100: 1249-1260.

16. He J., Duan H., Xiong Y. et al. Participation of CD34-enriched mouse adipose cells in hair morphogenesis. \\ Mol Med Rep 2013; 7: 1111-1116.

17. Cawthorn W.P., Scheller E.L., MacDougald O.A. Adipose tissue stem cells: the great WAT hope. \\ Trends Endocrinol Metab 2012; 23: 270-277.

18. Kim W.S., Park B.S., Kim H.K. et al. Evidence supporting antioxidant action of adipose-derived stem cells: protection of human dermal fibroblasts from oxidative stress. \\ J Dermatol Sci 2008; 49: 133-142.

19. Park B.S., Kim W.S., Choi J.S. et al. Hair growth stimulated by conditioned medium of adipose-derived stem cells is enhanced by hypoxia: evidence of increased growth factor secretion. \\ Biomed Res 2010; 31: 27-34.

20. Jinyan Wu, Quyang Yang , Sainan Wu , Ruoyue Yuan , Xiansheng Zhao , Yue Li , Wenyu Wu , и Ningwen Zhu. Therapeutic applications of adipose cell-free derivatives: a review. \\ Stem Cell Research Therapy. 2020 Jul 22.

21. Yanqiao Li, Guangxing Wang, Qian Wang, Yun Zhang, 3Lei Cui, and Xin Huang. Exosomes Secreted from Adipose-Derived Stem Cells Are a Potential Treatment Agent for Immune-Mediated Alopecia\\ Journal Immunol Res. 2022 Feb 3.

22. Hirotaro Fukuoka, Keigo Narita, and Hirotaka Suga. Hair Regeneration Therapy: Application of Adipose-Derived Stem Cells \\ Curr Stem Cell Research Therapy.

23. Shin H., Won C.H., Chung W.K., Park B.S. Up-to-date clinical trials of hair regeneration using conditioned media of adipose-derived stem cells in male and female pattern hair loss. \\ Current Stem Cell Research & Therapy. 2017;12(7)

24. Won C.H., Yoo H.G., Kwon O.S. et al. Hair growth promoting effects of adipose tissue-derived stem cells. \\ Journal of Dermatological Science. 2010;57(2):134-137.

25. Kim W.S., Park B.S., Sung J.H. et al. Wound healing effect of adipose-derived stem cells: a critical role of secretory factors on human dermal fibroblasts.\\ J. Dermatol. Sci. 2007 15-24.

26. Park B.S., Jang K.A., Sung J.H., et al. Adipose-derived stem cells and their secretory factors as a promising therapy for skin aging. \\ Dermatol. Surg. 2008; 34:

ОСОБЕННОСТИ ГИСТОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ И БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРИ ДИАГНОСТИКЕ ЖЕНЩИН С ГИПЕРПЛАЗИЕЙ ЭНДОМЕТРИЯ В ПОЗДНЕМ РЕПРОДУКТИВНОМ ПЕРИОДЕ

Д.И. Туксанова, Н.О. Нурханова

Бухарский государственный медицинский институт, Бухара, Узбекистан

В данной статье обсуждается результаты оригинального исследования посвященной проблеме перименопаузального кровотечения, которая является следствием гиперплазии эндометрия. Всем известно, что в данный период жизни у женщин происходит гормональный дисбаланс в результате которого происходит неровное покрытие эндометрием. Мы в ходе исследования решили разделить обследуемых женщин на три группы две из которых, основные группы и одна контрольная для сравнения результатов с нормальными показателями.

Ключевые слова: перименопауза, толщина эндометрия, морфология эндометрия, онкомаркёры.

Endometriy giperplaziyasi kuzatilgan kechki reproduktiv yoshdagi ayollarda gistologik va biokimyoviy tekshirishlarning diagnostik xususiyati

D.I. Tuksanova, N.O. Nurxanova

Ushbu maqolada perimenopauza davrida sodir bo‘luvchi endometriy giperplaziyasi bo‘yicha o‘tkazilgan tadqiqotning natijalari keltirilgan. Hammaga ma'lumki, ayollarda ushbu davrda gormonal nomutanosiblik kuzatilishi natijasida endometriy qavatining nosimmetrik o‘sishi kuzatiladi. Biz tadqiqotimiz davomida tekshiruv guruhlari ayollarini uch guruhga bo‘ldik, ikkitasi asosiy guruhlar bo‘lib, 1 tasi esa, nazorat guruhidir.

Tayanch so‘zlar: perimenopauza, endometriy qalinligi, endometriy morfologiyasi, onkomarkyorlar.

Features of histological study and biochemical indicators in the diagnosis of women with endometrial hyperplasia in the late reproductive period

D.I. Tuksanova, N.O. Nurkhanova

This article discusses the results of an original study on the problem of perimenopausal bleeding, which is a consequence of endometrial hyperplasia. Everyone knows that, during this period of life in women, there is a hormonal imbalance, as a result of which there is uneven coverage of the endometrium. In the course of the study, we decided to divide the examined women into three groups, two of which are the main groups and one control group to compare the results with normal indicators.

Keywords: perimenopause, endometrial thickness, endometrial morphology, tumor markers.

Введение. Перименопауза – это переходный период за 8-10 лет который обычно характеризуется изменением нормального менструального цикла. Циклы могут быть длиннее или короче, а поток может варьироваться от легкого до тяжелого. Поскольку функция яичников снижается, овуляция может не наступить. Непреодолимый эстроген без прогестерона вызывает утолщение слизистой оболочки матки. Это утолщение вызывает гиперплазию и карциному эндометрия, полипы и миомы также могут вызывать изменения характера кровотечения [1,5,8,10].

Биопсия эндометрия является золотым стандартом диагностики аномалий в тканях эндометрия с чувствительностью 85-95%. Растет тенденция использования неинвазивных процедур, таких как трансвагинальное УЗИ, для измерения толщины эндометрия, диагностики дисфункциональных маточных кровотечений, аденомиоза, полипов эндометрия и лейомиом [2,4,7,12]. Еще одной важной возможностью трансвагинального УЗИ является расчет объема с помощью автоматизированного анализа виртуального органа (VOCAL) даже в структурах неправильной формы [3,6,9,11]. Было продемонстрировано, что этот метод более точен, чем двухмерная оценка объема. Дифференциация доброкачественной патологии эндометрия, гиперплазии эндометрия и карциномы была невозможна из-за перекрытия измерений толщины эндометрия. Когда выполнялись трехмерные объемные измерения, перекрытие было намного меньше, что значительно улучшало диагностику рака.

Материалы и методы исследования. Семьдесят пять женщин с кровотечением в перименопаузе были отобраны из РНЦЭМП БФ (Республиканский научно-исследовательский центр экстренной медицинской помощи Бухарского филиала). Исследование проводилось с мая 2021 г. по январь 2022 г. Объем эндометрия, полученный с помощью трансвагинального УЗИ и результаты гистопатологического исследования ткани эндометрия оценивали для определения порогового значения объема эндометрия для диагностики гиперплазии эндометрия и карциномы.

Критерии включения: возраст 40-55 лет с симптомами аномального кровотечения, например меноррагии, метроррагии и полименореи.

Критерии исключения: общие или местные причины кровотечения, прием наркотиков или недавняя гормональная контрацепция.

У каждой больной были выполнены следующие методы исследования: полный сбор анамнеза с особым вниманием к подтверждению критериев отбора. Комплексное общее и гинекологическое обследование, трансвагинальное УЗИ измерение объема эндометрия с помощью VOCAL. Выскабливание эндометрия и гистологическое исследование. Сравнение объема эндометрия, полученного с помощью VOCAL, и результатов гистопатологического исследования ткани эндометрия. При пустом мочевом пузыре пациентка обследована в положении для литотомии с использованием датчика Voluson Pro 720 с диапазоном частот 5-8 МГц.

Все статистические анализы проводились с использованием статистического программного обеспечения MedCalc версии 18.10.2. Все пациентки дали письменное информированное согласие на использование их данных в исследовательских целях.

Таблица 1

Сравнительные показатели 2-й и 3-й группы

Биохимические показатели	Глюкоза (4,2-6,4 мМоль/л)	Эстрадиол (Менопауза 18.4- 64.0 пг/мл)	Прогестерон (Менопауза 0,1-1,0 нг/мл)	Онкомаркер СА-125 (До 35 Ед/мл)	Онкомаркер СА-15-3 (До 35 Ед/мл)
2-я группа	6,66	120,5	3,90	136,04	29,9
3-я группа	6,14	113,95	2,285	96,595	27,92

Примечание: Достоверность результатов p≥0,05.

Результаты исследования: Гистологическое исследование показало что, 16 случаев с атрофическим эндометрием (22%), 7 случаев с неупорядоченным пролиферативным эндометрием (9,33%), 7 случаев с гиперпластическим полипом (9,33%), 14 случаев с гиперплазией эндометрия без атипии (18,67%), 3 случая со сложной гиперплазией эндометрия без атипии (4%), 3 случая с гиперплазией с атипией (4%) и 26 случаев с аденокарциномой (34,67%).

Медианный объем эндометрия доброкачественного эндометрия составлял 9,6 с межквартильным отношением (7,1-12,5), в то время как средний объем эндометрия при гиперплазии эндометрия составлял 11,4 с межквартильным соотношением (7,4-14,7), а средний объем эндометрия при карциноме эндометрия составлял 17,26 с межквартильным соотношением (14,9-24.1). Разница была высоко статистически значимой с использованием теста Крускала-Уоллиса.

У женщин исследуемых групп мы провели биохимическое исследование, определили уровень глюкозы, эстрадиола, прогестерона, онкомаркеров СА-125, СА-15-3. Уровень глюкозы в среднем во второй группе составил 6,66 ммоль/л, эстрадиола 120,5 пг/мл, прогестерона 3,90 нг/мл, онкомаркера СА-125, 136,04 Ед/мл, онкомаркера СА-15-3, 29,9 Ед/мл. Уровень глюкозы в среднем в третьей группе составил 6,14 ммоль/л, эстрадиола 113,95 пг/мл, прогестерона 2,285 нг/мл, онкомаркера СА-125 96,595 Ед/мл, онкомаркера СА-15-3 27,92 Ед/мл. Данные указаны в таблице 1.

Как видно из таблицы, все показатели второй и третьей группы были относительно выше нормы. Так можно отметить что, уровень глюкозы был выше на 0,26 мМоль/л, эстрадиола 56,5 пг/мл, прогестерона 2,90 нг/мл, онкомаркера СА-125 101,04 Ед/мл, а онкомаркера СА-15-3 оставался в норме. В третьей группе уровень глюкозы и онкомаркера СА-15-3 оставался в приделах нормы, а эстрадиола 49,95 пг/мл, прогестерона 1,185 нг/мл, онкомаркера СА-125, 61,595 Ед/мл был повышенным относительно референтных значений.

Обсуждение. До 33% женщин, обращающихся в гинекологические поликлиники, имеют аномальные маточные кровотечения, а в пременопаузальной группе эта доля возрастает до 69%. Традиционно дилатация и выскабливание были основными направлениями исследования аномальных маточных кровотечений, но они не точны для диагностики очаговых внутриматочных поражений, которые имеют небольшие размеры или расположены в областях, трудно поддающихся кюретажу. Кроме того, в исследованиях, в которых участвовали женщины перименопаузальном периоде с аномальными маточными кровотечениями, 43-66% случаев гиперплазии были пропущены.

Заключение. Гиперплазия эндометрия является наиболее часто наблюдаемой аномалией эндометрия у пациенток в пременопаузе с аномальными маточными кровотечениями. Несмотря на то, что гистопатологическое исследование эндометрия является золотым стандартом для диагностики или исключения патологии эндометрия, трансвагинальное УЗИ является достаточно точным, полезным и неинвазивным инструментом для оценки состояния эндометрия. В комплексе с биохимическими показателями оно позволяет дать оценку состояния эндометрия, которая является прогностической ценной информацией для принятия решения относительно лечения данной патологии.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Ашурова Н.Г., Рахматуллаева М.М., Наврузова Н.О. Роль кольпоскопии в ранней диагностике заболеваний шейки матки // Альманах молодой науки. 2018. №.4. С. 21-23.

2. Ахметова Е.С. Воспалительные цитокины при диспластических процессах эндометрия / Е.С. Ахметова, Т.Е. Белокриницкая, Ю.А. Витковский // Материалы 9-го Всероссийского научного форума «Мать и дитя». Москва, 2007 г. С. 328-329.

3. Бессмертная В.С. Рецепторы к эстрогенам и прогестерону в эндометрии женщин при бесплодии / В.С. Бессмертная, М.В. Самойлов, И.И. Бабиченко // Вестн. РУДН. Сер. Медицина. 2007. №2. С. 48-52.

4. Нурханова Н.О., Туксанова Д.И. Диагностические аспекты аномальных маточных кровотечений женщин перименопаузального возраста// Новый день в медицине. Бухара. №8 (46). 2022. С.84-88.

5. Давыдов А.И. Атипическая гиперплазия эндометрия: вопросы морфогенеза, классификации, диагностики и лечения / А.И. Давыдов, О.В. Крыжановская // Вопр. гин., акуш. и перинатол. 2009. Т.8, №3 С.93-96.

6. Исмаилова З.И. Ранняя диагностика и профилактика гиперпластических процессов эндометрия: научное издание / З.И. Исмаилова // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. Ташкент, 2013. №3. С. 127-128.

7. Зарипова Д.Я., Туксанова Д.И., Негматуллаева М.Н. Особенности течения перименопаузального перехода женщин с ожирением. Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. №1-2. 2020 Стр.39-42.

8. Jacobs I., Gentry-Maharaj A., Burnell M. et al. Sensitivity of transverse vaginal ultrasound screening for endometrial cancer in postmenopausal women: a case-control study within the UKCTOCS cohort. The lancet oncology. 2011;12(1):38-48.

9. Nandi A., Poretsky L. Diabetes and the female reproductive system. Endocrinol Metab Clin North Am. 2013;42(4):915-946.

10. Nurkhanova N.O. Assessment of the risk of endometrial hyperplasia in the perimenopausal period. / International Journal of Advanced Research in Engineering and Applied Sciences, 2022. Vol.

11. №6. P. 8-15. https://garph.co.uk/IJAREAS/June2022/2.pdf11. Zaripova D.Ya., Sharipova R.G. Effeciency of hormone replacement therapy in prevention menopausal therapy. Academicia an international multidisciplinary research journal.2020.Vol.10, issue 8. Page 422

12. Goldstein F.H. Modern evaluation of the endometrium. Obstet Gynecol. 2010;116(1):168-176.

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ И РАННЕЙ МЕНОПАУЗЫ

Д.Ю. Набиева[1], Д.Т. Каюмова[2]

1 - Андижанский Государственный медицинский институт, Андижан, Узбекистан

2 - Ташкентская медицинская академия, Ташкент, Узбекистан

В данной статье представлены результаты нескольких исследований, которые были посвящены клинико-эпидемиологическим характеристикам актуальной теме ранней и преждевременной менопаузы. Мы анализировали вышеуказаны аспекты и пришли к собственным заключениям. На основании этих заключений мы выделили основные прогностические аспекты заболевания.

Ключевые слова: преждевременная менопауза, ранняя менопауза, эпидемиология, клинические особенности.

Erta va muddatdan oldingi menopauzaning klinik-epidemiologik jihatlari

D.Yu. Nabiyeva, D.T. Kayumova

Ushbu maqolada biz bugungi kunda ginekologiya sohasida dolzarb bo‘lib kelayotgan erta va muddatdan oldingi menopauzaning klinik hamda epidemiologik jahatlarini o‘rganish orqali ushbu kasallikning tarqalishi, o‘ziga xos xususiyatlarini bir necha tadiqot natijalariga jamlagan holda tahlil qildik va o‘z xulosalarimizni chiqardik. Ushbu xulosalar asnosida kasallikning asosiy bashorotlovchi jihatlarini ajratdik.

Tayanch so‘zlar: muddatdan oldingi menopauza, erta menopauza, epidemiologiya, klinik o‘ziga xosliklar.

Clinico-epidemiological characteristics of early and premature menopause

D.Yu. Nabiyeva, D.T. Kayumova

This article presents the results of several studies that were devoted to the clinical and epidemiological characteristics of the current topic of early and premature menopause, we analyzed the above aspects and came to our own conclusions. Based on these findings, we identified the main prognostic aspects of the disease.

Keywords: premature menopause, early menopause, epidemiology, clinical features.

Актуальность. Одной из самых актуальных проблем в современной гинекологии является проблема преждевременной или ранней менопаузы. Преждевременная менопауза (ПМ) относится к менопаузе, которая наступает в возрасте до 40 лет, а ранняя менопауза (РМ) относится 45 лет или раньше, причем оба данных случаев ниже среднего возраста естественной менопаузы (возраст 51 год). В литературе, частота преждевременных менопауза очень расходится и оно варьирует от 0,3 до 10% [2,6]. Всемирная организация здравоохранения разработала глобальную стратегию и план действий по старению и здоровью, чтобы люди жили лучше и дольше. Средняя продолжительность жизни женщин увеличилась почти на 10 лет за последние полвека и в настоящее время составляет примерно 78-86 лет в большинстве европейских стран. Это ведет к тому, что почти половину их жизни им приходится жить в период менопаузы с постоянным риском развития ряда симптомов и заболеваний дефицита эстрогена. Независимо от причины, женщины, которые испытывают дефицит эстрогена в возрасте задолго до среднего возраста естественной менопаузы, в настоящее время признаны подверженными повышенному риску преждевременной заболеваемости и смертности [4,15]. Хотя гормональный фон у женщин со спонтанной преждевременной недостаточностью яичников сильно различается по сравнению с женщинами, перенесшими индуцированную менопаузу из-за хирургических вмешательств, но оба состояния связаны с долгосрочными рисками для здоровья.

Цель исследования: Этот аналитический обзор был направлен на изучение показателей заболеваемости ПМ/РМ, а также на выявление факторов риска в мире.

Материалы и методы исследования. Поиск проводился в базах данных PubMed, Web of Science и Scopus, которые проводились в регионе странах СНГ без ограничений по времени с диагнозом ПНЯ, ПМ или РМ. В исследование были включены исследования, опубликованные на английском языке и посвященные различным аспектам ПМ/РМ, включая эпидемиологию и факторы риска. Всего в исследование было включено 22 статьи. Основным критерием постановки диагноза ПНЯ являлись: уровень ФСГ в сыворотке крови более 25 МЕ/л, определяемый дважды с 4-х недельным интервалом (в соответствии с критериями Европейского общества репродукции и эмбриологии человека (ESHERE, 2015), эпизодическая или стабильная аменорея у женщин моложе 40 лет, нарушение менструального цикла (НМЦ) и клинические проявления дефицита эстрогенов.

Обследование включало опрос в соответствии со структурой международного регистра ПНЯ с оценкой социодемографических данных, семейного и репродуктивного анамнеза, длительности и истории заболевания, характера терапии. При проведении исследования соблюдались принципы, изложенные в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (1961 г.), исследование было одобрено. Статистический анализ проводили с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 6.0.

Результаты исследования. Согласно опубликованным исследованиям, уровень заболеваемости ПМ/РМ сильно зависит от расы и этнической принадлежности и выше в развитых странах. Результаты этого исследования показывают, что смертность от рака молочной железы выше в менее развитых регионах. Результаты этого исследования показали, что различные факторы риска, включая демографические, репродуктивные, гормональные, наследственные, связанные с образом жизни, способствуют заболеваемости ПМ/РМ. ПМ/РМ является вторым наиболее распространенной патологией среди менопаузальных проявлений среди женщин позднего репродуктивного периода. Риск развития ПМ/РМ в течение жизни у каждой женщины в США составляет 12,4%, или у каждой восьмой женщины. В 2012 г. во всем мире было выявлено 1,67 миллиона новых случаев ПМ/РМ, что составляет 25% всех случаев связанные с нарушением

или отсутствием менструального цикла у женщин позднего репродуктивного периода. Хотя ПМ/РМ существует во всем мире, уровень заболеваемости им выше в развитых странах, а уровень заболеваемости сильно зависит от расы и этнической принадлежности. Уровень заболеваемости ПМ/РМ варьируется в разных частях мира от 27 на 100 000 в Средней Африке и Восточной Азии до 92 на 100 000 в Северной Америке. По оценкам, к 2050 г. случаи ПМ/РМ достигнет до 3,2 миллиона человек. С увеличением возраста населения и воздействующих факторов на женский организм в развитых странах увеличивается случаи ПМ/РМ. Почти 24% всех случаев ПМ/РМ приходится на Азиатско-Тихоокеанский регион, причем самые высокие показатели наблюдаются в Средней и Малой Азии, Индии, Индонезии. Помимо этих стран, самая высокая распространенность ПМ/РМ отметила свой рекорд в странах Африки и во многих странах с низким доходом населения.

Факторы риска. ПМ/РМ часто является болезнью, присущей только женщинам, возникает в основном в следствии гормонального дисбаланса, радиации, стрессов, тяжелой физической нагрузки в течении долгого времени, семейным отягащенным анамнезом.

Репродуктивные факторы. Корреляция между репродуктивными факторами и ПМ/РМ связана с действием гормонов яичников, которые начинаются в пубертатном возрасте и продолжаются в течение месячных циклов, а также на эти гормоны влияет количество беременностей и, в конечном счете, их снижение в менопаузе [1,3].

Возраст менархе. Результаты исследования случай-контроль показали, что более молодой возраст во время менархе увеличивает риск ПМ/РМ в два раза (ОШ, 2,83; 95% ДИ, 1,02-7,86). Этот результат был подтвержден многими другими исследованиями. Результаты крупного когортного исследования 11 889 женщин в Китае показали, что более молодой возраст во время менархе связан с повышенным риском ПМ/РМ (95% ДИ, 1,1-3,4). Однако в других исследованиях более молодой возраст во время менархе не был связан с повышенным риском ПМ/РМ. Исследование, проведенное в Италии, не выявило связи между ПМ/РМ и началом менструального цикла. В результате было выявлено что, раннее менархе во многих случаях ведет к ПМ/РМ [5,7]

Аборт. Результаты исследования показали, что более высокая частота абортов была связана с повышенным риском развития ПМ/РМ (ОШ 6,26; 95% ДИ 4,16-9,41). Однако этот вывод не был подтвержден в другом исследовании. Повторный анализ результатов 53 эпидемиологических исследований показал, что самопроизвольный или естественный аборт не увеличивает риск развития ПМ/РМ.

Наследственные факторы. Один из самых важнейших аспектов, которые были подтверждены в нескольких исследованиях, проведенных в США и Канаде. У женщин с отягощённым гинекологическим анамнезом констатировали на 35,8% больше случаев ПМ/РМ [8,14].

Генетические расстройства. Генетические нарушения чаще встречаются в тех случаях, которые проявляются на ранней стадии [12]. Примерами генетических нарушений являются хромосомные аномалии. Дисгенезия яичников является основной причиной преждевременной менопаузы. Дисгенезия яичников наблюдается в 30% случаев [9]. В качестве причины преобладают аномалии половых хромосом. Самая распространенная аномалия – 45X0 (синдром Тернера). Хромосомные аномалии регистрируются в 10-20% случаев с участием X половых хромосом [11].

Факторы образа жизни. Ожирение и лишний вес. Корреляция между ожирением и ПМ/РМ рассматривалась в нескольких исследованиях. Ожирение коррелирует с ПМ/РМ из-за более высокой скорости превращения предшественников андрогенов в эстроген посредством периферической ароматизации в жировой ткани. С другой стороны, высокие уровни инсулина и инсулиноподобных факторов в ответ на ожирение могут стимулировать рост раковых клеток. Согласно проспективному обсервационному исследованию, среди 74 177 женщин 17% были связаны с увеличением веса более чем на 5 кг в возрасте от 18 лет. Результаты исследования показали, что ожирение до беременности является независимым фактором риска ПМ/РМ (скорректированный ОР, 1,4; 95% ДИ, 1,1-1,9). Индекс массы тела (ИМТ) также играет роль в выживаемости пациентов и является независимым предиктором общей выживаемости у пациентов с ПМ/РМ. Результаты исследования показали, что женщины страдающие ожирением (ИМТ≥30 кг/м2) на момент постановки диагноза ПМ/РМ имели более низкую безрецидивную выживаемость (ОР 1,43; 95% ДИ 1,11-1,86) и общее выживаемость (ОР, 1,56; 95% ДИ, 1,14-2,14) по сравнению с женщинами без ожирения. Исследователи проспективного когортного исследования сообщили, что от ожирения в основном страдают пожилые люди. Когортное исследование также показало положительную корреляцию между данными патологиями.

Курение. Известно, что он вызывает преждевременную менопаузу. Существует дозозависимый эффект курения на возраст наступления менопаузы [10]. Считается, что эффект курения обусловлен полициклическими углеводородами, содержащимися в сигаретном дыме [12] Помимо курения, ранняя менопауза может быть связана с плохим самочувствием здоровье, плохое питание и повышенный паритет.

Потребление алкоголя. В различных исследованиях рассматривалась роль алкогольных канцерогенов и их корреляция с ПМ/РМ. Результаты европейского проспективного исследования питания (EPIC) показали взаимосвязь между потреблением алкоголя и ПМ/РМ, положительными и отрицательными по гормональным рецепторам. Результаты этого исследования показали, что время употребления алкоголя может влиять на риск развития ПМ/РМ, причем риск развития ПМ/РМ выше среди тех, кто употребляет алкоголь до первой доношенной беременности. В исследовании «случай-контроль» после пожилого возраста при первых родах потребление алкоголя с увеличением в 4,2 раза было одним из основных факторов риска ПМ/РМ. В популяционном исследовании случай-контроль была выявлена корреляция между потреблением алкоголя и ПМ/РМ.

Рацион питания. Взаимосвязь между диетой, несбалансированным питанием и ПМ/РМ была в центре внимания многих исследователей и рассматривалась в различных исследованиях. В исследовании случай-контроль была установлена связь между невегетарианской диетой и ПМ/РМ. Результаты исследования случай-контроль показали, что диета с низким содержанием полиненасыщенных и насыщенных жирных кислот при ПМ/РМ. Результаты другого исследования показали, что риск развития ПМ/РМ увеличивается с увеличением общего потребления мяса (HR, 1,20; 95% ДИ, 0,86-1,68) и необработанного мяса (HR, 1,20; 95% ДИ, 0,86-1,68).

Результаты европейского проспективного исследования

ПМ/РМ и питания показали значительную связь между потреблением насыщенных жиров и риском развития ПМ/РМ (HR, 1,13; 95% ДИ, 1,00-1,27; Р для тренда, 0,038). Результат исследования показал, низкая концентрация витаминов были решающим фактором в развитии ПМ/РМ. По результатам исследования существует обратная зависимость между сывороточным содержанием 25-ОН витамина D и ПМ/РМ. Результат исследования случай-контроль показал, что женщины с дефицитом витамина D имеют повышенный на 27% риск развития ПМ/РМ по сравнению с женщинами с нормальным статусом. В когортном исследовании уровень витамина D в сыворотке выше 25 ОН и регулярное употребление добавки витамина D были связаны со снижением уровня заболеваемости ПМ/РМ [13].

Физическая активность. Результаты проспективного когортного исследования 74 171 женщины в возрасте 50-79 лет показали, что повышение физической активности связано со снижением риска развития ПМ/РМ. В этом исследовании большая физическая активность была связана с большей пользой (ОР 0,86; 95% ДИ 0,78-0,95). Исследователи в обсервационном исследовании заявили, что физическая активность после диагностики ПМ/РМ может повысить качество жизни пациенток. Они заявили, что наибольшая польза от упражнений была замечена среди людей, которые ходили 3-5 часов в неделю со средней скоростью.

Продолжительность сна. Существует связь между продолжительностью сна и ПМ/РМ. По сравнению с женщинами с нормальной продолжительностью сна, женщины с большей продолжительностью сна могут подвергаться повышенному риску ПМ/РМ. Однако в этом исследовании эта связь не наблюдалась у женщин с более коротким временем сна. Другое исследование показало, что различные аспекты сна, такие как продолжительность и качество сна, связаны с повышенным риском истощения организма, в результате которого может возникнуть ПМ/РМ (HR, 1,20; 95% ДИ, 0,86-1,68).

Социоэкономический статус. Одним из вопросов, который более подробно обсуждался в недавних исследованиях, является роль социально-экономического статуса в уровне заболеваемости ПМ/РМ. В различных исследованиях была выявлена связь между высоким социально-экономическим статусом и ПМ/РМ, он чаще встречается у женщин с более низким социально-экономическим статусом, что может быть связано с прямым воздействием важных факторов риска. Кроме того, малоподвижный образ жизни и диета с высоким содержанием углеводов в этом социальном классе могут прямо или косвенно влиять на менструальный цикл женщин. При этом у них можно обнаружить более низкие уровни витамина С, ретинола и бета-каротина, а также изменение уровней гормонов эстрогена и ФСГ [14].

Радиация. Большое популяционное исследование случай-контроль показало, что риск развития ПМ/РМ у женщин, столкнувшихся с облучением выше из-за ятрогенного влияния на яичники, может наступить индуцированная менопауза (ОШ 3,55; 95% ДИ 1,47-8,54).

Аутоиммунные заболевания. Об этом сообщается в 30-60% случаев [3]. Они являются более распространенными причинами поздних проявлений [11]. Аутоиммунными причинами преждевременной менопаузы являются заболевания щитовидной железы, эпидемический паротит, гиперпаратиреоз и болезнь Аддисона. Биопсия яичников в этих условиях показывает инфильтрацию фолликулов плазматическими клетками и лимфоцитами. Женщины с аутоиммунной преждевременной менопаузой подвержены повышенному риску надпочечниковой недостаточности, гипотиреоза, сахарного диабета, миастении, ревматоидного артрита и системной красной волчанки (HR, 1,22; 96% ДИ, 0,9-1,98).

Инфекции. Свинка – самая распространенная инфекция, связанная с преждевременной менопаузой. Его эффект максимален во время внутриутробного и пубертатного периодов, когда даже субклиническая инфекция может привести к недостаточности яичников [15]. Туберкулез органов малого таза может вызвать вторичную аменорею и недостаточность яичников. Тазовый туберкулез наблюдается в 3% случаев [6]. Важно отметить, что тазовый туберкулез чаще приводит к внутриматочной синехии с деструкцией эндометрия у женщин, страдающих этой инфекцией, а не к недостаточности яичников.

Ятрогенный. Лучевая и химиотерапия могут вызвать преждевременную менопаузу, но эффект обратим, и яичники могут возобновить овуляцию и менструацию после одного года аменореи [3]. Мегавольтное облучение (4500-5000 рад) часто связано с отказом яичников, но облучение менее 500 рад восстанавливает нормальная функция яичников на 50% через год или два и наступила беременность [3,13]. Нет доказательств того, что облучение в малых дозах (диагностические или терапевтические дозы радионуклидов), ультрафиолетовое излучение или бытовые микроволновые приборы вызывают значительные потери функции яичников [10]. Химиотерапевтическими агентами, вовлеченными в этиологию преждевременной менопаузы, являются алкилирующие агенты, метотрексат, 6-меркаптопурин, актимомицин и адриамицин. Повреждение яичников в результате терапии рака зависит от возраста, в котором проводится лечение, и от типа лечения. Женщины моложе 40 лет имеют меньший риск недостаточности яичников, чем женщины старшего возраста. Однако воздействие более высоких доз алкилирующих агентов и более высоких доз облучения яичников с большей вероятностью вызовет отказ яичников [11].

Операция. Отказ яичников после гистерэктомии наблюдается в 15-50% случаев [3]. Это вызвано нарушением кровоснабжения яичников или потерей какого-либо важного эндокринного вклада матки в яичник. Во время операции необходимо приложить усилия, чтобы сохранить всю нормальную ткань яичника и предотвратить повреждение кровоснабжения яичника для профилактики рака яичников.

Клинические особенности. Преждевременная менопауза связана с многочисленными симптомами, такими как вазомоторные симптомы (приливы и ночные поты), вагинальные симптомы (сухость влагалища и диспареуния), симптомы мочеиспускания (учащенное мочеиспускание, императивные позывы, недержание мочи и атрофический цистит), сексуальная дисфункция и нарушения сна [2,4]. Другими симптомами являются головная боль, депрессия, беспокойство, раздражительность, атрофия кожи, боли в суставах, боязнь рака, отсутствие концентрации внимания.

Термины «приливы», и «вазомоторные симптомы» часто используются для описания одного и того же состояния. Приливы возникают в 75% случаев они имеют тенденцию быть более тяжелыми, чем при естественной менопаузе. Приливы являются наиболее распространенной и мучительной жалобой, по поводу которой женщины обращаются за советом к своему врачу. Приливы непредсказуемы в начале, могут проявляться повторяющимися периодами вне-

запных, взрывных, непреодолимых неприятных ощущений сильного жара или приливов, которые начинаются с лица или верхней части шеи, а затем переходят на верхнюю часть грудной клетки. Приливы могут быть связаны с учащенным сердцебиением, чувством беспокойства и покраснением кожи. Приливы длятся от 2 до 5 минут, с разной частотой: у некоторых женщин приступы возникают несколько раз в день, но с течением времени их количество уменьшается [8] Однако приливы пагубно влияют на функциональные способности и качество жизни женщины, они не опасны для жизни [4, 5]

Преждевременная менопауза может проявляться атрофией влагалища, что снижает секрецию влагалища, а сухость влагалища может вызывать диспареунию. Потеря либидо усугубляет сексуальную дисфункцию. Примерно в 10-20% случаев наблюдается снижение либидо [2]. Преждевременная менопауза может вызвать образование уретрального карункула, дизурию с инфекцией или без нее, позывы и недержание мочи при напряжении. Характерно выпадение складок влагалища, укорочение и сужение влагалища. Наблюдается общая потеря эластичности слизистой оболочки с уменьшением вагинального секрета и потерей вагинального транссудата. Уменьшение вагинальных выделений и замедленное выделение вагинальной смазки во время полового акта в значительной степени способствуют развитию диспареунии у женщин с преждевременной менопаузой. Снижение уровня эстрогенов вызывает урогенитальную атрофию и слабость мочеполовой диафрагмы. Атрофические изменения нижних отделов половых путей у женщин приводят к явлениям дизурии, уретрального дискомфорта и недержания мочи при напряжении. Нарушения сна могут наблюдаться у женщин с сильными приливами, проявляющимися когнитивными или аффективными расстройствами в результате недосыпания.

Заключение. ПМ/РМ накладывает огромное бремя на большинство женщин во всем мире. В этом исследовании изучались эпидемиологические аспекты и факторы риска, связанные с данным состоянием. Хотя напрямую данная патология не связана со смертностью женщин, но оно существенно снижает качество жизни и ведет к инвалидизации. Результаты этого исследования показали, что на заболеваемость ПМ/РМ влияют различные факторы, из которых наиболее важными являются генетические факторы, факторы окружающей среды и образ жизни, а также многие факторы, такие как ятрогенные вмешательства, гормональный дисбаланс, стресс, гиподинамия, низкий социальный статус, несбалансированное питание. Устранив данные факторы, можно экспоненциально снизить частоту заболевания.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Абсатарова Ю.С., Андреева Е.Н. Преждевременная недостаточность яичников: современные аспекты ведения пациенток // Сборник тезисов III Всероссийской конференции с международным участием «Репродуктивное здоровье женщин и мужчин». 2018. С. 5-5.

2. Адамян Л.В. и др. Новые возможности хирургии в восстановлении утраченных функций яичников при преждевременной недостаточности яичников у женщин репродуктивного возраста //Доктор. ру. 2019. Т.11. №.166. С. 44-9.

3. Блинов Д.В. и др. Ранняя менопауза и преждевременная недостаточность яичников: проблемы и перспективы //Акушерство, гинекология и репродукция. 2020. Т.14. №.3. С.328-345.

4. Зарипова Д.Я., Негматуллаева М.Н., Туксанова Д.И. Роль Алендроновой кислоты (Осталон) в лечении перименопаузального остеопороза. Доктор ахборотномаси 2019; 4(3) Стр. 23-27.

5. Игнатьева Р. Е. и др. Эндотелиальная дисфункция в системе микроциркуляции у пациенток с преждевременной недостаточностью яичников //Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2017. Т.16. №.1.

6. Коваленко И.И., Данусевич И.Н., Наделяева Я.Г., Лазарева Л.М., Аталян А.В., Сутурина Л.В. Характеристика пациенток с преждевременной овариальной недостаточностью по данным госпитального регистра // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2017. №11-1. С. 53-56.

7. Agababyan Larisa Rubenovna, Nasirova Zebiniso Azizovna, Aliyeva Malika Yadullaevna, Premature menopause and a violation of the vascular endothelium (literature review), Journal of reproductive health and uro-nephrology research. 2021, vol. 1, issue 1.P.124-128.

8. Hoek A., Schoemaker J., Drexhage H.A. Premature ovarian failure and ovarian autoimmunity. Endocr Rev. 2017;18:107-34. [PubMed] [Google Scholar]

9. Ke R.W. Management of menopause. In: Ling F.W., Diff P., editors. Obstetrics and Gynecology Principles of Practice. 1st edition. New York: McGraw-Hill Companies; 2011. pp. 1021-40. [Google Scholar]

10. Menopause Practice: A Clinician's Guide. 3rd ed. Cleveland, OH: North American Menopause Society; 2007. North American Menopause Society. [Google Scholar]

11. Morrison J.C., Gimes J.R., Wiser L.W., Fish S.A. Mumps oophoritis: A cause of premature menpause. Fertil Steril. 2015;26:655-9. [PubMed] [Google Scholar]

12. Nelson L.M. Clinical practice. Primary ovarian insufficiency. N Engl J Med. 2009;360:606-14. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

13. Nurkhanova N.O. Assessment of the risk of endometrial hyperplasia in the perimenopausal period. / International Journal of Advanced Research in Engineering and Applied Sciences, 2022. Vol. 11. №6. P. 8-15. https://garph.co.uk/IJAREAS/June2022/2.pdf

14. Panay N., Kalu E. Management of premature ovarian failure. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2009;23:129-40. [PubMed] [Google Scholar]

15. Xu X., Jones M., Mishra G. D. Age at natural menopause and development of chronic conditions and multimorbidity: results from an Australian prospective cohort //Human Reproduction. 2020. Т.35. №.1. С. 203-211.

КОМПЛЕКСНЫЙ МЕТОД РЕАБИЛИТАЦИИ БЕРЕМЕННЫХ С РЕПРОДУКТИВНЫМИ ПОТЕРЯМИ В АНАМНЕЗЕ

М.Т. Хусанходжаева, Ф.М. Азимова, Ф.Т. Исмаилова

Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи

Приведенные данные в статье свидетельствуют о необходимости создания скрининг-программы для обследования беременных из группы высокого риска по внутриутробным инфекциям, которая позволит своевременно начать лечение осложнений беременности и профилактику антенатальных инфекций плода, решить вопрос о сроках и методах родоразрешения.

Ключевые слова: реабилитация, беременные, репродуктивные потери.

Anamnezida reproduktiv yo‘qotishlari bo‘lgan homilador ayollarni reabilitatsiya qilishning kompleks usuli

M.T. Xusanxo‘jaeva, F.M. Azimova, F.T. Ismailova

Maqolada keltirilgan ma’lumotlar yuqori xavf guruhdagi homilador ayollarni intrauterin infektsiyalarga tekshirish uchun skrining dasturini yaratish zarurligini ko‘rsatadi, bu homiladorlikning asoratlarini o‘z vaqtida davolash va homilaning antenatal infektsiyalarining oldini olish, tugruq vaqti va muddati masalasini hal qilish imkonini beradi.

Tayanch so‘zlar: reabilitatsiya, homiladorlik, reproduktiv yo'qotishlar.

Complex method for the rehabilitation of pregnant women with a history of reproductive losses

M.T. Khusankhodzhaeva, F.M. Azimova, F.T. Ismailov

The data presented in the paper demonstrate the need for the establishment of the screening program for examination of pregnant women at high risk of intrauterine infection, which will allow time for receiving treatment, complications of pregnancy and antenatal prophylaxis in infection of the fetus, to decide on the timing and method of delivery.

Keywords: rehabilitation, pregnancy, reproductive losses.

Ведущая роль внутриутробных инфекций среди причин неблагоприятных перинатальных исходов определяет характер всестороннего изучения этой проблемы. Плод развивается в сложных условиях взаимоотношений с организмом матери, поэтому наличие у беременной очагов инфекции всегда является фактором риска для плода и новорожденного [2,3].

Внутриматочная инфекция может являться причиной всего спектра антенатальной патологии: инфекционных заболеваний плода, мертворождений, недонашиваний, задержки внутриутробного роста и аномалий развития плода. Наряду с острым течением инфекции у плода может наблюдаться длительная персистенция возбудителя с формированием латентного или медленно текущего хронического инфекционного процесса [2,3].

Материал и методы исследования. Обследованные беременные с репродуктивными потерями в анамнезе хроническими вирусными инфекциями (ВПГ и ЦМВ), состояли из 65 беременных женщин с репродуктивными потерями в анамнезе и хроническими вирусными инфекциями (ВПГ и ЦМВ), которым был предложен комплексный метод реабилитации с включением методов иммунопрофилактики.

Результаты и их обсуждение. Многие инфекционно-воспалительные заболевания во время беременности имели общие черты: во-первых, инфицирование плода может быть вызвано как острой инфекцией матери, так и активацией хронической инфекции; во-вторых, большая часть заболеваний беременных, приводящих к внутриматочной инфекции, протекали в латентной или субклинической форме; в-третьих, активация персистирующей инфекции возможна при любом нарушении гомеостаза в организме беременной [2,4].

Влияние инфекционных факторов зависела от периода их воздействия (имплантационный, эмбриональный, ранний фетальный, среднефетальный, поздний фетальный, интранатальный, неонатальный). Следует отметить, что тератогенный эффект у различных микроорганизмов был выражен в различной степени.

Как известно в предимплантационный период под воздействием инфекционного агента зигота или гибнет, или полностью регенерирует. Инфекционные эмбриопатии возникают в период органогенеза, плацентации и обычно приводят к формированию пороков развития или гибели эмбриона. С 4-го и до начала 7-го месяца гестационного периода возможно формирование псевдопороков. При заражении после 28-й недели плод приобретает способность к специфической реакции на внедрение возбудителя, в результате возможны внутриутробная инфекция, недонашивание беременности, задержка развития плода [3].

Диагностика внутриутробной инфекции ввиду неспецифичности ее клинических проявлений во время беременности чрезвычайно трудна. Предположительный диагноз помогают поставить косвенные методы - определение у матери клиники инфекционного заболевания и специфического иммунного ответа и результаты ультразвукового исследования плода. Ультразвуковое исследование чаще используют, чтобы при подтвержденной инфекции у беременной распознать поражение плода и оценить его масштаб.

Однако точный диагноз можно поставить только при использовании прямых методов, направленных на непосредственное выявление возбудителя у плода. Современная инвазивная пренатальная диагностика позволила уточнить индивидуальный инфекционный статус плода и определить степень предполагаемого нарушения [2]. Для доказательств инфекции у плода определяли наличие в его крови антител IgM и IgG и присутствие генома возбудителя.

Алгоритм ведения беременных с вирусной и с бактериальной инфекцией имеет свои отличительные особенности. Первым этапом исследования беременной с вирусной инфекцией является определение титра IgM и IgG, что позволяет диагностировать инфекцию и провести дифференциальную диагностику между первичной и повторной инфекцией. Серологическая диагностика первичной вирусной инфекции основывается на выявлении сероконверсии

(появлении специфичных IgM и IgG) или четырехкратном приросте специфических IgG в парных сыворотках с интервалом в 3-4 недели. Еще одним важным серологическим тестом для дифференциальной диагностики первичной или хронической инфекции является определение не только титра IgG, но и степени активности антител, так как при развитии острой инфекции она увеличивалась в несколько раз [1].

При постановке диагноза острой вирусной инфекции тактика ведения зависела от вида инфекции, срока беременности, других сопутствующих вирусных инфекций, течения беременности и состояния беременной.

Анализ обследованных беременных по возрасту показало, что у подавляющего большинства женщин всех 3-х групп (85,2%, 76,9% соответственно по группам) наблюдались репродуктивные потери в анамнезе в возрасте от 20 до 29 лет.

Социальный статус обследованных беременных с репродуктивными потерями в анамнезе представлен в основном домохозяйками (63,9%, 52,3% соответственно по группам). Высокая частота экстрагенитальных заболеваний во всех группах (80,3%) свидетельствует о низком уровне здоровья исследуемых женщин, причем каждая четвертая пациентка страдала хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта и мочевыделительной системы.

Ведение беременных в I триместре включали такие мероприятия, как:

1. Обследование на инфекцию: мазок на флору, ПЦР-диагностика на хламидиоз, микоплазмоз, ВПГ-, ЦМВ-инфекцию, серологическое обследование на ВИЧ, HBsAg, HCV, IgM и IgG к ВПГ, ЦМВ, краснухе, токсоплазме.

2. Обследование партнера на ВИЧ, HBsAg, HCV, IgM и IgG к ВПГ, ЦМВ с целью определения дискордантных пар. В случае серопозитивности партнера и серонегативности беременной рекомендован безопасный секс на период беременности.

3. При HbsAg-носительстве, HCV-носительстве рекомендовано обследование на все маркеры вирусных гепатитов и исследование печеночных проб.

4. В случае развития острой ВПГ-, ЦМВ-инфекции или активации хронической латентной инфекции с выраженным приростом титра антител (более чем в 3-4 раза) было показано введение препаратов иммуноглобулина.

5. При выявлении урогенитального хламидиоза, микоплазмоза – лечение проводить во II триместре, при выявлении кандидоза, бактериального вагиноза была проведена коррекция микробиоценоза влагалища.

Во II и III триместрах беременности признаками проникновения инфекции к плоду являлись фетоплацентарная недостаточность, задержка внутриутробного развития плода, угроза прерывания беременности. При ультразвуковом исследовании были обнаружены следующие эхографические признаки: ЗВУР плода, многоводие, маловодие, взвесь в водах, кальцификаты в мозге, печени, легких и других органах плода, увеличение размеров живота плода, расширение петель кишечника, увеличение толщины плаценты, несвоевременное созревание плаценты. Влияние микроорганизмов на плод в III триместре развития проявлялось также признаками морфо-функциональной незрелости.

Во II и III триместре в комплексное обследование и лечение беременной должны быть включены следующие мероприятия:

1. Мазок на флору, ПЦР-диагностика на хламидии, микоплазму, уреаплазму, ВПГ, ЦМВ, обследование на ВИЧ, HBsAg, HCV, IgM и IgG к ВПГ, ЦМВ, краснухе, токсоплазме.

2. При HbsAg-носительстве, HCV-носительстве рекомендовано обследование на все маркеры вирусных гепатитов и исследование печеночных проб.

3. В случае развития острой инфекции или активации хронической латентной инфекции – введение препаратов иммуноглобулина, с 20 недель применяются свечи Виферон-1, с 28 недель – КИП-ферон, Генферон. В случае острой ВПГ-инфекции, ЦМВ-инфекции, ВВЗ-инфекции возможно применение ацикловира, валтрекса. В случае генитального герпеса за две-три недели до предполагаемых родов провести супрессивную терапию ацикловиром, накануне родов – мазок на ВПГ методом ПЦР из цервикального канала для решения вопроса о методе родоразрешения.

4. В случае обнаружения урогенитального хламидиоза, микоплазмоза – терапия макролидами, при обнаружении кандидоза или бактериального вагиноза – коррекция микробиоценоза.

5. При заболевании острым токсоплазмозом – курсы соответствующей терапии вплоть до родоразрешения.

6. При выявлении пороков развития плода должно быть предложено прерывание беременности.

7. Начиная с 14-16-й недели проводили курсы профилактики фетоплацентарной недостаточности (трентал, курантил; актовегин, витамины, эссенциале, хофитол, Магне В6).

Вывод. В результате проведенных мероприятий все 65 детей родились живыми: из них у 2 родились с аномалий развития плода, что доказывает эффективность разработанных мероприятий.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Актуальные проблемы неонатологии / под ред. Н.Н. Володина. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. 448 с.

2. Врожденные, перинатальные и неонатальные инфекции / под ред. А. Гриноу, Дж. Осборна, Ш. Сазерленд. М.: Медицина, 2000. 288 с.

3. Фризе К., Кахель В. Инфекционные заболевания беременных и новорожденных. М.: Медицина, 2003. 423 с.

4. Цинзерлинг В.А., Мельникова В.Ф. Перинатальные инфекции (Вопросы патогенеза, морфологической диагностики и клинико-морфологических сопоставлений): практич. руководство. СПб.: Элби СПб., 2002. 352 с.

ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ У БЕРЕМЕННЫХ С НИЗКИМ РИСКОМ ИНФИЦИРОВАНИЯ

М.Т. Хусанходжаева, Ф.М. Азимова, Ф.Т. Исмаилова

Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи

Проведенный ретроспективный анализ течения беременности, родов и послеродового периода у женщин, которые подверглись операции кесарева сечения без назначения антибактериальных препаратов, показал, что при правильной оценке инфекционного риска, своевременной санацией местной инфекции, сокращении времени операции до 30 мин, соблюдении норм асептики и антисептики у женщин с низким риском развития гнойно-воспалительных заболеваний после кесарева сечения, оправданным является отказ от применения с профилактической целью антибактериальных препаратов.

Ключевые слова: кесарево сечение, гнойно-воспалительные.

Infeksiyaga chalinish xavfi kam bo‘lgan homiladorlarda kesar kesish jarrohligi amaliyotidan keyin yiringli-yallig‘lanishli asoratlar

M.T. Xusanxo‘jaeva, F.M. Azimova, F.T. Ismailova

Bakteriyaga qarshi preparatlar buyurilmasdan kesar kesish jarrohligi amaliyoti o‘tkazilgan homiladorlarda homiladorlik kechishi, tug‘ruq jarayoni va tug‘ruqdan keyingi davrning retrospektiv tahlili shuni ko‘rsatdiki, infeksiyaga chalinish xavfi kam bo‘lgan homiladorlarda kesar kesish jarrohligi amaliyotidan so‘ng infeksiyaga chalinish xavfini to‘g‘ri baholash, mahalliy infeksiyani o‘z vaqtida davolash, jarrohlik amaliyoti vaqtini 30 daqiqaga qisqartirish, aseptika va antiseptika me’yoriga rioya qilish bakteriyaga qarshi preparatlarni kasallikning oldini olish maqsadida qo‘llamaslikni oqlaydi.

Tayanch so‘zlar: kesar kesish, yiringli-yallig‘lanishli asoratlar.

Purulent-inflammatory complications after caesarean section in pregnant women with a low risk of infection

M.T. Khusankhodzhaeva, F.M. Azimova, F.T. Ismailov

Conducted a retrospective analysis of the course of pregnancy, childbirth and the postpartum period in women who underwent cesarean delivery without prescription antibacterial drugs, showed that with proper assessment of the risk of infection, timely readjustment of local infection, reducing operation time up to 30 min, compliance asepsis and antiseptics in women at low risk of inflammatory diseases after cesarean section, is justified refusal to use prophylactic with antibiotics.

Keywords: cesarean section, pyoinflammatory, antibiotics.

Актуальность. В связи высокой частотой кесарева сечения на первый план выступают проблемы профилактики и лечения гнойно-септических осложнений, связанных с проведением оперативного родоразрешения. Проблема отнюдь не нова для хирургии вообще и акушерства в частности.

К числу общепринятых мер профилактики гнойно-воспалительных заболеваний после кесарева сечения относят назначение антибиотиков широкого спектра действия [1,5,6]. Согласно рекомендациям ACOG и SOGC антибиотикопрофилактика должна проводиться всем женщинам, подвергающимся оперативному родоразрешению [4]. Ряд авторов считает, что при кесаревом сечении превентивную антибиотикопрофилактику целесообразно проводить только у женщин группы высокого риска по развитию гнойно-воспалительных заболеваний [1,2,3,6]. Операция кесарева сечения традиционно относится к чистым и условно чистым оперативным вмешательствам. Чистыми считают раны при плановых операциях, выполненных при отсутствии системной или местной инфекции. Риск возникновения инфекций при таких операциях составляет менее 2%. Существует мнение, что, в этих условиях, при соблюдении норм асептики и антисептики антибиотикопрофилактику можно не проводить [1,6].

Цель исследования. Изучение целесообразности применения антибиотикотерапии у родильниц с низким риском развития инфекционных осложнений после операции кесарева сечения

Материалы и методы. Исследование основано на клинико-лабораторном обследовании 83 родильниц поступивших в Андижанский перинатальный центр с 2013 по 2014 г.г. включительно. Обследованным женщинам было сделано кесарево сечение, и они были разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли 41 родильниц, которым антибиотикопрофилактика при операции кесарева сечения не проводилась, во 2-ю группу – 42 родильниц, которым проводилась однократная периоперационная антибиотикопрофилактика ингибиторозащищенными пенициллинами.

Статистический анализ полученных данных выполнен с использованием с использованием программного пакета Microsoft Office Excel.

Результаты и их обсуждение. Частота операции кесарева сечения в перинатальном центре в 2014 году составила – 37,3%. Плановые операции составили 26,5% от общего количества родов или 42,2% от всех кесаревых сечений. Экстренные операции – 10,8% от общего количества родов.

Возраст беременных обеих групп колебался от 19 до 38 лет и составил в среднем 26,5±1,2 года. Проведенный анализ свидетельствовал о том, что большинство обследованных женщин входило в возрастную группу 26-30 при этом только 22,9% женщин были в возрасте до 25 лет. Соотношение первородящих к повторнородящим женщинам составило 2:3 в обеих группах.

Плановое кесарево сечение было проведено в группе 1 в 17 (41,5%), в группе 2 – 18 (42,9%), экстренное – в 24 (58,5%) и 24 (57,1%) случаев соответственно.

При анализе акушерско-гинекологического анамнеза в 1-й группе у 3 (7,3%) женщин имели место 2 и более медицинских аборта до настоящей беременности, во 2-й группе – у 5 (11,9%), в обеих группах по 2 – привычный выкидыш. Таким образом, в структуре гинекологических заболеваний у обследованных женщин не было отмечено статистически

Таблица 1

Структура осложнений и инфекционных заболеваний в период гестации у пациенток обследованных групп

Осложнения беременности	1-я группа (n=41)		2-я группа (n=42)		p
	абс	%	абс	%	
Ранний токсикоз	8	19,5	14	33,3	>0,05
Угроза прерывания в I триместре	5	12,2	6	14,3	>0,05
Угроза прерывания во II триместре	1	2,4	3	7,1	>0,05
Анемия	6	14,6	8	19,0	>0,05
Угроза преждевременных родов	1	2,4	2	4,8	>0,05
ОРВИ	6	14,6	4	9,5	>0,05
Плацентарная недостаточность	3	7,3	5	11,9	>0,05
Преэклампсия	2	4,9	1	2,4	>0,05
Обострение цистита, пиелонефрита	1	2,4	2	4,8	>0,05
Обострение ВПГ	3	7,3	2	4,8	>0,05
Вагинальный кандидоз	3	7,3	2	4,8	>0,05
Бактериальный вагиноз	5	12,2	4	9,5	<0,05

значимых различий.

Пациентки обеих групп имели различные осложнения гестационного периода. Частота осложнений беременности и инфекционных заболеваний при ней по группам статистических различий не имела.

Следует отметить, что у всех женщин не было как системной, так и местной инфекции перед оперативным родоразрешением. У 3 (7,3%) женщин 1-й группы и у 2 (4,8%) 2-й группы имело место обострение герпес-вирусной инфекции во время беременности, у 8 (19,5%) 1-й группы и у 6 (14,3%) 2-й группы – генитальные инфекции (вагинальный кандидоз, бактериальный вагиноз), которым была проведена своевременная и адекватная санация генитального тракта. Значимого различия между показателями 1 и 2 групп не наблюдалось.

Перед оперативным родоразрешением у 35 (85,4%) беременных 1-й группы и у 40 (95,2%) – 2-й группы проведено микробиологическое исследование отделяемого влагалища. При этом у 35 (85,4%) женщин 1-й группы и у 35 (95,2%) 2-й группы выявлялись лактобактерии в большом количестве, у 3 (7,1%) и 5 (11,9%) соответственно – лактобактерии в умеренном количестве и энтерококки в небольшом количестве и у 4 (9,5%) и 2 (4,8%) соответственно была выявлена грибковая флора (Candida alb. в умеренном количестве).

При ультразвуковом исследовании в III триместре у пациенток 1-й группы было диагностировано умеренное маловодие в 14 (34,1%) случаев, во 2-й группе – в 15 (35,7%). При кардиомониторном контроле хроническая гипоксия плода отмечалась в 10 (24,4%) случаях в 1-й группе и в 12 (28,6%) – во 2-й группе. Нарушение кровотока в фетоплацентарной системе при допплерометрии в 12 (29,3%) и 13 (31,0%) случаях соответственно.

Анализ оперативного вмешательства показал, что средняя длительность операции в 1-й группе составила 27,1±1,3 мин., объем кровопотери 575,1±19,7 мл, во 2-й группе – длительность составила 37,4±2,6 мин., объем кровопотери 615±31,6 мл. Расширение оперативного вмешательства было у 3 пациенток, производилась миомэктомия (в 1-й группе у 1, во 2-й группе – у 2 пациенток), при этом данные операции были запланированы. Значимого различия между показателями 1-й и 2-й групп не наблюдалось Характеристика оперативных вмешательств представлена в таблице 2.

Длительность операции более 60 минут отмечалась только в 2 случаях. Величина кровопотери – 800 мл была у 1 пациентки. Данное кесарево сечение являлось повторным, плацента располагалась по передней стенке в области разреза на матке, имело место варикозное расширение вен в области нижнего маточного сегмента.

В послеоперационном периоде гнойно-септических осложнений не было отмечено. У 32 (78,0%) родильниц 1-й группы послеоперационный период протекал без осложнений, при этом не потребовалось назначение антибактери-

Таблица 2

Сравнительный анализ оперативного родоразрешения

Особенности оперативного вмешательства	1-я группа (n=41)		2-я группа (n=42)		p
	абс	%	абс	%	
Длительность до 30 мин	21	51,2	10	23,8	<0,01
Длительность 30-45 мин	9	22,0	24	57,1	<0,001
Длительность более 45 мин	11	26,8	8	19,0	>0,05
Кровопотеря до 600 мл	22	53,7	9	21,4	<0,01
Кровопотеря 600-800 мл	19	46,3	33	78,6	<0,01
Кровопотеря более 800 мл	0	0,0	1	2,4	>0,05
Миомэктомия	3	7,3	2	4,8	>0,05
Варикозное расширение вен передней стенки матки	0	0,0	1	2,4	>0,05

альных препаратов в течение всего послеродового периода.

В послеоперационном периоде гнойно-септических осложнений не было отмечено. У 32 (78,0%) родильниц 1-й группы послеоперационный период протекал без осложнений, при этом не потребовалось назначение антибактериальных препаратов в течение всего послеродового периода. Только у 9 (22,0%) родильниц группы в послеоперационном периоде отмечались следующие осложнения, которые потребовали назначения антибактериальных препаратов: в 3 случаях послеродовый период осложнился нарушением сократительной активности матки (субинволюция матки), при этом производилась вакуум-аспирация содержимого полости матки и однократное введение антибиотика; 3 родильницам антибактериальные препараты были назначены в связи с лейкоцитозом в периферической крови на 1-е сутки послеоперационного периода (свыше 16×109/л), 1 родильнице в связи с отеком ретровезикальной клетчатки по данным ультразвукового исследования проведена антибиотикотерапия в течение 5 дней, а также 2 родильницам в связи с другими заболеваниями (острое респираторное заболевание – 1, острая почечная колика у женщины с мочекаменной болезнью в анамнезе – 1) были рекомендованы антибактериальные препараты.

У родильниц 2-й группы послеоперационный период протекал без осложнений в 32 (76,2%). У 10 женщин (23,8%) в послеродовом периоде отмечались следующие осложнения: субинволюция матки в 6 случаях, подапоневротическая гематома – в 1, лейкоцитоз свыше 16×109/л на 1-е сутки после операции – у 4 женщин, при этом всем женщинам был назначен курс антибактериальной терапии продолжительностью от 3 до 5 суток.

Проведенный ретроспективный анализ течения беременности, родов и послеродового периода у женщин, которые подверглись операции кесарева сечения без назначения антибактериальных препаратов, показал, что при правильной оценке инфекционного риска, своевременной санацией местной инфекции, сокращении времени операции до 30 мин, соблюдении норм асептики и антисептики у женщин с низким риском развития гнойно-воспалительных заболеваний после кесарева сечения, оправданным является отказ от применения с профилактической целью антибактериальных препаратов. Полученные нами данные, свидетельствуют, что длительное пребывание женщины в стационаре является одним из важных факторов риска развития послеоперационной инфекционной заболеваемости.

Вывод. Является оправданным отказ от применения с профилактической целью антибактериальных препаратов у женщин с низким риском развития гнойно-воспалительных заболеваний после кесарева сечения при правильной оценке инфекционного риска, своевременной санацией местной инфекции, сокращении времени операции до 30 мин, соблюдении норм асептики и антисептики.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Лысенко К.А., Щетинина Н.С., Пырегов А.В., Тютюнник В.Л. Дифференцированный подход к профилактике гнойно-воспалительных заболеваний после кесарева сечения // Вестник перинатологии, акушерства и гинекологии. Красноярск, 2006, Выпуск №13. С. 188-196.

2. Негматуллаева М.Н., Ихтиярова Г.А., Каримова Н.Н. Клиническая эффективность профилактики септических осложнений после кесарева сечения // Российский вестник акушера-гинеколога. 2007. №2. С. 38-39.

3. Сухих Г.Т., Ушкалова Е.А., Шифман Е.М., Хилькевич Е.Г. Антибиотикопрофилактика при операции кесарево сечение // Perioperative antibiotic prophylaxis for nonlaboring cesarean delivery // Obstet. Gynecol. 2009. Vol.114, №4. P. 752-756.

4. Sadique I., Abid S., Aleem S. Single dose prophylaxis in obstetrics and gynaecologycal surgeries // Annals. 2009. Vol.15, №4. P. 176-179.

5. Smaill F.M., Gyte G.M. Antibiotic prophylaxis versus no prophylaxis for preventing infection after cesarean section // Cochrane Database Syst. Rev. 2010. CD007482.

6. Tita A.N.T., Rouse D.J., Blackwel S. Evolving concepts in antibiotic prophylaxis for cesarean delivery: A systematic review // Obstet. Gynecol. 2009. Vol.113, №3. P. 675-682.

ROC-АНАЛИЗ БИОХИМИЧЕСКИХ МАРКЁРОВ ПРИ ПРЕЭКЛАМПСИИ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ

С.Р. Адизова

Бухарский Государственный медицинский институт имени Абу Али ибн Сино, Бухара, Узбекистан

В проспективном исследовании участвовали 105 пациенток с преэклампсией и 31 физиологически текущим беременностью. Проведено общий клинически и лабораторное обследование беременных. Результаты исследования и по данным ROC-кривая показал высокую ценность определения ЛДГ (AUC=0,97) (чувствительность=95,9%; специфичность=93,5%). и С-реактивного белка (AUC=0,96) (чувствительность=97,3%; специфичность=96,8%) в диагностике заболевания – 77,2%. Разработанная модель прогноза преэклампсии может быть использована в работе практикующего акушера-гинеколога.

Ключевые слова: преэклампсия, ROC-анализ, предикторы, прогностическая модель.

Preeklampsiyaning turli darajalarida biokimyoviy markyorlarning ROC-tahlili

S.R. Adizova

Tadqiqotda preeklampsiya bilan asoratlangan 105 nafar bemor va 31 nafar fiziologik kechayotgan homiladorlar ishtirok etdi. Homilador ayollarda umumiy klinik va laboratoriya tekshiruvi o‘tkazildi. Tadqiqot natijalari va ROC egri chizig‘iga ko‘ra LDG ni aniqlashning yuqori qiymatini ko‘rsatdi (AUC=0,97) (sezuvchanlik=95,9%; o‘ziga xoslik=93,5%) va kasallik diagnostikasida C-reaktiv oqsil (AUC=0,96) (sezuvchanlik=97,3%; o‘ziga xoslik=96,8%) – 77,2%. Preeklampsiyani bashorat qilish uchun ishlab chiqilgan model amaliyotchi akusher-ginekolog ishida qo‘llanilishi mumkin.

Tayanch so‘zlar: preeklampsiya, ROC-tahlili, prediktor.

ROC-analysis of biochemical markers in various degrees of pre-eclampsia

S.R. Adizova

A prospective study included 105 patients with preeclampsia and 31 physiologically ongoing pregnancies. A general clinical and laboratory examination of pregnant women was carried out. Results. The results of the study and according to the ROC-curve showed a high value of LDH determination (AUC=0.97) (sensitivity=95.9%; specificity=93.5%). and C-reactive protein (AUC=0.96) (sensitivity=97.3%; specificity=96.8%) in the diagnosis of the disease – 77.2%. The developed model for predicting preeclampsia can be used in the work of a practicing obstetrician-gynecologist.

Keywords: preeclampsia, ROC-analysis, predictors.

Одним из важнейших показателей, отражающих социально-экономический уровень и состояние здравоохранения в любой стране, являются уровень материнской (МС) и детской смертности. Во всем мире достигнуты большие успехи по снижению материнской и младенческой смертности, но до сих пор цели развития тысячелетия (ЦРТ) в области развития Декларации Организации объединенных наций (ООН), а именно «снижение детской смертности» и «улучшение охраны материнства» не были достигнуты [4], что требует от стран-членов ООН принятия комплексных решений [5,7].

Преэклампсия (ПЭ) по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) осложняет течение беременности в 8-26% случаев и является одной из основных причин материнской и перинатальной смертности. Согласно данным Конфиденциального аудита материнской смертности, проведенным в развитых странах (например, в Великобритании – уровень материнской смертности от преэклампсии/эклампсии составляет 0,42 на 100000 живорожденных, в США уровень МС – 7,5 на 100000 живорожденных) и в развивающихся странах (например, в странах Африки – уровень МС – 98 на 1000 живорожденных) в 90% случаев смертность была предотвратима, в 80% случаев причиной МС явились неправильная диагностика и лечение [8,10]. Кроме материнской заболеваемости и смертности преэклампсия – одна из главных причин досрочного родоразрешения, а значит и заболеваемости новорожденных, связанной с преждевременными родами [3,9]. Риск досрочного родоразрешения при ПЭ, согласно вторичному анализу ВОЗ, возрастает в 8 раз [2]. Перинатальная смертность (ПС) при преэклампсии в мире колеблется от 9 до 20,0‰, перинатальная заболеваемость при них составляет 463-780‰ [1,6].

Цель исследования. С помощью ROC-анализа оценить прогностическую значимость биохимических маркёров гомоцистеин, лактатдегидогеназа, С реактивного белка и витамина D при преэклампсии различной степени.

Материал и методы. Проспективное исследование проводилось на базах областного Перинатального центра (РУз, г. Бухара) и лаборатории медицинского центра «Бухоро тиббий диагностикаси». Для реализации поставленной цели было обследовано 105 женщины с преэклампсией и 31 условно здоровые беременные. План исследования соответствовал законодательству РУз. Диагностическими критериями легкой и тяжелой преэклампсии являлись повышение артериального давления (≥140/90 мм рт. ст. и ≥160/110 мм рт. ст., соответственно), суточная протеинурия или сочетание одного, или нескольких угрожающих симптомов, таких как сильные постоянные головные боли, боли в эпигастрии, олигурия, нарушение зрения, одышка, а при эклампсии – судороги. Информированное письменное согласие пациентки на участие в исследовании.

Для исследования проведено лабораторные анализы (общий анализ крови и биохимический анализ крови (гомоцистеин, ЛДГ, СРО и витамин D) также анализ мочи на наличие белка), ультразвуковые исследование. Общими критериями исключения из исследования стали наличие онкозаболеваний, туберкулеза, тяжелой соматической патологии, психических заболеваний, многоплодная беременность.

С целью выделения наиболее значимых клинико-лабораторных и инструментальных факторов прогноза тяжелой преэклампсии использован ROC-анализ (англ. receiver operating characteristic) с применением ROC-кривых. ROC-кривая – это график, позволяющий оценить качество бинарной классификации, отображающий соотношение между

долей объектов от общего количества носителей признака, верно классифицированных как несущих признак (чувствительность), и долей объектов от общего количества объектов, не несущих признака, ошибочно классифицированных как несущих признак (специфичность алгоритма классификации) при варьировании порога решающего правила. Количественную интерпретацию ROC дает показатель AUC (англ. area under ROC-curve) – площадь, ограниченная ROC-кривой и осью доли ложноположительных классификаций, которая эквивалентна вероятности, что классификатор присвоит больший вес случайно выбранной положительной сущности, чем случайно выбранной отрицательной. При этом значение 0,5 демонстрирует непригодность выбранного метода классификации. В соответствии с классификацией J. Swets площадь под ROC-кривой от 0,5 до 0,7 свидетельствует о невысокой точности теста, тест с площадью под кривой ROC от 0,7 до 0,9 может быть использован в практике и площадь под ROC-кривой выше 0,9 характеризует тест, обладающий высокой точностью [10].

Результаты и обсуждение. Результаты биохимических анализов показал уровень ЛДГ в группе с тяжелой ПЭ (701±42,8 Ед/л) превышал в 2,63 раза (p<0,001) показатель группы сравнения (266±12,7 Ед/л).

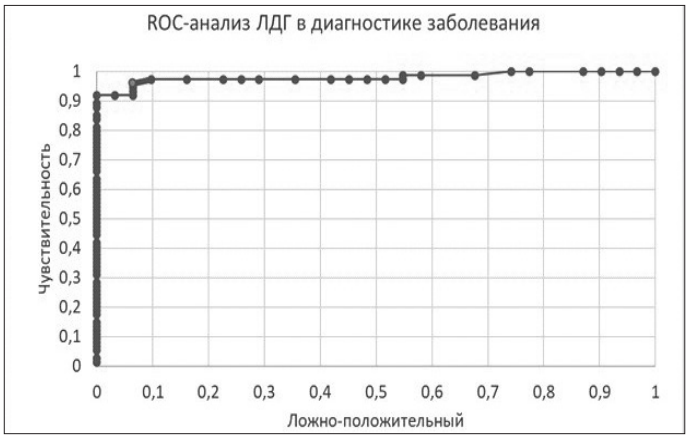


Рис. 1. ROC-кривая показателя ЛДГ при диагностике преэклампсии.

На рис.1. представлена ROC-кривая изменения показателя для определения диагностической значимости ЛДГ, показал высокую ценность определения ЛДГ (AUC=0,97) в диагностике заболевания, так концентрации ЛДГ>357 ЕД/л говорит о высоком риске в развитии заболевания (чувствительность=95,9%; специфичность=93,5%). При повышении ЛДГ выше 250 ЕД/л, происходит увеличение риска заболевания в 2,14 раза за каждые 10 ЕД/л.

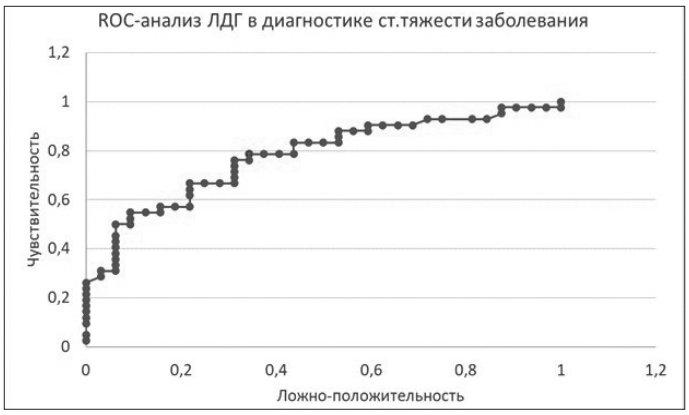


Рис.2. ROC-кривая показателя ЛДГ в диагностике степен тяжести преэклампсии.

Как видно из рис. 2. проведенный ROC-анализ для определения диагностической значимости ЛДГ в определении степени тяжести заболевания, показал сравнительно меньшую ценность определения ЛДГ (AUC=0,62) в диагностике степени тяжести заболевания, так концентрации ЛДГ>560 ЕД/л говорит о риске тяжелого течения заболевания (чувствительность=78,6%; специфичность=65,6%).

Уровень витамина Д в плазме беременных с тяжелой преэклампсией было (13,8±0,89 нг/мл), у женщин с физиологически текущим беременности концентрация витамина Д в крови было (24,7±1,57 нг/мл).

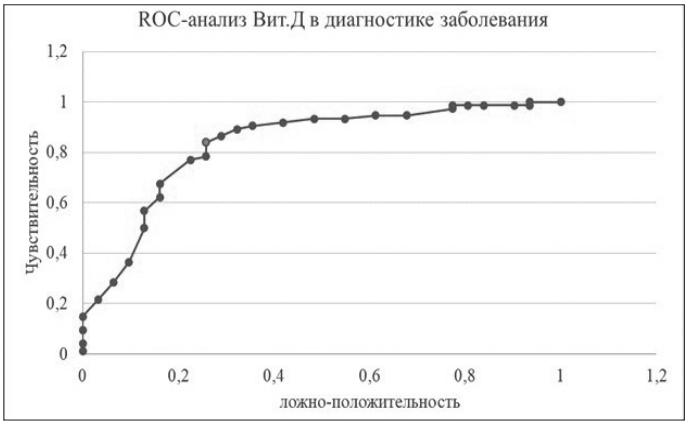


Рис. 3. ROC-кривая показателя витамина Д при диагностике преэклампсии.

На рис.3. представлена проведенный ROC-анализ для определения диагностической значимости витамина Д. Анализ показал высокую ценность определения витамина Д (AUC=0,81) в диагностике заболевания, так концентрация витамина Д<20 нг/мл сигнализирует о высоком риске в развитии заболевания (чувствительность=86,5%; специфичность=71,0%). При снижении уровня витамина Д<30 нг/мл, происходит увеличение риска заболевания на 26% за каждые 1 нг/мл. Проведенный ROC-анализ для определения диагностической значимости витамина Д в определении степени тяжести заболевания, показал (рис.4.) сравнительно невысокую ценность определения витамина Д (AUC=0,52) в диагностике степени тяжести заболевания, так концентрации витамина Д<13 нг/мл говорит о риске тяжелого течения заболевания (чувствительность=64,3%; специфичность=68,9%).

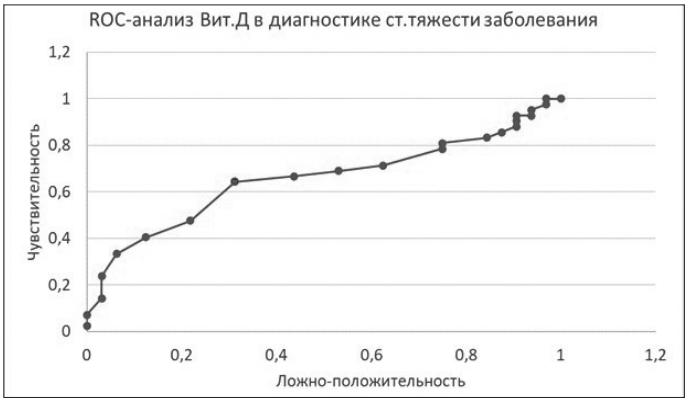


Рис. 4. ROC-кривая показателя витамина Д в диагностике степен тяжести заболевания.

Уровень концентрации гомоцистеина у беременных с тяжелой преэклампсией 24,7±1,14 мкмоль/л, у женщын с ПЭ легкой степени 18,8±0,7 мкмоль/л в контрольной группе было 11,6±0,7 мкмоль/л.

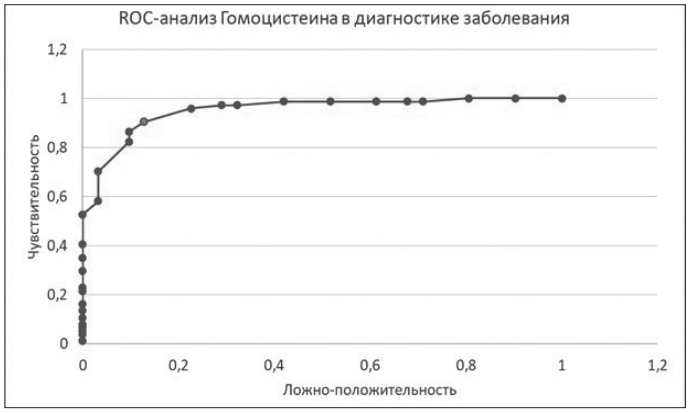


Рис. 5. ROC-кривая показателя гомоцистеина при диагностике преэклампсии.

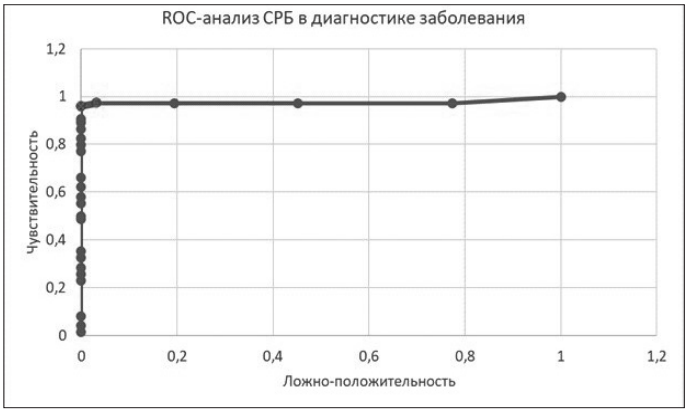


Рис. 7. ROC-кривая показателя СРБ при диагностике преэклампсии.

На рис.5. показано проведенный ROC-анализ для определения диагностической значимости гомоцистеина. Анализ показал высокую ценность определения гомоцистеина (AUC=0,88) в диагностике заболевания, так концентрация гомоцистеина>17 мкмоль/л сигнализирует о высоком риске в развитии заболевания (чувствительность=90,5%; специфичность=87,1%). При повышении уровня гомоцистеина>7 мкмоль/л, происходит увеличение риска заболевания на 69,8% за каждые мкмоль/л.

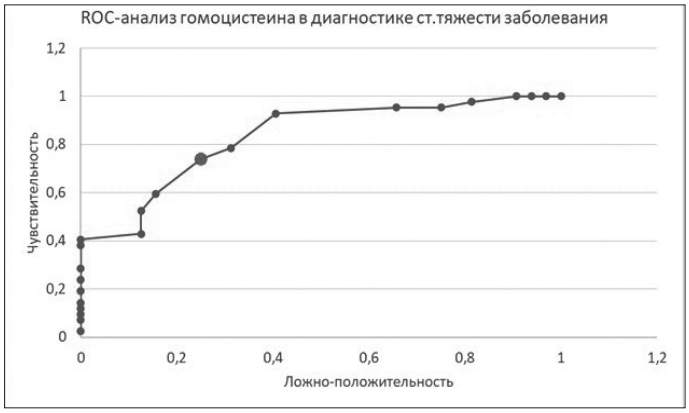


Рис.6. ROC-кривая показателя гомоцистеина в диагностике степен тяжести преэклампсии.

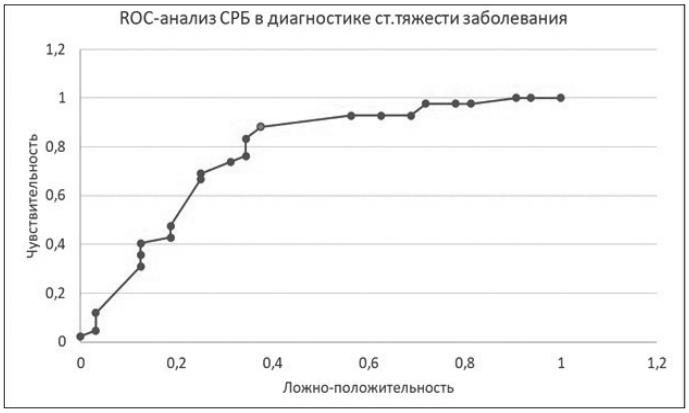


Рис.8. ROC-кривая показателя СРБ в диагностике степен тяжести преэклампсии.

Проведенный ROC-анализ для определения диагностической значимости гомоцистеина в определении степени тяжести заболевания показал сравнительно значимую ценность определения гомоцистеина (AUC=0,74) в диагностике степени тяжести заболевания, так концентрации гомоцистеина>22 мкмоль/л говорит о риске тяжелого течения заболевания (чувствительность=73,7%; специфичность=75,0%). При повышении уровня гомоцистеина>18 мкмоль/л, происходит увеличение риска тяжелого течения заболевания на 75% за каждые 1 мкмоль/л.

Количество СРБ в плазме беременных с тяжелой ПЭ было 45,12±1,5Ед/л, а в контрольной группе 5,23±0,2 Ед/л. Концентрация СРБ в крови у беременных с легкой ПЭ 23,0±2,3 Ед/л.

Проведенный ROC-анализ для определения диагностической значимости С-реактивного белка показал высокую ценность определения С-реактивного белка (AUC=0,96) в диагностике заболевания, так концентрация С-реактивного белка>8 нмоль/л сигнализирует о высоком риске в развитии заболевания (чувствительность=97,3%; специфичность=96,8%). При повышении уровня С-реактивного белка>4 нмоль/л, происходит увеличение риска заболевания в 7,56 раза за каждые 1 нмоль/л.

Проведенный ROC-анализ для определения диагностической значимости СРБ в определении степени тяжести заболевания показал сравнительно невысокую ценность определения С-реактивного белка (AUC=0,63) в диагностике степени тяжести заболевания, так концентрация С-реактивного белка>28 нмоль/л говорит о риске тяжелого течения заболевания (чувствительность=83,3%; специфичность=65,6%).

Вывод: 1. Результаты исследования и по данным ROC-кривая показал высокую ценность определения ЛДГ (AUC=0,97) (чувствительность=95,9%; специфичность=93,5%). и С-реактивного белка (AUC=0,96) (чувствительность=97,3%; специфичность=96,8%) в диагностике заболевания.

2. Наиболее значимую ценность показала определения гомоцистеина (AUC=0,74) в диагностике степени тяжести заболевания, так концентрации гомоцистеина>22 мкмоль/л говорит о риске тяжелого течения заболевания (чувствительность=73,7%; специфичность=75,0%).

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Абдурахманова Д.Н., Мадаминова М.Ш., Садуллаева А.Ф. Преэклампсия – актуальная проблема в современном акушерстве// International scientific review. 2016. №(15). С. 111.

2. Адизова С.Р., Ихтиярова Г.А. Причины эндотелиальной дисфункции при гипертензивных расстройств у беременных. // Тиббиётда янги кун, 3(35/1)2021 С. С.214-217.

3. Белоцерковцева Л.Д., Коваленко Л.В., Телицын Д.П. Ингибин А в прогнозировании ранних преэклампсий. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2017;16:2:21-25. [Belotserkovtseva LD, Kovalenko LV, Telitsyn DP. Ingibin

A in predicting early preeclampsia. Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii. 2017;16:2:21-25. (In Russ.)]. https://doi.org/10.20953/1726-1678-2017-2-21-25.

4. Каттаходжаева М.Х., Гайбуллаева Д.Ф. Показатели эндотелиальной дисфункции и маркеры системного воспаления у беременных при преэклампсии//RE-HEALTH journal №2.2(6)2020.

5. Медведев Б.И., Сюндюкова Е.Г. Клинико-лабораторно-инструментальная модель раннего прогноза преэклампсии // Российский вестник акушер гинеколога 2019 №1

6. Липатов И.С., Тезиков Ю.В., Линева О.И., Тютюнник В.Л., Кан Н.Е., Мартынова Н.В., Овчинникова М.А., Добродицкая А.Д. Патогенетические механизмы формирования плацентарной недостаточности и преэклампсии. Акушерство и гинекология. 2017;9:64-71

7. Хлестова Г.В., Карапетян А.О., Шакая М.Н., Романов А.Ю., Баев О.Р. Материнские и перинатальные исходы при ранней и поздней преэклампсии// Акушерство и гинекология. 2017. №6. С.41-47.

8. ACOG. First-trimester risk assessment for early-onset preeclampsia //Obstetrics and Gynecology, 2015; Vol. 126. pp 25-27.

9. Karthikeyan V.J., Lip G.Y. Endothelial damage/dysfunction and hypertension in pregnancy. Front. Biosci. (Elite Ed). 2019 Jun 1; 3: 1100-8.

10. Wikstrom A.K., Ekegren L., Karlsson M., Bergenheim M. Plazma levels of S-100 during pregnancy in women developing preeclampsia. Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health. October 2019; 2 (4): 398-402.

IN VITRO FERTILITY OUTCOMES IN ENDOMETRIOSIS-ASSOCIATED INFERTILITY PATIENTS

F.N. Fazliddinova

IVF Center «Siz ona bo'lasiz», Tashkent, Uzbekistan

In this research, we studied endometriosis-associated infertility (EAI) patients and their in vitro fertilization (IVF) results according to formal web resources, such as PubMed, MEDLINE, and eLibrary. We divided patients by endometriosis level and classified IVF data by its' indications. Overall, we reviewed 20 published studies and revealed that the successful IVF pregnancy rate was significantly lower for patients with endometriosis than tubal factors data. There was also revealed decreased rates in fertilization, implantation, and retrieved oocytes for patients with endometriosis. Unsuccessful results for IVF from severe forms of endometriosis also was higher than mild endometriosis. To conclude, pregnancy rates from endometriosis patients undergoing IVF protocol differ almost two times lower from other IVF indications altogether.

Keywords: endometriosis, infertility, in vitro fertilization, pregnancy

Результаты in vitro фертилизация у больных с эндометриоз-ассоциированным бесплодием

Ф.Н. Фазлиддинова

В данном исследовании мы изучили исследовательские работы, включающие в себя пациентов с бесплодием, связанные с эндометриозом, а также результаты их экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) в соответствии с официальными веб-ресурсами, такими как PubMed, MEDLINE и eLibrary. Мы разделили пациенток по степени эндометриоза и классифицировали данные по показаниям ЭКО. В целом, мы изучили 20 опубликованных исследований и обнаружили, что частота успешной беременности при ЭКО была значительно ниже у пациенток с эндометриозом, чем у пациенток с трубным фактором. Выявлено также снижение показателей оплодотворения, имплантации и извлечения ооцитов у пациенток с эндометриозом. Неудачные результаты ЭКО при тяжелых формах эндометриоза также были выше, чем при легких формах эндометриоза. Таким образом, частота наступления беременности у пациенток с эндометриозом, прошедших протокол ЭКО, почти в два раза ниже, чем при других показаниях к ЭКО.

Ключевые слова: эндометриоз, бесплодие, экстракорпоральное оплодотворение, беременность.

Endometrioz assotsirlangan bepushtlik bilan kasallangan bemorlarda in vitro urug'lantirish natijalari

F.N. Fazliddinova

Ushbu tadqiqotda biz PubMed, MEDLINE va eLibrary kabi rasmiy veb-resurslarga muvofiq endometrioz bilan bog'liq bepushtlik bemorlari va ularning in vitro urug'lantirish (IVF) natijalarini o'z ichiga olgan tadqiqot maqolalarini ko'rib chiqdik. Biz bemorlarni endometrioz darajasiga qarab ajratdik va ma'lumotlarni IVF ko'rsatkichlari bo'yicha tasnifladik. Umuman olganda, biz nashr etilgan 20 ta tadqiqotni ko'rib chiqdik va endometriozli bemorlarda IVF homiladorlikning muvaffaqiyati tubal faktorli bemorlarga qaraganda ancha past ekanligini aniqladik. Endometrioz bilan og'rigan bemorlarda urug'lantirish, implantatsiya va oositlarni olish tezligining pasayishi ham aniqlandi. Og'ir endometrioz uchun IVF muvaffaqiyatsizlik darajasi ham engil endometriozga qaraganda yuqori edi. Shunday qilib, IVF protokolini o'tkazgan endometriozli bemorlarda homiladorlik darajasi IVF uchun boshqa ko'rsatkichlarga qaraganda deyarli ikki baravar past.

Tayanch so'zlar: endometrioz, bepushtlik, in vitro urug'lantirish, homiladorlik.

Background. Endometriosis is one of the most common causes of infertility, characterized by the development of the stroma and glands of the endometrium outside the uterine cavity, leading to various types of damage and causing a chronic inflammatory response. According to various resources, from 6 to 10% of women suffer from endometriosis [1, 2]. At the same time, its true prevalence remains unknown [3].

Key signs of endometriosis are chronic pelvic pain and infertility. The pathogenesis by which this disease results in infertility has not been detailed studied. Endometriosis, in severe and mild stages, negatively and directly affects oocytes and embryo implantation processes [4,5,6].

In a meta-analyzed study by V.Akande, there has been revealed that patients with endometriosis have a significantly lower cumulative chance of pregnancy compared to women with undefined infertility (35% and 56% respectively; $p<0.05$) [9, 10]

IVF actually gives the highest pregnancy rates and the world's reproductive medicine uses IVF to get higher success rates in infertility in women with endometriosis. But the issue of whether endometriosis results negatively on the IVF outcome has not been completely finished [7,8,9].

These reasons are why we, in this review article, demonstrate

the correlation between the published data on endometriosis and IVF results. The literature review is used to determine non-fixed data and is very important for the clinical and scientific questions on IVF and Endometriosis [10,11,12].

Methods. For this scientific review we searched the data from PubMed, MEDLINE and eLibrary in the period from 1990 to 2020, and used keyword such as, «infertility, pregnancy, endometrioisis, IVF and in vitro fertilization» indicators. We retrieved and analyzed both Russian and English language articles on themes of endometriosis and in vitro fertilization, and from authors we checked other articles and reviews in order to get the additional information. The scientific paper about endometriosis stages and IVF results were learned from the original data, and compared IVF indications and phases of endometriosis on the other hand. However, papers and reviews on assisted reproductive techniques (ART) within the ovulation induction were excluded from the observation list.

Overall, we retrieved 20 original articles. We used spreadsheets to enter the retrieved data from original articles and analyzed successful IVF results by hCG, ultrasound examinations, and even live birth rates. IVF indications were patients with the tubal factor of infertility, male factors-based infertility, and/or ovulatory dysfunction. Embryo numbers, retrieved oocytes data, oocyte pick-up numbers (OPU), and implantation rates: all were reviewed in this study. For statistical analysis, we used the IVF pregnancy odds ratio for both groups - patients with or without endometriosis.

Results. For this review, we collect data from twenty articles, a total of 1127 IVF protocols of women with endometriosis, and 1302 IVF protocols of patients with no endometriosis. Table 1 reveals the comparison of pregnancy rate, fertilization rate, implantation rate, and retrieved oocytes rate after OPU between patients with endometriosis undergoing IVF and women undergoing IVF according to other indications rather than endometriosis.

Conclusions. Based on the results of a literature review, we determined that the chances of undergoing IVF are greater in women with indications than in women with endometriosis. However, IVF increases the chances of pregnancy even in women with endometriosis, despite the fact that there are fewer women with endometriosis in IVF than women with other indications. IVF is the most successful ART option for the treatment of infertility in women with endometriosis to date [13,14,15,16]. Based on this analysis, infertility treatment with IVF in women with endometriosis is recommended to increase the chances of pregnancy [17,18,19].

Table 1

The comparison of the rates and retrieved oocytes rate after OPU between patients with endometriosis undergoing IVF and women undergoing IVF according to other indications rather than endometriosis

	Pregnancy rate	Fertilization rate	Implantation rate	Mean number of oocytes	P
Endometriosis + IVF	36,04%	60,23%	16,33%	7,79	<0.001
IVF + indications	44,52%	69,86%	22,06%	7,93	<0.001

LITERATURE:

1. Hodgson R.M., Lee H.L., Wang R. et al. Interventions for endometriosis related infertility: a systematic review and network meta-analysis. Fertil Steril 2020; 113: 374-82.

2. Fuldeore M.J., Soliman A.M. Prevalence and symptomatic burden of diagnosed endometriosis in the United States: national estimates from a cross-sectional survey of 59,411 women. Gynecol Obstet Invest 2016. DOI: 10.1159/000452660.

3. Tanbo T., Fedorcsak P. Endometriosis-associated infertility: aspects of pathophysiological mechanisms and treatment options. Acta Obste Gynecol Scand 2017; 96 (6): 659–67. DOI: 10.1111/aogs.1308.

4. B.A. Lessey, A.J. Castelbaum, S.W. Sawin, C.A. Buck, R. Schinnar, W. Bilker et al. Aberrant integrin expression in the endometrium of women with endometriosis J Clin Endocrinol Metab, 79 (1994), pp. 643-649.

5. B. Eskenazi, M.L. Warner. Epidemiology of endometriosis Obstet Gynecol Clin North Am, 24 (1997), pp. 235-238.

6. S. Berube, S. Marcoux, R. Maheux. Characteristics related to the prevalence of minimal or mild endometriosis in infertile women. Canadian Collaborative Group on Endometriosis Epidemiology, 9 (1998), pp. 504-510.

7. J.W.T. Ayers, D.L. Birenbaum, K.M. Jiaram Menon. Luteal phase dysfunction in endometriosis: elevated progesterone levels in peripheral and ovarian veins during the follicular phase. Fertil Steril, 47 (1987), pp. 925-929.

8. D.W. Hahn, R.P. Carraher, R.G. Foldesy, J.L. McGuire. Experimental evidence for failure to implant as a mechanism of infertility associated with endometriosis. Am J Obstet Gynecol, 155 (1986), pp. 1109-1113.

9. A. Pellicer, N. Oliveira, A. Ruiz, J. Remohi, C. Simon. Exploring the mechanism(s) of endometriosis-related infertility: an analysis of embryo development and implantation in assisted reproduction. Hum Reprod, 10 (1995), pp. 91-97.

10. J.L. Yovitch, P.L. Matson, P.A. Richardson, C. Hilliard. Hormonal profiles and embryo quality in women with severe endometriosis treated by in vitro fertilization and embryo transfer. Fertil Steril, 50 (1988), pp. 308-313

11. E. Lucena, J. Cubillos. Immune abnormalities in endometriosis compromising fertility in IVF-ET patients. J Reprod Med, 44 (1999), pp. 458-464.

12. S. Marcoux, R. Maheux, S. Berube, Canadian Collaborative Group on Endometriosis. Laparoscopic surgery in infertile women with minimal or mild endometriosis. N Engl J Med, 337 (1997), pp. 217-222.

13. P.L. Matson, J.L. Yovitch. The treatment of infertility associated with endometriosis by in vitro fertilization. Fertil Steril, 46 (1986), pp. 432-434.

14. C. Simón, A. Gutierrez, A. Vidal, M.J. del los Santos, J.J. Tarin, J. Remohi et al. Outcome of patients with endometriosis in assisted reproduction: results from in-vitro fertilization and oocyte donation. Hum Reprod, 9 (1994), pp. 725-729.

15. W.P. Dmowski, N. Rana, J. Michalowska, J. Friberg, C. Papierniak, A. El-Roeiy. The effect of endometriosis, its stage and activity, and of autoantibodies on in vitro fertilization and embryo transfer success rates. Fertil Steril, 63 (1995), pp. 555-562

16. F. Olivennes, D. Feldberg, H.-C. Liu, J. Cohen, F. Moy, Z. Rosenwaks. Endometriosis: a stage by stage analysis — the role of in vitro fertilization Fertil Steril, 64 (1995), pp. 392.

17. R. Frydman, J.C. Belaisch-Allart. Results of in vitro fertilization for endometriosis. Contrib Gynecol Obstet, 16 (1987), pp. 328-331.

18. N.D. Issacs, R.S. Hines, V.M. Sopelak, B.D. Cowan. Ovarian endometriomas do not adversely affect pregnancy success following treatment with in vitro fertilization. J Assist Reprod Genet, 14 (1997), pp. 551-553.

АНАЛИЗ АССОЦИАЦИИ ПОЛИМОРФИЗМА A2039G ГЕНА FSHR У ЖЕНЩИН С НАРУШЕНИЕМ ФЕРТИЛЬНОСТИ В УЗБЕКСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

Ш.С. Гасанова[1], Д.С. Иргашев[1], К.Т. Бобоев[2]

1 - СП ООО «Doctor-D-IVF», Ташкент, Узбекистан

2 - Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр гематологии, Ташкент, Узбекистан

Бесплодие является сложным многофакторным и полигенным заболеванием, преследующих молодых женщин во всем мире. Среди генов гонадотропина, фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) играет ключевую роль в репродуктивных процессах человека, таких как развитие фолликула, созревание яйцеклеток, регуляция синтеза стероидов, рост гранулёзных клеток и индукция фолликулогенеза. Проведён анализ полиморфизма A2039G гена FSHR в формировании женского бесплодия. Исследование проведено на выборках из 109 женщин с первичным бесплодием и 105 – условно-здоровых фертильных женщин. Полученные молекулярно-генетические данные по полиморфизму A2039G гена FSHR являются репрезентативными. Данные дополнят международную базу данных (Allele Frequency Database) по частоте мутационного варианта A2039G гена FSHR для различных популяций и этнических групп стран мира.

Ключевые слова: фолликулостимулирующий гормон, полиморфизм, женское бесплодие, фолликулогенез, фолликулостимулирующий гормон

O‘zbek populyatsiyasida tug‘ish qobiliyati buzilgan ayollarda FSHR genining A2039G polimorfizmining assotsiatsiya tahlili

D.S. Irgashev, Sh.S. Gasanova, K.T. Boboyev

Bepushtlik butun dunyo bo‘ylab yosh ayollarni azoblaydigan murakkab multifaktorial va poligen kasallikdir. Gonadotropin genlari orasida follikullarni ogohlantiruvchi gormon (FSH) follikulalar rivojlanishi, tuxumning kamolotga yetishi, steroid sintezini tartibga solish, granuloza hujayralarining o‘sishi va follikulogenez induksiyasi kabi insonning reproduktiv jarayonlarida asosiy rol o‘ynaydi. Ayollarning bepushtligi shakllanishida FSHR genining A2039G polimorfizmi tahlili o‘tkazildi. Tadqiqot birlamchi bepushtlik bilan og‘rigan 109 nafar va 105 shartli sog‘lom, tug‘ish qobiliyatiga ega bo‘lgan 109 nafar ayoldan iborat namunada o‘tkazildi. FSHR genining A2039G polimorfizmi bo‘yicha olingan molekulyar genetik ma’lumotlar vakildir. Ma’lumotlar dunyo mamlakatlari turli populyatsiyalari va etnik guruhlari uchun FSHR genining A2039G mutatsion varianti chastotasi bo‘yicha xalqaro ma’lumotlar bazasini (Allele Frequency Database) to‘ldiradi.

Tayanch so‘zlar: follikulani ogohlantiruvchi gormon, polimorfizm, ayol bepushtligi, follikulogenez, Allele Frequency Database.

Association Analysis of the A2039G Polymorphism of the FSHR gene in women with Impaired fertility in the Uzbek Population

Sh.S. Gasanova, D.S. Irgashev, K.T. Boboev

Infertility is a complex multifactorial and polygenic disease that plagues young women worldwide. Among the gonadotropin genes, follicle-stimulating hormone (FSH) plays a key role in human reproductive processes such as follicle development, egg maturation, regulation of steroid synthesis, granulosa cell growth, and induction of folliculogenesis. An analysis of the A2039G polymorphism of the FSHR gene in the formation of female infertility was carried out. The study was conducted on a sample of 109 women with primary infertility and 105 conditionally healthy fertile women. The obtained molecular genetic data on the A2039G polymorphism of the FSHR gene are representative. The data will supplement the international database (Allele Frequency Database) on the frequency of the A2039G mutation variant of the FSHR gene for various populations and ethnic groups of the countries of the world.

Keywords: follicle-stimulating hormone, polymorphism, female infertility, folliculogenesis, Allele Frequency Database

Актуальность. Бесплодие является сложным многофакторным и полигенным заболеванием, преследующих молодых женщин во всем мире. Среди генов гонадотропина, фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) играет ключевую роль в репродуктивных процессах человека, таких как развитие фолликула, созревание яйцеклеток, регуляция синтеза стероидов, рост гранулёзных клеток и индукция фолликулогенеза [1]. Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) вырабатывается гипофизом и вместе с лютеинизирующим гормоном (ЛГ) играет центральную роль в размножении. О картировании гена FSHR у людей на 2p21 впервые было сообщено автором M.F. Rousseau-Merck et all. (1993) [4]. Гормон представляет собой гетеродимер, состоящий из гормоноспецифической β-цепи, которая связана с α-цепочкой и осуществляет свою биологическую активность путем связывания с рецептором FSH. β-субъединица, кодируемая геном FSHB, отвечает за обеспечение специфичности связывания с FSHR, трансмембранным гликопротеином, кодируемым геном FSHR [2,3]. Современные знания о различных генетических изменениях FSHR и их влиянии на функцию рецепторов женской репродуктивной системы представляют огромную роль при лечении бесплодия [4]. Предполагается, что носительство полиморфного локуса 2039 A→G (Asn680Ser) гена FSHR может влиять на процессы стероидогенеза и гаметогенеза, а также, приводя к уменьшению числа созревающих фолликулов, что можно также рассматривать как фактор риска неудачного ЭКО у бесплодных женщин [22] Считается, что мутации гена FSHR приводят к структурным изменениям в рецепторе, тем самым снижая способность связывания гормонов, вероятно, из-за дефекта созревания рецептора Необходимо подчеркнуть, что впервые экспериментально у мышей, авторами [32] удалось получить данные о значимой роли мутантного варианта генов FSHR и FSHβ в нарушении полового созревания, что может предполагать о вкла-

Таблица 1

Частота распределения аллелей и генотипов полиморфизма A2039G гена FSHR в изученных группах и подгруппах пациенток с бесплодием и в контрольной выборке

Группа	Частота аллелей				Частота распределения генотипов					
	A		G		A/A		A/G		G/G	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Основная группа (n=109)	128	58,7	90	41,3	37	33,9	54	49,5	18	16,5
Комбинированное бесплодие (n=38)	47	61,8	29	38,2	13	34,2	21	55,3	4	10,5
Женское бесплодие (n=71)	81	57,0	61	43.0	24	33,8	33	46,5	14	19,7
Контрольная группа (n=105)	139	66,2	71	33,8	49	46,7	41	39,0	15	14,3

де данного полиморфизма в этиопатогенезе женского бесплодия.

Таким образом, изучение связи гена FSHR с развитием бесплодия супружеских пар становится важным ключом для дальнейшего решения данной проблемы.

Цель работы. Оценка роли полиморфизма A2039G гена FSHR в развитии репродуктивной дисфункции у женщин узбекской популяции.

Материалы и методы. В исследование включены 109 женщины с первичным бесплодием, разделённые на 2 группы: 38 пациенток с комбинированным и 71 – с женским бесплодием. В контрольную группу включили 105 фертильных женщин.

Генотипирование полиморфного локуса A2039G гена FSHR осуществляли методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (RotorGene Q, Quagen, Германия), предварительно выделив геномной ДНК из образцов крови с помощью набора реагентов «Рибопреп» («ИнтерЛабСервис», Россия). Анализ ассоциаций данного локуса был проведен при помощи сравнения двух выборок по типу «случай-контроль».

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакет программы OpenEpi V.9.2. Оценка отклонения распределений генотипов локуса A2039G гена FSHR от распределения Харди-Вайнберга проводилась с использованием модифицированного критерия хи-квадрат Пирсона. Расчет данных производились с использованием онлайн-программы «Hardy-Weinberg equilibrium calculator».

Результаты и обсуждения. В таблице 1 представлены результаты распределения аллелей и генотипов полиморфизма A2039G гена FSHR в группах пациенток с женским бесплодием и в контрольной группе.

В результате исследования установлено, что дикий аллель A2039 преобладал в контрольной группе по сравнению с группой пациентов с частотой 66,2% против 58.7% ($\chi2$=2,5; p=0,1; OR=0,7; 95%CI:0,45-1,09). Функционально неблагоприятный аллельный вариант G2039 имел тенденцию к увеличению в группе пациентов с бесплодием по сравнению контроля, его частота составила 41,3% против 33,8%, соответственно ($\chi2$=2,5; p=0,1). Эти данные могут свидетельствовать о наличие ассоциативной связи между носительством данного аллельного варианта G2039 и развитием бесплодия.

Частота распределения генотипических вариантов A/A, A/G и G/G полиморфизма A2039G гена FSHR в основной группе пациентов и контрольной выборке составили: 33,9%, 49,5% и 16,5% против 46,7%, 39,05% и 14,3% соответственно.

Частота дикого генотипа A/A была выше (ближе к статистически значимому показателю) в контрольной группе по отношению к основной группе (33.9% против 46.7%, соответственно; $\chi2$=3,6; p=0,1; RR=0,7; OR=0,6; 95%CI:0,4-1,3; 95%CI:0,35-1,02). Подобная тенденция к увеличению дикого генотипа в группе пациентов свидетельствует о том, что при носительстве данного генотипического варианта риск формирования бесплодия у пациенток может значительно уменьшиться (протективный эффект).

Гетерозиготный генотип A/G недостоверно (тенденция к повышению) чаще встречался среди пациентов, чем в контрольной группе (49,5% против 39,0%, соответственно $\chi2$=2,4; p=0,1; OR=1,5; 95%CI:0,9-2,51), что подтверждает версию о том, что при носительстве неблагоприятного генотипического варианта риск формирования бесплодия может увеличиваться. Частота неблагоприятного гомозиготного генотипа G/G преобладала в группе пациентов с бесплодием по сравнению с контрольной выборкой (16,5% против 14,3%, соответственно). Однако данные отличия оказались статистически не значимы ($\chi2$=0,2; p=0,7; OR=1,2; 95%CI:0,54-2,67).

В результате анализа частоты распределения аллелей полиморфизма A2039G гена FSHR на наличие различий в их распределении в подгруппах пациенток с комбинированным и женским бесплодием (таб. 2), аллельный вариант A2039 незначимо преобладал в группе пациенток с комбинированным бесплодием по сравнению с группой с женским бесплодием, его частота составила 61,8% против 57,0%, соответственно, ($\chi2$=0,5; p=0,5; RR=1,1; 95%CI:0,53-2,3; OR=1,2; 95%CI:0,72-1,99). Неблагоприятный аллельный вариант G2039 незначимо преобладала в группе пациентов с женским бесплодием, его частота составила 38,2% против 43,0%, соответственно ($\chi2$=0,5; p=0,5; RR=0,9; 95%CI:0,62-1,32; OR=0,8; 95%CI:0,43-1,48).

Частота гомозиготного генотипа A/A с одинаковой частотой встречался в обеих группах пациентов (34,2% против 33,8%; $\chi2$<3,84; p>0.05; OR=1.0; 95%CI:0,35-2,88). Гетерозиготный генотип A/G незначимо чаще встречался в группе пациентов с комбинированным бесплодием (55,3% против 46,5%, соответственно; $\chi2$=0.8; p=0.4; OR=1.4; 95%CI:0,67-2,93). Неблагоприятный генотип G/G преобладал в группе пациентов с женским бесплодием по сравнению с группой с комбинированным бесплодием (10,5% против 19,7%, соответственно; $\chi2$=1.5; p=0.2; OR=0.5; 95%CI:0,16-1,52).

Таблица 2

Частота распределения аллелей и генотипов полиморфизма A2039G гена FSHR в подгруппах пациентов с комбинированным и женским бесплодием

Аллели и генотипы	Количество аллелей и генотипов				χ2	p	OR	95%CI
	Комбинированное бесплодие		Женское бесплодие					
	n	%	n	%				
A	47	61,8	81	57,0	0,5	0,5	1,2	0,72 - 1,99
G	29	38,2	61	43,0	0,5	0,5	0,8	0,43 - 1,48
A/A	13	34,2	24	33,8	0,0	0.9	1,0	0 - 0
A/G	21	55,3	33	46,5	0,8	0,4	1,4	0,67 - 2,93
G/G	4	10,5	14	19,7	1,5	0,2	0,5	0,16- 1,52

Таким образом полученные нами результаты подтверждает о важной роли неблагоприятного аллельного варианта полиморфизма A2039G гена FSHR в возникновении репродуктивной дисфункции среди супружеских пар. Несмотря на то, что различия в распределении генотипов локуса A2039G гена FSHR были статистически недостоверными, отмечалась значительная тенденция к преобладанию аллельного варианта 2039G гена FSHR среди пациентов со сниженной фертильностью, особенно у женщин. Рассчитанный коэффициент соотношения шансов показал увеличенный риск развития женское бесплодие у носителей неблагоприятного генотипического варианта. Эти данные позволяют заключить о том, что полиморфный локус A2039G гена FSHR играет важную роль в формировании нарушений репродуктивной функции и является фактором риска развития бесплодия у женщин узбекской национальности.

Выводы.

Современные разработанные международные консенсусные исследования позволяют диагностировать причину нарушений репродуктивной системы различного генеза и делать выводы об эффективности лечения и прогнозе бесплодия [16].

Нами был проведён углубленный анализ литератур, посвящённых изучению ассоциации полиморфизма A2039G гена FSHR со сниженной фертильностью и развитием бесплодия. Большинство работ были посвящены изучению вклада различных полиморфных вариантов данного гена в развитие таких патологии как, синдром поликистозных яичников (СПКЯ), синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ) и преждевременная недостаточность яичников (ПНЯ) и т.д. [5, 7, 8, 19, 20, 23, 24, 25,30].

Klepo D. (2021) и Siegel ET. et all. (2013) продемонстрировали важность данного гена для нормального полового развития и фертильности как у мужчин, так и женщин [21, 22]. Polyzos N.P. et all. (2021) провели большое многонациональное (368 пациентов) проспективное исследование влияния гена FSHR (rs6165, rs6166 и rs1394205) и гена FSHB (rs10835638) на реакцию яичников, и обнаружили, что ген FSHR оказывает статистически значимое влияние на реакцию яичников [6]. Также некоторые авторы доказывают, что полиморфные варианты генов FSHB и FSHR по отдельности или в их комбинации оказывают различное влияние на уровни половых гормонов, а также на созревание фолликулов яичников у здоровых девочек перипубертатного возраста [29]. В работе Huang X (2015) выявлено что, полиморфизм rs6166 FSHR был связан с ответом яичников при контролируемой гиперстимуляции яичников [10]. Однако, в работе Mohiyiddeen L, et all (2012) наоборот, полиморфизм FSHR p.Asn680Ser не имел значительной связи с маркерами резерва яичников у пациенток с контролируемой стимуляцией яичников [12].

По данным авторов, при анализе роли гена FSHR с развитием СПКЯ, частоты мутаций FSHR были значительно выше у пациенток, по сравнению с контрольной группой [9,26]. Исследование женщин с СПКЯ в китайской популяции показало, что полиморфизмы Ala307Thr и Ser680Asn FSHR не демонстрируют значительную связь с СПКЯ, но связаны с уровнями FSH и PRL у пациенток [13]. Исследование Du et al. с 60 пациентами PCOS и 92 здоровым контролем показало, что полиморфизмы FSHR thr307Ala и Asn680Ser были значительно связаны с СПКЯ у китайских женщин [14]. Dolfin E. et all (2011) показали, что полиморфизм Ala307Thr гена FSHR был ассоциирован с формированием СПКЯ и связан с более высокой реакцией на экзогенный ФСГ у итальянских женщин [15].

Также некоторые исследования показывают значимую роль гена FSHR при определении исхода проводимого ЭКО [17,18,27]. Однако, результаты исследования Mohiyiddeen L., et all (2013) показали, что частоты генотипа p.Asn680Ser гена FSHR не отличались у пациенток с ЭКО по сравнению с контролем [11].

Интересно отметить, что авторами La Marca A. et all (2013) удалось обнаружить аддитивный эффект комбинации генотипов FSHB-211 GG и FSHR2039 GG у женщин при бесплодии различного генеза [28].

Суммируя полученные литературные и наши данные, можно сделать вывод, что репродуктивная дисфункция различного генеза, ассоциирована с различными полиморфными маркерами гена рецептора фолликулостимулирующего гормона (FSHR) вне зависимости от этнического происхождения пациента. При этом спектр аллельных вариантов этих полиморфизмов, ассоциированных со сниженной фертильностью, отличается в разных популяциях и этнических группах. Некоторые неблагоприятные аллельные варианты этого гена вносят свой вклад лишь в сочетании с другими генами регуляции репродуктивной системы, продукты которых влияют на процессы стероидогенеза и гаметогенеза в гонадах.

Выявленный нами вклад полиморфизма A2039G гена FSHR при репродуктивной дисфункции у женщин крайне важен для прогнозирования развития бесплодия и дополняет арсенал имеющихся генетических маркеров.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Gu B.H., Park J.M., Baek K.H. Genetic variations of follicle stimulating hormone receptor are associated with polycystic ovary syndrome. Int. J. Mol. Med. (2010) 26: 107-112.

2. Fan Q.R., Hendrickson W.A. Structure of Human Follicle-Stimulating Hormone in Complex With its Receptor. Nature (2005) 433(7023):269-77. doi: 10.1038/nature03206.

3. Trevisan C.M., de Oliveira R., Christofolini D.M., Barbosa C.P., Bianco B. Effects of a Polymorphism in the Promoter Region of the Follicle-Stimulating Hormone Subunit Beta (FSHB) Gene on Female Reproductive Outcomes. Genet Test Mol Biomarkers (2019) 23(1):39–44. doi: 10.1089/gtmb.2018.0182.

4. M.F. Rousseau-Merck, M. Atger, H. Loosfelt, E. Milgrom, R. Berger. The chromosomal localization of the human follicle-stimulating hormone receptor gene (FSHR) on 2p21-p16 is similar to that of the luteinizing hormone receptor gene. Genomics. 1993 Jan;15(1):222-4. doi:10.1006/geno.1993.

5. He W-B., Du J., Yang X-W., Li W., Tang W-L., Dai C. et al. Novel inactivating mutations in the FSH receptor cause premature ovarian insufficiency with resistant ovary syndrome. Reprod Biomed Online. 2019;38:397-406. Stilley JAW., Segaloff D.L. FSH actions and pregnancy: Looking beyond ovarian FSH receptors. Endocrinology. 2018;159:4033-42.

6. Polyzos N.P., Neves A.R., Drakopoulos P. et all. The effect of polymorphisms in FSHR and FSHB genes on ovarian response: a prospective multicenter multinational study in Europe and Asia. Hum Reprod (2021) 36(6):1711-21. doi: 10.1093/humrep/deab068\

7. Bianco B., Loureiro F.A., Trevisan C.M. et al. Effects of FSHR and FSHB Variants on Hormonal Profile and Reproductive Outcomes of Infertile Women With Endometriosis. Front Endocrinol (Lausanne). 2021;12:760616. Published 2021 Sep 30. doi:10.3389/fendo.2021.760616

8. Huang X., Li L., Hong L., Zhou W., Shi H., Zhang H. et al. The Ser680Asn polymorphism in the follicle-stimulating hormone receptor gene is associated with the ovarian response in controlled ovarian hyperstimulation. Clin Endocrinol (Oxf). 2015;82(4):577-83.

9. Rod A., Jarzabek K., Wolczynski S., Benhaim A., Reznik Y., Denoual-Ziad C. ESR1 and FSHR gene polymorphisms influence ovarian response to FSH in poor responder women with normal FSH levels. Endocrinol Metab Synd. 2014;3:1-5.

10. Huang X., Li L., Hong L., Zhou W., Shi H., Zhang H. et al. The Ser680Asn polymorphism in the follicle-stimulating hormone receptor gene is associated with the ovarian response in controlled ovarian hyperstimulation. Clin Endocrinol (Oxf). 2015;82(4):577-83.

11. Mohiyiddeen L., Newman W.G., Cerra C., McBurney H., Mulugeta B., Roberts S.A. et al. A common Asn680Ser polymorphism in the follicle-stimulating hormone receptor gene is not associated with ovarian response to gonadotropin stimulation in patients undergoing in vitro fertilization. Fertil Steril. 2013;99(1):149-155.

13. Mohiyiddeen L., Newman W.G., McBurney H., Mulugeta B., Roberts SA, Nardo LG. Follicle-stimulating hormone receptor gene polymorphisms are not associated with ovarian reserve markers. Fertil Steril. 2012;97(3):677-81

14. Wu X-q, Xu S-m, Liu J-f, Bi X-y, Wu Y-x, Liu DJ. Association between FSHR polymorphisms and polycystic ovary syndrome among Chinese women in north China. J Assist Reprod Genet. 2014;31(3):371-7

15. Du J, Zhang W, Guo L, Zhang Z, Shi H, Wang J, et al. Two FSHR variants, haplotypes and meta-analysis in Chinese women with premature ovarian failure and polycystic ovary syndrome. Mol Genet Metab. 2010;100(3):292-5

16. Dolfin E, Guani B, Lussiana C, Mari C, Restagno G, Revelli A. FSH-receptor Ala307Thr polymorphism is associated to polycystic ovary syndrome and to a higher responsiveness to exogenous FSH in Italian women. J Assist Reprod Genet. 2011;28(10):925-30

17. Duffy JMN, Adamson GD, Benson E, et all. Priority Setting Partnership for Infertility. Top 10 priorities for future infertility research: an international consensus development study. Fertil Steril. 2021;115(1):180-190. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.11.014

18. Klinkert ER, Velde ER, Weima S, van-Zandvoort PM, Hanssen RG, NilssonPR, de-Jong FH, Looman CW & Broekmans FJ 2006 FSH receptor genotype is associated with pregnancy but not with ovarian response in IVF. Reproductive BioMedicine Online 13 687-695. (doi:10.1016/S1472-6483(10)60660-8)

19. Boudjenah R, Molina-Gomes D, Torre A, Bergere M, Bailly M, Boitrelle F, Taieb S, Wainer R, Benahmed M & de Mazancourt P et al. 2012 Genetic polymorphisms influence the ovarian response to rFSH stimulation in patients undergoing in vitro fertilization programs with ICSI. PLoS ONE 7e38700. (doi:10.1371/journal.pone.0038700)

20. Rizk B. Genetics of ovarian hyperstimulation syndrome. Reprod. Biomed. Online. 2009;19:14-27. doi: 10.1016/S1472-6483(10)60041-7

21. Chon SJ, Umair Z, Yoon MS. Premature Ovarian Insufficiency: Past, Present, and Future. Front Cell Dev Biol. 2021 May 10;9:672890. doi: 10.3389/fcell.2021.672890. PMID: 34041247; PMCID: PMC8141617.

22. Klepo, Dzenana. Genetic background of female infertility. (2021). Conference: The 2nd Congress of Geneticists in Bosnia and Herzegovina with international participation.

23. Siegel ET, Kim HG, Nishimoto HK, Layman LC. The molecular basis of impaired follicle-stimulating hormone action: evidence from human mutations and mouse models. Reprod Sci. 2013 Mar;20(3):211-33. doi: 10.1177/1933719112461184.

24. Tao YX, Segaloff DL. Follicle stimulating hormone receptor mutations and reproductive disorders. Prog Mol Biol Transl Sci. 2009;89:115-31. doi: 10.1016/S1877-1173(09)89005-4. Epub 2009 Oct 7. PMID: 20374735.

25. Tafazoli A, Wołczyński S, Wawrusiewicz-Kurylonek N, Esmaeili SA, Miltyk W. Pharmacogenomic Biomarkers of Follicle-Stimulating Hormone Receptor Malfunction in Females with Impaired Ovarian Response-A Genetic Survey. J Clin Med. 2021;10(2):170. Published 2021 Jan 6. doi:10.3390/jcm10020170.

26. Bramble MS, Goldstein EH, Lipson A, Ngun T, Eskin A, Gosschalk JE, Roach L, Vashist N, Barseghyan H, Lee E, Arboleda VA, Vaiman D, Yuksel Z, Fellous M, Vilain E. A novel follicle-stimulating hormone receptor mutation causing primary ovarian failure: a fertility application of whole exome sequencing. Hum Reprod. 2016 Apr;31(4):905-14. doi: 10.1093/humrep/dew025. Epub 2016 Feb 23. PMID: 26911863; PMCID: PMC5007606.

27. Zariñán T, Mayorga J, Jardón-Valadez E, Gutiérrez-Sagal R, Maravillas-Montero JL, Mejía-Domínguez NR, Martínez-Luis I, Yacini-Torres OG, Cravioto MD, Reiter E, Ulloa-Aguirre A. A Novel Mutation in the FSH Receptor (I423T) Affecting Receptor Activation and Leading to Primary Ovarian Failure. J Clin Endocrinol Metab. 2021 Jan 23;106(2):e534-e550. doi: 10.1210/clinem/dgaa782. PMID: 33119067.

28. Bianco B, Loureiro FA, Trevisan CM, Peluso C, Christofolini DM, Montagna E, Laganà AS, Barbosa CP. Effects of FSHR and FSHB Variants on Hormonal Profile and Reproductive Outcomes of Infertile Women With Endometriosis. Front Endocrinol (Lausanne). 2021 Sep 30;12:760616. doi: 10.3389/fendo.2021.760616. PMID: 34659133; PMCID: PMC8514996.

29. La Marca A, Papaleo E, Alviggi C, Ruvolo G, De Placido G, Candiani M, Cittadini E, De Michele F, Moriondo V, Catellani V, Volpe A, Simoni M. The combination of genetic variants of the FSHB and FSHR genes affects serum FSH in women of reproductive age. Hum Reprod. 2013 May;28(5):1369-74. doi: 10.1093/humrep/det061.

30. Busch AS, Hagen CP, Almstrup K, Main KM, Juul A. Genetic variations altering FSH action affect circulating hormone levels as well as follicle growth in healthy peripubertal girls. Hum Reprod. 2016 Apr;31(4):897-904. doi: 10.1093/humrep/dew022.

31. Guo C, Yu H, Feng G, Lv Q, Liu X, Liu X. Associations of FSHR and LHCGR gene variants with ovarian reserve and clinical pregnancy rates. Reprod Biomed Online. 2021 Sep;43(3):561-569. doi: 10.1016/j.rbmo.2021.06.016.

32. Layman LC. Mutations in the follicle-stimulating hormone-beta (FSH beta) and FSH receptor genes in mice and humans. Semin Reprod Med. 2000;18(1):5-10. doi: 10.1055/s-2000-13470. PMID: 11299519.

МАРКЕРЫ ОСТЕОПОРОЗА У ЖЕНЩИН С ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫМ РАЗВИТИЕМ КЛИМАКСА ВСЛЕДСТВИИ СТИМУЛЯЦИИ ЯИЧНИКОВ

Д.Я. Зарипова

Бухарский государственный медицинский институт, Бухара, Узбекистан

Стимуляция яичников может привести к осложнениям, таким как остеопороз, у женщин, которые проходят эту процедуру из-за бесплодия. Это связано с быстрым истощением запаса яйцеклеток в яичниках, что приводит к дефициту эстрогенов и развитию ломкости костной ткани. Для профилактики остеопороза рекомендуется проводить МГТ и метаболическую терапию, включая кальций Д3 и алеандроновую кислоту, с помощью трансдермального спрея в стадии остеопении до появления симптомов заболевания. Женщины, проходившие стимуляцию яичников, должны также регулярно проходить обследование на предмет ранних признаков преждевременной менопаузы.

Ключевые слова: стимуляция яичников, дефицит эстрогенов, остеопороз.

Tuxumdonlar stimulyatsiyasi o‘tkazilgan bemorlarda muddatdan oldin sodir bo‘lgan klimaks davridagi ayollarda osteoporoz markerlari

D.Ya. Zaripova

Bepushtlik tufayli tuxumdonlarda o‘tkaziladigan stimulyatsiya muolajalari tufayli ayollarda erta klimaks belgilarining paydo bo‘lishi ortidan rivojlanadigan asoratlardan biri bu osteoporozdir. Uning asosiy sababi sifatida tuxumdonlarda tuxum hujayralari zaxirasining muddatdan ilgari sarflanishi tufayli yuzaga keladi. Natijada estrogenlar miqdori keskin kamayib, suyak to‘qimasi mo‘rtligi rivojlanishiga olib keladi. Kasallik belgilari namoyon bo‘lguniga qadar osteopeniya bosqichida transdermal sprey yordamida o‘tkazilgan MGT va metabolik terapiya (kalsiy D3, aleandron kislota), osteoporoz profilaktikasini amalga oshirishga yordam beradi.

Tayanch so‘zlar: tuxumdonlar stimulyatsiyasi, estrogen tanqisligi, osteoporoz.

Osteoporosis markers in premature clinic women in patients undergoing ovarian stimulation

D.Ya. Zaripova

Osteoporosis is one of the complications that can develop after the symptoms of early menopause in women due to ovarian stimulation procedures due to infertility. Its main reason is due to the premature consumption of egg cells in the ovaries. As a result, the amount of estrogens decreases sharply, which leads to the development of bone tissue fragility. MGT and metabolic therapy (calcium D3, aleandronic acid) carried out using a transdermal spray in the stage of osteopenia before the symptoms of the disease appear, help to prevent osteoporosis.

Keywords: ovarian stimulation, estrogen deficiency, osteoporosis.

Введение. Во всем мире проводится ряд исследований для достижения высокой эффективности в отношении причин, течения и исходов тактики истощения яичников или преждевременная недостаточность яичников (ПНЯ) в следствии стимуляции и его осложенений такие как перждевременная менопауза и остеопороз [4,7,10]. В частности, разработка новых методов по определению данной патологии является приоритетной задачей [2,3,5,8]. Выявление факторов риска развития остеопороза у женщин с ПНЯ, разработка методов ранней и точной диагностики его осложнений определить роль биохимических маркеров в выявлении остеопороза у женщин на ранних стадиях его развития. Резкая нехватка эстрадиола в следствии истощения яичников приводит к хрупкости костей так как эстроген позволяет лучшему проникновению и усвоению кальция остеобластами [1,6,9].

Цель исследования. Определить и оценить роль оптической плотности сыворотки крови и биохимических маркеров в прогнозировании и ранней диагностике остеопороза у женщин с ПНЯ.

Материалы и методы исследования. Для выполнения настоящего исследования были изучены 121 женщин с факторами риска на развитие остеопороза с ПНЯ за период 2022–2023 годы. Все женщины обследованы в Бухарском филиале РНЦЭМП и перинатальном центре Бухарской области. Всем обследованным женщинам были проведены клинические, клинико-инструментальные и лабораторные исследования. Были определены биохимические маркёры (содержание кальция и щелочной фосфатазы в периферической крови) и гормоны (эстрадиол,ФСГ, прогестерон). У всех обследованных (n=121) проводили ультразвуковую остеоденситометрию. Статистическая обработка полученных данных проводилась с расчетом следующих параметров: среднее арифметическое (M), ошибка среднего арифметического (т), среднее квадратичное отклонение, доверительный интервал. При сравнительной оценке средних величин и степени достоверности различий между выборками использовали критерий Стьюдента. При организации и проведении исследований использовали принцип доказательной медицины.

Результаты исследования. Мы для сравнения результатов лечения выделили пациенток на 3 группы. 1-я группа – контрольная группа – женщины, без ПНЯ. Не принимающие гормональные средства или препараты повышающие остеогенез.

2-я группа – группа сравнения – пациентки, с ПНЯ, которые испытывали симптомы менопаузы такие как, приливы, жар, депрессия, бессонница и другие, которые сумбурно принимали ОК и инъекционные гормональные препараты с целью контрацепции периодически, не наблюдались планово у врача акушера-гинеколога.

3-я группа – основная группа – 40 женщин, с ПНЯ которые систематично наблюдались специалистами, по их назначению использовали трансдермальный спрей Лензетто с индивидуальным выбором дозировки (1-2 дозы) в течение 3 месяцев и более под контролем мониторинга изучаемых нами показателей.

Изучались такие биохимические маркеры резорбции

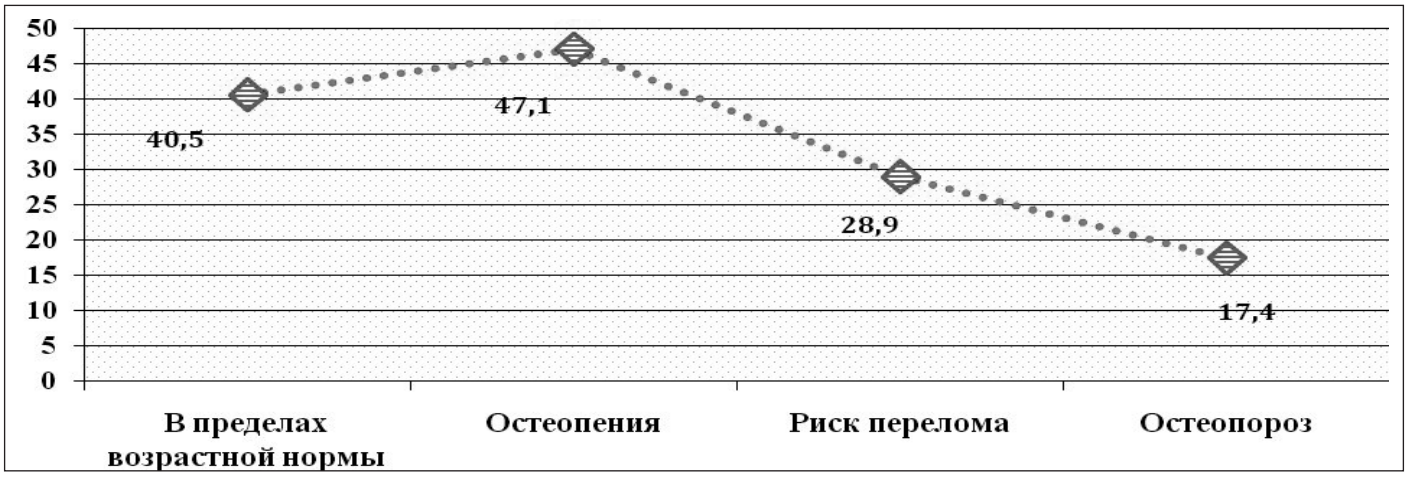


Рис. 1. Показатели денситометрических исследований костей у женщин с ПНЯ.

костей как: ЩФ (щелочная фосфатаза), кальций, магний и эстрадиол. Содержание щелочной фосфатазы у женщин 1-й группы были на границе референсных значений и не отличались от них, соответственно 241,53±2,46 ед/л против 240 ед/л (P>0,05). В других группах концентрация данного параметра была достоверно сниженным, не только по отношению к референсных значений, но и к 1-й группе – соответственно до 226,39±2,69 ед/л и 225,47±2,97 ед/л против 241,53±2,46 ед/л и 240 ед/л (P<0,05).

Такие же изменения наблюдали и по содержанию кальция в крови: в контрольной группе 2,05±0,03 мг/дл и нижняя граница норматива 2,0 мг/дл; во сравнения это значение было сниженным до 1,98±0,04 мг/дл, а в основной еще более сниженным 1,82±0,02 мг/дл, достоверно отличаясь не только от контрольной группы, но и группы сравнения (P<0,05). Практически такую же тенденцию изменений наблюдали и по содержанию эстрадиола в крови обследованных женщин, где содержание эстрадиола соответственно по группам было – 0,54±0,05 нмоль/л; 0,4±0,04 нмоль/л и 0,34±0,04 нмоль/л против референтного значения – 0,05±0,7 нмоль/л.

Обратную картину наблюдали и по денситометрическому параметру T-score, где данные разительно отличались между собой по группам исследования – соответственно по группам 0,34±0,02 ед.; 1,18±0,06 ед. и 2,22±0,10 ед. Видно, что показатели основной группы исследования подверглись наибольшему изменению, соответственно они нуждались адекватной корригирующей терапии.

Проведенные денситометрические исследования показали различные показатели Т-критерия у здоровых (контрольная группа, n=15) и больных женщин с ПНЯ. Установлено, что у здоровых и больных женщин получали отличающиеся между собой параметры – соответственно 0-1 (норма), 1,1-2,5 (остепения), 2,5 и выше (остеопороз) – P<0,001. Денситометрический анализ пяточной кости обследованных женщин до лечения показывает снижение минеральной плотности кости в основной группе, в отличии от контрольной группы, где показатели были в пределах нормы.

У женщин данной категории с выраженным остеопорозом проведение остеотропного лечения необходимо начинать своевременно, имея ввиду индивидуальные особенности пациенток, только после стабилизации денситометрических показателей, оптической плотности сыворотки крови и её структурного строения можно утверждать что, терапия оказывает положительное влияние на качество жизни обследуемых женщин с ПНЯ.

Кроме того, был проведен анализ заключений денситометрических исследований у данного контингента больных. Результаты исследований приведены на рисунке 1.

Установлено, что у большинства обследованных больных (40,5±4,5%, n=49) показатели были в пределах возрастной нормы, т.е. минеральная плотность костной ткани пяточного были без существенных изменений. У остальных пациентов были определены остеопения (снижение минеральной плотности костной ткани костей) в пяточной кости (47,1±4,5%, n=57), риск перелома – от 4% до 90% (28,9±4,1%, n=35) и остеопороз – резкое снижение минеральной плотности пяточной кости (17,4±3,4%, n=21).

Анализ приведенных данных по пяточной кости показывает, что практически все денситометрические показатели были близки между собой и достоверно не отличались. Это касалось всех параметров: минеральной плотности кости, минерального компонента костной ткани, площадь костной поверхности, T-score и Z-score.

При сравнении с параметрами Т-критерия и Z-score были в зоне остеопении и указывает, что у женщин с ПНЯ развивается снижение минеральной плотности костной ткани, которое обязательно нужно учитывать при оценке состояния здоровья данной категории и возраст женщины. Нужно подчеркнуть, что основные отличия между показателями пяточной кости были по относительному показателю риска перелома. Риск перелома пяточной кости в 2,4 (по T-score) и 1,6 (по Z-score) раза было больше (P<0,001).

Было изучено значение исследования структурно-оптических свойств сыворотки крови женщин в прогнозировании развития остеопороза во всех исследуемых группах, в контрольной и в группе сравнения однократно, а в основной группе трехкратное мониторирование – до и после лечения.

Анализ биохимических, гормональных и денситометрических параметров показал, что у женщин с остеопенией и остеопорозом данные показатели меняются разнонаправленно по отношению к данным обследованных с нормопенией (табл. 1).

Установлено, что параметры магния, кальция и эстрадиола были существенно сниженными у женщин с остеопенией и остеопорозом по отношению к показателям женщин с нормопенией. Кроме того, отмечаем, что содержание щелочной фосфатазы денситометрический показатель – Т-критерий, наоборот были относительно повышенными.

В третьей группе женщин было решено провести МГТ с эстрадиол содержащими препаратами в 3-х видах применения: оральные таблетированные, инъекционные препараты

Таблица 1

Показатели биохимических, гормональных и денситометрических параметров у женщин с ПНЯ по сравнению к контрольной по группам n=121

Группы	Магний, ммоль/л	Кальций, ммоль/л	ЩФ, ммоль/л	Эстрадиол, ммоль/л	Денситометрия – Т-критерий
Контрольная группа n=41	0,96	2,7	202,0	46,9	0,73
Сравниваемая группа n=40	0,83	2,1	210,7	41,0	1,62
Основная группа n=40	0,71	1,9	229,3	34,2	2,97

Примечание: ЩФ – щелочная фосфатаза.

и трансдермальный спрей. Пациенткам этой группы было рекомендовано кальций Д3 по 1 таблетке 1 раз в день утром после еды в течении 3 месяцев и алеандроновой кислоты в дозе 70мг 1 раз в неделю в течении 3 месяцев, с целью улучшения минеральной насыщенности костей.

В результате лечением в группе контроля гастропатия в стадии ремиссии перешли в стадии пробуждения 3 обследованных женщин. Во группе сравнения был переход из гастропатии в стадии ремиссии и пробуждения 1 женщина, но у 2-х пациенток из 15 наблюдались процессы абсцедирования на участке прокола инъекции. В основной группе не проявлялись эти указанные выше побочные проявления, что достоверно подтверждает безопасное применение трансдермального введения гормональных средств по отношению гастроэнтерологического профиля пациенток. В результате лечения с применением эстрадиол содержащих препаратов во все трех группах и особенно в основной группе отмечены достоверное улучшение самочувствия пациенток, тенденция к повышению активности и настроения.

После 3-х месячного курса лечения у 86,7% (n=13) пациенток 1-й группы, 73,3% (n=11) 2-й группы и 93,3% (n=14) женщин 3-й группы купировались симптомы климактерия. У 73,3% (n=11) исчезли головные боли и головокружения, у 66,7% (n=10) и 80,0% (n=12) женщин отсутствовали симптомы кардиалгии, соответственно у 66,7% (n=10), 60,0% (n=9) и 73,3% (n=11) не беспокоили приливы, потливость, практически у всех женщин, не зависимо от группы обследования нормализовался сон.

Анализ показателей эстрадиола в крови обследованных женщин до и после лечения показали, что они изменялись разнонаправленно, при оценке гормонального профиля женщин с ПНЯ, по данным определения содержания эстрадиола у больных, получавших оральную, инъекционную и трансдермальную гормональную терапию.

Так, в контрольной группе концентрация эстрадиола увеличилась с 42,4±3,4 пмоль/л на 22,5 пмоль/л (P<0,01). В группе сравнения концентрация эстрадиола увеличилась на 18,2 пмоль/л (P<0,01). В основной группе концентрация эстрадиола увеличилась на 16,5 пмоль/л (P<0,01). Данные факты подтверждают, что все указанные выше формы препаратов практически одинаково эффективны при лечении климактерических расстройств у женщин с ПНЯ.

Заключение. Таким образом можно утверждать, что, ПНЯ развившаяся вследствие гиперстимуляции яичников во многих случаях ведет за собой такие осложнения как остеопороз. Своевременная диагностика данной патологии позволяет предотвратить атравматические переломы и хрупкость костей на ранних этапах развития патологии.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Дедов И.И., Л.Я. Рожинская, Ж.Е. Белая. Роль и место бифосфонатов в профилактике и лечении остеопороза. Журнал Остеопороз и остеопатии. №1/2005.

2. Зарипова Д.Я., Негматуллаева М.Н., Туксанова Д.И., Ашурова Н.Г. Влияние магний дефицитного состояния и дисбаланса стероидных гормонов в жизнедеятельности организма женщины. Тиббиётда янги кун. №4.2019 стр.45-49.

3. Мухамедова М. М., Ганиева Ш. Ш. Характеристика биохимических показателей крови у больных с острым коронарным синдромом, перенесших коронавирусную инфекцию // Амалий ва тиббиёт фанлари илмий журнали. 2022. Т.1. №.7. С. 28-32.

4. Российская ассоциация по остеопорозу. Клинические рекомендации. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение. Под ред. Беневоленской.2008. стр.59-63.

5. Султонова Нигора Азамовна. Ранная диагностика недостаточности плаценты у женщин с репродуктивными потериями в республике Узбекистана. Новый день медицины // 2020 .4 (34). С. 366-368.

6. Brown J.P., Delmas P.D. Arlot M, Meunier P.J. Active bone turnover of the corticoendosteal envelope in perimenopausal osteoporosis. J.ClinEndocrinol 2007:64:954-959.

7. Bone H.G., Hosking D., Devogelaer J.P. et al. Ten years`s experience with aleandronate for osteoporosis in postmenopausal women. N.Engl.J.Med 2004;350:1189-99.

8. Nurkhanova N.O. Assessment of the risk of endometrial hyperplasia in the perimenopausal period. / International Journal of Advanced Research in Engineering and Applied Sciences, 2022. Vol. 11. №6. P. 8-15. https://garph.co.uk/IJAREAS/June2022/2.pdf

9. Rodan G.,Rezska A., Golub E.et al. Bone safety of long-term bisphosphonate treatment.Curr Med Res Opin 2004;20:1291-300.

10. Kelly T., Wilson K., Heymsfield S. Dual energy X-ray absorbtiometry body composition reference values from NHANES // PloS ONE. 2009. V. 4 (9). P. 7038.

INTAKT ENDOMETRIOMALARI BO‘LGAN ICSI DAN O‘TGAN AYOLLARDA UZUN AGONIST YOKI QISQA ANTAGONIST PROTOKOLI: RETROSPEKTIV TAHLIL

D.M. Davletova[1], A.H. Karimov[1], Emre Go‘ksan Pabuchju[2], O‘zgur Shahin[2]

1 - Toshkent tibbiyot akademiyasi, Toshkent

2- Ufuk tibbiyot universiteti, Ankara

Agonist yoki antogonist protokollari, intak endometriomasi bo‘gan ayollarda oosit darajasi va tabiiy tug‘ruq darajasi teng darajada ta’siri ko‘rilmoqda. Qisqa siklusda davomiylik va yanada kam gonodotropin sarflanishi, antogonist protokolining qulayligi, poor responderlarda sarflanish natijalari har ikki protokolda tahminiy emas.

Tayanch so‘zlar: agonist protokol, antogonist protokol, endometrioma.

Протокол длинного агониста или короткого антагониста у женщин с интактными эндометриомами, которым проводится ИКСИ: ретроспективный анализ

Д.М. Давлетова, А.Х. Каримов, Эмре Гоксан Пабучжу, Озгур Шахин

Протоколы AG или ANT оказались одинаково эффективными с точки зрения выхода ооцитов и LBR у женщин с интактной эндометриомой, перенесших ОС. Более короткая продолжительность и меньшее потребление гонадотропина могут быть связаны с удобством протокола ANT. У плохо реагирующих репродуктивные результаты по-прежнему неудовлетворительны ни для одного из протоколов.

Ключевые слова: протокол агонистов, протокол антагониста, эндометриомы.

Long Agonist or Short Antagonist Protocol in Women with Intact Endometrioma(s) Undergoing ICSI: Retrospective Analysis

D.M. Davletova, A.H. Karimov, Emre Go‘ksan Pabuchju, O‘zgur Shahin

AG or ANT protocols seemed to be equally effective in terms of oocyte yield and LBRs in women with intact endometrioma undergoing OS. Shorter duration and lower gonadotropin consumption may be attributed to the convenience of ANT protocol. In poor responders, reproductive outcomes are still not satisfactory with either protocol.

Keywords: Agonist protocol, antagonist protocol, endometriomas.

Endometrioz butun dunyo bo‘yicha reproduktiv yoshdagi ayollar va qizlarning 10 foiziini (190 million nafar) zararlaydi [1]. Kasallik bepushtlik bilan chambarchas bog‘liqdir. Bepusht ayollarning yarmiga endometrioz tashxisi qo‘yiladi [2,3]. A bosqichlash tizimi (Endometriozni tasniflashda Amerika Reproduktiv Tibbiyot Jamiyati) hozirgi vaqtda vaziyatning og‘irligini hujjatlash va bemorlarga maslahat berish uchun qo‘llanilmoqda [4]. To‘plangan dalillar kasallikning ilg‘or bosqichi (III-IV) quyidagicha ekanligini ko‘rsatadi: yordamchi reproduktiv texnologiyalardan (ART) o‘tayotgan ayollarda reproduktiv tizimning oldingi bosqichlari bilan solishtirganda yomonroq reproduktiv natijalar bilan bog‘liq [5,6]. Endometriozning ilg‘or bosqichi bir nechta shakllarda va nisbatan geterojen guruhda aniqlanadi. Tuxumdon endometriomasi boshqa bir klinik holat hisoblanadi va bu hozirda endometriozli ayollarning 20-40 foizida mavjud [7]. Ba’zi mualliflar endometrioma yuzaga kelishida yordamchi reproduktiv texnologiyalarning sifatsiz natijalarini ko‘rsatgan; ammo boshqalar natijalar bo‘yicha hech qanday zararli ta’sirini ko’rsata olmadilar [8,9]. Shu nuqtai nazardan, tuxumdon endometriomasi bo‘lgan bepusht ayollar maxsus e’tiborni talab qiladi. Endometriomani yuqori sezuvchanlik va o‘ziga xoslikga ega bo‘lgan transvaginal sonografiya yordamida aniqlash mumkin, ya’ni rivojlanayotgan diagnostik laparoskopiyasiz [10,11]. Yordamchi reproduktiv texnologiyalar (ART) oldidan endometriomani rezeksiya qilish bahsli. Meta-tahlil natijalariga ko‘ra, In-vitro urug‘lanishda (IVF) homiladorlik ko‘rsatkichlari yoki gonadotropin reaksiyalaridagi sezilarli farqlar jarrohlik aralashuvdan oldin va nazorat guruhlari o‘rtasida qayd etilgan [12]. Cochrane ma’lumotlar bazasini ko‘rib chiqilganda aspiratsiya yoki sistektomiyadan keyin homiladorlikning klinik ko‘rsatkichlari yoki olingan etuk oositlar soni kutilayotgan davolash bilan solishtirganda kam foyda berganligi xabar qilingan [13]. Bundan tashqari, to‘plangan dalillar shuni ko‘rsatadiki, jarrohlik usuli tuxumdonlar zahirasiga qon zardobidagi anti Myuller gormoni (AMH) darajasi va tuxumdonlar stimulyatsiyasiga umumiy javob (OS) nuqtai nazaridan keskin ta’sir ko‘rsatdi [14,15,16]. Shunga ko‘ra, ko‘pgina mualliflar, agar ovotsitlarni olish paytidagi chidamli og‘riqlar, jiddiy malignite potentsiallari bo‘lmasa, yordamchi reproduktiv texnologiyalar (ART) dan oldin jarrohlikdan voz kechishni targ‘ib qilmoqdalar. Umuman olganda, tuxumdon endometriomasi bo‘lgan bepusht ayollar tobora ko‘payib bormoqda, jarrohliksiz yordamchi reproduktiv texnologiyalar (ART) dasturiga kirishi mumkin. Shuning uchun, ayniqsa, ushbu maxsus populyatsiya uchun turli xil OS protokollarining samaradorligini baholash bo‘yicha tadqiqotlarga ehtiyoj bor. Ma’muriyat GnRH agonistlari (GnRH-a) ART dan 3-6 oy oldin homiladorlik ehtimolini oshirishi ko‘rsatilgan [17]. Biroq, bu tahlil faqat 3 ta tadqiqot bilan cheklangan edi. Intakt endometrioma bilan kasallanganlarni tekshirish. Tadqiqotimizning maqsadi – ICSIdan o‘tayotgan intakt endometriomali bemorlarda farqning samaradorligini OS protokollari bilan baholash. Asosiy natija tirik tug‘ilish ko‘rsatkichlari haqida xabar berish va ikkilamchi natijalar OS xususiyatlarini va har bir davolanishi davom etayotgan homiladorlik ko‘rsatkichlarini yaxshi yoki yomon ogarishini solishtirish edi.

Material va usullar. 2017-yil yanvar oyidan 2022-yil avgust oyigacha retrospektiv sifatida tegishli holatlarni aniqlash uchun xususiy yordamchi reproduktiv markazning diagrammasi ko‘rib chiqildi. To‘liq ma’lumotlar birinchi ICSI sikli, ya’ni OSdan o‘tgan har bir juftlik ichida ko‘rildi. Ishtirokchilar xabardor qilingan va rozilik olingan. Ushbu davr mobaynida bemorlar 410 nafari endometrioz bilan yoki umumiy qabul qilinganlarning 293 nafari endometriomasiz. Endometrioz tashxisi qo‘yilgan ob’ektlar buzilmagan holda endometrioma va/yoki yangi OS siklidan oldin kamida bitta endometrioma jarrohligii bo‘lgan (N=191) ajratib olindi. Qolgan 102 ta bemor

endometrioma bilan, 92 tasi esa belgilangan talablarni bajargan. tasniflash mezonlari, ulardan 60 tasi agonist-protokolli (AG, I guruh) va 32 tasi antagonist-protokol (ANT, II guruh). Ikkala guruh ham homiladorlik ko‘rsatkichlari bo‘yicha taqqoslandi, tabiiy tug‘ilish ma’lumotlari va bekor qilish stavkalari. Tuxumdonlarning qayta tiklanishi kuzatilmaganligi sababli siklni bekor qilish amalga oshirildi. urug‘lantirilishning muvaffaqiyatsizligi yoki transfer uchun embrionlar mavjud emasligi sababli amalga oshirildi. Barcha kiritilgan bemorlar quyidagi mezonlarga javob berishdi. Yosh oralig‘i 18 dan 42 gacha, ICSI siklidan oldin tuxumdonlarning kamida bittasida har qanday o‘lchamdagi intakt endometrioma bilan, tirik tug‘ilish bilan ma’lumotlar bazasidagi ma’lumotlar, oldindan tuxumdonlar jarrohligisiz, tana massasi indeksi 18 dan 34 kg/m2 gacha. Qalqonsimon bez gormoni (TSH) darajasi <4,5 IU/ml. Kamaytirilgan sub’ektlarni aniqlash uchun tuxumdon zahirasi (DOR), Boloniya mezonlari ilgari ta’riflanganidek ishlatilgan [18]. Istisno qilish mezonlari quyidagilar edi: tuxumdonlarning muddatidan oldin yetishmovchiligi holatlari; Myuller va/yoki bachadon anomaliyasi bilan hujjatlashtirilgan mavzular; GnRH-agonistining regulyatsiyasi 1 dan ortiq sikldan oldin oylik yoki oral kontratseptivlaridan foydalanish; og‘ir oligozoospermiya yoki azospermiya holatlarida; Oldindan implantatsiya genetik skriningi va muzlatilgan embrio transferi davri; transvaginal sonografiya paytida endometrioma emas, balki tuxumdonning boshqa kistasi ko‘rinishi.

Tuxumdonlarni stimulyatsiya qilish protokoli mumkin bo‘lgan holatlarning oldini olish uchun tadqiqot har bir mavzu uchun bitta stimulyatsion sikldan iborat shifokorlarning ixtiyori bilan tuzilgan har qanday OS protokoli sub’ektlarining o‘zaro bog‘liqligi va sub’ektlari. Tuxumdon stimulyatsiyasi – bog‘lanish GnRH-antagonisti (Cetrotide, Merck Serono) (kuniga 0,25 mg) bilan amalga oshirildi. Bu follikulyar fazada yoki GnRH-AG da yetakchi follikulaning kattaligi 12 mm dan katta bo‘lganda boshlangan. GnRH-agonist protokolida gipofizning susaytirishga preparatni qo‘llash orqali erishildi. O‘rtalarida triptorelin asetat (Decapeptyl®, Ferring, Germaniya) (1 mg/teri ostiga) IVF jarayonidan oldingi siklning luteal fazasi. Past tartibga solishga erishilganda (estradiol (E2) kontsentratsiyasi <50pg/ml va diametri >10 mm follikullar yo‘qligi bilan ko‘rsatilgan), rekombinant inson FSH (Gonal F®, Merck-Serono SA, Aubunne, Shveytsariya) (300 IU/teri ostiga) kiritildi. 5-kundan boshlab rhFSH ko‘rsatmalarga muvofiq buyuriladi. Tuxumdonlarning vidual javobi va tana massasi indeksi, sarum E2 darajalari va ketma-ket transvaginal ultratovush tekshiruvi bilan baholanadi. Dominant follikullar 18 mm diametrga yetganda, recombinant HCG (Ovitrelle®, Merk-Serono SA, Bari, Italiya) (500 mkg/teri ostiga) inyeksiya qilingan. Oositlarning aspiratsiyasi 36 soatdan keyin amalga oshirildi. Transvaginal ultratovush tekshiruvi ostida oositlarni olish va embrionlarni ko‘chirish jarayoni amalga oshirildi. 2 va 3-kundagi embrionlar parchalanish bosqichi sifatida tasniflangan. Embrionlar va hujayralar soni va parchalanish darajasiga qarab tasniflangan. Embrionlar ko'chirilgan bemorlar 3-kun, homiladorlikning 7-haftaligida homiladorlik davrida embrion qutbli homila qopining mavjudligi aniqlandi va 10-haftasida yurak faoliyatini aktivligini ko‘rildi.

Statistik tahlil. Ma’lumotlar tahlili Windowsning SPSS,11.5 versiyasi (SPSS Inc., Chicago, IL, Qo‘shma Shtatlar) da o‘tkazildi. Uzluksiz o‘zgaruvchilarning taqsimlanishi normal

1-jadval

Guruhlarning demografik xususiyatlari

O‘rganilgan guruhlarning demografik ma’lumotlari va sikl xususiyatlari			
	AG (n=32)	ANT (n=60)	P value
Yoshi	33,15±4,52	33,78±4,94	0,417
Bepushtlik davomiyligi	4,94±3,72	4,83±3,47	0,852
AMG miqdori (ng/ml)	1,90±0,55	2,13±0,98	0,104
Antral follikulalar soni	4,03±1,19	4,20±1,47	0,430
TTG	1,98±1,32	2,01±1,04	0,921
CA-125 mIU/ml	31 (14-408)	30 (14-226)	0,769
Bir tomonlama kistalar	49/60 (81,6%)	85/105 (80,9%)	
Ikki tomonlama kistalar	11/60 (18,3%)	20/105 (19%)	
Endometrioma o‘lchami(sm)	3,21±1,45	3,39±1,41	0,434
TPMSC (*106)	34,5 (2-156)	31 (2-145)	0,826
Umumiy gonodotropinlar miqdori	3393±1367,01	2560,67±1283,45	<0,001
Estrodiol yuqori ko‘rsatkichi (Pg/ml)	1820,43±1190,55	1546,48±1166,26	0,152
Endometrium eng yuqori qalinligi	10,28±2,05	10,33±1,99	0,873
Sikl davomiyligi (kun)	11,12±2,44	9,37±3,62	<0,001
Olingan oositlar soni	4,50±2,93	4,78±3,33	0,587
Yetuk oositlar	3,30±2,28	3,62±2,75	0,448
2PN	2,53±1,86	2,89±2,26	0,308
Urug‘lanish (%)	81,02±24,89	74,62±31,16	0,177

2-jadval

O‘rganilgan guruhlarning retrospektiv natijalari

	AG (n=32)	ANT (n=60)	P value
Implatasiya darajasi (%)	16,35±29,48	17,11±33,40	0,883
Davom etayotgan homiladorlik darajasi (%)	16/60 (26,7)	23/105 (21,9)	0,683
Tirik tug‘ilish darajasi (%)	14/60 (23,3)	23/105 (21,9)	0,832
Abortlar (%)	2/60 (3,3)	2/105 (1,9)	1,000
Bekor qilish (%)	3/60(5,0)	14/105(13,6)	0,083

yoki normal bo‘lmasligi Kolmogorov Smirnov sinovi bilan o‘tkazildi. Ma‘lumotlar o‘rtacha ± SD yoki holatlar soni va (%) sifatida ko‘rsatilgan. Guruhlar orasidagi o‘rtacha farqlar Student t testi bilan, Mann Whitney U testi bilan taqqoslandi, median qiymatlarni solishtirish uchun qo‘llanildi. Nominal ma’lumotlar Pearsonning chi-kvadrati bilan tahlil qilindi.

Fisherning aniq testi, agar kerak bo‘lsa, 0,05 dan kam bo‘lgan p qiymati statistik ahamiyatga ega **NATIJALAR** deb hisoblandi .ICSIga ko‘rsatma AGdagi 52 (89,7%) va ANT guruhidagi 95 (90,5%) ayollarda endometrioz bilan bog‘liq bepushtlik edi (p=0,866).

Bepushtlik davomiyligi, AMH darajasi, bazal antral follikullar soni (AFC), bazal FSH, E2, TSH va Ca-125 daraja guruhlar orasida o‘xshash edi. AGdagi subyektlarning taxminan 81 foizi va ANTda 82 foizi guruhda bir tomonlama endometrioma bor edi, ikkala guruhda esa deyarli 20 foiz ikki tomonlama endometriomaga ega. Tuxumdon endometriomasining o‘rtacha+SD diametri 3,21±1,45 sm va 3,39±1,41 sm ni tashkil etdi. Mos ravishda ANT va AG guruhlarida (p=0,434). Ikkalasi uchun ham TPMS bo‘yicha urug‘ hujayra parametrlarini guruhlarda solishtirish mumkin edi (p>0,05). Guruhlarning demografik xususiyatlari 1-jadvalda keltirilgan.

AG guruhida sikl davomiyligi (11,1 ga nisbatan 9,3 kun) va yuqoriroq gonadotropin foydalanish (3393 va 2560 IU) sezilarli darajada yuqori bo‘lganligi aniqlandi (p<0,001). Boshqa parametrlar, shu jumladan endometrium qalinligi, E2 yuqori ko‘rsatkichi, olingan yetuk oositlar soni, 2PN soni va urug‘lanish darajasi ikkala guruh o‘rtasida hammasi o‘xshash edi. Guruhlar orasida Implantatsiya, davom etayotgan homiladorlik/ boshlangan sikl va tirik tug‘ilish darajasi/boshlangan sikl bo‘yicha statistik farq yo‘q edi. Guruhlarning sikl xususiyatlari va homiladorlik natijalari 2-jadvalda ko‘rsatilgan.

Tuxumdonlar zaxirasi normal bo‘lgan (norma javob beruvchi) subyektlarni aniqlash uchun kichik guruh tahlili o‘tkazildi. Jami 138 ta subyekt aniqlandi, ulardan 46 tasi AG va 92 tasi ANT guruhiga tegishli. Ikkalasi ham Boloniya mezonlari bo‘yicha DOR bilan og‘rigan subyektlarni aniqlash uchun 2-jadvalda ko‘rsatilgan o‘xshash sikl xususiyatlari va homiladorlik natijalarini guruhlar orasida aniqladilar. Hammasi bo‘lib, Boloniya mezonlariga javob beradigan 27 ta holat aniqlandi, ulardan 14 tasi AGda va 13 tasi ANTda edi. Guruh sikl xususiyatlari, davom etayotgan guruhlar orasida homiladorlik / sikl va tirik tug‘ilish / sikl o‘xshash edi. Barcha siklni bekor qilish ANT guruhida aniqlandi.

Muhokama. Ushbu tadqiqot shuni ko‘rsatdiki, ikkala OS protokoli ham ICSI dan o‘tgan tuxumdon endometriomasi bo‘lgan bemorlarda homiladorlik va tirik tug‘ilish ko‘rsatkichlari bilan taqqoslanadigan siklni ko‘rsatdi. AG protokolining asosiy kamchiliklari uzoqroq sikl davomiyligi sezilarli va gonadotropin iste’molining yuqori miqdori sifatida qabul qilindi. Bundan tashqari, juda past javob beruvchilarda past homiladorlik darajasi ko‘rildi va Ikkala OS protokolida ham buzilmagan endometrioma bilan javob beruvchilar bo‘ldi.

Bugungi kunga kelib, bir nechta tadqiqotlar endometrioz holatlarini OS natijalariga ko‘ra baholadi. Ularning juda kam qismi endometriomalari buzilmagan ayollarni maxsus tekshirgan [19]. Adabiyotda endometriomaning OS natijalarini taqqoslaydigan 3 ta tadqiqot mavjud. AG protokoli bilan 13 ta olingan oositlar va 62 foiz urug‘lanish darajasi ularning kogortlarida qayd etilgan. Qisqa AG protokoli bilan 77 foiz urug‘lanish darajasiga erishildi [20,21]. Bizning ma’lumotlariz bo‘yicha IVF/ICSI dan o‘tgan endometrioz holatlarida, turli OS larni taqqoslaydigan 2 ta tadqiqot mavjud. Purata va boshqalar samaradorligini solishtirgan. Katta seriyadagi AG protokollari bilan ANT protokollari, shu jumladan I-IV bosqichli endometrioma bilan endometriomasiz holatlarini ko‘rsatadi [22]. Pabuccu va boshqalar tomonidan o‘tkazilgan tadqiqot yagona randomizatsiyalangan tadqiqotdir. Hajmiy ma’lumotlaridan qat’iy nazar buzilmagan endometrioma bilan kasallangan hollarda turli xil OS protokollarini taqqoslaydigan nazorat ostida sinov (RCT) ko‘rildi [19] Oositlar sonining ko‘p bo‘lishiga qaramay (ANTda 6,7, AGda 8,2) AG bilan olindi, ikkala protokol ham o‘xshash urug‘lanishni darajalarda (73,5 va 75,6) va CP (20,5) berdi 24,2 foizni tashkil etdi/ Bizning ma’lumotlarimizda olingan oositlar soni (AGda 4,5 va ANTda 4,7), urug‘lanish darajalari (81% va 74,6%) va klinik homiladorlik natijalari (26,7% va 23,8%) o‘xshashligi aniqlandi. Barcha parametrlar ikkala protokol uchun adabiyot ma’lumotlariga mos kelgan. Garchi siklning davomiyligi sezilarli darajada uzoqroq bo‘lsa ham LBRlar juda taqqoslangan, va iste’mol qilinadigan miqdor ko‘proq AG protokoli bilan aniqlangan gonadotropinlar qulayligi va ANT protokolini qo‘llanilishini qo‘llab-quvvatlaydi. Yuqori bosqichli endometriozi (III-IV) bo‘lgan ayollarda minimal yoki yengil endometrioz (I-II) yoki endometrioz bo‘lmagan ayollarga qaraganda pastroq LBR borligi haqida dalillar mavjud [23]. Biroq Hamdam va uning hamkasblari endometriomasiz yoki IVF/ICSIdan o‘tayotgan endometriozsiz ayollar bilan solishtirganda intakt endometriomasi bo‘lgan ayollarda o‘xshash LBRlar haqida xabar berishdi [9].

Ular asosan AG dan foydalangan holda turli xil OS protokollari bilan IVF/ICSI o‘tkazilayotgan intakt endometrioma holatlarini baholashga bag‘ishlangan 5 ta tadqiqotni ko‘rib chiqdilar va endometriomaning turli o‘lchamlarini, shu jumladan diametri >6 sm bo‘lganlarni ham o‘z ichiga oladi. Bizning natijalarimizga ko‘ra, har bir boshlangan sikl uchun umumiy LBR 22,4% ni tashkil qiladi va shunga o‘xshash LBRlar ikkala protokolda ham bildirilgan (AG: 23,3% va ANT: 21,9). Ko'rinishidan, <30% LBR qandaydir tarzda IVF/ICSI dan o‘tayotgan intakt endometriomali bemorlarda ikkala OS protokolida ham keng tarqalgan. Bunday holatlar uchun optimal OS protokoli hali aniqlanmagan. DOR bilan og‘rigan bemorlarni boshqarish esa ayniqsa Boloniya mezonlariga javob beradiganlar ARTning eng

muhim muammolaridan biri bo‘lib qolmoqda. OSga yomon javob beradigan tuxumdonlarning patofiziologiyasi FSHga sezgir follikullar sonining kamayishi hisoblanadi. Demak, oz miqdordagi oositlar olishda, ko‘chirish uchun mavjud bo‘lgan embrionlar sonining kamayishi va homiladorlikning yomon natijalari yomon javob beruvchi faktlardir [24,25]. Endometrioz ham DOR ga hissa qo‘shganlikda ayblangan [26]. Shu nuqtai nazardan, tuxumdon endometriomasi tuxumdonga ta’sir qilishiga shubha qilingan. OS va Hamdan va boshqalarga bo‘lgan javoblar intakt endometrioma bo‘lgan hollarda, ular bo‘lmaganlarga qaraganda AFC nisbatan pastroq ekanligini ma’lum qildi [9]. Bundan tashqari, xuddi shu guruh endometriozsizlarga qaraganda intakt endometrioma bilan kasallangan oositlar kamroq olinganligini xabar qildi. Endometrioma bilan og‘rigan ayollarda olingan tuxumdonlar sonining kamligi va FSH ning boshlang‘ich darajasi ularsiz ayollarga qaraganda endometriod kistaning tuxumdonlar zahirasiga mumkin bo‘lgan zararli ta’sirini ko‘rsatadi. Bizning natijalarimizga ko‘ra, ikkala protokol ham Boloniyadagi past javob beruvchilarda 2 dan kam olingan oosit, past implantatsiya (<10%) va LBR (<8%) berdi, bu endometriomaning ta’siri DOR bilan kasallanganlarda yanada chuqurroq bo‘lishi mumkinligini ko‘rsatadi. Adabiyotda Boloniyadagi turli OS protokollari bilan doimiy past umumiy CPR va OPRper sikli (mos ravishda 8,6% va 7,7%) haqida xabar berilgan. Boloniyada past javob beruvchilar, yoki endometrioz/endometrioma bilan past javob beruvchilarni o‘rganish uchun maxsus ma’lumotlar yo'q [25]. Joriy tadqiqotning cheklovi retrospektiv xususiyat va quvvat tahlilining yetishmasligi. Bundan tashqari, biz bir tomonlama endometriomali bemorlarda qaysi tuxumdon ko‘proq oosit hosil qilganini va OSga yaxshiroq javob berishini aniq bilmaymiz. Bunday sharoitda endometriomali tuxumdonda yoki kontralateral tuxumdonda qaysi OS protokoli samarali ekanligi haqida xulosa chiqarish qiyin. Xulosa qilib aytadigan bo‘lsak, AG yoki ANT protokollari oosit hosildorligi va LBR jihatidan bir xil darajada samarali bo‘lib tuyuldi, ammo ANT protokolidagi gonadotropin iste’molining qisqarishi ushbu protokolning qulayligi bilan bog‘liq bo‘lishi mumkin. OS protokollarini baholash uchun IVF/ICSI dan o‘tgan intakt endometriomali hollarda yaxshi mo‘ljallangan RCTlar kerak.

FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR RO‘YXATI:

1. Leibson CL, Good AE, Hass SL et al. Incidence and characterization of diagnosed endometriosis in a geographically defined population. Fertil Steril 2004; 82: 314-21.

2. Ozkan S, Murk W, Arici A. Endometriosis and infertility: epidemiology and evidence-based treatments. Ann N Y Acad Sci 2008; 1127: 92-100.

3. Houston DE, Noller KL, Melton LJ III, Selwyn BJ, Hardy RJ. Incidence of pelvic endometriosis in Rochester, Minnesota, 1970-1979. Am J Epidemiol 1987; 125: 959-69.

4. Revised American Fertility Society classification of endometriosis: 1985. Fertil Steril 1985;43:351-2.

5. Harb HM, Gallos ID, Chu J, Harb M,Coomarasamy A. The effect of endometriosison in vitro fertilisation outcome: a systematic review and meta-analysis. BJOG 2013;120:1308-20.

6. Hamdan M, Omar SZ, Dunselman G, Cheong Y. Influence of endometriosis on assisted reproductive technology outcomes: a systematic review and meta-analysis. Obstet Gynecol 2015; 125: 79-88.

7. Vercellini P, Chapron C, De Giorgi O, Consonni D, Frontino G, Crosignani PG. Coagulation or excision of ovarian endometriomas? Am J Obstet Gynecol 2003; 188: 606-10.Steril 2009; 92(1): 75-87.

8. Yanushpolsky EH, Best CL, Jackson KV, Clarke RN, Barbieri RL, Hornstein MD. Effects of endometriomas on ooccyte quality, embryo quality, and pregnancy rates in in vitro fertilization cycles: a prospective, case-controlled study. J Assist Reprod Genet 1998; 15:193-7.

9. Hamdan M, Dunselman G, Li TC, Cheong Y.The impact of endometrioma on IVF/IC-SIoutcomes: a systematic review and metaanalysis. Hum Reprod Update. 2015 Nov-Dec;21(6): 809-25.

10. Alcazar JL, Laparte C, Jurado M, Lopez-Garcia G. The role of transvaginal ultrasonography combined with color velocity imaging and pulsed Doppler in the diagnosis of endometrioma. Fertil Steril 1997; 67:487-91.

11. Eskenazi B, Warner M, Bonsignore L, Olive D,Samuels S, Vercellini P. Validation study of nonsurgical diagnosis of endometriosis. Fertil Steril 2001; 76: 929-35.

12. Tsoumpou I, Kyrgiou M, Gelbaya TA,Nardo LG. The effect of surgical treatment for endometrioma on in vitro fertilization outcomes: a systematic review and meta-analysis. Fertil Steril 2009; 92(1): 75-87

13. Benschop L, Farquhar C, van der Poel N,Heineman MJ. Interventions for women with endometrioma prior to assisted reproductive technology. Cochrane Database Syst Rev 2010;(11):CD008571.Bologna criteria. Hum Reprod 2011; 26: 1616-24.

14. Raffi F, Metwally M, Amer S. The impact of excision of ovarian endometrioma on ovarian reserve: a systematic review and meta-analysis.J Clin Endocrinol Metabol 2012;97:3146-54.

15. Somigliana E, Berlanda N, Benaglia L, Vigano P, Vercellini P, Fedele L. Surgical excision of endometriomas and ovarian reserve: a systematic review on serum antimullerian hormone level modifications. Fertil Steril 2012;98: 1531-8.

16. Muzii L, Di Tucci C, Di Feliciantonio M, Marchetti C, Perniola G, Panici PB. The effect of surgery for endometrioma on ovarian reserve evaluated by antral follicle count: a systematic review and meta-analysis. Human Reprod 2014; 29: 2190-8.

17. Sallam HN, Garcia-Velasco JA, Dias S, Arici A. Long-term pituitary down-regulation before in vitro fertilization (IVF) for women with endometriosis. Cochrane Database Syst Rev 2006;CD004635.

18. Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BC, Tarlatzis B, Nargund G, Gianaroli L. ESHRE consensus on the definition of ‘poor response’ to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the 2015; 125: 79-88.

19. Pabuccu R, Onalan G, Kaya C. GnRH agonist and antagonist protocols for stage I-II endometriosis and endometrioma in IVF/ ICSI cycles. Fertil Steril 2007; 88: 832-9.

20. Suzuki T, Izumi S, Matsubayashi H, Awaji H,Yoshikata K, Makino T. Impact of ovarian endometrioma on oocytes and pregnancy outcome in in vitro fertilization. Fertil Steril 2005;83: 908-13.

21. Bongioanni F, Revelli A, Gennarelli G, Guidetti D, Delle Piane LD, Holte J. Ovarian endometriomas and IVF: a retrospective case-control study. Reprod Biol Endocrinol 2011; 9: 81.

22. Rodriguez-Purata J, Coroleu B, Tur R, Carrasco B, Rodriguez I, Barri PN. Endometriosis and IVF: are agonists really better? Analysis of 1180 cycles with the propensity score matching. Gynecol Endocrinol. 2013; 29: 859-62.

23. Kuivasaari P, Hippeläinen M, Anttila M,Heinonen S. Effect of endometriosis on IVF/ICSI outcome: stage III/IV endometriosis worsens cumulative pregnancy and live-born rates. Hum Reprod 2005; 20(11): 3130-5.

24. Pabuccu EG, Caglar GS, Pabuccu R.Estrogen or anti-estrogen for Bologna poor responders? Gynecol Endocrinol. 2015; 31:955-8.

25. Polyzos NP, De Vos M, Corona R et al. Addition of highly purified HMG after corifollitropin alfa in antagonist-treated poor ovarian responders: a pilot study.Hum Reprod. 2013;28:1254-60.

26. Diaz I, Navarro J, Blasco L, Simon C, Pellicer A,Remohi J. Impact of stage III-IV endometriosis on recipients of sibling oocytes: matched casecontrol study. Fertil Steril 2000;74: 31-4.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПРИМЕНЕНИЯ МИКРОНИЗИРОВАННОГО ПРОГЕСТЕРОНА И КЛОМИФЕН ЦИТРАТА ДЛЯ ПОДАВЛЕНИЯ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ ОВУЛЯЦИИ

М.М. Максудова[1], Д.К. Нажмутдинова[2], М.Т. Ахмедова[1], Ш.Б. Охунова[1], М.М. Халилова[1], С.А. Худойбердиева[1], С.М. Максудова[1]

1 - ЭКО Центр «Siz ona bo'lasiz»

2 - Кафедра акушерства и гинекологии в семейной медицине ТМА

Высокая актуальность и широкое распространение экстракорпорального оплодотворения в сфере современной репродуктологии привела к развитию и множеству методик к проведению ЭКО. Вследствие чего требуется доскональная обработка и анализ данных для определения максимально эффективного способа экстракорпорального оплодотворения. В данной статье рассмотрены вариации ЭКО с применением кломифен цитрата и микронизированного прогестерона и рассмотрены различия в их результативности.

Ключевые слова: кломифен цитрат, микронизированный прогестерон, всплеск ЛГ, преждевременная лютеинизация, ЭКО/ИКСИ, стимуляция яичников, ооциты и образование бластоцист.

Muddatidan oldingi ovulyatsiyaning oldini olish uchun mikronizirlagan progesteron va klomifen sitratni qo'llashning qiyosiy tahlili

M.M. Maksudova, D.K. Najmutdinova, M.T. Ahmedova, Sh.B. Ohunova, M.M. Xalilova, S.A. Hudoyberdiyeva, S.M. Maksudova

Hozirgi kunda zamonaviy reproduktologiya sohasidagi ekstra korporal urug'lantirish (EKU) jarayoni dolzarbligi yuqori bo'lganligi va keng qo'llanilayotganligi tufayli EKU uchun ko'plab usullarni ishlab chiqilishiga olib keldi. Natijada, EKUning eng samarali usulini aniqlash uchun ma'lumotlarni to'liq saralash va tahlil qilish talab etilmoqda. Ushbu maqolada klomifen sitrat va mikronzirlashtirilgan progesteron qo'llash bilan EKUdagi o'zgarishlari ko'rib chiqildi va ularning samaradorligidagi farqlar muhokama qilindi.

Tayanch so'zlar: klomifen sitrat, mikronlashtirilgan progesteron, LH ko'tarilishi, erta luteinizatsiya, IVF/ICSI, tuxumdon stimulyatsiyasi, oositlar va blastotsist shakllanishi.

Comparative analysis of the use of micronized progesterone and clomiphene citrate for the suppression of premate ovulation

M. Maksudova, D. Najmutdinova, M. Akhmedova, Sh. Okhunova, M. Khalilova, S. Khudoyberdieva, S. Maksudova

The high relevance and widespread use of in vitro fertilization in the field of modern reproductive medicine has led to the development and many methods for IVF. As a result, thorough processing and analysis of data is required to determine the most effective method of in vitro fertilization. This article discusses IVF variations using clomiphene citrate and micronized progesterone and discusses the differences in their effectiveness.

Keywords: clomiphene citrate, micronized progesterone, LH surge, luteinization premature, IVF/ICSI, ovarian stimulation, oocytes and blastocyst formation.

Введение. Сфера экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) год за годом успешно расширяется и направлена на обеспечение безопасных и эффективных услуг для увеличения частоты наступления беременности и живорождения [1]. Успех ВРТ зависит от адекватного рекрутирования фолликулов (количество ооцитов) и их развития (качество ооцитов) [2]. Многие факторы, такие как возраст женщины, вес, овариальный резерв и эндокринные состояния, влияют на рекрутирование фолликулов во время стимуляции яичников [3]. Целью стимуляции яичников для ВРТ посредством введения экзогенных гонадотропинов (ГН) является повышение уровня ФСГ в циркулирующей сыворотке выше порогового значения, вызывающего рост 10-15 фолликулов, а не одного доминантного фолликула, как в естественном цикле [4].

Введение гонадотропинов для стимуляции яичников значительно улучшило успех ЭКО, но столкнулось с серьезной проблемой в виде преждевременного выброса лютеинизирующего гормона (ЛГ) и последующей лютенизации до созревания фолликулов яичников, что связано с плохим качеством ооцитов, снижением частоты оплодотворения и имплантации [5]. Преждевременный всплеск ЛГ является основной причиной отмены цикла во время контролируемой стимуляции яичников у женщин, проходящих ЭКО/ИКСИ и может поставить под угрозу выход ооцитов [6]. Одновременное введение агониста или антагониста гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) по протоколам контролируемой стимуляции яичников (COS) используется для предотвращения преждевременного выброса ЛГ, а окончательное созревание ооцитов и овуляция вызываются болюсным введением агониста ГнРГ, хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) или и то, и другое для улучшения ответа и получения ооцитов и эмбрионов хорошего качества с максимальным уровнем имплантации и наступления беременности [7].

Протокол Кломифена Цитрат (КЦ) наиболее широко используется для повышения фертильности в течение 4 десятилетий и является агонистом/антагонистом эстрогена, который блокирует эстрогеновые рецепторы в гипофизе и повышает выработку фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), резко снижается стоимость, но приводят к такой же частоте наступления беременности, как и при обычном протоколе ЭКО [8]. Цитрат кломифена является аналогом нестероидного эстрогенного соединения хлортрианизена, который действует как селективный модулятор эстрогеновых рецепторов [1]. А также способен стимулировать и увеличивать секрецию эндогенного гипофизарного ГН, и оказывать прямое влияние на яичники, делая клетки гранулезы более чувствительными к гипофизарным гонадотропинам [9].

Поскольку КЦ является мощным стимулятором ФСГ, до-

бавление его к ранней фолликулярной фазе обычной стимуляции яичников экзогенным ГН может увеличить концентрацию ФСГ в сыворотке, что приведет к более высокому набору фолликулов и выходу ооцитов при извлечении ооцитов [10].

Протокол микронизированного прогестерона представляет собой новую стратегию стимуляции яичников, используемую в последние годы, которая также называется протоколом стимуляции яичников с прогестероном (PPOS) [1]. Сообщалось, что этот протокол предотвращает спонтанные выбросы лютеинизирующего гормона (ЛГ) и преждевременную овуляцию в программе ЭКО. Он обеспечивает альтернативное лечение для людей с плохим ответом [3]. Однако исследования различий между двумя стратегиями стимуляции яичников немногочисленны [11].

В этом исследовании мы попытались сравнить эффективность протоколов с использованием препаратов Кломифен цитрат и микронизированного прогестерона у пациентов, вошедших в протоколы ЭКО/ИКСИ в ЭКО Центре «Siz ona bo‘lasiz».

Основная цель этого исследования была направлена на то, чтобы сравнить количество извлеченных ооцитов, ооцитов метафазы II (MII) и жизнеспособных эмбрионов.

Методы исследования. В исследовании принимали участие 107 пациента, которые проходили обследование и подготовку к экстракорпоральному оплодотворению в ЭКО Центре с ноября 2021 год по декабрь 2022 г. Исследование было проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией для медицинских исследований. Все участники дали информированное согласие после консультирования по поводу лечения бесплодия и процедур ЭКО.

Выбранные пациенты были разделены на две группы: основная группа состояла из 83 пациента, с применением микронизированного прогестерона; группа сравнения состояла из 25 пациентов, с применением кломифен цитрата. Между двумя группами не наблюдалось существенных различий в исходных характеристиках, показаниях к ЭКО, предшествующих неудачах ЭКО и базовом гормональном профиле. Уровень АМГ в группах исследования были одинаковыми 1,50,5.

Для участия пациентки должны были соответствовать следующим критериям: (1) возраст не старше 40 лет, (2) наличие регулярных менструальных циклов в течение предшествующих 3 месяцев (длительностью 25-35 дней), (3) количество антральных фолликулов (АФК) более 3 на 2-3-й день менструального цикла и (4) базальная концентрация ФСГ в сыворотке крови не более 10 МЕ/л.

Критериями исключения были: (1) возраст <18 или >40 лет; (2) базовый уровень ФСГ в сыворотке >10 МЕ/л или отсутствие антральных фолликулов при ультразвуковом исследовании; (3) СПКЯ; (4) эндометриоз 3 степени и выше; (5) наличие противопоказаний к терапии для стимуляции яичников.

В группе сравнения КЦ 100 мг/день КЦ начинали с гонадотропинов на 2-3-й день цикла каждый день для стимуляции позднего развития фолликулов до триггерного дня. Одновременно проводили трансвагинальное УЗИ. В основной группе ежедневно со 2-3-го дня цикла вводили микронизированный прогестерон (утрожестан) 200 мг с размера фолликулов 14 мм. Завершающую стадию созревания ооцита в обеих группах стимулировали трипторелином (0,1 мг) или хорионическим гонадотропином человека. Забор ооцитов проводили через 35-36 часов после выявления одного и более фолликул средним диаметром 18 мм в обеих группах. Перед забором ооцитов наличие доминантных фолликулов подтверждали с помощью трансвагинального УЗИ. Извлечение ооцитов проводилось под внутренним наркозом однопросветной аспирационной иглой 19-G. Были извлечены все фолликулы >10 мм в диаметре. Полученные ооциты были оплодотворены с помощью ЭКО/ИКСИ. Все эмбрионы высшего качества (включая 6-10-клеточные бластомерные эмбрионы Grade I и Grade II) были заморожены методом витрификации на 5-й день после извлечения ооцитов.

Группы сравнивались по количеству извлеченных ооцитов, ооцитов метафазы II (MII) и жизнеспособных эмбрионов. Первичными результатами в этом исследовании были количество извлеченных ооцитов, ооцитов MII и жизнеспособных эмбрионов.

Статистический анализ был проведен в программе RStudio. Для сравнения средних значений зависимых переменных был применен t-критерий Стюдента. Уровнем значимости был принят =0.05.

Таблица 1

Основные характеристики женщин, принимавших участие в исследовании, проходящих лечение методом ЭКО/ИКСИ

Характеристика	Основная группа (n=83)	Группа сравнения (n=25)	P-значение
Возраст (лет), среднее значение ± стандартное отклонение	29,7±5,5	30,4±4,8	0,4784
ИМТ (кг/м2), среднее ± стандартное отклонение	24,0±4,3	24,2±3,7	0,8387
Продолжительность бесплодия (лет), среднее значение ± стандартное отклонение	4,9±4,1	3,6±3,5	0,1141
Первичное бесплодие, n (%)	53 (58,2%)	15 (48,4)	0,4564
Трубный фактор	35 (38,5%)	18 (58,1%)	0,0906
Мужской фактор	32 (35,2%)	9 (29,0%)	0,6861
Идиопатическое бесплодие	13 (14.3%)	6 (19,4%)	0,6999
Предыдущие неудачи ЭКО, n (%)	6 (6,6%)	2 (6,5%)	0,999

Таблица 2

Характеристики цикла контролируемой стимуляции яичников

Характеристика	Основная группа (n=83)	Группа сравнения (n=25)	Р-значение
Получено ооцитов (n)	14,0±9,34	7,4±4,63	<0,001
Ооциты MII (n)	10,2±6,56	5,2±3,67	<0,001
Оплодотворенные ооциты 2PN(n)	8,9±5,67	4,7±3,54	<0,001
Дробящиеся эмбрионы (n)	5,4±3,64	2,4±2,4	<0,001
Ср. Процент качества зрелых ооцитов	70,0199±2,24	61,5278±5,6	0,01
Ср. количество высококачественных эмбрионов	3,33±0,3	1,9±0,3	<0,001
Ср. количество средне-качественных эмбрионов	1,15±0,14	0,67±0,18	<0,001
Ср. количество низкокачественных эмбрионов	1,3±0,13	0,83±0,23	<0,001

Результаты и обсуждение. В данном анализе были проанализированы n=107 пациента. Основную группу составляли n=83 (77,6%) пациента с применением микронизированного прогестерона, а группу сравнения составляли n=25 (23,4%) пациентов, с применением кломифена цитрат. Исходные характеристики пациентов приведены в таблице 1. Не наблюдалось существенных различий между двумя группами по исходным характеристикам, факторов риска, показаниям для ЭКО, предшествующим неудачам ЭКО и базовому гормональному профилю.

В таблице 2 представлены характеристики цикла контролируемой стимуляции яичников. По данным таблицы 2 и диаграммы 1 и 2 обнаружено среднее количество ооцитов извлеченных у пациентов основной группы (14.09.3) значительно превышало аналогичное значение (7.44.6) группы сравнения (p <0.01). Средние значения количества ооцитов в метафазе II также были больше в основной группе 10.26.7 против 5.23.7 (p<0.01). Количество оплодотворенных ооцитов было значительно больше в основной группе (8,9±5,7), чем в группе сравнения (4,7±3,5) (p<0.01).

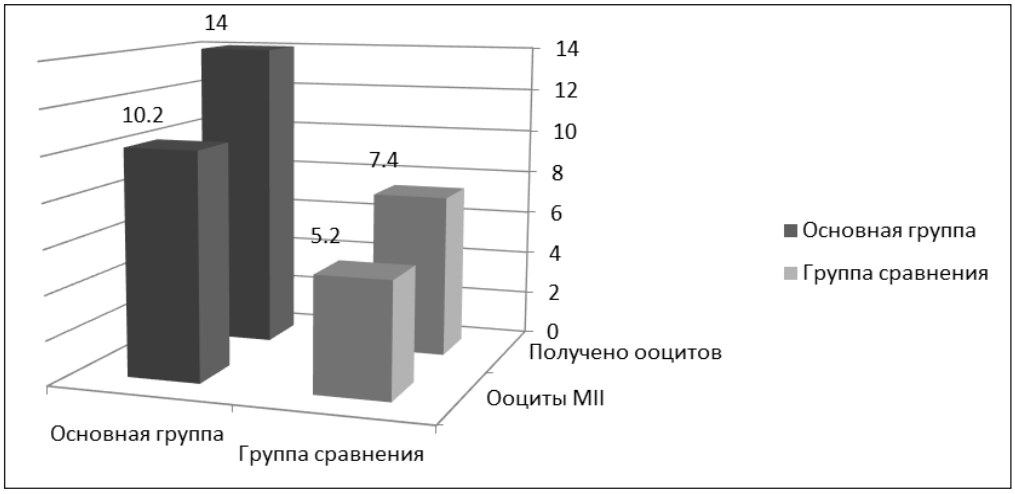
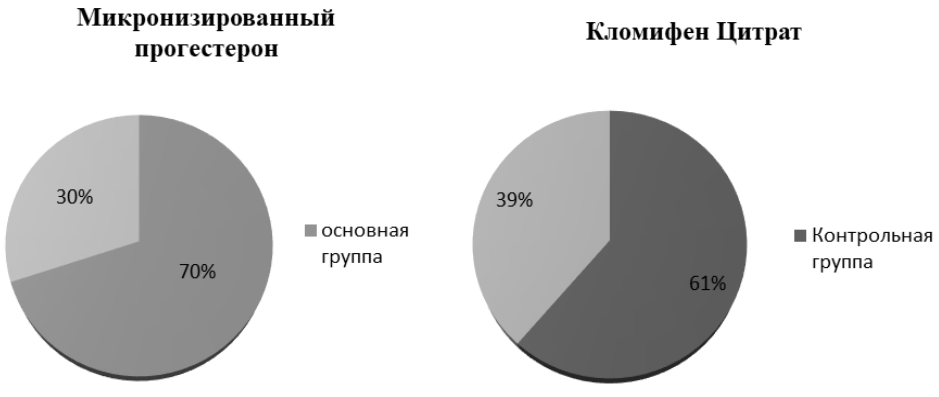


Рис. 1. Среднее количество полученных ооцитов и ооцитов в метафазе 2



Зис. 2. Средний процент качества ооцитов

Как показано на корреляционной схеме в диаграмме №3, среднее количество эмбрионов во всех трёх группах, в основной группе лечащихся Микронизированным прогестероном статистически достоверно преобладает над контрольной группой принимающих препарат Кломифен Цитрат. Из данных таблицы №2 видно, что в процентном соотношении эмбрионов в группе с использованием микронизированного прогестерона небольшое статистически недостоверное улучшение чем в контрольной группе принимающих с использованием Кломифен Цитарата. Количество извлеченных жизнеспособных эмбрионов в группе микронизированного прогестерона также было больше чем в группе Кломифен Цитрата, со средними значениями 3.30,3 против 1.90,3 (p<0.05).

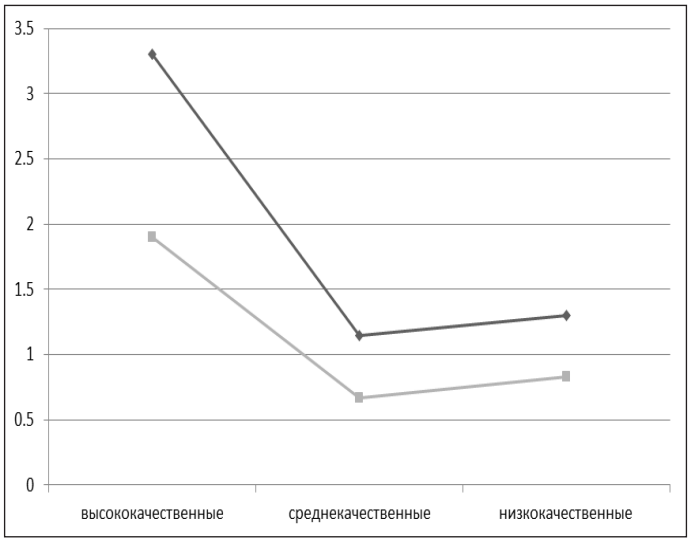


Диаграмма №3. Кореляционная связь среднего количества эмбрионов при использованиия микронизированного и кломифен цитрата

Выводы

По результатам нашего исследования, микронизированный прогестерон превосходит кломифен цитрат по эффективности в получении большего количества ооцитов и ооцитов метафазы II (MII). Кроме того, результаты исследования показали преобладание микронизированного прогестерона в среднем значении количества эмбрионов во всех группах их качества в отношении к препарату Кломифен Цитрат. В процентном соотношении качественных эмбрионов в обеих группах показаны схожие результаты.

Это ретроспективное контролируемое исследование показало, что микронизированный прогестерон является эффективной пероральной альтернативой для предотвращения преждевременного выброса ЛГ у женщин в циклах ЭКО. Эти данные помогут разработать новый режим стимуляции яичников в сочетании с криоконсервацией эмбрионов. Необходимо провести дальнейшие слепые рандомизированные контролируемые исследования, чтобы подтвердить осуществимость этого режима, оптимальную дозу, типы и долгосрочную безопасность препаратов, используемых при ЭКО.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Shams-Eldeen NM, Shalan HM, Hemida RAH, Elmetwally AG. Clomiphene citrate in LH surge suppression for women undergoing ICSI. Middle East Fertil Soc J. 2018;23(4):281-285. doi:10.1016/J.MEFS.2018.01.005

2. Moffat R, Hansali C, Schoetzau A, et al. Randomised controlled trial on the effect of clomiphene citrate and gonadotropin dose on ovarian response markers and IVF outcomes in poor responders. Hum Reprod. 2021;36(4):987-997. doi:10.1093/HUMREP/DEAA336

3. Drakopoulos P, Blockeel C, Stoop D, et al. Conventional ovarian stimulation and single embryo transfer for IVF/ICSI. How many oocytes do we need to maximize cumulative live birth rates after utilization of all fresh and frozen embryos? Hum Reprod. 2016;31(2):370-376. doi:10.1093/HUMREP/DEV316

4. De Geyter C, Fehr P, Moffat R, Gruber IM, Von Wolff M. Twenty years' experience with the Swiss data registry for assisted reproductive medicine: outcomes, key trends and recommendations for improved practice. Swiss Med Wkly. 2015;145. doi:10.4414/SMW.2015.14087

5. Scopus preview - Scopus - сведения о документе - Ovarian stimulation: Today and tomorrow. Accessed March 15, 2023. https://www.scopus.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-84857759397&origin=inward&txGid=bbccb1ce5ed6216ae05026bb7acbe595

6. Kuang Y, Chen Q, Fu Y, et al. Medroxyprogesterone acetate is an effective oral alternative for preventing premature luteinizing hormone surges in women undergoing controlled ovarian hyper stimulation for in vitro fertilization. Fertil Steril. 2015;104(1):62-70.e3. doi:10.1016/j.fertnstert.2015.03.022

7. Humaidan P, Alsbjerg B. GnRHa trigger for final oocyte maturation: is HCG trigger history? Reprod Biomed Online. 2014;29(3):274-280. doi:10.1016/J.RBMO.2014.05.008

8. Clark JH, Markaverich BM. The agonistic-antagonistic properties of clomiphene: A review. Pharmacol Ther. 1981;15(3):467-519. doi:10.1016/0163-7258(81)90055-3

9. Dickey RP, Holtkamp DE. Development, pharmacology and clinical experience with clomiphene citrate. Hum Reprod Update. 1996;2(6):483-506. doi:10.1093/HUMUPD/2.6.483

10. Saadat P, Slater CC, Jain JK, Tourgeman DE, Stanczyk FZ, Paulson RJ. Treatment-associated serum FSH levels in very poor responders to ovarian stimulation. J Assist Reprod Genet. 2003;20(10):395-399. doi:10.1023/A:1026280508821

11. Massin N. New stimulation regimens: endogenous and exogenous progesterone use to block the LH surge during ovarian stimulation for IVF. Hum Reprod Update. 2017;23(2):211-220. doi:10.1093/HUMUPD/DMW047

PROGESTERON RESEPTOR GENINING (PRG) TURLI GENOTIPLARI MAVJUD AYOLLARDA EKU DAN SO‘NG HOMILADORLIKNING KECHISHI XUSUSIYATLARI

D.B. Mirzayeva, D.D. Saijalilova

Toshkent tibbiyot akademiyasi, Toshkent, O‘zbekiston

Ekstrakorporal urug‘lantirish mavjud o‘zbek populyatsiyadagi ayollarda progesteron reseptori genining (PRG) allel va genotiplari uchrash darajalari o‘rganildi. Buning uchun 96 ta ayol qoni molekulyar-genetik tahlil qilindi, ulardan 82 ta ayol EKU dan so‘ng bo‘lib, ular asosiy guruhni, 14 ta ayol esa homiladorligining fiziologik kechishi mavjud nazorat guruhini tashkil etdi. Tadqiqot davomida quyidagi natijalarga erishdik: EKU ga murojaat qilgan ayollar guruhida mutant allel T tanasining mavjudligi bu allelga ega bo‘lmagan ayollar bilan solishtirganda homila o‘z-o‘zidan tushish xavfi (OR=52,6; p<0,001), boshlanayotgan homila tushishi (OR=16,5; p<0,001), homila tushishi (OR=8,74; p<0,001), shuningdek homila erta tug‘ilish xavfi (p<0,05), normal joylashgan yo‘ldoshning barvaqt ko‘chishi (p<0,001), turli darajadagi ona-yo‘ldosh-homila qon aylanishining buzilishi (OR=11,7; p<0,001), homila rivojlanishdan orqada qolish sindromi (p<0,001), muddatdan erta tug‘ruq (OR=61,7; p<0,001) asoratlari uchradi, hamda bu ko‘rsatkichlar statistik jihatdan bog‘liq bo‘ldi. Shunday qilib, turmush qurgan juftliklarda bepushtlik rivojlanishining genezida nafaqat etiologik omillar, balki PRG retseptorlari genotiplarining polimorf variantlari va mutant allellari mavjudligi ham muhimdir.

Tayanch so‘zlar: ekstrakorporal urug‘lantirish, reseptorlar, polimorfizm, allellar, populyatsiya.

Особенности течение беременности у женщин с ЭКО с видами генотипов гена прогестеронового рецептора (PRG)

Д.Б. Мирзаева, Д.Д. Саиджалилова

Проведена оценка распределения частот аллелей и генотипов гена прогестеронового рецептора (PRG) у женщин с экстракорпоральным оплодотворением узбекской популяции. Исследовано молекулярно-генетический анализ крови 96 женщин, из них основную группу составили 82 женщин с ЭКО и 14 беременных с физиологическим течением беременности. В ходе исследования были получены следующие результаты: наличие мутантного аллеля Т в группе женщин, обратившихся за процедуру ЭКО, по сравнению с женщинами без данного аллеля повышало риск угрозы самопроизвольного выкидыша (ОШ=52,6; p<0,001), начавшегося самопроизвольного выкидыша (ОШ=16,5; p<0,001), самопроизвольного выкидыша (ОШ=8,74; p<0,001), а также риск угрозы преждевременных родов (p<0,05), отслойки нормально расположенной плаценты (p<0,001), нарушения маточно-плацентарно-плодового кровообращения разной степени (ОШ=11,7; p<0,001), синдрома задержки роста плода (p<0,001), преждевременных родов (ОШ=61,7; p<0,001), эти показатели были статистически связаны (p<0,05). Таким образом, в генезе развития бесплодия у супружеских пар имеют значения не только этиологические факторы, но и наличие мутантных аллелей полиморфных вариантов генотипов рецептора PRG.

Ключевые слова: экстракорпоральное оплодотворение, рецепторы, полиморфизм, аллели, популяция.

Features of pregnancy in women with IVF with types of genotypes of the progesterone receptor gene (PRG)

D.B. Mirzaeva, D.D. Saijalilova

The distribution of frequencies of alleles and genotypes of the progesterone receptor gene (PRG) in women with in vitro fertilization of the Uzbek population was assessed. A molecular genetic analysis of the blood of 96 women was studied, of which the main group consisted of 82 women with IVF and 14 pregnant women with a physiological course of pregnancy. The following results were obtained during the study: the presence of the mutant T allele in the group of women who applied for the IVF procedure, compared with women without this allele, increased the risk of threatened spontaneous miscarriage (OR=52,6; p<0,001), incipient spontaneous miscarriage (OR=16,5; p<0,001), spontaneous miscarriage (OR=8,74; p<0,001), as well as the risk of threatened preterm birth (p<0,05), abruption of a normally located placenta (p<0,001), uterine - placental-fetal circulation of varying degrees (OR=11,7; p<0,001), fetal growth retardation syndrome (p<0,001), preterm birth (OR=61,7; p<0,001), these indicators were statistically related (p<0,05). Thus, in the genesis of the development of infertility in married couples, not only etiological factors are important, but also the presence of mutant alleles of polymorphic variants of the PRG receptor genotypes.

Keywords: in vitro fertilization, receptors, polymorphism, alleles, population.

Mavzuning dolzarbligi. Yordamchi reproduktiv texnologiyalar muvaffaqiyatini cheklovchi muhim omillardan biri reproduktiv tizim organlarining reseptivligining pasayishi hisoblanadi. Ekstrakorporal urug‘lantirish (EKU) dasturida hal qiluvchi rol reproduktiv tizim organlarining maqsadli to‘qimalariga ta’sir qiluvchi steroid gormonlarining mutlaq tarkibi bilan emas, balki uning qabul qilish qobiliyati bilan, ya’ni reseptivligi (unga mos keladigan steroid gormonlar uchun funktsional jihatdan to‘liq to‘qima reseptorlari soni) bilan o‘ynashi isbotlangan [1,4,9].

Shu sababli, ekstrakorporal urug‘lantirishdan keyin homiladorlikning kechishi va oqibatlarini o‘rganadigan ilmiy izlanishlar sonini ko‘paytirish juda muhimdir. [2,6]. Biroq, ekstrakorporal urug‘lantirishdan keyin homiladorlikning kechishi va oqibatlari muammolariga doimiy e’tibor qaratilayotganiga qaramay, ko‘plab masalalar haligacha hal qilinmagan. [3,5,7]. Molekulyar diagnostika usullari nafaqat irsiy kasalliklarning genlarini, balki u yoki bu qo‘shma (ko‘p omilli) kasalliklarga moyillik genlarini ham aniqlash imkonini beradi. Homiladorlikning mo’tadil kechishi uchun mas’ul bo‘lgan genlarning allel polimorfizmini o‘rganish homilani ko‘tara olmaslik genotiplarini aniqlashning istiqbolli yo‘nalishi hisoblanadi [4,8].

Tadqiqot maqsadi. Akusherlik va perinatal asoratlarni rivojlanishida ekstrakorporal urug‘lantirish mavjud o‘zbek populyasiyali ayollarda progesteron (PRG) geni polimorfizmining allellari va genotiplarining klinik-diagnostik ahamiyatini qiyosiy baholashni o‘tkazish.

Tadqiqot materiallari va usullari. PRG geni polimorfizmini aniqlash maqsadida 96 nafar ayolda qonning molekulyar genetik tadqiqoti o‘tkazildi. Ulardan asosiy guruh IVF/ICSI dasturida ishtirok etgan 82 nafar ayoldan iborat edi. Ushbu tadqiqotning

1-jadval

Tekshirilayotgan ayollarda PRG retseptorlari genining polimorfizmini tahlili

Guruhlar	Allellar uchrash chastotasi				Genotiplarning uchrash chastotasi					
	G		T		G/G		G/T		T/T	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Asosiy guruh (n=82)	130	79,3	34	20,7	58	60,4	14	14,6	10	10,4
Nazorat guruhi (n=14)	26	92,9	2	7,1	12	12,5	2	2,1	-	-
Jami (n=96)	156	81,3	36	18,8	70	72,9	16	16,7	10	10,4

nazorat guruhi homiladorlikning fiziologik kechishiga ega bo‘lgan 14 homilador ayoldan iborat edi. Bemorlarning genotipidagi gen polimorfizmini tahlil qilish periferik qon namunalaridan DNKni ajratish bilan amalga oshirildi. Statistik tahlil IBM SPSS Statistics v.26 dasturi (IBM Corporation tomonidan ishlab chiqilgan) yordamida amalga oshirildi.

Tadqiqot natijalari. Asosiy guruhda o‘rtacha yosh 31,84±0,46 ni, nazorat guruhida 27,35±1,19 ni tashkil etdi. Ekstrakorporal urug‘lantirishdan keyin eng ko‘p 30 yoshdan 34 yoshgacha oralig‘idagi bo‘lgan ayollar uchradi va ular 32,9% ni, eng kami – 21-24 yoshni tashkil etib, ular 6,5% ni tashkil qildi.

Bemorlarning genotipining assosiasiyasini baholash uchun ikkala guruhdagi ayollarda PRG reseptorlari genining allellari va genotiplarining taqsimlanishi tahlil qilindi (1-jadval).

Ekstrakorporal urug‘lantirishdan mavjud ayollarda progesteron reseptorlari (PRG Val660Leu G>T) genining polimorfizmi tahlil qilindi. Asosiy guruhning 14 nafarida (17,1%) PRG gen polimorfizmining (G/T) geterozigot variantlari aniqlandi. Nazorat guruhida bu ko‘rsatkich 2 ayolda (14,3%) topildi. PRG reseptorlari genining geterozigot variantining (G/T) ikkala guruhda uchrashi

2-jadval

PRG reseptorlari genining polimorfizmiga qarab homiladorlikning birinchi yarmida ayollarda akusherlik asoratlarining uchrash chastotasi (n=96)

Homiladorlikning birinchi yarmida ayollarda akusherlik asoratlari	n	Allellar uchrash chastotasi		Genotiplarning uchrash chastotasi						χ^2; *p*	Imkoniyatlar nisbati; 95% IO
		G	T	G/G		G/T		T/T			
		%	%	n	%	n	%	n	%		
Homila o‘z-o‘zidan tushish xavfi	37	56,8	43,2	13	13,5	16	16,7	8	8,3	χ^2=44,55; p<0,001	52,6; 11,02-251,2
Boshlanayotgan homila tushishi	17	50,0	50,0	4	4,2	9	9,4	4	4,2	χ^2=26,63; p<0,001	16,5; 4,64-58,68
Homila tushishi	13	46,2	53,8	4	4,2	4	4,2	5	5,2	χ^2=16,81; p<0,001	8,74; 2,39-31,8

3-jadval

PRG reseptorlari genining polimorfizmiga qarab homiladorlikning birinchi yarmida ayollarda akusherlik asoratlarining uchrash chastotasi (n=96)

Homiladorlikning birinchi yarmida ayollarda akusherlik asoratlari	n	Allellar uchrash chastotasi		Genotiplarning uchrash chastotasi						χ^2; *p*	Imkoniyatlar nisbati; 95% IO
		G	T	G/G		G/T		T/T			
		%	%	n	%	n	%	n	%		
	70	86,4	13,6	55	78,6	11	15,7	4	5,7		
Homila erta tug‘ilish xavfi	17	73,5	26,5	8	11,4	9	12,9	-	-	χ2=24,05; p<0,001	-
Normal joylashgan yo‘ldoshning barvaqt ko‘chishi	6	33,3	66,7	-	-	4	5,7	2	2,9	χ2=24,76; p<0,001	-
Ona-yo‘ldosh-homila qon aylanishining buzilishi	18	63,9	36,1	8	11,4	7	10,0	3	4,3	χ2=16,96; p<0,001	11,7; 3,17-43,52
Homila rivojlanishdan orqada qolish sindromi	9	33,3	66,7	-	-	6	8,6	3	4,3	χ2=38,96; p<0,001	-
Muddatdan erta tug‘ruq	9	38,9	61,1	1	1,4	5	7,1	3	4,3	χ2=30,2; p<0,001	61,7; 6,68-569,9

statistik ahamiyatga ega bo‘lmadi (p=0,345). PRG reseptorlari genining gomozigot mutant genotipi (T/T) faqat asosiy guruhdagi ayollarda (10,4%) aniqlandi, nazorat guruhidagi ayollarda esa aniqlanmadi (p<0,05).

Tadqiqotning keyingi bosqichida tekshirilgan ayollarda PRG allellari va genotiplariga qarab, ushbu homiladorlikning birinchi yarmida akusherlik asoratlarining uchrash chastotasi tahlil qilindi.

2-jadvaldan PRG gen polimorfizmi va homilani kotara olmaslik o‘rtasidagi muhim bog‘liqlikni ko‘rish mumkin. Ushbu genetik o‘zgarishlar PRGlarning biologik funksiyasini o‘zgartirishi va implantatsiya hamda plasentaning patologiyasiga hissa qo‘shishi mumkin, bu esa birgalikda homiladorlikni ko‘tara olmaslika olib keladi (p<0,05). Shunday qilib, asosiy guruhning 26 nafarida (31,7%) homila tushishi kuzatildi.

Tadqiqotimiz davomida, tekshirilgan ayollarda PRG allellari va genotiplariga qarab, ushbu homiladorlikning ikkinchi yarmida akusherlik asoratlarining uchrash chastotasi ham tahlil qilindi.

Bu barcha asoratlar statistik ahamiyatga ega (p<0,05) bo‘ldi.

Xulosa. O‘tkazilgan tadqiqotlar biz taklif qilgan diagnostik genetik biomarkerning, ya’ni qon zardobida progesteron retseptorlari gen polimorfizmining (PRG) mutant allelini (T) va genotipini (T/T) aniqlash yuqori samaradorligini isbotladi. Bu esa ekstrakorporal urug‘lantirish mavjud ayollarda nafaqat bepushtlik, balki ekstrakorporal urug‘lantirishning ijobiy oqibatlarini asosiy sabablaridan biri edi. Bemorlarning faqat klinik va gormonal ko‘rsatkichlariga asoslangan holda ekstrakorporal urug‘lantirish amaliyotini bajarish 9,7 foiz holatda oqlanmadi, ayniqsa EKU dan so‘ng homila tushishi yuzaga kelganda o‘z tasdig‘ini topdi.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Мирзаева Д.Б., Саиджалилова Д.Д. Частота и структура акушерских осложнений, и перинатальные исходы при беременности, наступившей с использованием вспомогательных репродуктивных технологий //World science: problems and innovations. 2022. С.144-147.

2. Мирзаева, Д.Б., Саиджалилова Д.Д., Уразова Ш.Б. Анализ генетического полиморфизма генов у женщин с невынашиванием беременности при экстракорпоральном оплодотворении //Журнал теоретической и клинической медицины. 2021. № 6-1. С.104-105.

3. Мухитдинова С.Д., Саттарова К.А. Этиологические аспекты невынашивания беременности : дис. Москва, 2022. 35 с.

4. Saidjalilova D.D., Mirzayeva D.B., Eshtimirova X.A. Ekstrokorporal urug‘lantirishi (EKU) mavjud homilador ayollarda homilani ko‘tara olmaslik va trofoblastik ß-glikoprotein darajasi o‘rtasidagi aloqa // «Dermatovenerologiya va reproduktiv salomatlik yangiliklari». Markaziy Osiyo ilmiy-amaliy jurnali. №3-4.2022 (99-100). 88-90 бб.

5. Assisted reproductive technology. National Summary Report 2015 // Atlanta Centres for Disease control and prevention 2017. P4-10.

6. Mirzayeva D. B. Features of the course of pregnancy and childbirth after in vitro fertilization (IVF), taking into account the factor of infertility //Journal of education and scientific medicine. – 2023. T.1. №.1. C. 12-17.

7. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine; Practice Committee of the Society for Assisted Reproductive Technology; Practice Committee of the Society of Reproductive Biologists and Technologists. Electronic address: asrm@asrm.org. Minimum standards for practices offering assisted reproductive technologies: a committee opinion // Fertil Steril. 2020 Mar;113(3):536-541.

8. Saidjalilova D.D., Mirzayeva D.B., Eshtimirova H.A. Ekstrakorporal urug‘lantirishi (EKU) mavjud homilador ayollarda homilani ko‘tara olmaslik va trofoblastik ß-glikoprotein darajasi o‘rtasidagi aloqa // Dermatovenerologiya va reproduktiv salomatlik yangiliklari. №3-4. 2022. 88-90 b.

9. Vermey B.G., Buchanan A., Chambers G. M., Kolibiana-kis E. M., Bosdou J. et al. Are singleton pregnancies after assisted reproduction technology (ART) associated with a higher risk of placental anomalies compared with non-ART singleton pregnancies? A systematic review and metaanalysis. // BJOG. 2018.

THE ROLE OF ELEVATED HOMOCYSTEINE LEVELS IN GYNECOLOGY AND PREGNANCY

Sh. Okhunova[1], D. Sadikova[1], M. Maksudova[2]

1 - Department of Obstetrics and Gynecology of Tashkent Medical Academy

2 - IVF Center «Siz ona bo‘lasiz», Tashkent, Uzbekistan

The purpose of the study was to assess the effect of hormonal status on the level of homocysteine, an independent risk factor for the development of cardiovascular pathology, thrombophilia, and pregnancy complications. The influence of hormonal status on the level of this amino acid was revealed, which may be important for the treatment of hyperhomocysteinemia and, as a result, reducing the risk of thrombotic complications and complications of pregnancy.

Keywords: hyperhomocysteinemia, hormonal status, hemostasis, pregnancy complications

Ginekologiya va homiladorlikda yuqori homosistein darajasining o'rni

Sh.B. Ohunova, D.R. Sadiqova, M.M. Maksudova

Tadqiqotning maqsadi gormonal holatning yurak-qon tomir patologiyasi, trombofiliya va homiladorlik asoratlari rivojlanishi uchun mustaqil xavf omili bo‘lgan homosistein darajasiga ta’sirini baholash. Gormonal holatning ushbu aminokislota darajasiga ta’siri aniqlandi, bu giperhomosisteinemiyani davolash uchun muhim bo‘lishi mumkin va natijada trombotik asoratlar va homiladorlikning asoratlari xavfini kamaytiradi.

Tayanch so‘zlar: giperhomosisteinemiya, gormonal holat, gemostaz, homiladorlikning asoratlari

Роль повышенного уровня гомоцистеина в гинекологии и беременности

Ш.Б. Охунова, Д.Р. Садыкова, М.М. Максудова

Цель исследования — оценить влияние гормонального статуса на уровень гомоцистеина, являющегося незаВИСИМЫМ фактором риска развития сердечно-сосудистой патологии, тромбофилии и осложнений беременности. Выявлено влияние гормонального статуса на уровень данной аминокислоты, что может иметь значение для лечения гипергомоцистеинемии и, как следствие, снижения риска тромботических осложнений и осложнений беременности.

Ключевые слова: гипергомоцистеинемия, гормональный статус, гемостаз, осложнения беременности.

Introduction. Recently, more and more works have been devoted to the effect of sex steroid hormones on the cardiovascular system and the hemostasis system.

The protective effect of estrogens on the vascular endothelium is well known. Despite many studies, the mechanism of this effect is not completely clear. K. Ryan [1] was the first to suggest that the protective effect of estrogen genes is associated with their effect on homocysteine metabolism.

Homocysteine is a non-protein sulfur-containing amino acid that is metabolized by two pathways: remethylation and transsulfuration. These reactions do not occur with a lack of vitamin B 12 , Wb and methyltetrohydrofolate, which in turn is formed from folic acid and its salts, the source of which is food.

Homocysteine has a pronounced toxic effect on the cell. Hyperhomocysteinemia leads to damage and activation of endothelial cells, which significantly increases the risk of thrombosis. The thrombogenic effect of homocysteine may be associated with damage to endothelial cells , nonspecific inhibition of prostocyclin synthesis, factor V activation, inhibition of protein C activation, and blockade of tissue plasminogen activator binding by endothelial cells. In addition, high levels of homocysteine enhance platelet aggregation due to a decrease in endothelial synthesis of the relaxing factor and NO, induction of tissue factor, and stimulation of smooth muscle cell proliferation [2-4].

Recently, more and more attention has been paid to the study of hyperhomocysteinemia as a hormone-dependent risk factor for vascular complications in gynecological practice.

An increase in plasma homocysteine was first associated with the occurrence of vascular disease after the first publications describing classical hyperhomocysteinemia in children in 1964, when Gerritsen and Waisman [5] first reported fatal pulmonary thrombosis in a child of one year of age.

This substance is associated with the occurrence of cardiovascular diseases (atherosclerosis, coronary thrombosis, etc.), Alzheimer's disease [4,6,7]. The results of epidemiological studies indicate an increased risk of myocardial infarction and death in individuals with elevated levels of homocysteine. An increase in the concentration of this amino acid in the blood (more than 22 μmol / l) leads to a fourfold increase in the risk of developing deep vein thrombosis. The level of homocysteinemia above 15 μmol/l increases the risk of dementia and Alzheimer's disease by 2 times. The GCChambers[7] study, which involved 80,000 people, proved that with the introduction of vitamin B6 and folic acid, it was possible to reduce the number of myocardial infarctions within 14 years by 45%. It is significant that, regardless of the cause and duration, a violation of homocysteine metabolism can be complicated by thrombovascular disease, an important element of which are changes in the walls of blood vessels [2].

Many studies have been devoted to the effect of hormone replacement therapy (HRT) on plasma homocysteine levels. K. Dimitrova et al. (2001) described that one of the possible mechanisms of the cytoprotective action of estrogens is their effect on the metabolism of blood plasma glutathione [9,10]. The presence of a sufficient amount of glutathione prevents the formation of the ONOO (peroxynitrite) molecule by converting NO into GSNO (s-nitrosoglutathione), which is a reduced form of NO and has a specific cytoprotective effect [11-16]. ONOO (peroxynitrite) is an extremely cytotoxic molecule and has a high damaging effect. Estrogens, by increasing the level of glutathione, limit the formation of this cytotoxic molecule and increase the production of GSNO (s-nitrosoglutathione) [17].

All authors support the theory that estrogens alter methionine metabolism by interfering with the transsulfurization mechanism. They increase the activity of the enzyme cystathion-B-synthetase and direct the metabolism of homocysteine to the path of formation of cysteine, thereby reducing the level of homocysteine and preventing its accumulation.

A group of scientists led by RGSmolders (2003) investigated the effect of the estrogen component of HRT in various ways of its administration (oral, transdermal), as well as in combination with gestagens, on changes in the level of homocysteia in blood plasma in women after hysterectomy [17]. At the same time, it was found that the level of homocysteine decreases most of all with the use of oral estrogens, the transdermal administration of estrogen causes a lesser effect, and the combination of the estrogenic and progestogen component of HRT has practically no effect on the level of homocysteine.

In the 2000 National American Health and Nutrition Review III [18], it was noted that «high estrogen saturation in the body leads to lower concentrations of homocysteine, regardless of nutritional factors. This theory may explain the difference in homocysteine concentrations between men and women».

According to modern literature [9], oral contraceptives (OCs) containing synthetic estrogen progestogen components are classified as drugs that inhibit homocysteine remethylation, and their use should be significantly limited for people prone to thrombosis. The basis of such a warning is the development of hyperhomocysteinemia with prolonged use of OK.

The results of assessing the level of homocysteine in women with polycystic ovary syndrome also suggest an adverse effect of androgens on the level of blood homocysteine. G. Loverro et al. [10] studied the level of homocysteine in patients suffering from polycystic ovary syndrome, in which the level of testosterone in the blood plasma increases, and concluded that the average level of homocysteine in this pathology is significantly higher than in healthy women of this age group.

The study of the effect of hyperprolactinemia on the level of homocysteine is the subject of the work of D. Yavuz et al. [1], which studied endothelial activity in premenopausal women before and after treatment with bromocriptine. At the same time, it was found that the level of homocysteine, C-reactive protein and uric acids was significantly higher in women with hyperprolactinemia and returned to normal values only after normalization of the prolactin level, which occurred as a result of more than a two-month course of taking bromocriptine [12]. All these publications further support the theory of the influence of hormone levels on the metabolism of homocysteine. Also, a number of works are devoted to changes in the level of homocysteine in the treatment of autoimmune thyroiditis [13].

Based on the foregoing, the purpose of our study was to study the effect of the hormonal profile and homocysteine concentration on the hemostasis system in women of different age groups, as well as in patients with miscarriage.

Patients and Methods. To assess the effect of estrogens on the level of homocysteine, we examined healthy women of different age periods. Previously, all patients were examined for the presence of hereditary thrombophilia. To this end, genetic studies of the three most common mutations that contribute to thrombosis were performed - mutations in the factor V gene (Leiden mutation), mutations in the prothrombin gene (G20210A), and mutations in the gene for the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) enzyme (C677T) [1,4]. When mutations were detected, the patients were excluded from the study.

The study group (healthy) included 20 women of reproductive age (mean age 27 years), 32 premenopausal women (mean age 51 years) and 20 postmenopausal women (postmenopausal at least 5 years). At the same time, the main selection criterion was the absence of severe concomitant pathology from other organs and systems that have a significant impact on the state of the hemostasis system and contribute to an increase in the level of homocysteine in the blood.

In order to detect hyperhomocysteinemia in miscarriage, we examined 150 women aged 18 to 38 years, 60 of which (Group 1) were patients with an incipient miscarriage who received folic acid preparations and B vitamins to correct hyperhomocysteinemia and retained pregnancy. The results of the survey were compared with the data obtained in 60 other patients with aborted pregnancy (Group 2), as well as with the control group, consisting of 30 patients with a normal

gestational process.

To assess the state of the hemostasis system, methods and tests were used that characterize the main links of the hemostasis system : platelet, procoagulant, and the link of blood clotting inhibitors. The study of the hemostasis system was carried out before the start of therapy, during the course of treatment, and also after its completion.

Homocysteine in blood plasma was determined by high pressure liquid chromatography followed by electrochemical detection (HPLC) according to LA Smolin., JA Shneider.

Research results and discussion

After the examination, we obtained the following results: in the reproductive period, the average level of homocysteine was 9.06±1.17 μg/l, the level of estradiol (E2) in the first phase of the cycle was 148.6±12.5 MIU/ml, and in Phase II - 234.9±21.6 MIU/ml. In the premenopausal period, the average level of homocysteine was 12.84±1.24 μg/l, which is 25.1% ($p<0.05$) higher than in the previous age group. The level of estradiol in the first phase of the cycle was 106.7±11.31 MIU/ml, in the II phase - 179.8±17.21 MIU/ml (when comparing the level of estradiol between both age groups, the difference was statistically significant , $p<0.025$). In postmenopausal women, the level of homocysteine was 17.83±1.41 μg/l, which corresponds to mild hyperhomocysteinemia and is 49.1% and 27.98% higher ($p<0.05$) than in the reproductive and premenopausal periods, respectively. The level of estradiol in this age group was 79.21±7.86 MIU/ml, which corresponds to the physiological norm of this period and is significantly lower ($p<0.025$) than in the first two groups.

Analyzing the obtained results, we can conclude that the level of homocysteine significantly increases with a decrease in the hormonal activity of the organism.

Women of the older age group are more at risk of thrombotic complications than women of the reproductive period, which must be taken into account when treating this group of patients.

When analyzing data on the concentration of homocysteine in blood plasma in pregnant women with miscarriage, the most unfavorable situation was noted in the group of patients with aborted pregnancy, where the average value of homocysteine concentration in blood plasma was the highest and amounted to 34.3 μg/l, which is 3, 5-4 times higher than the normal value. In the control group of patients, the mean plasma homocysteine concentration was 8.64 μg/L. In the group of patients with a miscarriage, but kept the pregnancy, this value was 27.7 mcg/l, which is 2.5-3 times higher than the normal value. When comparing the level of homocysteine in the three studied groups of pregnant women, the differences between the groups were significant ($p<0.05$).

The average concentration of homocysteine in the presence of hyperandrogenism was 35.85 μg/l, which was significantly higher than the average for the 1st group of pregnant women (who retained their pregnancy) - 27.7 μg/l ($p<0.05$).

After 2 weeks of complex therapy , including folic acid and B vitamins, we noted a decrease in the level of homocysteine in the blood in all patients, however, the degree of decrease was different depending on the comorbidity. On average, in the 1st group of pregnant women, the concentration of homocysteine decreased by 41.8% (from 27.7 to 16.1 μg/l).

This allows us to conclude that the presence of hyperandrogenism in patients has a negative effect on methionine metabolism, increases the concentration of homocysteine in the blood and reduces the effectiveness of corrective vitamin therapy. The adverse effect of hyperhomocysteinemia on the endothelium and the elastic properties of blood vessels, as well as the stimulation of thrombus formation, can cause placentation disorders and disorders of the fetoplacental circulation already in the early stages of pregnancy, which may result in miscarriage. Plasma homocysteine levels normally decrease during pregnancy. The mechanisms of these pathological changes require further study.

Thus, the presented data dictate the need to continue research within the framework of the proposed scientific vision of the important problem of hyperhomocysteinemia as a marker of metabolic changes, in particular hormonal disorders, in order to optimize patient management and prevent thrombovascular complications.

LITERATURE:

1. Ryan K. Estrogens and atherosclerosis // Clin. obstet. Gynecol. 1976. V.19. R.805-815.

2. Efimov V.S., Tsakalof A. Homocysteinemia in the pathogenesis of thrombovascular disease and atherosclerosis // Lab. honey. 1999. №2. P.44-47.

3. Yavelov I.S. Homocysteine and atherothrombosis // Rus. honey. journal 1999. V.7. №3. P.19-23.

4. Angelo A., Selhub J. Homocysteine and thrombotic disease // Blood. 1997. V.90 R.1-11.

5. Gerritsen T., Waisman SA Homocystinuria, an error in the metabolism of methionine // Pediatrics. 1964. V.33. R .413-420.

6. Katherine A. Hajjar. Homocysteine: a sulph'rous fire // J. Clin. Invest. 2001. V.107. №6 R.663-664.

7. Chambers GC, McGregor A., Jean-Marie J. et al. Acute hyperhomocysteinaemia and endothelial dysfunction // Lancet. 1998. V.351. R .36-37.

8. Dimitrova K., DeGroot K., Myers A. et al. Estradiol prevents homocysteine-induced injury of endothelial cells in vitro // FASEB J. 2001. V.15 (5). R.1128-1887.

9. Dimitrova K., DeGroot K., Myers A. et al. Estradiol and homocysteine - induced endothelial injury in vivo // FASEB J. - 2001. V.15 (5). R.A1132 -A1889.

10. Konukoglu D., Serin O., Yelke H. Effects of hormone replacement therapy on plasma nitric oxide and total thiol levels in postmenopausal women // J. Toxic Environ Health. 2000. V.60. R .81-87.

11. Madsen JS, Kristensen SR, Klitgaard NA et al. Effect of long-term hormone replacement therapy on plasma homocysteine in postmenopausal women // AM J. Obstet Gynecol. 2002. V.187(1). R .33-39.

12. Milter V. Gender, estrogen, and NOS: cautions about generalizations // Circ. Res. 1999. V.85. R.979-981.

13. Thompson L., Pinkas G., Weiner C. Chronic 17 p-estradiol replacement increases nitric oxide - mediated vasodilation of quinea pig coronary microcirculation // Circulation. 2000. V.102. R .445-451.

14. Winterbourn C., Metodieva D. The reaction of superoxide with reduced glutathion // Arch. Biochem. Biophys. 1994. V.314. R.284-290.

15. Yang S., Bae L., Zhang L. Estrogen increases eNOS and Nox release in human coronary artery endothelium // J. Cardiovasc. Pharmac. 2000. V.36. R.242-247.

16. Pechanova O., Kashiba M., Inoue M. Role of glutathine in stabilization of nutric oxide during hypertension developed by inhibition of nitric oxide synthase in the rat // Jpn. J. Pharmac. 1999. V.81. R .223-229.

17. Smolders RG, van-der-Mooren MJ, Teerlink T. A randomized placebo-controlled study of the effect of transdermal vs. oral estradiol with or without gestodene on homocysteine levels // Fertill-Steril. 2003 (Feb.). V.79(2). R .261-267.

18. Morris M., Jacques P., Selhub J. et al. Total homocysteine and estrogen status indicators in the Third National Health and Nutritional Examination Survey // Am. J. epidemiol. 2000. V.152. R .140-148.

O‘RTA YOSHDAGI AYOLLARDA KLIMAKTERIK SIMPTOMLARNING KECHISHI ASOSLARI

Sh.M. Qarshiyeva, Z.A. Muminova

Toshkent tibbiyot akademiyasi, Toshkent, O‘zbekiston

Ushbu tadqiqotda 42-56 yosh oralig‘idagi ayollarda menopauzal simptomlarning tarqalishi va uning ta’sirida rivojlanuvchi omillarni aniqlash maqsad qilingan. Tadqiqotda ko‘ndalang tadqiqot usulidan foylangan holda, 42-56 yosh oralig‘idagi 150 nafar ayol ko‘rikdan o‘tkazildi. Ayollarni premenopauza, perimenopauza va postmenopauza davrlariga ajratish uchun esa, Ayollar reproduktiv tizimi qarish bosqichlarini aniqlash (The Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW+10) shkalasidan foydalanildi. Bu tadqiqotda demografik ko‘rsatkichlardan foydalanildi. Menopauzal simptomlarni aniqlash uchun esa, menopauzani baholash shkalasidan foydalanildi. Ayollar orasida sezilarli va o‘rtacha ifodalanuvchi simptom uyqusizlik 52 (34,7%) bo’lib, xotira yomonlashuvi 39 (26%) nigina egallab turibdi. Isib ketish va terlash simptomlari 34% ni tashkil qilgan.

Tayanch so‘zlar: menopauzal simptomlar, menopauza, vazomotor simptomlar, demografik ko‘rsatkichlar, esterogen gormoni.

Особенности течения климактерического синдрома у женщин среднего возраста

Ш.М. Каршиева, З.А. Муминова

Данное исследование направлено на определение распространенности климактерических симптомов у женщин в возрасте 42-56 лет и факторов, развивающихся под их влиянием. В ходе исследования методом поперечного исследования было обследовано 150 женщин в возрасте 42-56 лет. Для разделения женщин на пременопаузу, перименопаузу и постменопаузу использовали шкалу Стадии репродуктивного старения Workshop (STRAW+10). В данном исследовании использовались демографические параметры. Шкала оценки менопаузы использовалась для определения симптомов менопаузы. Среди женщин тяжелым и среднетяжелым симптомом были проблемы со сном у 52 (34,7%) и ухудшение памяти только у 39 (26%). Приливы и потливость составляли 34%.

Ключевые слова: климактерические симптомы, менопауза, вазомоторные симптомы, демографические показатели, гормон эстроген.

The basis of the passage of climacteric symptoms in middle-aged women

Sh.M. Qarshiyeva, Z.A. Muminova

This study aims to determine the prevalence of menopausal symptoms in women aged 42-56 years and the factors that develop under its influence. In the study, 150 women aged 42-56 were examined using a cross-sectional research method. To divide women into premenopause, perimenopause, and postmenopause, the Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW+10) scale was used. In this research, demographic parameters was used. The menopause rating scale was used to determine menopausal symptoms. Among women, severe and moderate presenting symptom was sleep problems in 52 (34.7%) and memory impairment in only 39 (26%). Hot flashes and sweats accounted for 34%.

Keywords: menopausal symptoms, menopause, vasomotor symptoms, demographic indicators, estrogen hormone

Kirish. Ayolda menopauzal o‘tish davri boshlanishi bilan klimakterik simptomlar yuzaga kela boshlaydi va esterogen gormoni kamayishi bilan bu davr tugaydi. Bu simptomlarga vazomotor simptomlarning namoyon bo‘lishi, ya’ni isib ketish, tungi terlash, qaltirash va uyqusizlik kabilar kiradi. Bundan tashqari, urogenital tizimda, jinsiy a’zolarning qurib qolishi, siydik tuta olmaslik va jinsiy aloqa paytidagi noqulaylikni his qilish singari bir qancha o‘zgarishlar ham kuzatiladi. Eng ahamiyatli jihatlaridan, bu davrda ayolda psixologik simptomlarning uchrashidir.

Ayniqsa, rivojlanayotgan davlatlarda xususan, O‘zbekistonda asosiy e’tibor oila va uni saqlab qolishga qaratilayotganligi uchun, ayolning sog‘lig‘iga unchalik katta e’tibor berilmaydi. Ayollar menopauza davri va unda yuzaga keladigan simptomlar haqida kerakli bilimga ega emasligi va tibbiyot xodimlarining ham bu haqida ma’lumotlarni ayollarga o‘rgatmaganligini kuzatishimiz mumkin. Menopauza davri ayolning hayot sifatiga jiddiy ta’sir ko‘rsatishi mumkin, lekin ayollarning klimakterik simptomlar va ularning ta’sirini bilmasligi salbiy oqibatlarning rivojlanishiga olib kelmoqda. Bu ilmiy izlanish, menopauzal simptomlarga aloqador ma’lumotlarni beradi va ilmiy izlanishning asosiy maqsadi 42-56 yosh oralig‘idagi ayollarda kuzatiladigan menopauzal simptomlar va ularda rivojlanishi mumkin bo‘lgan xavf omillarini kuzatish va o‘rganishdir.

Tadqiqot metodi va usullari. Ushbu tadqiqot – yozma tadqiqot usuliga kiruvchi, ko‘ndalang tadqiqot usulida amalga oshirildi. Tadqiqot Toshkent tibbiyot akademiyasi Akusherlik va ginekologiya kafedrasining bazalaridan biri bo‘lgan 9-sonli tug‘ruq kompleksining ishchi-xodimlari va ginekologiya bo‘limiga murojaat qilib kelgan ayollar orasida o‘tkazildi.

Tadqiqotda 42-56 yosh oralig‘idagi 300 nafar ayol qatnashdi va ulardan rondomizatsiya usuli yordamida 150 nafar ayol tasodifiy tanlandi. Ayollarni premenopauza, perimenopauza va postmenopauza davrlariga ajratish uchun esa, Ayollar reproduktiv tizimi qarish bosqichlarini aniqlash (The **S**tages of **R**eproductive **A**ging **W**orkshop (STRAW+10) shkalasidan foydalanildi. Bu tadqiqotda demografik ko‘rsatkichlardan (yosh, farzandlar soni, hayzning boshlangan yoshi, kasbi, oilaviy holati, ma’lumoti, sport bilan shug‘ullanish holati, kofe iste’mol qilishi odati, tana vazni indeksi, gipertenziya va qandli diabet bilan kasallanishi) foydalanildi. Menopauzal simptomlarni aniqlash uchun esa, menopauzani baholash shkalasidan foydalanildi.

1-jadval

Demografik ko‘rsatkichlar:

Ko‘rsatkichlar	n (%)
Yosh	50,58±5,65
Farzandlar soni	3,4±1,07
Menarxe yoshi	13,16±0,95
Kasbi:	
Ishlaydi	92 (61,3)
Ishlamaydi	58 (38,7)
Oilaviy holati:	
Turmush qurgan	138 (92)
Turmush qurmagan/Ajrashgan	12 (8)
Ma’lumoti:	
O‘rta	19 (12,7)
O‘rta-maxsus	82 (54,7)
Oliy	49 (32,6)
Sport bilan shug‘ullanishi:	
Ha	27 (18)
Yo‘q	123 (82)
Zararli odat (kofe iste’moli):	
Ha	112 (74,7)
Yo‘q	38 (25,3)
Qandli diabet:	
Bor	38 (25,3)
Yo‘q	112 (74,7)
Gipertenziya:	
Bor	55 (36,7)
Yo‘q	95 (63,3)
Tana vazni indeksi:	
Vazn yetishmasligi	5 (3,3)
Me’yor	25 (16,7)
Vazn me’yordan yuqori	68 (45,3)
I darajali semizlik	22 (14,7)
II darajali semizlik	19 (12,7)
III darajali semizlik	11 (7,3)
Menopauzal holati:	
Pre menopauza	43 (28,9)
Peri menopauza	50 (33,3)
Post menopauza	57 (37,7)

Olingan ma’lumotlarni tahlil qilish SPSS programmasi orqali amalga oshirildi va barcha tahlillar uchun farqlanish darajasi $p<0.05$ ni tashkil qildi.

Natijalar.

Ushbu tadqiqotda 42-56 yosh oralig‘idagi 150 nafar ayol qatnashdi. Ayollarning o‘rtacha yoshi 50,58±5,65 yoshni va o‘rtacha farzandlar soni 3,4±1,07 tani tashkil qilishi bilan birga ayollarning o‘rtacha menarxe yoshi esa 13,16±0,95 yoshdir. Tadqiqotda qatnashgan ayollarning ko‘pchiligi ya’ni 92 (61,3%) nafari ishlashi va qolgan 58 (38,7%) ayollar esa uy bekasi ekanligi aniqlandi. Ko‘rikdan o‘tkazilgan ayollarning juda kam qismigina o‘rta ma’lumotga (19 – 12,7%) ega, va asosiy qismini esa o‘rta-maxsus ma’lumotga (82 – 54,7%) ega ayollar tashkil qilib, shuningdek, 49 (32,6%) nafar ayol oliy ma’lumotli hisoblanishmoqda. Agarda ularning hayot tarziga e‘tibor berilsa, sport bilan shug‘ullanuvchi ayollar atigi 27 (18%) nafarni tashkil qilishini ko‘rishimiz mumkin va lekin zararli odat deb hisoblanuvchi kofe iste’moli 74,7 foizni (112 nafar) tashkil etishi yaqqol ko‘rinib turibdi. Ayollarning salomatlik holati nuqtai nazaridan qaraydigan bo‘lsak, ularning 38 (25,3%) nafarida qandli diabet va 55 (36,7%) nafarida gipertenziya kasalligi kuzatilgan va ularning faqatgina 25 (16,7%) nafarigina normal tana vazniga ega bo‘lib, qolgan ayollarda ortiqcha tana vazniga ega ekanligini kuzatishimiz mumkin. Ayollarning menopauzal holati tarafidan ko‘rib chiqadigan bo‘lsak, ularning 43 (28,9%) nafari premenopauza davridaligi, 50 (33,3%) nafari perimenopauza davrida va 57 (37,7%) nafari postmenopauza davridaligini bilib olishimiz mumkin.

2-jadval har bir menopauzal simptomlarni o‘z ichiga oladi. Barcha simptomlarning uchrash ko‘rsatkichi 10%-57,3%. Jadvaldan ko‘rinib turibdiki, ayollar orasida sezilarli va o‘rtacha ifodalanuvchi simptom uyqusizlik 52 (34,7%) bo‘lib, xotira yomonlashuvi 39 (26%)nigina egallab turibdi. Isib ketish va terlash simptomlari 34% ni tashkil qilgan. Ayollarning asosiy qismi, menopauzal simptomlarning biroz darajada yuzaga kelganligi haqida ma’lumot berishgan.

3-jadvaldan ma’lum bo‘ladiki, postmenopauza davridagi ayollarning asosiy qismida yurak urib ketishi va jinsiy muammolar ko‘p kuzatilgan. Perimenopauza davridagi ayollarning asosiy shikoyatlari uyqusizlik bo‘lsa, premenopauza davridagi ayollarda ko‘proq asabiylashish kuzatilgani ayon bo‘ladi.

Xulosa

Ushbu tadqiqot 42-56 yosh oralig‘idagi ayollarda klimakterik simptomlarning uchrash ko‘rsatkichlari haqida atroflicha ma’lumot berdi. Menopauzal simptomlar asosan peri va post menopauza davrida yaqqol namoyon bo‘ladi. Postmenopauza davridagi ayollarni davolashda albatta ulardagi gipertenziya, qandli diabet va semizlikni e’tiborga olish kerak. Shu jumladan, aytishimiz mumkinki, ayollarga faqatgina menarxe va uning qanday bo‘lishi haqidagina emas, balki menopauzal o‘tish davri haqida ham ma’lumotlar berish zarurdir. Bu tadqiqot tibbiyot xodimlari uchun judayam muhim ma’lumotlar berdiki, ya’ni postmenopauza davridagi ayollarning hayot sifatini yaxshilash uchun ham ma’lum bir dasturlarni amalga oshirishga ham ehtiyojimiz bor ekan.

2-jadval

Menopauzal simptomlar uchrashi

Simptomlar	Yo‘q/Juda kam		Biroz		O‘rtacha		Sezilarli	
	N	%	n	%	n	%	n	%
Isib ketish, terlash	21	14	78	52	34	22,7	17	11,3
Yurak urib ketishi	19	12,7	83	55,3	32	21,3	16	10,7
Uyqusizlik	17	11,3	81	54	39	26	13	8,7
Depressiv kayfiyat	18	12	76	50,7	33	22	23	15,3
Asabiylashish	20	13,3	77	51.3	31	20,7	22	14,7
Charchoq hissi	23	15,3	80	53,3	23	15,4	24	16
Qo‘rquv	22	14,7	77	51,3	30	20	21	14
Jinsiy muammolar	15	10	79	52,7	35	23,3	21	14
Vagina qurib qolishi	16	10,7	82	54,7	29	19,3	23	15,3
Suyaklar mo‘rtlashuvi	21	14	84	56	27	18	18	12
Xotira yomonlashuvi	25	16,7	86	57,3	28	18,7	11	7,3

3-jadval

Menopauzal holatga qarab klimakterik simptomlarning uchrashi

Simptomlar	Jami (n=150), %	Premenopauza (n=43), %	Perimenopauza (n=50), %	Postmenopauza (n=57), %
Isib ketish, terlash	7,6	21,4	32,8	33,9
Yurak urib ketishi	32,8	19,9	35,2	53,1
Uyqusizlik	57,8	31,2	57,8	66,2
Depressiv kayfiyat	39,4	24,5	36,3	44,6
Asabiylashish	48,7	41,7	39,4	45,3
Charchoq hissi	50,3	29,6	50,8	68,7
Qo‘rquv	27,3	21,9	22,5	39,0
Jinsiy muammolar	37,8	17,9	45,9	51,9
Vagina qurib qolishi	32,5	16,3	32,0	44,8
Suyaklar mo‘rtlashuvi	49,7	38,1	48,0	32,6
Xotira yomonlashuvi	32,1	19,5	41,2	37,3

FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR RO‘YXATI:

1. Al-Azzawi, F., & Palacios, S. (2009). Hormonal changes during menopause. Maturitas, 63(2), 135-137. https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2009.03.009

2. Al-Safi, Z.A., & Santoro, N. (2014). Menopausal hormone therapy and menopausal symptoms. Fertility and sterility, 101(4), 905-915. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.02.032

3. Anderson D., Yoshizawa T., Gollschewski S., Atogami F., & Courtney M. (2004). Menopause in Australia and Japan: effects of country of residence on menopausal status and menopausal symptoms. Climacteric, 7(2), 165- 174. 175

4. Brown D.E., Sievert L.L., Morrison L.A., Reza A.M. & Mills P.S. (2009). Do Japanese American women really have fewer hot flashes than European Americans? The hilo women's health study. Menopause (New York, NY), 16(5), 870.

5. Chim H., Tan B.H.I., Ang C.C., Chew E.M.D., Chong Y.S. & Saw S.M. (2002). The prevalence of menopausal symptoms in a community in Singapore. Maturitas, 41(4), 275-282.

6. Deeks A.A. (2003). Psychological aspects of menopause management. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism, 17(1), 17-31. https://doi.org/10.1016/S1521-690X(02)00077-5

7. Eden J.A. (2012). Phytoestrogens for menopausal symptoms: a review. Maturitas, 72(2), 157-159. https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2012.03.006

8. Essa R.M. & Mahmoud N.M. (2018). Factors associated with the severity of menopausal symptoms among menopausal women. menopause, 2, 3.

9. Freeman D. (2007). Suspicious minds: the psychology of persecutory delusions. Clinical psychology review, 27(4), 425-457.

10. Freeman E.W., & Sheri, K. (2007). Prevalence of hot flushes and night sweats around the world: a systematic review. Climacteric, 10(3), 197-214. Freeman E.W., Sammel M.D., Lin H., Gracia C.R., Pien G.W., Nelson D.B. & Sheng L. (2007). Symptoms associated with menopausal transition and reproductive hormones in midlife women. Obstetrics & Gynecology, 110(2 Part 1), 230-240.

11. Gharaibeh M., Al-Obeisat S. & Hattab J. (2010). Severity of menopausal symptoms of Jordanian women. Climacteric, 13(4), 385-394.

12. Gjelsvik B., Rosvold E.O., Straand J., Dalen I. & Hunskaar S. (2011). Symptom prevalence during menopause and factors associated with symptoms and menopausal age. Results from the Norwegian Hordaland Women's Cohort study. Maturitas, 70(4), 383-390.

13. Glaser R., York A. E. & Dimitrakakis C. (2011). Beneficial effects of testosterone therapy in women measured by the validated Menopause Rating Scale (MRS). Maturitas, 68(4), 355-361. https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2010.12.001

14. Gold E.B., Sternfeld B., Kelsey J.L., Brown C., Mouton C., Reame, N. & Stellato R. (2000). Relation of demographic and lifestyle factors to symptoms in a multi-racial/ethnic population of women 40±55 years of age. American journal of epidemiology, 152(5), 463-473.

15. Hanson V.F., Pitre S. & Kumardhas V. (2022). Menopause is a natural stage: Prevalence and experience of menopause symptoms among university faculty members in Rakmhsu and India. International Journal of Health Sciences, 6(S3), 3187±3197. https://doi.org/10.53730/

ijhs.v6nS3.6326

16. Harlow S.D., Gass M., Hall J.E., Lobo R., Maki P., Rebar R.W. & STRAW+10 Collaborative Group. (2012). Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop+10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 97(4), 1159-1168.

17. Heinemann L.A., DoMinh T., Strelow F., Gerbsch S., Schnitker J. & Schneider H.P. (2004). The Menopause Rating Scale (MRS) as outcome measure for hormone treatment? A validation study. Health and Quality of Life Outcomes, 2(1), 1-7.

18. Kasuga M., Makita K., Ishitani K., Takamatsu K., Watanabe K., Plotnikoff G.A. & Nozawa S. (2004). Relation between climacteric symptoms and ovarian hypofunction in middle-aged and older Japanese women. Menopause, 11(6 Part 1 of 2), 631-638.

19. Women & health 26(4), 1-13. Melby M.K., Lock M. & Kaufert P. (2005). Culture and symptom reporting at menopause. Human reproduction update, 11(5), 495-512.

20. Melby S.J., Zierer A., Kaiser S.P., Guthrie T.J., Keune J.D., Schuessler R.B. & Damiano Jr, R. J. (2007). Aortic valve replacement in octogenarians: risk factors for early and late mortality. The Annals of thoracic surgery, 83(5), 1651-1657. 176

21. Metintas S.E.L.M.A., Arýkan I., Kalyoncu C. & Ozalp S. (2010). Menopause Rating Scale as a screening tool in rural Turkey. Rural and remote health, 10(1), 27-37. Moreau K.L., Hildreth K.L., Meditz A.L., Deane K.D. & Kohrt W.M. (2012). Endothelial function is impaired across the stages of the menopause transition in healthy women. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 97(12), 4692-4700.

22. Nappi R.E. & Lachowsky M. (2009). Menopause and sexuality: prevalence of symptoms and impact on quality of life. Maturitas, 63(2), 138-141. https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2009.03.021

23. Nappi R.E. Nijland E.A. (2008). Women's perception of sexuality around the menopause: outcomes of a European telephone survey. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 137(1), 10- 16.

24. Oskay U.Y., Beji N.K. & Yalcin,O. (2005). A study on urogenital complaints of postmenopausal women aged 50 and over. Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica, 84(1), 72-78.

25. Palacios S., Henderson V.W., Siseles N., Tan D. & Villaseca P. (2010). Age of menopause and impact of climacteric symptoms by geographical region. Climacteric, 13(5), 419-428.

26. Qarshiyeva Sh.M., Muminova Z.A. (2023). Ayollarda metabolik sindromning uchrash ko‘rsatkichlari. Sog‘lom turmush tarzi. 130-131.

ТАКТИКА СНИЖЕНИЯ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ПОДГОТОВКЕ ВРТ И ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Х.А. Усманова[1], А.У. Ачилова[2]

1 - ЭКО Центр «Siz ona bo‘lasiz»

2- Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр гематологии

Вспомогательные репродуктивные технологии широко используются для лечения пар, страдающих бесплодием. Осложнения, связанные с вспомогательной репродукцией, включают венозную тромбоэмболию, синдром гиперстимуляции яичников и рецидивирующую неудачу имплантации. Также было изучено предположение, что тромбофилия может быть связана с повышенной вероятностью вышеуказанных заболеваний. Венозная тромбоэмболия (ВТЭ), хотя и встречается редко, является основной причиной материнской смертности и заболеваемости. Некоторые женщины подвержены повышенному риску ВТЭ во время беременности и в раннем послеродовом периоде (например, кесарево сечение, семейный анамнез ВТЭ или тромбофилия), поэтому имеется необходимость рассмотрения вопроса о профилактике.

Ключевые слова: ЭКО, тромбофилия, бесплодие, стимуляция яичников, венозная тромбоэмболия (ВТЭ).

YRTga tayyorlash va homiladorlik vaqtida tromboembolik asoratlarni pasaytirish taktikalari

X.A. Usmanova, A.U. Achilova

Yordamchi reproduktiv texnologiya bepushtlikdan aziyat chekkayotgan juftliklarni davolashda keng qo‘llanilib kelmoqda. Yordamchi reproduktsiya bilan bog‘liq asoratlar venoz tromboemboliya, tuxumdonlarning giperstimulyatsiya sindromi va takroriy implantatsiya muvaffaqiyatsizligini o‘z ichiga oladi. Shuningdek, trombofiliya bu kabi hodisalarning ortishi ehtimoli oshirishi mumkinligi aytilgan. Venoz tromboemboliya (VTE), kamdan-kam hollarda bo‘lsa-da, onalar o‘limi va kasallanishining asosiy sababidir. Ba’zi ayollarda homiladorlik va tug‘ruqdan keyingi erta davrda VTE xavfi yuqori (masalan, kesarcha kesish, oilada VTE yoki trombofiliya holatlari bo‘lgan bo‘lsa) va shuning uchun profilaktika choralarini hisobga olish kerak.

Tayanch so‘zlar: IVF, trombofiliya, bepushtlik, tuxumdonlarning stimulyatsiyasi, venoz tromboemboliya (VTE).

Tactics of reducing thromboembolic complications in the preparation of ART and during pregnancy

Kh. Usmanova, A. Achilova

Assisted reproductive technology is widely used to treat couples affected by infertility. Complications associated with assisted reproduction include venous thromboembolism, ovarian hyperstimulation syndrome, and recurrent implantation failure. It has also been proposed that thrombophilia may be associated with an increased likelihood of these events. Venous thromboembolism (VTE), although rare, is a major cause of maternal mortality and morbidity. Some women are at increased risk of VTE during pregnancy and the early postnatal period (e.g. cesarean section, family history of VTE, or thrombophilia), and so prophylaxis may be considered.

Keywords: IVF, thrombophilia, Infertility, ovarian stimulation, venous thromboembolism (VTE)

Введение. Беременность, протекающая на фоне соматических заболеваний, иногда становится проблемой, при которой требуется интегративная работа специалистов различного профиля. Не являются исключением и тромботические осложнения. Тромбозы глубоких вен среди населения встречаются 1 на 1000 взрослых в год. При чем, чем старше возрастная группа, тем больше нарастает показатель заболеваемости. При беременности показатель тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) возрастает в связи с многими причинами. Так по данным зарубежной литературы частота тромбозов глубоких вен при беременности составляет 1 на 1000 беременностей. Следовательно, в период гестации показатель ВТЭО у молодых женщин возрастает в 4-5 раз и выше, чем в общей популяции.

Причины такого роста ВТЭО не поддаются коррекции, так как обусловлены физиологией беременности. Гиперкоагуляция, снижение фибринолитической активности за счет повышения активности ингибитора активатора плазминогена (РА), а также нарушение циркуляции крови в системе нижней полой и подвздошных вен и сдавление растущим плодом сосудов и нарастанием внутрибрюшного давления является нормой при беременности.

Следовательно, даже при физиологическом течении беременности мы имеем замедление и застой кровотока в вене и повышенную свертываемость крови, что является уже двумя критериями из триады Вирхова, обусловливающих любой тромбоз. Кроме того, есть ряд не физиологических причин, увеличивающих ВТЭО у беременных. Наиболее заслуживающий внимания – это эпизод спонтанного тромбоза глубоких вен и тромбофилия. Эти данные выявлены у 50% беременных с ВТЭО.

Особое внимание заслуживают наследственные тромбофилии, которые в гомозиготной форме встречаются 0,2-0,5% начеселения, а гетерозиготные формы встречаются около 7%, которые также сопровождаются гиперкоагуляцией.

Еще одна важная проблема у пациентов с ВТЭО это наличие генетических нарушений ферментов фолатного цикла, влияющие на метаболизм: MTHFR, MTR и MTRR. Накапливание гомоцистеина и повышение его уровня, обусловленное мутациями вышеуказанных генов, приводят к тому что эта серосодержащая аминокислота «разъедает» интиму сосудов и приводит к развитию атеросклероза и тромбоза. При беременности гомоцистеинемия приводит к фетоплацентраной недостаточности, которая может приводить к осложнениям беременности и иметь тератогенный эффект.

Кроме генетических нарушений имеет место и приобретенные факторы тромбозов такие как (АФС, ВИЧ-инфекция, истинная полицитемия, гепарин-индуцированная тромбоцитопения, болезнь Бехчета, нефротический синдром, острая фаза инфекционных заболеваний и т. д.). В патогенезе тромбозов отметим еще и медицинские причины тромбофилий, например, хирургическое вмешательство. По статистическим данным, хирургическое родоразрешение повышает риск ВТЭО в 13,3 раза по сравнению с родами через естественные пути. Причем он возвращается к среднепопуляционным значениям только через 6 недель после родоразрешения.

Можно сказать, высокая частота ТГВ более до 20%, и смертность от тромбозов около 3.5% уже являются серьезной медицинской проблемой. Но есть еще ряд факторов, осложняющих ведение беременности при высоком риске тромбозов. Основным из них является ограничение применения диагностических средств и методов лечения из-за потенциального вреда для плода.

Основные задачи врача при высоком риске тромбозов у беременных:

- ранняя диагностика тромбоза при его возникновении или клиническом подозрении;
- проводить соответствующую и безопасную терапию для лечения тромбоза и профилактики осложнений;
- проводить адекватную профилактику ВТЭО у беременных.

К сожалению, не существует достоверных признаков тромбоза. Необходимо диагностировать вероятность развития тромбоза и назначать профилактическое лечение. Оценка риска во всех случаях основывается на количестве имеющихся факторов для возникновения тромбоза. Европейское общество кардиологов (ESC) уже более 10 лет использует подход к профилактике, основанный на разделении пациенток в группы высокого, среднего и низкого риска развития ВТЭО (см.табл.1).

Основной смысл метода – включить всех беременных с ВТЭО в анамнезе в группу высокого риска. Именно эти пациентам показано назначение профилактической антикоагулянтной терапии в течение всей беременности и в раннем послеродовом периоде.

Не медикаментозная профилактика тромбоза такие как ношение компрессионного трикотажа, ранняя активация пациента должны применяться всем пациенткам с риском ВТЭО на разных стадиях беременности и послеродового периода.

В рекомендациях Ассоциации флебологов России (АФР) 2015 года утверждено несколько шкал с балльной оценкой факторов риска отдельно для периода беременности, для родов и стратификация подгрупп риска для пациентов с анамнезом ВТЭО и тромбофилиями. В конечном итоге рекомендации по профилактике оказываются схожими с европейскими, а использование нескольких шкал затрудняет восприятие и планирование.

Хотелось бы отметить, что наличие варикозных вен у пациентки с беременностью является лишь одним из многих

Таблица 1

Фактор риска	балл
Активный рак (метастазы и(или) химиотерапия менее 6 мес назад	3
Ограниченная подвижность (постельный режим с входом в туалет более 3 дней)	3
Известная тромбофилия (генетические мутации FV,деффекты антитромбина, протеинов С и S, протромбина, АФС синдром)	3
Травма и операция менее 1 месяца назад	2
Возраст более 70 лет	1
Сердечная или дыхательная недостаточность	1
Инфаркт миокарда или ишемический инсульт	1
Острая инфекция или ревматическое заболевание	1
Ожирение (индекс более 30)	1
Продолжающееся использование гармонов и пероральных контрацептивов	1

***Высокий риск в сумме ≥4 баллов**

факторов риска и само по себе не имеет большого значения в развитии ТГВ. Да, этот признак бросается в глаза, в отличие от тромбофилий и семейного анамнеза ВТЭО, но высокая вероятность обусловлена в первую очередь неочевидными факторами.

Диагностика. Как известно беременность протекает отеками, в том числе и конечностей, быстрой утомляемостью, эти симптомы являются и у пациентов с высоким риском ВТЭО. Из-за этого трудно выявлять клинические признаки тромбоза на раннем этапе. Кроме того, повышение D-димера является физиологическим во время беременности и его достоверность в диагностике ВТЭО теряется. Существуют и объективные сложности в выполнении инструментальных исследований (КТ и даже УЗИ) у беременных, особенно на поздних сроках.

Следует придерживаться пошаговой диагностической и лечебной тактики при подозрении на ТГВ, поскольку промедление с терапией из-за недоказанности диагноза венозного тромбоза может оказаться фатальным.

При симптомах, подозрительных на ТГВ, необходимо срочно провести диагностику и сразу назначить лечебную дозировку низкомолекулярных гепаринов (НМГ) до момента исключения диагноза (кроме случаев строгих противопоказаний для антикоагулянтов).

При клиническом подозрении на ТГВ в качестве метода объективизации необходимо выполнить компрессионную дуплексную ультрасонографию (ДУС).

При отрицательном результате дуплексного сканирования и низком уровне клинического подозрения НМГ можно отменить, тогда как при сохраняющемся высоком уровне, несмотря на отрицательные результаты ДУС, следует продолжить введение этих препаратов до повторной оценки через 3 и 7 дней (уровень отрицательного прогностического значения трехкратного отрицательного результата ДУС 99,5 % (95% ДИ 97-99 %)).

Оценка уровня D-димера является опциональной в связи со сниженной достоверностью показателя во время беременности.

При сохраняющемся высоком уровне клинического подозрения и отрицательном результате трехкратного дуплексного сканирования вен нижних конечностей необходимо выполнить МР-венографию таза.

В случае возникновения жизнеугрожающих осложнений, таких как ТЭЛА, несмотря на лучевую нагрузку при необходимости возможно провести КТ-пульмоангиографию и вентиляционно-перфузионную сцинтиграфию.

Лечение. Задачи терапии общие: остановить прогрессивный рост тромба, обеспечить профилактику осложнений и добиться скорейшего начала реканализации. Однако беременность пациентки накладывает определенные ограничения на использование ряда лечебных подходов. В частности, в назначении пероральных антикоагулянтов (АВК, НОАК) из-за их способности к проникновению через фетоплацентарный барьер. Также нельзя выполнить тромболизис, за исключением случаев развития жизнеугрожающей ТЭЛА.

В плане профилактических вмешательств – постановка кава-фильтров или аппликация подвздошных вен остаются технически выполнимыми. Но из-за сопряженных рисков их следует рассматривать лишь как средства последней линии, при наличии жестких противопоказаний или абсолютной неэффективности других лечебных подходов.

В итоге выбор средств и методов лечения ТГВ у беременных становится довольно ограниченным – НМГ и компрессионная терапия. При непереносимости НМГ допустимо назначение фондапаринукса. В случае развития осложнений в виде ТЭЛА возможно титрование нефракционированного гепарина и даже выполнение тромболизиса.

При неосложненном течении патогенетическая терапия может быть дополнена симптоматической-периферическими вазодилататорами, флеботониками, противоотечными препаратами в соответствии с инструкцией и ограничениями по применению в зависимости от срока беременности.

Назначение и продолжительность антикоагулянтной терапии определяются по тем же принципам, что у небеременных пациенток, за исключением нюансов:

- дозировка антикоагулянтов рассчитывается исходя из веса пациентки до беременности;

- после достижения адекватного антикоагулянтного эффекта нельзя переводить пациентку на пероральные антикоагулянты.

После завершения острого периода тромбоза (обычно до 3 недель) дозировку НМГ снижают до профилактической и продолжают терапию в указанном режиме до родоразрешения и окончания 6 недель послеродового периода. Дальнейшая антикоагулянтная терапия назначается исходя из факторов риска, как и у пациентов общей популяции, с учетом возможного грудного вскармливания.

При проведении антикоагулянтной терапии у данной категории всегда следует помнить, что беременность должна завершиться родоразрешением, т. е. состоянием, сопровождающимся кровотечением и кровопотерей. Это требует дополнительной оценки рисков, планирования родоразрешения и коррекции дозировки препаратов. В зависимости от давности тромбоза и дозировок антикоагулянтной терапии пациенток принято разделять на группы высокого и низкого риска. С учетом высокого риска кровотечения в родах и послеродовом периоде во всех случаях при ТГВ следует стремиться к выполнению планового родоразрешения в сроке около 39 недель, чтобы избежать спонтанных родов на фоне полной антикоагулянтной терапии.

У пациенток группы высокого риска НМГ следует заменить на инфузию не фракционированного гепарина не менее чем за 36 часов до предполагаемых родов и затем прекратить инфузию НФГ за 4-6 часов до ожидаемых родов. В группе низкого риска, получающей терапевтическую или высокую профилактическую дозировку НМГ в типичном режиме дважды в сутки, следует пропустить введение препарата вечером накануне планового кесарева сечения или индукции родов. С учетом повышенного риска кровотечения ведение родов во всех случаях должно быть активным, при необходимости с повышением дозировки окситоцина. После завершения 3-го периода родов и достижения стабильного гемостаза необходимо возобновить антикоагулянтную терапию в прежней дозировке (или повышенной – при возникновении дополнительных факторов риска).

Проблемные моменты лечения ТГВ у беременных.

Отсутствие национальных клинических рекомендаций.

Несогласованность акушерских и хирургических протоколов.

Отсутствие единого учета тромботических событий у беременных.

Этические ограничения на проведение клинических исследований у беременных.

Недостаточная информированность о возможностях пер-

вичной и вторичной профилактики ВТЭО среди хирургов и акушеров-гинекологов.

Опасения акушеров-гинекологов относительно назначения адекватной антикоагулянтной терапии.

Организационные сложности с проведением инъекционной антикоагулянтной терапии в амбулаторном формате в малых населенных пунктах.

Заключение.

Ведение беременности, осложненной экстрагенитальной патологией – всегда стратификация рисков и комплексная оценка состояния пациентки профильными специалистами с пониманием не только текущей ситуации, но и перспектив родоразрешения. С учетом строгой регламентации порядка оказания помощи и очень узких показаний к применению инвазивных процедур в большинстве ситуаций лечебный план для беременных с тромбозом глубоких вен согласуется хирургом и гинекологом, в редких случаях привлекаются сосудистые хирурги, коагулопатологи, рентгенэндоваскулярные хирурги и т. д. При этом следует понимать, что вариант родоразрешения определяется исходя из акушерских показаний, а не наличия венозного тромбоза.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Ефимов В.С., Цакалоф А.К. Гомоцистеинемия в патогенезе тромбоваскулярной болезни и атеросклероза. Лабораторная медицина. 1999; 2: 44-8.

2. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. М.: Триада-Х; 2002: 39, 46, 70, 102.

3. Rosenblatt D.S. Folate and homocysteine metabolism and gene polymorphisms in the etiology of Down syndrome. Am. J. Clin. Nutr. 1999; 70(4): 429-30.

4. Walker M.C., Smith G.N., Perkins S.L., Keely E.J., Garner P.R. Changes in homocysteine levels during normal pregnancy. Am. J. Obstet. Gynecol. 1999; 180(3, Pt 1): 660-4.

5. Van der Molen E.F., Arends G.E., Nelen W.L., van der Put N.J., Heil S.G., Eskes T.K., Blom

PREPARING COUPLES FOR IVF WITH DIFFERENT FERRITIN LEVELS

N.M. Zoitova, D.Yu. Yuldasheva, M.T. Akhmedova, M.M. Maksudova

IVF center «Siz ona bo‘lasiz», Uzbekistan

Tashkent Medical Academy, Department of Obstetrics and Gynecology in Family Medicine, Uzbekistan

In this study, we evaluated the effect of changing the level of ferritin in patients included in the IVF/ICSI protocol at the IVF Center "Cis on Bulacis". The purpose of this study is a comparative analysis of the effect of changing the level of ferritin on the number and quality of retrieved oocytes, as well as embryos during IVF/ICSI protocols. Thus, changes in ferritin levels can impair the quality of oocytes and embryos, resulting in poor growth and development and reduced chances of a successful pregnancy.

Keywords: IVF/ICSI, oocyte and embryo quality, ferritin, latent iron deficiency.

Ferritinning turli ko‘rsatkichlari bilan turmush qurgan juftlarni EKUga tayyorlash

N.M. Zoitova, D.Yu. Yuldasheva, M.T. Axmedova, M.M. Maqsudova

Ushbu tadqiqotda biz «Siz ona bo‘lasiz» EKU markazida EKU/ICSI protokoliga kiritilgan bemorlarda ferritin darajasini o‘zgarishini ta’sirini baholadik. Ushbu tadqiqotning maqsadi ferritin darajasining o‘zgarishini olingan oositlar soni va sifatiga, shuningdek, EKU/ICSI protokollari paytida embrionlarga ta’sirini qiyosiy tahlil qilishdir. Shunday qilib, ferritin darajasidagi o‘zgarishlar oositlar va embrionlarning sifatini buzishi mumkin, natijada embrionlar o‘sishi va rivojlanishi yomonlashadi va muvaffaqiyatli homiladorlik ehtimoli kamayadi.

Tayanch so‘zlar: EKU/ICSI, oosit va embrion sifati, ferritin, yashirin temir tanqisligi.

Подготовка супружеских пар к ЭКО с различными показателями ферритина

Н.М. Зоитова, Д.Ю. Юлдашева, М.Т. Ахмедова, М.М. Максудова

В данном исследовании проведена оценка влияния изменение уровня ферритина у пациенток, вошедших в протокол ЭКО/ИКСИ в ЭКО Центре «Сиз она бўласиз». Целью данного исследования является сравнительный анализ влияния изменение уровня ферритина на количество и качества извлеченных ооцитов, а также эмбрионов во время протоколов ЭКО/ИКСИ. Таким образом, изменение уровня ферритина может ухудшить качество оооцитов и эмбрионов, что приведет к плохому росту и развитию и снижению шансов на успешную беременность.

Ключевые слова: ЭКО/ИКСИ, качество ооцитов и эмбрионов, ферритин, латентный железодефицит.

Introduction. Worldwide, reproductively active women are at high risk of iron deficiency anemia, which causes significant morbidity and infertility [1]. More than 186 million people worldwide suffer from infertility, most of whom are in developing countries [2]. Ovulation disorders, including polycystic ovary syndrome (PCOS), hypothalamic dysfunction, ovarian failure, tubal infertility, endometriosis, uterine and cervical causes are common etiologies of female infertility [3]. Infertility is a clinically common condition, occurring in about 10% of women of reproductive age [4]. Research has confirmed a strong association between micronutrient deficiencies and mysterious infertility in women [1]. A recent epidemiological observational study found that women who did not receive iron supplements had a higher risk of ovulatory infertility compared to women who took iron supplements [5].

According to statistics, almost 25% of the world's population has an iron deficiency [6]. In women, iron deficiency anemia occurs 6 times more often than in men, and the likelihood of becoming pregnant in iron deficiency states is reduced by 60% [7]. The World Health Organization estimated that non-pregnant women were the largest group affected by anemia (468 million), and this raises the possibility of considering anemia as a possible risk factor for reduced female fertility [8].

Ferritin is an intracellular iron storage protein that is a vital marker of iron resources, while iron is an essential redox metal that is also vital to humans [6]. OIt has a pro-oxidant effect

associated with oxidative stress and inflammation [9]. Low ferritin levels may indicate iron deficiency anemia, which can have a significant impact on fertility [1]. Iron deficiency (iron deficiency anemia) and infertility are directly related, because of the process of egg maturation and ovulation is disrupted [9].

In recent years, many authors have examined the relationship between follicular fluid ferritin levels and in vitro fertilization (IVF) outcomes in their researches, including embryo quality, clinical pregnancy rates, and live birth rates [10]. In Vitro Fertilization (IVF) is a widely used assisted reproductive technology (ART) procedure that helps couples who are struggling with infertility to conceive a child [11]. IVF involves the fertilization of an egg with a sperm cell in the laboratory, and then the transfer of the resulting embryo back into the uterus [6]. Follicular fluid is the fluid that surrounds the developing oocyte in the follicle and provides essential nutrients and growth factors for the oocyte and the developing embryo. Follicular fluid is the fluid that surrounds the developing oocyte in the follicle and provides essential nutrients and growth factors for the oocyte and the developing embryo [3]. The quantity and quality of directly harvested oocytes represents ovarian responses and is considered the most important clinical indicator of oocyte production, apart from their ability to fully mature and successfully survive [10]. Egg quality is an important factor in determining the success of IVF. Poor egg quality can lead to a lower chance of conception, lower quality embryos and a higher risk of miscarriage [12]. The researchers found that with a lack of this microelement, oxygen supply to tissues and cells deteriorates, which negatively affects the functioning of the ovaries, leads to a deterioration in the quality of eggs, as well as to the outcome (IVF) in infertile women who are at the stage of the IVF cycle [10].

The authors state that women who do not get enough iron may have problems with ovulation and likely poor ovulatory health, which can prevent pregnancy at a rate up to 60% higher than in women with adequate blood levels of iron [13]. However, studies are still ongoing, some of which have shown that amenorrhea (absence of menstruation) may be caused by iron deficiency anemia [1]. This is due to the fact that the female body does not want to lose iron anymore, so it stops from menstruating. In fact, researchers estimate that amenorrhea occurs in about 50% of women of childbearing age with iron deficiency anemia [1].

Thus, ferritin levels can impair the health of the embryo, leading to poor growth and development and reduced chances of a successful pregnancy. In this study, we assessed the effect of the ferritin level in patients included in the IVF protocol at the IVF Center «Siz ona bo‘lasiz». The purpose of this study is to compare the effect of ferritin levels on the number of received oocytes, metaphase II (MII) oocytes and viable embryos during IVF protocols.

Methods. In this research paper were enrolled 101 patients who were examined and prepared for in vitro fertilization at the IVF Center «Siz ona bo‘lasiz» from November 2021 to December 2022. Patients were fully informed about the research work and had a choice to leave it whenever they want. Enrolled patients were divided into three groups according to the WHO Guidelines for the use of ferritin levels to assess iron status in individuals and populations from 30 to 70 µg/L8:

Group 1 consisted of n=46 (45.5%) patients with normal levels of ferritin in the blood;

Group 2 consisted of n=30 (29.8%) patients with low levels of ferritin in the blood;

Group 3 consisted of n=25 (24.7%) patients with high levels of ferritin in the blood.

There were no significant differences between groups in baseline characteristics, IVF indications, prior IVF failures, and baseline hormonal profile. The levels of AMH in the study groups were the same 1.6±0.4. Exclusion criteria were: 1) age<19 or>40 years; 2) male factor 3) PCOS; 4) severe endometriosis, 5) abnormal uterine cavity (submucosal fibroids, endometrial polyps, uterine septum) or 6) prior ovarian surgery.

Ferritin was measured using an automatic platform electrochemiluminescent immunoassay (Cobas C311, Germany). The reaction includes four stages: incubation of the sample with monoclonal insulin-ferritin, biotinylated and ruthenium-labeled antibody, sandwich binding (antibody-analyte complex) with a solid phase coated with biotin-streptavidin, then placing the reaction mixture inside the measuring unit, where the microparticles are magnetically held on an electric surfaces. By applying a voltage to the electrode, the photomultiplier measures the chemiluminescent radiation.

Groups of patients with low and high ferritin levels underwent complex therapy to normalize ferritin levels. For patients of the 2nd group were used iron preparations (18 mg/day), proteins (10-20 g/day), vitamins of group B. For the patients of the 3rd group were carried out additional laboratory tests to identify foci of inflammation, and based on the results of the analyzes we prescribed them the complex therapy to normalize the level of ferritin and eliminate foci of inflammation. The drugs were used regardless of the day and phase of the menstrual cycle. The reception interval ranged from 1 to 3 months. Embryological variables were compared between the three groups. Within 3 months after the treatment patients had a repeated laboratory tests.

Data analysis was performed using RStudio. Data were normally distributed and expressed as mean and standard deviation (mean±standard deviation). The significance of differences in different means (quantitative data from different groups and control group) was tested using analysis of independent Student's t-test for differences between the two means. When the P value is less than 0.05, then it is considered statistically significant. While it is considered a significant increase when the P value is less than 0.01.

Results and discussion. In this paper were enrolled n=101 patients, who entered the IVF protocol at the IVF Center «Siz ona bo‘lasiz». Patients were divided into three groups according to the level of ferritin in their blood. The main group consisted of n=46 (45.5%) patients with normal level of ferritin, group 2 consisted of n=30 (29.8%) patients with low level of ferritin, and group 3 consisted of patients with high ferritin levels in the blood.

The main characteristics of the patients are shown in Table 1. The difference in the age of patients in the three groups was insignificant: (28.7±0.7), (29.5±0.5) and (29.9±0.9) years, respectively. There were no significant differences between the three groups in baseline characteristics, risk factors, IVF indications, prior IVF failures, and baseline hormonal profile. A significant difference was made by patients of group 2 with idiopathic infertility (0.1±0.05) relative to group 1 (0.3±0.1) and group 3 (0.2±0.1) (p=0.001). Menstrual irregularities were observed more in the groups with normal and low levels of

Table 1

Key characteristics of enrolled patients undergoing IVF

Characteristics	Group 1 (n=46)	Group 2 (n=30)	Group 3 (n=25)
Age (years), mean±standard deviation	28,7±0,7	29,5±0,5	29,9±0,9
BMI (kg/м2), mean±standard deviation	23,5±0,9	23,11±0,8	22,6±0,9
Infertility duration (years), mean±standard deviation	4,1±0,5	4,9±0,7	4,6±0,8
Primary infertility, n (%)	1,3±0,1	1,3±0,1	1,4±0,1
Tube factor	0,5±0,1	0,6±0,1	0,5±0,1
Idiopathic infertility	0,3±0,1	0,1±0,05*	0,2±0,1
Decreased ovarian reserve	0,1±0,1	0,1±0,1	0,2±0,1
Menstrual irregularity	0,1±0,04	0,1±0,05	0,05±0,05
Previous IVF failures, n (%)	0,1±0,04	0,1±0,05	0,0±0,0

Note: * – significant difference (p<0.05) compared to the Group with normal blood ferritin (NORMAL).

Table 2

Laboratory analyzes of enrolled patients undergoing IVF

Characteristics	Group 1 (n=46)	Group 2 (n=30)	Group 3 (n=25)
RBC	4,3±0,1	8,8±4,5	8,3±3,8
HBG	120,7±1,64	115,9±4,5	119,4±5,7
MCV	87,1±0,9	82,8±2,6	90,1±0,1
MCH	27,7±0,4	42,2±12,3	28,8±0,5
MCHC	312,1±7,9	301,7±15,8	306,6±13,1
General billirubin	14,0±0,8	13,9±1,2	16,4±3,0
Direct billirubin	6,3±3,2	3,5±0,6	3,0±0,3
not direct bilirubin	11,4±0,9	11,2±1,2	11,0±1,2
total protein	75,0±1,1	68,7±4,1	72,2±3,2
Ferritin	51,6±1,7	19,7±1,4*	114,3±12,6*

Note: * – significant difference (p<0.05) compared to the Group with normal blood ferritin (NORMAL).

Table 3

Characteristics of the cycle of controlled ovarian stimulation in IVF cycles

Characteristics	Group 1 (n=46)	Group 2 (n=30)	Group 3 (n=25)
Received oocytes (n)	14,9±1,3	13,9±2,0	16,4±2,8
Oocytes MII (n)	10,7±0,8	10,4±1,6	11,6±2,7
Fertilized oocytes 2PN (n)	9,4±0,8	9,0±1,2	9,7±1,6
Average Percentage quality of mature oocytes	73,6±2,7	74,7±4,1	58,6±6,2*
Average number of high quality embryos	3,3±0,4	3,5±0,7	2,5±0,7
Average number of middle quality embryos	1,2±0,2	1,1±0,3	0,8±0,2
Average number of low quality embryos	1,5±0,3	1,0±0,3	1,3±0,3
Average ratio of high-quality embryos to the number of mature MII oocytes	46,5±4,6	45,3±5,9	27,1±5,6*
Average ratio of middle-quality embryos to the number of mature MII oocytes	16,2±3,3	16,6±5,3	12,3±4,1
Average ratio of low-quality embryos to the number of mature MII oocytes	21,9±4,3	17,9±5,2	27,8±6,7

Note: * – significant difference (p<0.05) compared to the Group with normal blood ferritin (NORMAL).

ferritin.

All patients underwent laboratory tests before the start of treatment, which included a complete blood count, a biochemical blood test and a ferritin level in the blood. Data from these studies are shown in Table 2.

The average level of ferritin in the group with normal levels was 51.6±1.7 mcr/l, in the group with low levels 19.7±1.4 mcr/l, and in the group with high levels 114.3±12,6 μg/l. As a result of treatment, such indicators as the number of erythrocytes, hemoglobin level, MCV, MCH, MCHC and ferritin level increased statistically significantly. After the treatment, patients had in vitro fertilization process. IVF data are shown in Table 3.

As shown in Table 3, the mean numbers of retrieved oocytes and metaphase II oocytes in group 3 were higher than in 1 and 2 groups ($p<0.05$). As for the average percentage of the quality of mature oocytes, in patients of 1 and 2 groups, the indicators are significantly higher than in patients with a high level of ferritin in the blood ($p=0.001$).

The difference in the average numbers of high-quality embryos in the main and control groups was even more significant: 3.3±0.4 in group 1, 3.5±0.7 in group 2 and 2.5±0.7 in group 3 ($p=0.001$). The average ratio of high-quality embryos to the number of mature MII oocytes in groups 1 (46.5±4.6) and 2 (45.3±5.9) is almost twice as high as compared to group 3 (27.1±5, 6) ($p<0.05$).

As shown in Table 3, the average number of all three groups of oocytes, metaphase II oocytes, embryos did not differ significantly, but we have seen how important a normal blood ferritin level is in obtaining quality embryos. From the data in the table it can be seen that in the percentage of high-quality embryos in the group with normal and not high levels of ferritin in the blood, there is a slight statistically insignificant improvement than in the group with a high level of ferritin.

Conclusion.

Based on the study, we have identified that the level of ferritin in women is a significant factor negatively affecting the effectiveness of IVF programs and the pregnancy rate in IVF cycles. Women preparing for the IVF program should check the level of ferritin and the presence of an inflammatory focus. Complex therapy to normalize the level of ferritin can provide an increase in the effectiveness of the IVF program and a woman's chances for a healthy pregnancy and the birth of a healthy child.

LITERATURE:

1. Tonai S, Kawabata A, Nakanishi T, et al. Iron deficiency induces female infertile in order to failure of follicular development in mice. J Reprod Dev. 2020;66(5):475. doi:10.1262/JRD.2020-074

2. Inhorn MC, Patrizio P. Infertility around the globe: new thinking on gender, reproductive technologies and global movements in the 21st century. Hum Reprod Update. 2015;21(4):411-426. doi:10.1093/HUMUPD/DMV016

3. Deroux A, Dumestre-Perard C, Dunand-Faure C, Bouillet L, Hoffmann P. Female Infertility and Serum Auto-antibodies: a Systematic Review. Clin Rev Allergy Immunol. 2017;53(1):78-86. doi:10.1007/S12016-016-8586-Z/METRICS

4. Joham AE, Palomba S, Hart R. Polycystic Ovary Syndrome, Obesity, and Pregnancy. Semin Reprod Med. 2016;34(2):93-101. doi:10.1055/S-0035-1571195

5. Sinai Talaulikar V, Bajoria R, Ehidiamhen A., Mujawar E, Chatterjee R. P-587 Does iron overload affect ovarian reserve? - A 10-year longitudinal study of evaluation of ovarian reserve in women with transfusion-dependent beta thalassaemia major. Hum Reprod. 2022;37(Supplement_1). doi:10.1093/HUMREP/DEAC107.541

6. Search Results | Human Reproduction | Oxford Academic. Accessed March 23, 2023. https://academic.oup.com/humrep/search-results?page=1&q=Effect of Ferritin on IVF Outcomes&fl_SiteID=5285&SearchSourceType=1&allJournals=1

7. Abstract book of the 31 st ESHRE Annual Meeting, Lisbon, Portugal, 14–17 June 2015 . Hum Reprod. 2015;30(suppl 1):i1-i501. doi:10.1093/HUMREP/30.SUPPLEMENT_1.1

8. Moshinsky M. No Titleبی‌لی. Vol 13.; 1959.

9. Sanchez AM, Papaleo E, Corti L, et al. Iron availability is increased in individual human ovarian follicles in close proximity to an endometrioma compared with distal ones. Hum Reprod. 2014;29(3):577-583. doi:10.1093/HUMREP/DET466

10. Mensi L, Borroni R, Reschini M, et al. Oocyte quality in women with thalassaemia major: insights from IVF cycles. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X. 2019;3. doi:10.1016/J.EUROX.2019.100048

11. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. Fertil Steril. 2018;110(3):364. doi:10.1016/J.FERTNSTERT.2018.05.004

12. Bartke A. Embryology. Hum Reprod. 1996;11(suppl_1):148-157. doi:10.1093/HUMREP/11.SUPPL_1.148

13. Inhorn MC, Patrizio P. Infertility around the globe: new thinking on gender, reproductive technologies and global movements in the 21st century. Hum Reprod Update. 2015;21(4):411-426. doi:10.1093/HUMUPD/DMV016

ГИПЕРАНДРОГЕНЕМИЯ АНИҚЛАНГАН АЁЛЛАРДА Д ВИТАМИНИ ВА ГОРМОНАЛ СТАТУСНИНГ ЎЗАРО БОҒЛИҚЛИГИ

С.Б. Бобоқулова, Н.Г. Ашурова

Абу Али ибн Сино номидаги Бухоро давлат тиббиёт институти 2-сон акушерлик ва гинекология кафедраси, Бухоро, Ўзбекистон

Тадқиқот мақсади – Гиперандрогения (ГА) аниқланган аёлларда Д витамини ва стероид гормонларнинг ўзаро боғлиқлигини аниқлаш орқали даволаш тактикасини оптималлаштириш. ГА аниқланган 126 нафар ва 32 нафар соғлом репродуктив ёшдаги аёлларда клиник ва лаборатор (ФСГ, ЛГ, Пролактин, ТТГ, Т4 эркин фракцияси, умумий тестостерон, эркин тестостерон фракцияси, ДГЕАС-С, 17-ОН прогестерон ва 25 (ОН) Д миқдорлари) текширувлари ўтказилди. 25(ОН)Д концентрацияси нормал диапазонда бўлган ва концентрацияси нормал диапозонда бўлган ва 25(ОН)Д етишмаслиги мавжуд беморлар ўзаро солиштирилганида энг аҳамиятли фарқ эркин тестостерон миқдори бўйича аниқланди. ГА асосан ЛГ/ФСГ нисбати бузилишидан мустақил тарзда Д витамини камайиши сабабли ривожланиши аниқланди.

Таянч сўзлар: гиперандрогения, Д витамини, ҳайз цикли бузилиши, бепуштлик.

Взаимосвязь витамина D и гормонального статуса у женщин с гиперандрогенией

С.Б. Бобокулова, Н.Г. Ашурова

Цель – оптимизация тактики лечения путем определения взаимосвязи между витамином D и стероидными гормонами у женщин с диагнозом гиперандрогения (ГА). Проведены клинические и лабораторные (ФСГ, ЛГ, пролактин, ТТГ, свободная фракция Т4, общий тестостерон, фракция свободного тестостерона, ДГЭАС-С, 17-ОН прогестерон и 25(ОН)Д) анализы у 126 женщин с диагнозом ГА и у 32 здоровых женщин репродуктивного возраста. При сравнении пациентов с концентрацией 25(ОН)Д в пределах нормы и дефицитом наиболее значимая разница была обнаружена в количестве свободного тестостерона. Установлено, что ГА развивается в основном за счет дефицита витамина Д, независимо от нарушений соотношения ЛГ/ФСГ.

Ключевые слова: гиперандрогения, витамин Д, нарушение менструального цикла, бесплодие.

Relationship of vitamin D and hormonal status in women with hyperandrogenia

S.B. Bobokulova, N.G. Ashurova

The aim of the study – optimization of treatment tactics by determining the relationship between vitamin D and steroid hormones in women diagnosed with hyperandrogenism (HA). Clinical and laboratory (FSH, LH, prolactin, TSH, free T4 fraction, total testosterone, free testosterone fraction, DHEAS-S, 17-OH progesterone and 25(OH)D) analyzes were carried out in 126 women diagnosed with GA and in 32 healthy women. women of reproductive age. When comparing patients with normal and deficient 25(OH)D concentrations, the most significant difference was found in the amount of free testosterone. It has been established that HA develops mainly due to vitamin D deficiency, regardless of LH/FSH ratio disorders.

Keywords: hyperandrogenism, vitamin D, menstrual disorders, infertility.

Кириш. Аёлларда репродуктив тизим муаммолари орасида гиперандрогения (ГА) 5-15 фоизни ташкил этади [1,2,3,4]. ГА синдроми андрогенлар метаболизмининг бузилиши ва секрециясининг ошиши билан намоён бўладиган патологик ҳолат бўлиб, фаол репродуктив ёшдаги аёлларда ушбу синдром, турли муаллифларнинг фикрларига кўра, бепушт никоҳлар орасида 30-40 фоизгача, тухумдонлар поликистози синдроми (ТПКС) орасида 18-85 фоизгача, ҳайз циклининг турли кўринишдаги бузилишлари структурасида 21-25 фоизгача, семизлиги бор аёллар ўртасида 32-38 фоизгача, репродуктив йўқотишлар сабаби сифатида 12-32 фоизгача учрайди [5,6,7].

Бу муаммоларни эрта аниқлаш, асоратларни башоратлаш ҳамда ўз вақтида ва мукаммал даволаш мақсадида муаммонинг патогенетик асосларини чуқурроқ ўрганишга зарурат туғилади. Шундан келиб чиқиб, гиперандрогения аниқланган аёлларда витамин Д ва гормонал статуснинг ўзаро боғлиқлиги аниқлаш орқали даволаш тактикасини оптималлаштиришни тадқиқотимизнинг мақсади этиб белгиладик.

Материал ва услублар. Клиник тадқиқотлар Вилоят аҳоли репродуктив саломатлиги марказида 2020-2022 йиллар давомида мурожаат қилиб келган репродуктив ёшдаги аёллар жалб қилинди. Илмий тадқиқотда, асосий гуруҳ сифатида 126 нафар бемор ва 32 нафар шартли соғлом аёл киритилди. Асосий гуруҳларда 20 ёшгача бўлган беморлар 9 (7,1%) нафарни, 21-26 ёшдаги беморлар эса 52 (41,3%) нафарни, 27-34 ёшдаги беморлар 41 (32,5%) нафарни ва 35 ва ундан юқори ёшдаги беморлар эса 24 (19%) нафарни ташкил этди. Бошқа томондан назорат гуруҳида 20 ёшгача бўлган текширувчилар 3 (9,4%) нафарни, 21-26 ёшдаги беморлар 12 (37,5%) нафарни, 27-34 ёшдаги беморлар 12 (37,5%) нафарни ва 35 ва ундан юқори ёшдаги беморлар эса 5 (15,6%) нафарни ташкил этди.

Барча беморларда қуйидаги текширувлар ўтказилди:

- Субъектив (анкета-суриштирув) усул;
- Ферриман-Голлвея шкаласи бўйича гирсутизм даражасини аниқлаш;
- Хемилюминесцент иммуно-анализаторидан фойдаланиб, қон зардобида ФСГ, ЛГ, Пролактин, ТТГ, Т4 эркин фракцияси, умумий тестостерон, эркин тестостерон фракция, ДГЭАС-С, 17-ОН прогестерон ва 25-ОН Д миқдорларини ўрганиш;
- Статистик усул.

Натижалар ва уларнинг муҳокамаси. Тадқиқот давомида асосий гуруҳдаги барча беморларда (n=126) ва қиёслаш мақсадида танлаб олинган шартли соғлом аёлларда (n=32) гиперандрогенизм келиб чиқиши ва патогенезини тушуниш мақсадида турли биокимёвий кўрсаткичлар аниқланди (1-жадвал).

Жадвалда келтирилганидек, асосий гуруҳ беморларида ФСГ миқдори назорат гуруҳига нисбатан 5,5 фоизга ($p>0,05$) камайганлиги аниқланган бўлса, ЛГ концентрацияси беморларда назорат гуруҳидан деярли 1,6 марта юқорилиги ($p<0,001$) аниқланди. Шунга кўра, ЛГ ва ФСГ нисбати асосий гуруҳ да 2,45 ни, назорат гуруҳида эса 1,3 ни ташкил этди ва бу натижалар ўртасидаги фарқ статистик ишончлилиги ($p<0,001$) тасдиқланди.

Шунингдек, умумий тестостерон миқдори асосий гуруҳ да

1-жадвал

Гиперандрогенизм мавжуд ва шартли соғлом аёлларда баъзи биокимёвий кўрсаткичлар фарқи

Кўрсаткичлар	Асосий гуруҳ	Назорат гуруҳи
ФСГ (мЕд/мл)	6,9±0,35	7,3±0,65
ЛГ (мЕд/мл)	12,15±0,67***	7,675±0,68
ЛГ/ФСГ	2,24±0,14***	1,34±0,12
умумий тестостерон, (нмоль\л)	3,8±0,28***	1,1±0,078
эркин тестостерон (пг\мл)	2,64±0,1*	1,87±0,36
ДГЭАС (мг\дл)	376,5±13,6***	220,4±16,36
17-ОН прогестерон, (нмоль\л)	5,15±0,3***	2,74±0,38
ТТГ (мЕд/мл)	2,4±0,12	2,49±0,23
Т4 эркин (нг\мл)	11,34±0,28	12,1±0,55
Пролактин (мЕд/мл)	295,8±12,7*	254,5±10,6
25-гидроксикальциферол (нг\мл)	22,9±2,37***	33,24±1,78

Кўрсатма: * – назорат гуруҳига нисбатан – p<0,05; ** – назорат гуруҳига нисбатан – p<0,01; * – назорат гуруҳига нисбатан – p<0,01**

назорат гуруҳига нисбатан 3,54 марта юқорилиги (p<0,001), эркин тестостерон ва дегидроэпиандростеронсульфат (ДГЭАС) миқдорлари, мос равишда 1,41 (p<0,01) ва 1,71 (p<0,001) марта юқорилиги аниқланди.

Асосий гуруҳ беморлари ва назорат гуруҳи текширилувчилари натижалари ўзаро солиштириб кўрилганида, 17-ОН прогестерон бўйича асосий гуруҳ 1,88 марта устунлик қилган бўлса, ТТГ ва эркин тироксин миқдорлари бўйича эса назорат гуруҳи, мос равишда 4 ва 7 фоизларга устунлик қилди. Бунда кўрсаткичларнинг статистик ишончлилиги тасдиқланмади (p>0,05).

Пролактин миқдори бўйича асосий гуруҳ назорат гуруҳидан 1,16 марта устунлиги (p<0,05), 25 (ОН) Д миқдори бўйича эса 1,45 марта камлиги (p<0,001) аниқланди.

Аёлларда гиперандрогенемия этиологияси турлича бўлиши мумкин ва шунга боғлиқ равишда унинг патогенези ҳам фарқ қилиши мумкин. Хусусан, жадвалда келтирилган натижалар умумий таҳлил қилинса, гиперандрогенемияни индуцирловчи асосий фактор сифатида ЛГ/ФСГ нисбатининг абнормал ошишини киритиш мумкин. Зеро, ЛГ концентрацияси абберант ошиши тека ҳужайраларда андроген гиперсекрециясига сабаб бўлиш орқали фолликулогенез жараёнининг кечикишига сабаб бўлади.

Шунга ўхшаш, витамин Д маркери асосий гуруҳда назорат гуруҳига нисбатан сезиларли равишда камайганлиги аниқланди. Маълумки, аёлларда витамин Д етишмасли нафақат метаболик синдром ва инсулинрезистентликка, балки тўғридан-тўғри SHBG экпрессиясига негатив таъсир кўрсатиш орқали гиперандрогенемияга ҳам сабаб бўлиши мумкин.

Ва ниҳоят, асосий гуруҳда назорат гуруҳига нисбатан пролактин миқдорининг сезиларли ошганлиги аниқланди.

Шу сабабли, ЛГ/ФСГ нисбатининг ошиши, 25(ОН)Д витамини етишмаслиги ва пролактин концентрациясини кўпайиши каби гиперандрогенемияни индуцирловчи факторларнинг прогностик аҳамиятини аниқлаш мақсадида, тадқиқотимиз давомида сезгирлик (SE), махсуслик (SP), диагностик самарадорлик (AUC) ва патогенетик аҳамиятини аниқлаш мақсадида хавф омили (OR) каби кўрсаткичлар текширилди (2-жадвал).

Жадвалда келтирилганидек, ЛГ/ФСГ нисбатининг абберант равишда ошиши, гиперандрогенизмни прогнозлашдаги ўрни яхши даражада (AUC=0,70) эканлиги маълум бўлди (диагностик самарадорлик қуйидагича баҳоланди: 100-90 фоиз ёки 1,0-0,9 – аъло даражада, 90-80 фоиз ёки 0,9-0,8 – жуда яхши даражада, 80-70 фоиз ёки 0,8-0,7 – яхши даражада, 70-60 фоиз ёки 0,7-0,6 – ўртача даражада, 60-50 фоиз ёки 0,6-0,5 қониқарсиз даражада. Бошқа томондан, ЛГ/ФСГ нисбатини абнормал равишда ошишини гиперандрогенемия ривожланишидаги патогенетик аҳамиятини – индуцирловчи эканлигини хавф омили кўрсаткичи ҳам тасдиқлади. Унга кўра, бизнинг тадқиқотимизда, абберант ЛГ/ФСГ нисбати хавф омили гиперандрогенемия ривожланиш хавфини 60 фоиз га (95%CI: 1,32-1,937; p<0,05) ошириши аниқланди.

Қизик томони, витамин Д аниқроғи, 25-гидроксикальциферол дефицити аёлларда гиперандрогенемияни башоратлашда жуда яхши даражада (AUC=0,83) прогностик ахамиятли эканлигини кўрсатди, шунингдек хавф омили кўрсаткичи натижаси гиперандрогенемия ривожланиш хавфини 2,1 марта (95%CI: 1,43-3,1; p<0,05) баланд эканлигини намоён қилди.

2-жадвал

Баъзи биокимёвий маркёрларнинг аёлларда гиперандрогенизм ривожланишида прогностик аҳамияти

Кўрсаткичлар	SE	SP	AUC	OR	95% CI	P
Абнормал ЛГ/ФСГ нисбати	0,65	0,90	0,70	1,6	1,32-1,937	<0,01
25(OH)D	0,88	0,63	0,83	2,1	1,43-3,1	<0,01
Пролактин	0,63	0,69	0,63	1,31	1,098-1,57	<0,01

3-жадвал

25 (OH) Д витамини концентрацияси турлича бўлган беморларда биокимёвий маркерларнинг ўзгариши хусусияти

Кўрсаткичлар	10-20 нг/мл (n=65)	20-30 нг/мл (n=42)	30<n нг/мл (n=19)	Назорат гуруҳи
ФСГ (мЕд/мл)	6,45±0,49	7,34±0,58	6,65±1,1	7,3±0,65
ЛГ(мЕд/мл)	11,2±0,85a	12,7±1,19a	14,1±2,1a	7,675±0,68
ЛГ/ФСГ	2,59±0,21a	2,24±0,26ac	3,26±0,34a	1,34±0,12
умумий тестостерон, моль/л)	3,46±0,31a	4,23±0,59a	4,22±0,81a	1,1±0,078
эркин тестостерон (пг/мл)	2,71±0,12ac	2,83±0,18ac	2,28±0,17a	1,87±0,36
ДГЭАС (мг/дл)	366,1±17,3a	379±21,8a	407±26,2a	220,4±16,36
17-ОН прогестерон, моль/л)	5,1±0,42a	4,845±0,47a	6,12±1,02a	2,74±0,38
ТТГ (мЕд/мл)	2,43±0,19	2,5±0,17	2,13±0,29	2,49±0,23
Т4 эркин (нг/мл)	11,1±0,40	11,48±0,39	11,6±0,95	12,1±0,55
Пролактин (мЕд/мл)	295±19,4	298,4±20,1	291,3±29,5	254,5±10,6

Кўрсатма: a – назорат гуруҳига нисбатан – p<0,05; b – 25(OH)D концентрацияси 10-20 нг/мл бўлган беморлар кўрсаткичларига нисбатан – p<0,05; c – 25(OH)D концентрацияси 20-30 нг/мл бўлган беморлар кўрсаткичларига нисбатан – p<0,05.

Бундан ташқари, пролактин концентрациясининг ошиши кўрсатгичининг аёлларда гиперандрогенемия ривожланишидаги диагностик самарадорлиги ўртача даражада (AUC=0,63) деб топилди. Шунингдек, OR кўрсаткичи натижасига кўра, пролактин юқори концентрацияда гиперандрогенемия ривожланиш хавфини 1,31 марта (95%CI: 1,098-1,57; p<0,05) оширишини аниқлади.

Шу сабабли, 25 (OH) Д витамини етишмовчилиги даражаси ва масъул гормонлар ўртасидаги корреляцион боғлиқлик ҳамда бу кўрсатгичларнинг гиперандрогенизм ривожланишидаги патогенетик аҳамияти ўрганилди (3-жалвал).

Жадвалда келтирилганидек, 25 (OH) Д витамини концентрацияси 10-20 нг/мл ва 20-30 нг/мл ни ташкил этган беморларда текширилган барча турдаги биокимёвий маркерлар миқдори бўйича статистик аҳамиятли фарқ аниқланмади (p<0,05). Бу эса гиперандрогенизм ривожланишида 25 (OH) Д витамини плазма миқдорининг 30 нг/мл дан камлиги гиперандрогенизм ривожланишида хавф омили сифатида аҳамият касб этишини билдиради.

Бошқа томондан 25(OH)Д концентрацияси нормал диапозонда бўлган (30 нг/мл<) ва 25(OH)Д дефицити мавжуд (10-20 нг/мл ва 20-30 нг/мл) беморлар ўзаро солиштирилганида энг аҳамиятли фарқ эркин тестостерон миқдори бўйича аниқланди. Гарчи, умумий тестостерон миқдори турли бемор гуруҳларда статистик ишончли фарқ қилмаса-да (p>0,05), эркин тестостерон миқдори, 25(OH)Д миқдори 10-20 нг/мл ва 20-30 нг/мл ни ташкил этган беморларда, 25(OH)Д концентрацияси нормал кўрсаткични ташкил этган беморлардан мос равишда, 1,19 (p<0,05) ва 1,24 (p<0,05) марта юқорилиги аниқланди. Бу эса, юқорида келтирилганидек 25(OH)Д дефицити SHBG экпрессиясига негатив таъсир этиш орқали эркин тестостерон миқдорини ошишига сабаб бўлишини изоҳлайди. Бундан ташқари, ЛГ/ФСГ нисбатини абберант равишда ошиши айникса, 25(OH)Д миқдори нормал кўрсаткични ташкил этган беморларда кўпроқ аниқланди. 25(OH)Д миқдори 10-20 нг/мл ва 20-30 нг/мл ни ташкил этган беморлар кўрсаткичига нисбатан, мос равишда 1,26 (p>0,05) ва 1,46 (p<0,05)). Бизнинг фикримизча, гарчи бу беморларда 25(OH)Д кўрсаткичи оптимал концентрацияда бўлсада, ЛГ/ФСГ абберант юқори кўрсаткичи сабабли умумий ва эркин тестостерон миқдорлари баланд кўрсаткични ташкил этган.

Шундай қилиб, аёлларда гиперандрогенизмни башоратлашда фойдаланилган сезгирлик, спецификлик ва диагностик самарадорлик кўрсаткичлари шундан далолат бердики, ЛГ/ФСГ нисбатининг бузилиши ҳамда пролактин миқдорининг ошиши, 25 (OH) Д дефицити каби маркерлар натижасига кўра, уларнинг прогностик аҳамияти мос равишда, яхши (AUC=0,70), жуда яхши (AUC=0,83) ва ўртача даражада (AUC=0,69) эканлиги кўрсатди. Шунингдек, хавф омили кўрсаткичи бўйича эса, келтирилган биологик маркерлар гиперандрогенемия ривожланиши хавфини мос равишда 1,6; 2,21 ва 1,31 мартага оширишини аниқлади.

ФОЙДАЛАНИЛГАН АДАБИЁТЛАР РЎЙХАТИ:

1. Ахундова Н.Э., Алиева Э.М., Мамедгасанов Р.М. Патогенез, клинические проявления, диагностика гипергонадотропного гипогонадизма у женщин с гиперандрогенией в репродуктивном периоде\\ Клиническая медицина. 2017; 95(12).С.-1101-1105

2. Ашурова Н.Г., Бобокулова С.Б. Распространенность клинических проявлений гиперандрогении у женщин репродуктивного возраста.\\ Новый день в медицине 2 (34/3)2021 С.-105-108

3. Бобокулова С. Б. Встречаемость гиперандрогении в структуре репродуктивных нарушений у женщин\\ Сборник материалов V международного молодежного научно-практического форума. 22 апреля 2021 г. Оренбург.С.-203

4. Ashurova N. G., Bobokulova S. B., Zaripova D. Y. Characteristics of clinical and laboratory changes in women with hyperandrogenia// Chinese journal of industrial hygiene and occupational diseases, 2022 P.-413-420.

5. Wagner I, V, Savchuk I, Sahlin L, Kulle A, Klöting N, Dietrich A, Holterhus P, -M, Dötsch J, Blüher M, Söder O: De Novo and Depot-Specific Androgen Production in Human Adipose Tissue: A Source of Hyperandrogenism in Women with Obesity. Obes Facts 2022;15: 281-291. doi: 10.1159/000521571

6. Corbould A. Effects of androgens on insulin action in women: is androgen excess a component of female metabolic syndrome? Diabetes Metab Res Rev. 2008 Oct;24(7):520-32. doi: 10.1002/dmrr.872. PMID: 18615851.

7. Baptiste CG, Battista MC, Trottier A, Baillargeon JP. Insulin and hyperandrogenism in women with polycystic ovary syndrome. J Steroid Biochem Mol Biol. 2010 Oct;122(1-3):42-52. doi: 10.1016/j.jsbmb.2009.12.010. Epub 2009 Dec 28. PMID: 20036327; PMCID: PMC3846536.

ТУХУМДОНЛАР ПОЛИКИСТОЗЛИ ФЕРТИЛ ЁШДАГИ АЁЛЛАРДА ЎЗБЕК ПОПУЛЯЦИЯСИДА ГОРМОНАЛ КЎРСАТКИЧЛАРНИНГ ФЕНОТИПИГА КЎРА ФАРҚЛАРИ

К.Ш. Зоҳидова, Г.Н. Раҳимова

Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ошириш маркази

Эндокринология кафедраси

Тухумдонлар поликистози (ТПК) – фертил ёшдаги аёллар орасида энг кўп тарқалган ва бепуштлик структурасида 20-22 фоизни ташкил қилади. Тадқиқотнинг мақсади – ТПКли аёлларда гормонал кўрсаткичларини фенотипига қараб ўрганиш. 150 нафар фертил ёшдаги аёллардан 120 нафари ТПК билан касалланган, 30 нафари соғлом бўлиб, улар ҳолати – ФСГ, ЛГ, эстрадиол, прогестерон, тестостерон 4 та фенотипига қараб ўрганилди. 4 хил фенотипдаги аёлларнинг гормонларида A,B,D ва C гуруҳларида ЛГ ва ФСГ сезиларли кўп миқдорда эди ва буларнинг ҳаммасида стероид гормонларининг кўрсаткичлари паст чиққан. Хулоса шуки, ўзбек аёллар популяциясида ТПК да ҳар доим гиперандрогения бўлмаслиги ва улар фенотипга қараб фарқланиши аниқланди.

Таянч сўзлар: тухумдонлар поликистози, ўзбек популяцияси, бепуштлик, фенотип, гормонлар, ФСГ, ЛГ, эстрадиол, прогестерон, тестостерон

Изучения гормонального статуса у женщин фертильного возраста узбекской популяции с поликистозом яичников в зависимости от фенотипа

К.Ш. Захидова, Г.Н. Рахимова

Поликистоз яичников (ПКЯ) является одной из актуальных проблем как в эндокринологии, так и в гинекологии и составляет 20-22% всех бесплодных браков. Целью исследования явилось изучение гормонального статуса женщин с ПКЯ в зависимости от фенотипа. Был изучен гормональный статус 150 женщин фертильного возраста, из них 120 с ПКЯ, 30 – здоровые и всем им проверили гормоны ФСГ,ЛГ,эстрадиол, прогестерон, тестостерон и в зависимости от их фенотипа которых разделили на 4 группы. Из результатов гормонов выявили, что между 4 мя группами с ПКЯ разница между ЛГ и ФСГ было достоверно заметно между группами A,B,D и C. А также установлено, что гиперандрогения не всегда присутствует в женской популяции узбечек и различается в зависимости от фенотипа.

Ключевые слова: поликистоз яичников, узбекская популяция, бесплодие, фенотип, гормоны, ФСГ, ЛГ, эстрадиол, прогестерон, тестостерон.

Study of the hormonal status in women of childbearing age of the Uzbek population with polycystic ovaries depending on the phenotype

K.Sh. Zakhidova, G.N. Rakhimova

Polycystic ovaries (PCOS) is one of the most pressing problems in both endocrinology and gynecology and accounts for 20–22% of all infertile marriages. The aim of the study was to study the hormonal status of women with PCOS depending on the phenotype. The hormonal status of 150 women of fertile age was studied, of which 120 were with PCOS, 30 were healthy, and all of them were tested for the hormones FSH, LH, estradiol, progesterone, testosterone, and, depending on their phenotype, were divided into 4 groups. Hormone results revealed that, between the 4 groups with PCOS, the difference between LH and FSH was significantly noticeable between groups A, B, D and C, as well as between steroids where there were high gonadtropic indicators, they decreased.

Keywords: polycystic ovaries, Uzbek population, infertility, phenotype, hormones, FSH, LH, estradiol, progesterone, testosterone.

Тарихга назар солсак, тухумдонлар поликистози (ТПК) – фертил ёшдаги аёллар орасида энг кўп тарқалган ва ўзининг гетерогенлиги ва этиологиясининг ноаниқлиги билан мураккаб эндокринопатиялар турига киришига гувоҳ бўлишимиз мумкин.

Турли илмий манбаларда келтирилишича, ТПКнинг тарқалиши 53 фоизни, бепуштлик структурасида эса мазкур патология 5-6-ўринни эгаллайди ва 20-22 фоизни ташкил килади [3,4].

Тадқиқотнинг мақсади: ТПКли аёлларда гормонал кўрсаткичларини фенотипига қараб ўрганиш.

Материал ва усуллар: ТПКни этиопатогенези ва ташхисоти ўрганиш ва таҳлил килиш учун фертил ёшидаги 150 нафар аёлларни текширдик, булардан 120 нафари ТПКга чалинган ва 30 нафари соғлом аёллар эди.

Андрогенга мойиллиги бўлган касалликларини ўрганиш Жамияти (AES) ва АҚШнинг Саломатликни ўрганиш бўйича миллий институти (МН) ва ESHRE/ASRMнинг охирги қарорларига кўра, ТПКни клиник кўринишларига караб, 4 та фенотипга ажратдик: фенотип А (гиперандрогения, сурункали ановуляция, тухумдонларнинг поликистозли (ТП) морфологияси) – 37 нафар бемор, фенотип В (гиперандрогения ва сурункали ановуляция) – 42 нафар бемор, фенотип С (гиперандрогения ва ТПК) – 19 нафар бемор; фенотип D (сурункали ановуляция ва ТПК) – 22 нафар бемор.

Шахсий изланишларнинг натижалари:

ТПК бор аёлларни анамнезини соғлом аёлларники билан таққослаш учун: ҳайз цикли, бошидан кечирган соматик, гинекологик касалликларини иккала гуруҳда солиштирма тахлилимиздан, ТПК ли аёллар анамнезида ациклик кечиши 101 (84,1%), аменорея 46 (38,3%) ни ташкил этди. Олигоопсоменорея 39 (32,5%)да, альгодисменорея – 27,5 фоиз ҳолатда да, соғлом аёллар гуруҳида эса бу бузилишлар сезиларли даражада кам кузатилди (3,3 фоиз ёки умуман кузатилмаган).

Иккала гуруҳнинг генератив функциясини тахлили бўйича бирламчи бепуштлик – 83 (69,1%) нафарда, иккиламчиси 28 (23,3%) наарда ва 9 (7,5%) нафар аёллар ҳали жинсий ҳаёт билан яшамагани қайд қилинди. 101 (92,5%) нафар аёлдан 73 (60,8%) нафари ёрдамчи репродуктив тех-

нологиялар билан даволанишган ва улардан 32 нафари бир неча марта уринишган ва бунинг асосий сабаби мутахассислар ЭРТ амалиётларини бажараётган вақтда ТПК га эътиборни камрок каратганлари ёки ҳомиладорлик бўлганда уни 1-триместрида эътиборсиз қолдиришган.

Иккиламчи бепуштлик билан даволанган ТПКли аёлларнинг 23 нафарида қуйидаги асоратлар содир бўлган: ҳомиланинг ўз-ўзидан ўсмай қолиши асосан 1-триместрда – 13 (11,7%) нафарда, 39 нафарида ўз-ўзидан ҳомиланинг кўпинча 2-3 мартадан тушиши кузатилган.

Иккала гуруҳни таққослаш натижаларида ТПКли аёлларнинг бошидан ўтказган касалликлари соғлом аёлларникига караганда 5-10 марта кўп учраши ва бу мультифакторли патология бўлиб, унинг ташхиси ва тактикасини ишлаб чиқишда барча омилларни ҳисобга олиб ва лаборатор текширувларни тўлақонли ўтказиш ва чуқур таҳлил қилиш тавсия этамиз.

Акушерлик ва гинекологик анамнезлари жинсий аъзоларнинг инфекция билан зарарлангани, эндометриоз ва бачадон миомасининг тугунли формаси соғлом гуруҳдаги аёлларникига нисбатан ҳам 3-10 мартага кўп учраган (55,8%; 38,3%; 15,8; га 16,7% ва 3,3%).

Бу касалликларни инобатга олган ҳолда ҳомиладорликкача даволаш ва гормонал бузилишларини коррекциялаш ТПК билан ҳомиладор бўлган аёлларнинг қўшма ёки ёндош касалликларни даволаш уларда ҳомиладор бўлиш, бўлгандан кейин асоратларининг кам учрашига ёрдам бериши мумкин.

Яна бу патологияда аёллар яшаш сифатининг пасайиб кетиши, депрессия ва хавотирга тушиб қолишлари эса турли юрак-томир ва асаб касалликлар юзага келиши еки кучайишига сабаб бўлган. Бунга асосий сабаблар уларда кузатилган кўптуклилик, акне, себорея каби косметик нуқсонлар ва айниқса бу кўриниш юзда кўл ва оёқ соҳаларида кўп учраган.

Биз аёллардаги гормонал бузилишларни текшириш учун лаборатор кўрсаткичлардан тропли гормонлар – ФСГ, ЛГ, ТТГ, пролактин, стероидлардан- эркин тестостерон (Т), тестостерон, эстрадиол, прогестерон, дигидроэпиандростендион, 17-ОНларни қон зардобида нормал ҳайзнинг 3-5 кунлари, ациклик хайзда эса биринчи мурожаат қилганда наҳорга оч қорнига текширилди.

ТПК да инсулинрезистентликка сезгирлиги юқори эканлиги ҳисобга олинган ҳолда HOMA-IR, инсулин, глюкоза, гликирланган гемоглабин ва тана вазнининг индекси (ТВИ) ва семизликнинг 1-2-3-чи даражаларида, умумий холестерин, липопротеинларнинг юқори (ЛПВП)ва паст зичлиги (ЛПНП), триглицеридлар (ТГ) текширилди ва барча кўрсаткичлар таққослаш учун соғлом аёлларда ҳам текширилди.

Анамнезига эътибор берганимизда, ТПК бўлган аёлларнинг шикоятларига: гиперандрогениянинг илк белгилари қачон бошлангани, (Ферриман-Галвей шкаласи бўйича), ҳайз циклининг бузилиш тарихи (менархеданми ёки қанча вақтдан бери), агар аёлларда бепуштлик қайд қилинганда, муддати, бирламчи ёки иккиламчилигини аниқладик. Гиперандрогения белгиларининг намоён бўлиши – акне, гирсутизм – юзда, кўкрак безларининг учларида, қориннинг оқ чизиғида, сонларнинг ички юзасида, қуюқ ва тўк рангдаги майин туклар ва ёки дағал тукларнинг бўлиши ҳисобга олинди.

Ингибин В – аёлларнинг фолликуляр захирасини кўрсаткичи ҳисобланади ва унинг кўрсаткичлари асосий гуруҳда (66,4±2,2**; 68,4±3,2**; 63,2±5,2** пг/мл), шунингдек пролактин (ПРЛ) (200,3±14,4; 356,29±42* 403,4±51 ,4*;299,4±42,35*293,1±76,4* мкМЕ/мл), соғлом аёлларники билан (56,2±3,4; 200,3± 14,4) билан деярли фарқ топилмади.

Эстрадиол А,В,D фенотипли гуруҳларда назорат гуруҳиникига (55,29±2,3*; 56,2±1,11; 54,1±2,4* пг/мл) ва С фенотипдаги аёлларникига (172,5±10,4* пг/мл) нисбатан сезиларли паст кўрсаткичларга эга чиқди, прогестерон эса айнан С фенотипдагига гуруҳдаги аёлларникида қараганда 7,2±0,3*нмоль/л кўрсаткичли ва бошка гуруҳдаги кўрсаткичларга нисбатан сезиларли паст чиқди.

С гуруҳдаги аёлларда Pg кўрсаткичининг нормага яқин чиқишининг сабаби, уларда ҳайз циклининг бузилишида кузатилмагани ва овуляцияси сақланганлиги сабабидир ва бу кўрсаткич 299,4±42,3* нмоль/л соғлом аёлларда эса 56,3±1,31 нмоль/лни ташкил қилди.

Тестостерон гормони А,В,С гуруҳларда (5,2±0,3*; 5,1±0,4*; 4,2±0,3*), Д ва назорат (1,2±0,7* ва назорат (0,4±0,04) гуруҳиникига нисбатан юқори кўрсаткичларни кўрсатди ва бу натижалар тестостерон миқдори фенотипга нисбатан ўзгариши тасдиқланди.

ТПКдаги ЛГ гонадотроп гормоннинг (16,9±0,4*; 16,5±0,7*; 15,6±0,5*) юқори кўрсаткичлари тестостеронни ошишига, бунинг натижасида эса эстроген ва прогестерон гормонининг пасайиши кузатилган.

17-ОП (0,6±0,05*; 0,55±0,06*; 0,67±0,07*; 0,4±0,07* нг/мл) ва ДГЭА (247,2±13,4*; 223,4±17,3*; 246,2±19,4*; 203,4±11,2* мкг/дл) барча 4 та гуруҳда ва кузатув гуруҳиникида (0,5±0,4 нг/мл ва 208,3±11,2 мкг/дл) ҳам референс қийматларга мос келади (88,9-427) ва сезиларли ўзгаришлар кузатилмади. 17-ОП ва ДГЭА бўйича олинган натижаларни соғлом аёлларники ва референс қийматлари билан фарқ қилмаслиги ва бизнинг тадқиқотларимиз учун кузатувга олинган ТПКли аёлларда гиперандрогениянинг адренал (буйрак усти безлари) генези тасдиқланмади.

Муҳокама. Шундай қилиб, тадқиқотларимиздан ТПК бор ўзбек аёлларида гормонлардан олган натижаларимиз касалликни фенотипига қараб фарқланиши, айниқса гонадотроп ва стероидларда гуруҳлараро ва назорат гуруҳларига нисбатан сезиларли фарқланиши ва бизнинг натижаларимиз бир қатор бошқа тадқиқот натижалари билан бир ўхшашликлари қайд қилинди.

Гормонларнинг натижалари шуни кўрсатдики, ТПКида хар доим ҳам тестостерон эркин фракцияси юқори бўлмаслиги аниқланди ва бу фенотипга қараб А,В,С гуруҳларида Д ва кузатув гуруҳларига нисбатан юқори эканлиги аниқланди.

«Гиперандрогенияси йўк» Д фенотипдаги тестостеронниng бу фенотипнинг гирсутизм кўрсаткичи хам, акненинг деярли йўқлиги билан биргаликда келади ва алоҳида изоҳларга ўрин қолдирмайди.

Гиперандрогения фолликулаларнинг атрезияси, тека-ҳужайраларнинг стромаси, оқ қобиғининг гиперплазиясига олиб келиши мумкин.

Аҳамиятлиси шундаки, ГА ингибин В билан мусбат корреляцияга эгалиги ва ФСГ гормонни пасайишига сабаб бўлади.

Абашова Е.И ва ҳаммуаллифлар [2] 2019 йилдаги тадқиқотларида репродуктив ёшдаги аёлларда нормогонадотроп ановуляцияда ТПКли аёлларда фенотипларига қараб ўрганишган.

Бунда олимлар ТПКни 3 та гуруҳ фенотипига, яъни А, В,

1-жадвал

Ўзбек популяциясида ТПК ва соғлом аёлларнинг гормонал фонининг солиштирма натижалари

Кўрсаткич	Соғлом аёллар, n=30	Тўлиқ фенотип А, n=37	Ановулят фенотип В, n=42	Овулятор фенотип С, n=19	Ноандроген фенотип D, n=22	Р
ЛГ, mlU/ml	8,4±0,4	16,9±0,4*	16,5±0,7*	8,4±0,5*	15,6±0,5*	**P>0,05
ФСГ mlU/ml	6,2±0,3	5,10±0,3**	4,5±0,4*	6,2±0,4**	4,3±0,4*	**P>0,05
АМГ нг/мл	8,4±0,3	9,4±0,4**	8,5±0,4*	9,4±0,6**	6,47±0,3	**P>0,01
ПРЛ мкМЕ/мл	200,3±14,4	356,29±42*	403,4±51,4*	299,4±42,35*	293,1±76,4*	*P<0,01
Е2 пг/мл	132,3±9,5	55,29±2,3*	56,2±1,11*	172,5±10,4*	54,1±2,4*	*P<0,001
Т нг/мл	0,4±0,04	5,2±0,3*	5,1±0,4*	4,2±0,3*	1,2±0,7*	*P<0,001
Т (св) пг/мл	2,3±0,2	5,8±0,15*	6,3±0,3*	4,34±0,2*	2,24±0,3**	**P<0,05
17 ОН нг/мл	0,5±0,4	0,6±0,05*	0,55±0,06*	0,67±0,07*	0,4±0,07*	*P>0,05
Ингибин В пг/мл	56,2±3,4	66,4±2,2**	68,4±3,2**	64,5±4,3**	63,2±5,2**	**P>0,05
Прогестерон нмоль/л	56,3±1,3	13,4±0,2*	16,3±5,4*	54,2±5,4**	7,2±0,3*	**P>0,05
ДГЭАс мкг/дл	208,3±11,2	247,2±13,4*	223,4±17,3*	246,2±19,4*	203,4±11,2*	*P>0,05
ЛГ/ФСГ Нисбати	1,34	3,12*	3,66*	1,39**	3,63**	*P<0,05 **P>0,05

Д га бўлиб текширишади.

Хулоса шуки, ТПК да фенотипларига қараб ёндошиш касалликни даволашда, унинг профилактикаси борасида ва репродуктив ёшдаги аёлларнинг яшаш сифатини яхшилашда ёрдам беради.

Бизнинг ТПКли аёлларимизда ЛГ гормони А, В, Д гуруҳларида С, яъни «овулятор» нисбатан юқори кўрсаткичларни кўрсатди. Бунда 40 фоиз аёллардагина ЛГнинг ошиши кузатилди, овуляторли гуруҳда 2 марта кам эди.

ФСГнинг кўрсаткичи А, В, Д фенотипидагилар С гуруҳникига нисбатан паст кўрсаткичларни берди ва охирги гуруҳда овулятор цикл сақланган эди.

Атиканов А.О. ва муаллифдошлар 2017 йилда [1], ТПКда ЛГнинг кўрсаткичлари ҳамиша юқори бўлишини кузатганлар, бундай ЛГнинг юқори кўрсаткичи тухумдонлар стромасини стимуляциясига олиб келади ва натижада тухумдонлар ва буйрак усти безларининг етишмовчилигига, натижада андрогенизация ва эстрогенизацияга олиб келиши натижасида тестостерон, ДГЭА-С ошиши, эстрадиол ва прогестероннинг пасайиши билан характерланади.

Буларнинг барчаси ановулятор ҳайз циклини шакллани-шига, келгусида қон кетиши ва турли даражадаги гиперплазияни ривожланишига сабаб бўлади.

Парамонова О.В ва ҳаммуаллифлар [5] 2012 йилда гормонларни текшириб, ЛГнинг базал даражаси нормадагига нисбатан 70 фоизгача юқорилиги, ФСГнинг базал кўрсаткичлари 30 фоизгача паст эканлигини аниқлашган.

ТПКнинг ёрқин белгиси бўлиб, ЛГ нинг ФСГ га нисбати ҳисобланади. Соғлом аёлларда ЛГ/ФСГ – 1-1,5 га, ТПКда эса – ЛГ/ФСГ>2,5 га тенгдир.

Фолликуляр захирани кўрсатадиган Ингибин В ва бошка гормонлар пролактин, АМГ кўрсаткичлари иккала гуруҳда деярли сезиларли фарқи йўқлиги аниқланди.

Хулосалар. Тадқиқотларимиз хотимасида шуни таъкидлаш жоизки, ТПК нинг аниқ ечимини ҳанузгача топилмагани, кўплаб саволларга жавоблар очиқлигича қолиши ва бу олиб бориладиган тадқиқотларимиз учун туртки бўлиб хизмат қилади.

Шундай қилиб, ТПК нинг ташхиси учун энг мақсадга мувофиқ, Роттердам консенсус ташхисини қўллаш [6,7], чунки бунда ТПКда ташхисот ва унинг анъанавий мезонлари учун бир томондан, иккинчи томондан эса – патологиянинг барча клиник кўринишларини намоён бўлишини ўз ичига олади.

ФОЙДАЛАНИЛГАН АДАБИЁТЛАР РЎЙХАТИ:

1. Атыканов А.О, Джанузаков Н.Т., Батырханов Ш.К. « Клинико-диагностическая характеристика синдрома поликистозных яичников у женщин репродуктивного возраста». // Вестник КРСУ. 2017. Том 17. № 7.

2. Абашова Е.И., Шалина М.А., Мишарина Е.В., Ткаченко Н.Н., Булгакова О.Л. «Клиические особенности фенотипов синдрома поликистозных яичников у женщин с нормагонадотропной ановуляцией в репродуктивном возрасте». // Журнал. 2019 г. «Акушерство и женских болезней». Том. 68. Выпуск.-3.

3. Дурманова А.К., Отарбаев Н.К. «Антимюллеров гормон как показатель репродуктивного здоровья женщин с синдромом поликистозных яичников». //«Терапевтический архив». 2016 г. 6

4. Калугина А.А., Бобров К.Ю. «Синдром поликистозных яичников: современные представления и роль в проблеме бесплодия». //Журнал. «Проблемы репродукции». 2015 г. 2.

5. Парамонова О.В., Коренская Е.Г., Трофименко А.С., Зборовская И.А. «Современные взгляды на методы диагностики и лечения синдрома поликистозных яичников». // Журнал. «Медицинский алманах». 2012 г. № 5.

6. Шилин Д.Е. // «Международный диагностический консенсус и современная идеология терапии CONSILIUM-MEDICUM ». 2004г. Том.6. № 9.

7. ESHRE Rotterdam/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and longterm health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS) // Hum. Reprod. – 2004.- Vol.- 19.- P 41-47.

THE EFFECT OF VIRAL INFECTIONS AND COVID-19 ON PREGNANCY AND CHILDBIRTH

A.Sh. Inoyatov[1], Yu.E. Dobrokhotova[2], I.I. Tosheva[2], M.J. Aslonova[2]

1 - Bukhara State Medical Institute, Department of Obstetrics and Gynecology

2 - Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov

The review presents the effect of viral infections and COVID-19 on the course of pregnancy and its complications during childbirth using the example of world experience. COVID-19 infection is a high-risk condition for pregnant women, especially in the last trimester of pregnancy. It is known that pregnancy is a condition that is accompanied by changes in the immune status, which makes a woman prone to various viral infections. As a result, even seasonal flu can be severe during pregnancy and cause various complications. For this reason, pregnant women are at high risk for viral infections.

Keywords: COVID-19, pregnancy period, teratogen, pneumonia, fetus, fetoplacental barrier

Влияние вирусной инфекции и COVID-19 на течение беременности и родов

А.Ш. Иноятов, Ю.Э. Доброхотова, И.И. Тошева, М.Ж. Аслонова

В обзоре показано влияние вирусных инфекций и COVID-19 на течение беременности и ее осложнений во время родов на примере мирового опыта. Инфекция COVID-19 представляет собой состояние высокого риска для беременных женщин, особенно в последнем триместре беременности. Известно, что беременность - это состояние, которое сопровождается изменениями иммунного статуса, что делает женщину склонной к различным вирусным инфекциям. В результате, даже сезонный грипп может быть тяжелым во время беременности и вызывать различные осложнения. По этой причине беременные женщины подвержены высокому риску вирусных инфекций.

Ключевые слова: COVID-19, период беременности, тератоген, пневмония, эмбрион, фетоплацентарный барер

COVID-19 va virusli infeksiyalarning homiladorlik va tug‘ruq davriga ta’siri

A.Sh. Inoyatov, Yu.E. Dobroxotova, I.I. Tosheva, M.J. Aslonova

Maqolada virusli infeksiyalarning va COVID-19 infeksiyasining homiladorlik kechishiga ta’siri va tug‘ruq paytida yuzaga keladigan asoratlari xalqaro tajribalar misolida yoritilgan. COVID-19 infeksiyasi homilador ayollar uchun, ayniqsa homiladorlikning so‘nggi trimestrida yuqori xavfli holatdir. Ma’lumki, homiladorlik – bu immunitet holatining o‘zgarishi bilan birga kechadigan holat, bu ayolni har xil virusli infeksiyalar bilan kasallanish moyilligini oshiradi. Natijada, hatto mavsumiy gripp kabi kasalliklar ham og‘ir kechishi mumkin. Shu sababdan ham homilador ayollar virusli infeksiyalar bilan zararlanish jihatidan yuqori xavf guruhdagilar hisoblanadi.

Tayanch so‘zlar: COVID-19, homiladorlik davri, teratogen, zotiljam, homila, fetoplasentar to‘siq.

Relevance. Coronavirus infection is an important pathogen in humans and animals. A few months ago, a new coronavirus was discovered in Wuhan, Hubei Province, China, that caused pneumonia. The virus spread rapidly, causing an epidemic throughout China, and then the number of cases in other countries of the world rose sharply. This virus is defined as coronavirus, which causes severe acute respiratory syndrome [13]. That's why the new coronavirus was officially named Acute Respiratory Syndrome of Coronavirus 2 (SARS-CoV-2), and the disease caused by the virus was named COVID-19. As the epidemic spread rapidly around the world, mainly due to travel around the world, the World Health Organization (WHO) declared the epidemic a public health emergency of international concern. WHO subsequently declared the situation a pandemic in March 2020, when, the most countries reported sustained transmission of SARS-CoV-2 from the population [1,2].

Almost all cases of COVID-19 around the world prove the possibility of transmission of infection from person to person. The virus can be easily isolated from the secret of the respiratory tract, feces, things and household items belonging to the patient [9].

To date, it is believed that the spread of SARS-CoV-2 coronavirus mainly occurs by airborne droplets and resembles the spread of influenza. Transmission occurs when talking, coughing, sneezing infected. A healthy person can become infected by direct contact. Infection can occur when a person touches infected surfaces and then touches his eyes, nose, and mouth [1,8].

We need to pay special attention to pregnant women who give birth to healthy children, who are the successors of our future. Nowadays, there is no evidence that pregnant women are more susceptible to infection than people in the general population, although there is concern that due to a change in the immune response in pregnant women, the likelihood of developing a more severe clinical picture increases [1,2]. Any viral infection during pregnancy is an additional risk. Influenza, herpes, ARVI, cytomegalovirus are extremely undesirable, especially in the early stages. During organogenesis, when the laying of organs and tissues occurs, the embryo is most vulnerable to a viral infection. We do not know for sure how the disease will affect the child, but we know for sure that there is a risk of serious consequences. Currently, there is no evidence that pregnant women with COVID-19 have an increased risk of abortion in the early stages, the risk of an undeveloped pregnancy. [9,11] There is no convincing connection between coronavirus infection and an increased risk of losing pregnancy in the second trimester. It is currently considered unlikely that the virus will have any effect on fetal development. There is currently no evidence that the virus exhibits teratogenic properties. In the publications there are reports of cases of preterm birth in women with COVID-19, but it is not clear which part can be attributed to iatrogenic, which part spontaneous too [3,5]. It is known that iatrogenic delivery was carried out according to indications from the mother associated with a viral infection. Some reports spoke about the development of fetal suffering of the fetus, premature outflow of amniotic fluid. We always warn pregnant women about that, they should adherence to a healthy lifestyle; the main task in the early stages is to avoid any viral infection. These viral infections are causing various complications: premature miscarriage, restriction of fetal development, premature birth or premature discharge of amniotic fluid, and similar complications which, these can complicate pregnancy. These complications can also occur in cases of coronavirus infection, but we do not know for sure, but we do know that there is a risk of serious consequences [6,7].

To date, it has not been proven that the virus can pass of

the fetoplacental barrier in pregnant women infected with the coronavirus, as a pregnant woman with the disease was found to be free of the virus when tested for amniotic fluid, umbilical cord, placenta, and postpartum breast milk [12,14].

Purpose: To study the course and complications of viral infections in pregnant women using the example of world experience.

We study the effect of Covid-19 infection on a pregnant woman's body and it's complications during pregnancy, based on data provided by several scientists.

A case series of 43 women from New York who tested positive for COVID-19 showed similar patterns to non-pregnant adults: 86% had mild disease, 9.3% had severe disease and 4.7% developed critical disease [7,12]. Another study found the cases of COVID-19 pneumonia in pregnancy were milder and with good recovery [5,12].

A study of 9 infected women at the third trimester of pregnancy from Wuhan, China showed that they showed fever (in six of nine patients), muscle pain (in three), sore throat (in two) and malaise (in two). Fetal distress was reported in two. All of them had live birth pregnancies and no severe neonatal asphyxia was observed. The samples of breast milk, amniotic fluid, cord blood and neonatal throat swab were tested for SARS-CoV-2, and all results were negative [12,15].

In another study on 15 pregnant women, majority of the patients presented with fever and cough, while laboratory tests yielded lymphocytopenia in 12 patients.[12,17] Computed tomography findings of these patients were consistent with previous reports of non-pregnant patients, consisting of ground-glass opacities at early stage [9,10]. Follow-up images after delivery showed no progression of pneumonia [12,19,20].

Another complication is hypercoagulable, due to pregnancy is a hypercoagulable state and infection with COVID-19 could increase the risk of venous thromboembolism and that this risk could be compounded by reduced mobility due to self-isolating [9,14]. Their guidelines thus advise that any pregnant person admitted to hospital with a COVID-19 infection should receive at least 10 days of prophylactic low-molecular-weight heparin after being discharged from the hospital.

Viral pneumonia is an important cause of morbidity and mortality among pregnant women [16,18]. Maternal pneumonias are associated with several adverse obstetrical outcomes, including premature rupture of membranes (PROM) and preterm labor (PTL), intrauterine fetal demise (IUFD), intrauterine growth restriction (IUGR), and neonatal death [3]. Since the emergence of a coronavirus not previously seen in humans, there is little data on adverse pregnancy outcomes in pregnant women with COVID-19. Coronaviruses are single-stranded RNA, non-segmented, enveloped viruses, which cause illness ranging in severity from the common cold to severe and fatal illness. Limited adverse infant outcomes (e.g., miscarriage and stillbirth) have been reported among infants. However, it is not evident that these outcomes were related to maternal infection, and at this time the risk of adverse infant outcomes is not known [5]. Data from previous coronaviruses (SARS-CoV and MERS-CoV) suggests that pregnant women may be at higher risk of severe illness, morbidity, or mortality compared with the general population. At this time, very little is known about COVID-19, particularly related to its effect on pregnant women and infants, and there currently are no recommendations specific to pregnant women regarding the evaluation or management of COVID-19. The Centers for Disease Control and Prevention (CDC) has developed Interim Guidance on Breastfeeding for a Mother Confirmed or Under Investigation for COVID-19 [10]. Currently, it is not known whether COVID-19 virus can be transmitted through breast milk, but it is well known that an infected mother can transmit the virus through respiratory droplets during breastfeeding [7].

Coronavirus infection can cause an acute respiratory disease that is characterized by inflammation of the airways and general symptoms of mild intoxication. The causative agents of infectious diseases, especially viruses, do not choose the level of development of the country, the ethnicity of the people, the race. This reaffirms the need for comprehensive and systematic prevention measures and the body's awareness of coronavirus susceptibility is critical. Duration of this virus' incubation period is 14 days [18]. The range of clinical symptoms in the general population varies from a mild course of the disease to the development of critical conditions. The clinical course of coronavirus infection during pregnancy is characterized by slow development of symptoms (hyporeactivity), especially in the first trimester of pregnancy, or rapidly progressing to severe levels. Perhaps for this reason, the clinical signs in pregnant women infected with coronavirus so far are mainly a sudden increase in body temperature during or after childbirth, massive bleeding and acute respiratory failure, the addition of septic processes can go with. Because during this period, the mother's immune system is relatively low and susceptible to various infections, so they need to lead a healthy lifestyle, rich in vitamins, eat a healthy diet, avoid stress, rest on time, follow personal hygiene. it is important to note that you should always consult a doctor online and see a doctor immediately if you have any symptoms of an acute respiratory illness [6,7]. According to the COVID-19 manual, serious symptoms, such as pneumonia, respiratory failure, are widely described in pregnant women, and in patients with chronic extragenital diseases, such as cardiac morbidity, chronic obstructive bronchitis, kidney disease, diabetes and others. Similar symptoms can also occur in pregnant women with extragenital pathology due to the appearance of several changes in the immune system, which means that it is necessary to immediately identify and treat women, especially who is at the risks. Risk groups with severe disease include pregnant women, especially in the third decade, postpartum women, children and the elderly (less than two years and older than 65 years), overweight patients and patients with extragenital pathology:

- Diseases of the cardiovascular system (arterial hypertension, congenital and acquired heart defects, etc.);
- chronic diseases of the respiratory system (chronic obstructive pulmonary disease, bronchial asthma, fibrotic changes in the lungs, etc.);
- endocrinopathy (diabetes, metabolic syndrome, obesity, etc.);
- cases of immunodeficiency (oncological diseases, hematological patients, patients receiving immunosuppressive therapy, etc.);
- other serious chronic diseases (chronic renal failure, etc.);
- very young and older pregnancies;
- pregnant women with severe early toxicosis (nausea and vomiting)
- postpartum and breastfeeding women

According to the official website of Ministry of Health and Medical Education (MOHME) in Mazandaran and Zanjan provinces, Iran, three infants were born from infected pregnant mothers. Among these three cases of COVID-19 infection there were two mothers who developed acute respiratory distress syndrome (ARDS) after delivery and died [13].

Let's study the process of Covid-19 infection in pregnant women with diabetes. Diabetes is considered one of the high-risk groups for the most common concomitant diseases, and is associated with higher mortality among the older generation. In order to investigate the blood glucose current (GC), the introduction of pregnant patients with diabetes and COVID-19, retrospectively analyzed 13 hospitalized with a diagnosis of diabetes and laboratory-confirmed COVID-19 who were admitted to medical isolation centers in Wuhan from February 24 to 1 March. These patients had an average age of 32-36 years

and were diagnosed with diabetes, which lasted from 9-16 years. All patients were constantly monitored by an endocrinologist. Clinical management varies depending on their sugar level in blood and doctors' recommendations. According to many European scientists infected with COVID-19 among women, to date, the rate of diabetes of pregnant women infected with the COVID-19 virus is not high. Researchers used the target HA values proposed for inpatients by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Diabetes Association, 7.8 mmol/L for pre-dinner HA and 10.0 mmol/L for the afternoon HA set as limit values. A total of 881 capillary studies of HA were performed for these pregnant women. Among them, 56.6% of the tests showed abnormal levels of HA, including 29.4% of the tests before eating the HA and 64.5% of the tests after eating 69.0% and 10.3% of pregnant women suffered at least one episode of hypoglycemia (3.9 mmol/L). These results indicate the failure of existing management strategies for pregnant women suffering from both diabetes and COVID-19, especially after HA after eating. Since diabetes and hyperglycemia can lead to a higher risk of secondary infection and mortality, we suggest that treatment in these patients be better evaluated and optimized [2].

Given the current situation in Wuhan's healthcare system, we suggest that the potential causes are as follows:

1) There is a relative shortage of available professional endocrinologists in specialized medical centers, which leads to a delay or lack of professional advice.

2) Diet for patients with COVID-19 is provided evenly. A diabetic diet or personalized diet is not available.

3) Inpatients cannot exercise due to limited indoor space and poor pulmonary function.

4) Anxiety caused by COVID-19 cause's hyperglycemia.

5) Pancreatic tissue is a potential target for viral infection leading to impaired glucose metabolism.

The most common serious clinical manifestation of COVID-19 in the general population is pneumonia, characterized primarily by fever, cough, and shortness of breath, symptoms of general intoxication and the appearance of bilateral infiltrates in the lungs. No specific clinical manifestations have been identified that could help distinguish COVID-19 from other viral respiratory infections [10,18]. Children also experience chest pain, coughing, and dry wheezing. Coronavirus infection can be complicated by acute pneumonia. Chest radiographs may show focal or interstitial infiltrates. As with most pregnant women, they will complain similar to the manifestations of a cold, mild or moderate flu. You should remember the tendency of pregnant women to develop more severe forms, the development of severe pneumonia and hypoxia. Although it is known that such forms of COVID-19 are characteristic of older people, people with immunodeficiency conditions, and chronic diseases, such as diabetes, cancer, lung diseases, caution should be exercised with regard to pregnant women. Although the absolute risk is negligible, symptoms of a serious illness in pregnant women need to be identified and appropriate treatment should be carried out immediately [15].

Diagnostic and baseline symptoms of coronavirus infections:

- group illness, mainly among members of one family or children;
- seasonality - winter and spring;
- hidden period - 2-14 days;
- acute onset of the disease;
- permanent fever, less pronounced general symptoms of poisoning;

Diagnosis is based on clinical, laboratory and instrumental data. Criteria for examination and diagnosis of pregnant and postpartum women: It is based on their complaints and epidemiological anamnesis. The disease can be missed in pregnant women due to the slow development of clinical signs. In most cases, when patients come to the hospital with symptoms of cough and colds, it is too late and 50% of the lungs are in a state of fibrosis, which aggravates the patient's condition. At this time, there is a very effective way to detect the disease early, at home, which requires deep breathing through the nose and holding for up to 20 seconds. If you are unable to perform the procedure at this time due to coughing, shortness of breath, or any other reason, then fibrosis is developing in your lungs. Basic screening methods also include laboratory and instrumental screening methods [9].

To confirm or exclude viral pneumonia, one of the most valuable methods of instrumental diagnostics is computer tomography (CT) of the chest without contrast. The study should be carried out in all suspicious cases, given that the risk to the fetus is negligible. The main manifestations of pneumonia are infiltrates in the form of «frosted glass» [12].

For laboratory diagnosis of COVID-19, the PCR method is used. The main type of biomaterial for laboratory research is the material obtained by taking a smear from the nasopharynx and or oropharynx. As additional material for the study, bronchial lavage water obtained by fibrobronchoscopy (bronchoalveolar lavage), sputum, lung biopsy or autopsy material, whole blood, serum, urine, and feces can be used. Repeated tests may be necessary to confirm the diagnosis. Serological methods as diagnostics can be used in the absence of the possibility of PCR.

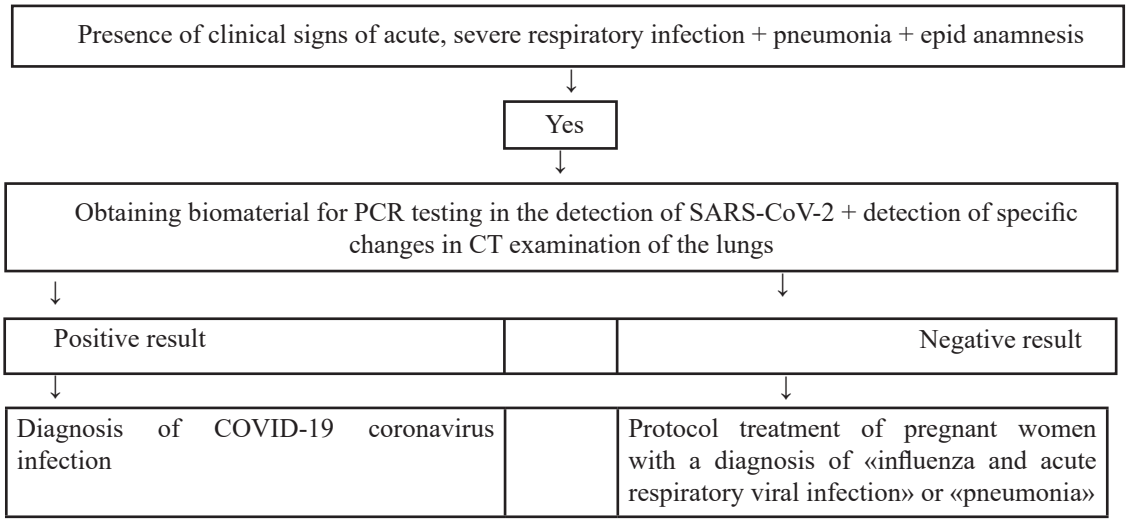
Prevention rules of the disease. Adhere strictly to general hygiene rules on a regular basis, especially to wash their hands with soap after each contact. It is forbidden to touch the face, mouth and nose with your unwashed hands, patients with acute respiratory diseases and those who come in contact with them should use a medical mask to prevent infection and the mask should be changed 3 times a day. It is required not to come into contact with unknown and sick animals, as well as their raw materials. Do not go to markets, shop buildings, as well as places where soils in open areas are contaminated with animal waste. Pregnant women need to sit at home, walk more in the fresh air in the yard, do not restrict movement, eat well, take vitamins, and communicate with doctors online [8,10].

Recommendations: The scientists strongly advise that antenatal and postnatal care should be regarded as essential, and that «pregnant women will continue to need at least as much support, advice, care and guidance in relation to pregnancy, childbirth and early parenthood as before». The care of pregnant women and women in the postpartum period is one of the main types of care and should be carried out along with other types of medical care. Care during childbirth should be provided in compliance with safety principles and the involvement of a minimum number of medical workers, however, providing the possibility of emergency obstetric, anesthetic and neonatal care in case of indications [4,9].

Conclusion: it should be noted that pregnant women with extragenital diseases should be considered as key risk groups in strategies aimed at preventing and treating COVID19 infection. Based on recent research and expert advice, as well as previous experience in SARS prevention and control, the China National Health Commission released a new report on February 8, 2020, proposing to strengthen counseling, screening and medical care. Increase time of follow-up of pregnant women. Visits and procedures in obstetric clinics and wards with specialized medications to combat infections and protective clothing, as well as pregnant women suspected or confirmed to have COVID 19 infection should be isolated in a specially designated area for at least 14 days after delivery, when she suspects or confirms COVID 19 infection with her mother, do not breastfeed to avoid close contact with her.

We need to further strengthen our capacity to deal with emerging outbreaks of infectious diseases through laws and regulations aimed at preventing and controlling the spread

Diagnostic algorithm of COVID-19 viral infection



of infectious diseases and preventing outbreaks in families, communities and other public places, as well as transparency and solidarity. Timely reporting and disclosure of emerging infectious diseases is also important to avoid delays in responses. Infection control and management procedures should also be supported in hospitals and other places where several confirmed cases are isolated from each other, and special clothing and equipment should be provided to protect medical personnel and other health workers from the occupational exposure to COVID19 infection.

Thus, not only Covid-19 infection, but all types of viral infections can lead to many complications in pregnancy. In such cases, we need to treat women according to the protocol. But the most important thing is to prevent the disease rather than cure it. We must not forget this and always follow it.

LITERATURE:

1. A.Sh. Inoyatov, A.R. Oblokulov, Sh.J. Teshaev, M.R. Mirzoyeva "Coronavirus infections curriculum" 2020

2. A.Sh. Inoyatov, Sh.I. Navruzova "Corona virus infection in children (COVID-19) and pneumonia: etiology, epidemiology, clinical, diagnosis, treatment and prevention methods" Tutorial 2020

3. Breslin, Noelle; Baptiste, Caitlin; Gyamfi-Bannerman, Cynthia; Miller, Russell; Martinez, Rebecca; Bernstein, Kyra; Ring, Laurence; Landau, Ruth; Purisch, Stephanie; Friedman, Alexander M.; Fuchs, Karin (2020-04-09). «COVID-19 infection among asymptomatic and symptomatic pregnant women: Two weeks of confirmed presentations to an affiliated pair of New York City hospitals». American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM: 100118. doi:10.1016/j.ajogmf.2020.100118. ISSN 2589-9333

4. «Coronavirus (COVID-19) infection and pregnancy Version 7». Royal College of Obstetricians & Gynaecologists. 9 April 2020. Retrieved 2020-04-14.

5. Chen, Huijun; Guo, Juanjuan; Wang, Chen; Luo, Fan; Yu, Xuechen; Zhang, Wei; Li, Jiafu; Zhao, Dongchi; Xu, Dan; Gong, Qing; Liao, Jing; Yang, Huixia; Hou, Wei; Zhang, Yuanzhen (7 March 2020). «Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records». The Lancet. 395 (10226): 809–815. doi:10.1016/S0140-6736(20)30360-3. ISSN 0140-6736

6. Clinical guidance on the management of patients with severe acute respiratoru infections on suspicion of infection with a new coronavirus. Recommendation January 25, 2020

7. Clinical management of human infection with pandemic (H1N1) 2009: revised guidance. Geneva, World Health Organization. Clinical recommendations.

8. G.A. Ikhtiyarova, I.I. Tosheva «Coronavirus: Why does the whole world suffer from the complications of this infection?» Newspaper of the Agency of the Republic of Uzbekistan March 28,2020

9. G.A. Ikhtiyarova, N.I. Olimova, F.Sh. Oripova «Recommendation and algorithm for the introduction of pregnant women with COVID-19» Methodical recommendation .2020

10. G.A. Ikhtiyarova, Dustova N.K., Tosheva I.I., Kurbanova Z.Sh, Navruzova N.O. «Clinical manifestations of COVID-19 coronavirus infection in pregnant women, measures for pregnancy and childbirth» Methodical recommendation 2020

11. Liu, Dehan; Li, Lin; Wu, Xin; Zheng, Dandan; Wang, Jiazheng; Yang, Lian; Zheng, Chuansheng (2020-03-18). «Pregnancy and Perinatal Outcomes of Women With Coronavirus Disease (COVID-19) Pneumonia: A Preliminary Analysis». American Journal of Roentgenology: doi: 10.2214/ AJR. 20. 230 72 ISSN 0361-803X

12. Mojgan Karimi-Zarchi, Hossein Neamatzadeh, Seyed Alireza Dastgheib and etc. Vertical Transmission of Coronavirus Disease 19 (COVID-19) from Infected Pregnant Mothers to Neonates

13. «Management of COVID-19 in Pregnancy, Birth, and the Postpartum Period» Temporary Clinical Guideline 2020

14. M.A. Murashko, A.Yu. Popova Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infections (2019-ncov) Version 1. temporary guidelines. S52

15. Nuraliyev N.A., Olimova N.I., Ikhtiyarova G.A. Diagnostic value determination of antibodies to antigens of Microorganisms in women with inflammatory diseases of the pelvic organs // American journal of medicine and medical sciences № 10(2) 2020 page 124-126

16. Rasmussen SA, Smulian JC, Lednicky JA, Wen TS, Jamieson DJ. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and pregnancy: what obstetricians need to know. Am J Obstet Gynecol. 2020. pii: S0002-9378(20)30197-6. doi: 10.1016/j.ajog.2020.02.017. [Epub ahead of print]. [Crossref], [Google Scholar]

17. Review of the new Corona virus in 2019 (2019-nCov), CDC, February 1, 2020. Source of content: National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD), Department of Viral Infections; https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/summary.html

18. Salehi, Sana; Abedi, Aidin; Balakrishnan, Sudheer; Gholamrezanezhad, Ali (2020-03-14). «Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review of Imaging Findings in 919 Patients» American Journal of Roentgenology: doi:10.2214/AJR.20.23034. ISSN 0361-803X

19. Schwartz DA, Graham AL. Potential maternal and infant outcomes from (Wuhan) Coronavirus 2019-nCoV infecting pregnant women: lessons from SARS, MERS, and other human coronavirus infections. Viruses. 2020;12(2):194. doi:10.3390/v12020. [Crossref], [Google Scholar]

20. Tosheva I.I., Ikhtiyarova G.A. Morphological and microbiological changes in the placenta in women with premature discharge of amniotic fluid // F: Problems of Biology and Medicine No. 4.2 (115) 2019 Samarkand. S 146-148

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА FSHB У МУЖЧИН С НАРУШЕНИЕМ РЕПРОДУКТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ

Д. Иргашев[1], Ш. Гасанова[1], С. Аляви[2]
1 - СП ООО «Doctor-D-IVF
2 - Ташкентский государственный стоматологический институт
Ташкент, Узбекистан

Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) относится к гонадотропинам, играющим важную роль в репродукции человека. К настоящему времени в гене FSHB выявлено достаточно много полиморфизмов и мутационных изменений, которые оказывают значительное влияние на половое развитие и на уровень ФСГ в крови. Проведен анализ роли полиморфизма 2bp del гена FSHB в формировании мужского бесплодия. Исследование проведено на выборках из 140 пациентов с различными клиническими формами мужского бесплодия и 155 условно-здоровых фертильных мужчин. Полученные результаты показали, что выявленный негативный эффект гетерозиготного варианта p.Val79GlufsTer27 гена FSHB на развитие азооспермии согласуется с концепцией, подтверждающей наличие ассоциативных связей между аллельным вариантом 2bp del с развитием мужского бесплодия.

Ключевые слова: мужское бесплодие, полиморфизма 2bp del гена FSHB, фолликулостимулирующий гормон, олигоазооспермия.

Reproduktiv disfunktsiyaga ega erkaklarda FSHB gen polimorfizmi

D. Irgashev, Sh. Gasanova, S. Alyavi

Follikulani ogohlantiruvchi gormon (FSH) insonning ko‘payishida muhim rol o‘ynaydigan gonadotropindir. Bugungi kunga qadar FSHB genida ko‘plab polimorfizmlar va mutatsiyali o‘zgarishlar aniqlangan, ular jinsiy rivojlanishga va qondagi FSH darajasiga sezilarli ta’sir ko‘rsatadi. FSHB genining 2bp del polimorfizmining erkaklar bepushtligi rivojlanishidagi roli tahlil qilindi. Tadqiqot erkaklar bepushtligining turli klinik shakllariga ega bo‘lgan 140 nafar bemor va 155 shartli sog‘lom fertil erkaklar namunasi bo‘yicha o‘tkazildi. Olingan natijalar shuni ko‘rsatdiki, FSHB genining p.Val79GlufsTer27 geterozigota variantining azospermiya rivojlanishiga aniqlangan salbiy ta’siri erkaklarning bepushtligi rivojlanishi bilan 2bp del allel varianti o‘rtasida assotsiativ aloqalar mavjudligini tasdiqlovchi kontseptsiyaga mos keladi.

Tayanch so‘zlar: erkaklar bepushtligi, FSHB genining 2bp del polimorfizmi, follikulani ogohlantiruvchi gormon, oligoazospermiya.

FSHB gene polymorphism in men with reproductive dysfunction

D. Irgashev, Sh. Gasanova, S. Alyavi

Follicle-stimulating hormone (FSH) is a gonadotropin that plays an important role in human reproduction. To date, a lot of polymorphisms and mutational changes have been identified in the FSHB gene, which have a significant impact on sexual development and on the level of FSH in the blood. The role of the 2bp del polymorphism of the FSHB gene in the development of male infertility was analyzed. The study was conducted on a sample of 140 patients with various clinical forms of male infertility and 155 conditionally healthy fertile men. The obtained results showed that the revealed negative effect of the heterozygous variant p.Val79GlufsTer27 of the FSHB gene on the development of azoospermia is consistent with the concept confirming the presence of associative links between the 2bp del allelic variant with the development of male infertility.

Keywords: male infertility, 2bp del polymorphism of the FSHB gene, follicle-stimulating hormone, oligoazoospermia.

Актуальность. Как известно, фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) наряду с лютеинизирующим гормоном (ЛГ) и хорионическим гонадотропином (ХГЧ) относится к гонадотропинам, играющим важную роль в репродукции человека. ФСГ является регулятором формирования и работоспособности семенных канатиков, а также, выработки сперматозоидов в мужских половых железах (яичках). Недостаточность ФСГ в организме у мужчин формирует патологический процесс – олигоазооспермию, при нормальном уровне концентрации тестостерона в крови.

К настоящему времени в гене FSHB выявлено достаточно много полиморфизмов и мутационных изменений, которые оказывают значительное влияние на половое развитие и на уровень ФСГ в крови [3,4,7,9,10,11,13,14.].

Нами был проведен поиск генетической мутации (делеции) 2bp del, rs5030646 гена FSHB, ассоциированной с недостаточностью ФСГ и соответственно, с нарушением фертильной системы мужчин.

Данная делеция возникает во второй и третьей нуклеотидных последовательностях экзона 3 в гене FSHB (2bp del) и передается аутосомно-рецессивным путем. Вследствие данной мутации изменяется последовательность аминокислотных кодонов с 61 по 86 – GTG (val) на GAG (glu) с последующим преждевременным стоп-кодоном и развитием олигоазоспермии [1,2,5,8,12].

Цель работы. Оценка роли полиморфизма 2bp del гена FSHB в формировании мужского бесплодия.

Материалы и методы. В исследование включены 140 мужчин с бесплодием. Из них: 35 (25.0%) составили пациенты с азооспермией, 105 (75.5%) – пациенты без азооспермии. В контрольную группу включили 155 фертильных мужчин.

Генотипирование полиморфного локуса 2bp del гена FSHB осуществляли методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (RotorGene Q, Quagen, Германия), предварительно выделив геномной ДНК из образцов крови с помощью набора реагентов «Рибо-преп» («ИнтерЛабСервис», Россия). Анализ ассоциаций данного локуса был проведен при помощи сравнения двух выборок по типу «случай-контроль».

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакет программы OpenEpi V.9.2. Оценка отклонения распределений генотипов локуса 2bp del гена FSHB от распределения Харди–Вайнберга проводилась с использованием модифицированного критерия хи-квадрат

Пирсона. Расчет данных производились с использованием онлайн-программы «Hardy-Weinberg equilibrium calculator».

Результаты и обсуждение. Из исследованных 140 пациентов с мужским бесплодием и 155 здоровых контроля мутационный вариант встречался только в гетерозиготном состоянии у 1 мужчин (0.7%) в подгруппе пациентов с азооспермией (2,9%). При этом следует отметить, что пациента с были обнаружены делеция в гене AZF типа sY1192 (AZFc), неспецифические хромосомные изменения: обструкция семявыносящего протока и слабовыраженный гипогонадизм. Не исключено, что бесплодие в данном случае также может быть связано с этими генетическими изменениями.

Гомозиготный генотип 2631TGdel, Val61del2bp/87Ter гена FSHB в исследованной группе и в подгруппах пациентов не был выявлен.

Аллельная частота данной мутации в общей группе пациентов с мужским бесплодием оказалась крайне низкой и составила 0,005 (таблица 1). Эти данные свидетельствуют о крайне низкой частоте фактически выявленных гетерозигот, и соответственно о низком уровне гетерозиготности данного локуса в нашей популяции. К настоящему времени отсутствуют достоверные данные о негативном эффекте гетерозиготного генотипа 2bp del, rs5030646 гена FSHB в отношении развития нарушения репродуктивной функции у мужчин.

К настоящему времени о данной мутации сообщалось в четырех исследованиях, в которых она была обнаружена, в общей сложности у четырех пациентов с дефицитом ФСГ, в том числе у трех пациентов в гомозиготном варианте (Matthews et al., 1993; Matthews et al. 1997; Phillip et al. 1998) и в одном случае в сложном гетерозиготном состоянии (Layman et al. 1997). Авторы Nagirnaja, L., et all., (2010) назвали данную мутацию- 2631TGdel, Val61del2bp/87Ter в гене FSHB.

Также известно, что вариант 2bp del присутствовал у шести здоровых членов семьи в гетерозиготном состоянии (Matthews et al., 1993; Layman et al., 1997; Phillip et al., 1998). На основании коллективных данных вариант p.Val79GlufsTer27 классифицируется как патогенный для изолированного дефицита ФСГ. Этот вариант наблюдался ICSL как часть скрининга предрасположенности в якобы здоровой популяции.

Впервые гомозиготный тип делеции 2bp del гена FSHB идентифицирован Matthews et al. (1993) у итальянских и израильских женщин с первичной аменореей с изолированного дефицита ФСГ (Matthews et al (1997)). При этом, у 18-летней дочери пациента и ее сестры был выявлен гетерозиготный вариант делеции 2bp del. Однако, у обеих женщин выявлены нормальные уровни ФСГ в сыворотке крови и регулярные менструальные циклы. Кроме того, у сестры пациентки было 3 нормальные беременности, что свидетельствует о том, что у гетерозиготных носителей данной мутации, репродуктивная функция не нарушена.

Среди мужчин данная мутация в гомозиготном варианте выявлена у 18-летнего пациента с гипогонадизмом с изолированным дефицитом ФСГ Phillip et al. (1998). При этом, его условно-здоровые родители и брат были гетерозиготными носителями по делеции.

К настоящему времени на основании этих данных, вариант p.Val79GlufsTer27 гена FSHB классифицируется как патологический для изолированного дефицита ФСГ.

Таким образом, выявленный нами негативный эффект гетерозиготного варианта p.Val79GlufsTer27 гена FSHB на развитие азооспермии согласуется с концепцией, подтверждающей наличие ассоциативных связей между аллельным вариантом 2bp del с развитием мужского бесплодия. Исследование на наличие данной делеции, несмотря на низкую частоту её выявления, может быть применено в клинической практике репродуктологии, в частности, в ранней точной диагностике азооспермии, а также, при оптимизации стратегии лечении и для подбора программ ВРТ.

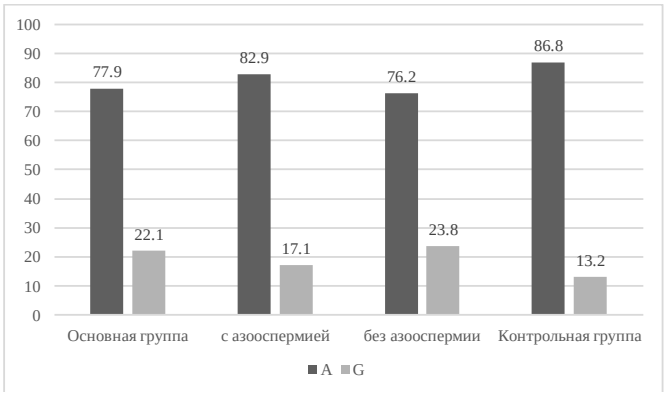


Рис. 1. Частота распределения аллелей полиморфизма 2bp del в гене FSHB в группах пациентов и контроля (rs5030646)

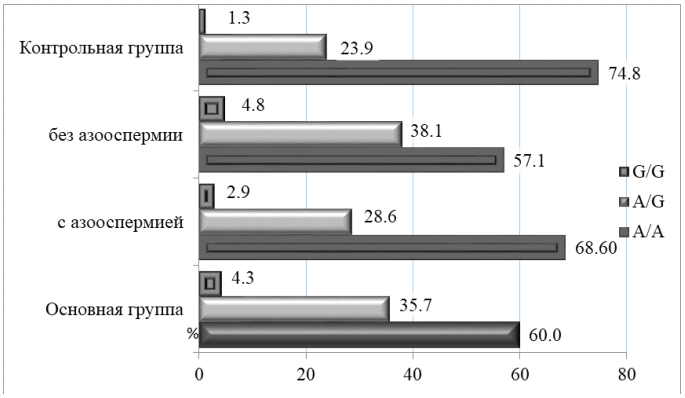


Рис. 2. Распределение генотипов полиморфизма 2bp del в гене FSHB в группах пациентов и контроля (rs5030646)

Таблица 1

Частота распределения аллелей и генотипов полиморфизма 2bp del в гене FSHB в группах пациентов и контроля (rs5030646)

№	Группа	Частота распределения:									
		аллелей				генотипов					
		TG		del-TG		TG/TG		TG/del-TG		del-TG/del-TG	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1	Основная группа, n=140	279	99,6	1	0,3	139	99,3	1	0,7	0	-
1.2	С азооспермией, n=35	68	97,1	2	2,9	34	97,1	1	2,9	0	-
1.3	Без азооспермии, n=105	210	100,0	0	-	105	100,0	0	-	0	-
1.4	Контрольная группа, n=155	0	-	0	-	0	-	0	-	0	

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Bhartiya D, Patel H. An overview of FSH-FSHR biology and explaining the existing conundrums. J Ovarian Res. 2021 Oct 30;14(1):144.
2. Phillip M., Arbelle J.E., Segev Y., Parvari R. Male hypogonadism due to a mutation in the gene for the beta-subunit of follicle-stimulating hormone. N. Engl. J. Med. 1998;338:1729-1732.
3. Zhang J, Tang SY, Zhu XB, Li P, Lu JQ, Cong JS, Wang LB, Zhang F, Li Z. Whole exome sequencing and trio analysis to broaden the variant spectrum of genes in idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. Asian J Androl. 2021 May-Jun;23(3):288-293.
4. Bhartiya, D., Patel, H. An overview of FSH-FSHR biology and explaining the existing conundrums. J Ovarian Res 14, 144 (2021).
5. Gohil A, Eugster EA. Delayed and Precocious Puberty: Genetic Underpinnings and Treatments. Endocrinol Metab Clin North Am. 2020 Dec;49(4):741-757.
6. K. D. Kokoreva, I. S. Chugunov, O. B. Bezlepkina. (2021) Molecular genetics and phenotypic features of congenital isolated hypogonadotropic hypogonadism. Problems of Endocrinology 67:4, 46-56.
7. Layman L.C., Lee E.J., Peak D.B., Namnoum A.B., Vu K.V., van Lingen B.L., Gray M.R., McDonough P.G., Reindollar R.H., Jameson J.L. Delayed puberty and hypogonadism caused by mutations in the follicle-stimulating hormone beta-subunit gene. N. Engl. J. Med. 1997;337:607-611.
8. Layman LC, Porto AL, Xie J, da Motta LA, da Motta LD, Weiser W, Sluss PM. FSH beta gene mutations in a female with partial breast development and a male sibling with normal puberty and azoospermia. J Clin Endocrinol Metab. 2002 Aug;87(8):3702-7.
9. Lundin K, Sepponen K, Väyrynen P, Liu X, Yohannes DA, Survila M, Ghimire B, Känsäkoski J, Katayama S, Partanen J, Vuoristo S, Paloviita P, Rahman N, Raivio T, Luiro K, Huhtaniemi I, Varjosalo M, Tuuri T, Tapanainen JS. Human pluripotent stem cell-derived cells endogenously expressing follicle-stimulating hormone receptors: modeling the function of an inactivating receptor mutation. Mol Hum Reprod. 2022 Apr 29;28(5): gaac012.
10. Matthews C, Chatterjee VK. Isolated deficiency of follicle-stimulating hormone re-revisited. N Engl J Med. 1997 Aug 28;337(9):642.
11. Matthews C.H., Borgato S., Beck-Peccoz P., Adams M., Tone Y., Gambino G., Casagrande S., Tedeschini G., Benedetti A., Chatterjee V.K. Primary amenorrhoea and infertility due to a mutation in the beta-subunit of follicle-stimulating hormone. Nat. Genet. 1993;5:83-86.
12. Nagirnaja, L., Rull, K., Uuskula, L., Hallast, P., Grigorova, M., Laan, M. Genomics and genetics of gonadotropin beta-subunit genes: unique FSHB and duplicated LHB/CGB loci. Molec. Cell. Endocr. 329: 4-16, 2010.
13. Shah W, Khan R, Shah B, Khan A, Dil S, Liu W, Wen J, Jiang X. The Molecular Mechanism of Sex Hormones on Sertoli Cell Development and Proliferation. Front Endocrinol (Lausanne). 2021 Jul 23;12:648141.
14. Siegel ET, Kim HG, Nishimoto HK, Layman LC. The molecular basis of impaired follicle-stimulating hormone action: evidence from human mutations and mouse models. Reprod Sci. 2013 Mar;20(3):211-33.

НАРУШЕНИЕ ПРОЦЕССОВ РЕПЛИКАЦИИ И ТРАНСКРИПЦИИ ДНК ПРИ МИОМАХ МАТКИ

Л.М. Исанбаева, Д.А. Кадырова, Н.Х. Шоикрамова, Г.Ш. Артикходжаева

Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников

Институт биохимии АН РУз, Ташкент, Узбекистан

До настоящего времени отсутствуют надежные критерии, позволяющие своевременно диагностировать и прогнозировать темп и характер роста миомы матки. Проблема ранней диагностики миом матки весьма актуальна и необходима. Для решения данной проблемы проведено изучение нарушений, происходящих в ядерном аппарате клетки, которые могут быть маркерами ранней доклинической диагностики миом матки. Показано, что при прогрессирующей миоме матки происходит увеличение синтеза ДНК и РНК на 77,5% и 119,3% соответственно.

Ключевые слова: миома матки, ДНК, РНК, нарушения в ядерном аппарате клетки.

Bachadon miomasida DNK replikatsiyasi va transkripsiya jarayonlarining buzilishi

I L.M. Isanbayeva, D.A. Kadirova, N.X. Shoikramova, G.Sh. Artikxodjayeva

Hozirgi davrgacha bachadon miomasining o‘sish jadalligi va xarakterini o‘z vaqtida tashxislash va taxmin qilish imkoniyatini beruvchi ishonchli mezonlar yo‘q. Bachadon miomasini erta aniqlash muammosi juda dolzarb va zarurdir. Ushbu muammoni yechish maqsadida bachadon miomasining erta klinikagacha bo‘lgan diagnostikasi markerlari bo‘lishi mumkin bo‘lgan, hujayraning yadro apparatida yuzaga keladigan o‘zgarishlar o‘rganildi. Rivojlanayotgan bachadon miomasida DNK va RNK sintezining mos ravishda 77,5 va 119,3 foiz ko‘payishi ko‘rsatildi.

Tayanch so‘zlar: bachadon miomasi, DNK, RNK, yadro apparatida o‘zgarishlar.

Infringement of processes replication and transcription of DNA at uterus myomas

L.M. Isanbaeva, D.A. Kadirova, N.H. Choikramova, G.C. Artikhodjaeva

Up to date there are no the reliable criteria allowing in due time to diagnose and predict rate and character of growth of a myoma of a uterus. The problem of early diagnostics of myomas of a uterus is rather actual and necessary. For the decision of the given problem studying of the infringements occurring in the nuclear device of a cell which can be markers early pre-clinical diagnostics of myomas of a uterus is spent. It is shown, that at a progressing myoma of a uterus there is an increase in synthesis of DNA and RNA on 77,5 % and 119,3 %, accordingly

Keywords: myoma, DNA, RNA, disturbances in the nuclear apparatus of the cell.

Среди гинекологических заболеваний миома матки занимает одно из ведущих позиций. Частота ее встречаемости по данным различных авторов колеблется от 10 до 65% женщин, увеличиваясь с возрастом [1]. Немаловажен тот факт, что 24-27% оперируемых по поводу миомы матки больных составляют женщины репродуктивного возраста. Патогенез миомы матки и механизмы, лежащие в основе быстрого роста опухоли, остаются до конца неизученным [2]. Выявление новых звеньев патогенеза миомы матки, комплексная оценка факторов риска развития необ-

ходима для установления прогноза заболевания, в том числе быстрого роста миоматозных узлов [3]. До настоящего времени отсутствуют надежные критерии, позволяющие своевременно диагностировать и прогнозировать темп и характер роста миомы матки. Проблема ранней диагностики мином матки весьма актуальна и своевременна. Совершенно очевидно, что для решения данной проблемы необходимо изучить нарушения, происходящие в ядерном аппарате клетки, которые позволили бы выявить опухоль на ранних доклинических стадиях.

Цель исследования: Изучить транскрипционную и репликативную активность ДНК при миомах матки.

Материалы методы исследования: В качестве материала была использована кровь 35 больных женщин с диагнозом миома матки. Критериями включения в исследование больных женщин явились: наличие миомы матки у женщин репродуктивного и пременопаузального возраста с разным развитием клинической симптоматики заболевания. Выделение высокомолекулярной ДНК из крови женщин с миомами матки проводили методом фенольной экстракции [4]. Для исследования репликации и транскрипции ДНК, к ДНК добавляли по 1 мкКи 3Н-тимидина, 14С-уридина инкубировали 2 часа. Затем клетки лизировали водой, переносили на целлюлозную мембрану, высушивали и переносили во флаконы, содержащие сцинтилляционную жидкость. Измеряли количество импульсов в минуту на счетчике фирмы «Beckman».

Фракционирование препаратов ДНК в агарозном геле проводили по методу Шарпа [5]. Агарозный гель готовили следующим образом: необходимое количество агарозы растворяли при нагревании на водяной бане в буфере, содержащем 0,04М трис-НС1 (рН 7,5), 0,005М ацетат натрия, 0,001М ЭДТА. Буфер такого же состава использовали в качестве электродного. Раствор агарозы охлаждали до 500 С, заливали в прибор для электрофореза (толщина слоя геля составляла 3 мм). Пробы после рестрикции смешивали с сахарозой, ЭДТА и красителем бром феноловым синим (конечные концентрации составляли 5%, 0,01 М и 0,004%, соответственно) и наносили на поверхность геля. Электрофорез проводили в течение ночи при комнатной температуре при напряжении 1 В/см геля. Гель окрашивали в растворе бромистого этидия (0,5 мкг/мл) в течение 30-40 минут и просматривали под ультрафиолетовым светом. В качестве маркера для определения молекулярного веса фрагментов ДНК использовали ДНК бактериофага λ.

Включение 3Н-тимидина и 14С-уридина в ДНК. К ДНК добавляли по 1 мкКи 3Н-тимидина, 14С-уридина инкубировали 2 часа. Затем клетки лизировали водой, переносили на нитроцеллюлозные фильтры, высушивали и переносили во флаконы, содержащие сцинтилляционную жидкость. Измеряли количество импульсов в минуту на счетчике фирмы «Beckman».

Результаты и их обсуждение. Повреждение структуры ДНК является одним из ведущих молекулярных механизмов канцерогенеза, включая ограниченное число клеточных делений. При опухолеобразовании происходит нарушение механизмов репарации, репликации и транскрипции ДНК. Наиболее серьезные последствия при образовании опухолей происходят при повреждениях молекул РНК и ДНК или ферментных систем, участвующих в синтезе нуклеиновых кислот, так как это сопровождается накоплением ошибок и нарушений в генетическом аппарате клетки [6].

Для того чтобы изучить изменение процессов репликации и транскрипции ДНК были проведены исследования по включению 3Н-тимидина и 14С-уридина в лимфоциты крови женщин репродуктивного и пременопаузального возраста. На рисунке 1 представлены данные по синтезу ДНК и РНК.

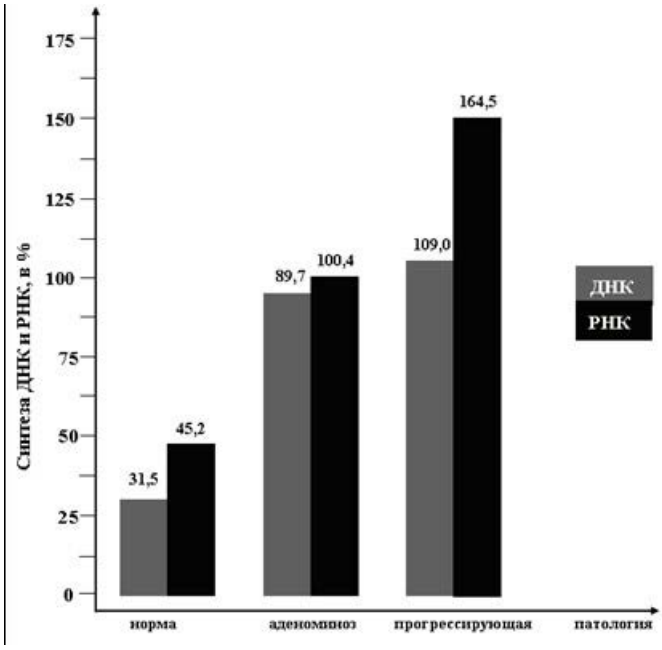


Рис 1. Включение 3Н-тимидина в ДНК и 14С-уридина в РНК лейкоцитов клеток крови при различных формах миомы матки

Из данных рисунка видно, что у больных миомой матки независимо от клинического варианта течения заболевания обнаружено усиление процессов репликации и транскрипции ДНК, по сравнению с неизмененным миометрием. Показано, что в прогрессирующей миоме матки синтез ДНК увеличен на 77,5%, в то время как синтез РНК увеличен на 119,3%, по сравнению с нормой.



Рис 2. Электрофореграмма ДНК и РНК лейкоцитов клеток крови при миомах матки

В процессе опухолевого роста, в том числе и при развитии миомы матки увеличивается интенсивность репликации ДНК, возникает фрагментация ее молекул, способность же ДНК к репарации снижается, увеличивается количество вновь синтезируемых РНК, увеличивается со-

Таблица 1

Включение меченных предшественников (%)

Контроль, n=15		Простая миома, n=20		Быстрорастущая, n =15	
3Н-тимидин ДНК	14С-уридин РНК	3Н-тимидин ДНК	14С-уридин РНК	3Н-тимидин ДНК	14С-уридин РНК
30,0	45,0	90,0	100,0	110,0	165,0
32,0	45,7	87,2	100,0	115,0	165,4
32,7	45,0	92,4	104,4	102,0	163,2
∑ = 31,5	∑ = 45,2	∑ = 89,7	∑ =101,4	∑ = 109,0	∑ =164,5

держание «неактивного» хроматина в ядре. В результате возникают изменения в структуре синтезируемых белков, делающие их аномальными и функционально неактивными [7].

Таким образом, у пациенток репродуктивного и пременопаузального возраста, имеющих высокий риск быстрого роста опухоли показано увеличение интенсивности репликации и транскрипции ДНК.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Агеев М.Б. Дифференцированный подход к лечению больных с миомой матки в зависимости от клинико-морфологического варианта развития опухоли: автореф. кан. Мед. наук. Москва. 2018. С.148.

2. Адамян Л.В. Миома матки: Диагностика, лечение и реабилитация / Клинические рекомендации по ведению больных. М. 2014. 94 с.

3. Веропотвелян П.Н., Веропотвелян Н.П., Цехмистренко И.С., Бондаренко А.А. Современное представление о миоме матки и ее лечении // Здоровье женщины. 2016. 7 (113). С. 16.

4. Шипицина Г.И., Атаханова Б.А., Кадырова Д.А., Туракулов Я.Х. Выделение тиреоглобулиновой мРНК из клеток узлового эутиреоидного зоба человека и синтез комплементарной ей ДНК//ДАН СССР. 1988. вып.294, №8. С.1486-1492.

5. Sharp S. A general method for isolation of total DNA and separation by gel electrophoresis//J.Mol.Biol.Reports. 1980. Vol.19, №2. P.107-112.

6. Bottema C.D., Sommer S.S. PCR amplification of specific alleles: rapid detection of known mutations and polymorphisms. //Mutat. Res. 1993. Vol. 288. №1. P. 93-102.

7. Arslan A.A., Gold L.I., Mittal K., Suen T.C., Belitskaya-Levy I., Tang M.S., Toniolo P. Gene expression studies provide clues to the pathogenesis of uterine leiomyoma: new evidence and a systematic review // Hum Reprod. 2005. Vol. 20. № 4. P. 852-863.

ЭНДОМЕТРИОЗ-АССОЦИИРОВАННОЕ БЕСПЛОДИЕ: ОБЗОР ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ

А.А. Караманян, Ж.Е. Пахомова

Клиника Mediofarm Hospital, Ташкентская медицинская академия

Эндометриоз является распространенным гинекологическим заболеванием у женщин репродуктивного возраста и является одной из основных причин бесплодия. Эндометриоз вызывает устойчивое снижение овариального резерва, как за счет физических механизмов, так и за счет воспалительных реакций, что приводит к активации оксидативного стресса и фиброзу тканей. При рассмотрении вопроса о терапии эндометриоза у пациенток, страдающих бесплодием, следует иметь в виду, что овариальный резерв может быть снижен как за счет наличия самого эндометриоза, так и в процессе хирургического удаления эндометриоза. Хирургическое вмешательство при эндометриозе может привести к травме яичников при резекции эндометриоидной ткани, что приводит к резкому снижению овариального резерва. В случаях тяжелого эндометриоза следует учитывать индивидуальные особенности пациентки в междисциплинарной манере, чтобы определить приоритетность методов лечения, включая хирургическое лечение и методы вспомогательных репродуктивных технологий. Риск осложнений при беременности на фоне эндометрием также следует учитывать при принятии решения о терапии.

Ключевые слова: эндометриоз; бесплодие; овариальный резерв; вспомогательные репродуктивные технологии.

Endometrioz bilan bog‘liq bepushtlik: bemorlarni nazorat qilish taktikasi

A.A. Karamanyan, J.Ye. Paxomova

Endometrioz reproduktiv yoshdagi ayollarda keng tarqalgan kasalliklardan bo‘lib, bepushtlikning asosiy sababi hisoblanadi. Endometrioz yallig‘lanish reaksiyalari, ya’ni oksidativ stress va to‘qimalar fibrozining aktivatsiyasi hisobiga ovarial zahiraning turg‘un kamayishiga olib keladi. Endometriozga bog‘liq bepushtlikdan aziyat chekayotgan bemorlarni davolashda endometrioz o‘zining mavjudligi hisobiga shuningdek, xirurgik davolash jarayonida ovarial zaxiraning kamayishi mumkinligini inobatga olish zarur. Endometriozni xirurgik aralashuvi endometrioid to‘qimaning rezeksiyasi vaqtida tuxumdonlar shikastlanishiga, bu esa o‘z navbatida ovarial zaxiraning keskin kamayishiga olib kelishi mumkin. Og‘ir endometrioz holatlarida bemorning individual xususiyatlarini hisobga olgan holda jarrohlik va reproduktiv davo muolajalarini o‘z ichiga olgan davolash usullarining ustuvorligini aniqlash maqsadga muvofiq hisoblanadi. Shuningdek, davolash to‘g‘risida qaror qabul qilishda endometriomalar fonida homiladorlik paytida asoratlar xavfi ham hisobga olinishi kerak.

Tayanch so‘zlar: endometrioz; bepushtlik; ovarial zaxira; yordamchi reproduktiv texnologiyalar.

Endometriosis-associated infertility: a review of patient’s management

A.A. Karamanyan, J.E. Pakhomova

Endometriosis is a common gynecologic disease in women of reproductive age. It is one of the main causes of infertility in women. Endometriosis causes a steady reduction of ovarian reserve, both through physical mechanisms and through inflammatory reactions, which leads to the oxidative stress and fibrosis of tissues. When considering endometriosis therapy for infertile patients, note that the ovarian reserve can be reduced both by endometriosis itself and by surgical removal of endometriosis. Surgery in endometriosis may result in ovarian trauma during endometrioid tissue resection, leading to a sharp decline in the ovarian reserve. In cases of severe endometriosis, the individual characteristics of the patient should be taken into account in an interdisciplinary manner to prioritize treatment methods, including surgical and assisted reproductive technologies (ART). The risk of complications during pregnancy due to endometrium should also be taken into account when deciding on treatment.

Keywords: endometriosis; infertility; ovarian reserve; assisted reproductive technologies.

Введение. Эндометриоз – хроническое воспалительное заболевание, приводящее к болям, нарушению менструального цикла и, как следствие – к бесплодию. Возникает эндометриоз преимущественно у женщин репродуктивного возраста. По этой причине при лечении эндометриоза крайне важно учитывать фертильность пациенток. Недавние исследования показали, что примерно 25-50% женщин с бесплодием имеют эндометриоз, и около 30-50% женщин с эндометриозом страдают бесплодием [1,2].

Известно, что эндометриоз может приводить к бесплодию за счёт возникновения спаечного процесса, искаженной анатомии органов малого таза и нарушению проходимости маточных труб. В недавних исследованиях сообщалось, что иммунологические, эндокринные, биохимические и генетические нарушения, а также связанное с ними низкое качество среды ооцитов, снижение качества полученных эмбрионов и эндометрия – играют роль в воздействии эндометриоза на репродуктивную функцию женщин [3-5].

Этот обзор направлен на изучение влияния эндометриоза на бесплодие в отношении овариального резерва, а также на подробный обзор вариантов клинического ведения бесплодных женщин с различными стадиями эндометриоза.

Влияние эндометриоза на функцию яичников и его влияние на фертильность. Доказано, что эндометриоз повреждает ткани яичников, негативно влияя на их функцию. Эндометриоз может нарушать физиологические репродуктивные механизмы, потенциально мешая возникновению спонтанной овуляции [6,7]. Эндометриоз и связанные с ним структурные изменения ткани коры яичника могут быть причиной снижения овариального резерва. Наличие растущей эндометриомы может привести к механическому повреждению ткани яичника, включая и фолликуллярный аппарат последнего; альтернативно, это может препятствовать нормальной васкуляризации ткани из-за сдавления окружающей коры яичника [8]. Также было высказано предположение, что воспалительные реакции, обычно связанные с эндометриозом, могут играть роль в повреждении ткани яичника и фолликулов. Поскольку примордиальные фолликулы не имеют собственной сосудистой сети, стромальные клетки вокруг этих фолликулов являются важными посредниками снабжения питательными веществами и молекулярной передачи сигналов [9-11]. Предыдущие исследования описывали вредное воздействие эндометриоза на фолликулярный аппарат яичников, посредством изменения экспрессии цитокинов, снижения уровня антимюллерова гормона (АМГ) и изменения экспрессии липидов и белков [12-15].

Zhang X. и др. [16] сообщили, что оксидативный стресс от высоких концентраций активных форм кислорода (АФК) индуцирует апоптоз и некроз ооцитов в ранних фолликулах яичников. Более того, АФК вместе с бета-трансформирующим фактором роста, являются мощными индукторами фиброза тканей, что также вызывает потерю фолликулов. Хронический фиброз вызывает прогрессирующее снижение фолликулярного резерва яичников и качества ооцитов.

Влияние эндометриоза на овариальный резерв. Для оценки овариального резерва в качестве клинического показателя традиционно используется количество антральных фолликулов (КАФ), а также учитывается показатель уровня АМГ. В последние годы оценка уровня АМГ получила широкое распространение благодаря своим преимуществам, в том числе и тому, что ее можно проводить в любой день менструального цикла [17]. Для анализа связи между овариальным резервом и тяжестью эндометриоза наиболее часто используемым индикатором тяжести является система подсчета баллов Американского общества репродуктивной медицины (ASRM), которая классифицирует заболевание на четыре стадии; минимальная (стадия I), легкая (II), умеренная (III) и тяжелая (IV) [18]. У женщин, страдающих бесплодием, значительно чаще встречается умеренная или тяжелая форма эндометриоза [19].

Kasapoglu I. и др. [20] оценили, является ли связанное с эндометриозом снижение овариального резерва прогрессирующим при отсутствии лечения, чем естественное снижение пула фолликулов с повышением возраста женщины. Они обнаружили, что эндометриоз был связан с более быстрым снижением уровня АМГ, чем снижение, наблюдаемое у здоровых женщин. Отражая эти результаты, женщины с эндометриозом в анамнезе или бесплодием, связанным с эндометриозом, скорее всего, вступают в менопаузу раньше, чем женщины без такого анамнеза [21,22].

Влияние эндометриоза на фертильность. В дополнение к уменьшению овариального резерва, деформация или облитерация функциональной структуры придатков может действовать как физический барьер, который способствует индукции субфертильности. Более того, считается, что резистентность эндометрия к прогестерону, повышенная пролиферация клеток и снижение клеточного апоптоза, вызванные нарушением регуляции биомаркеров, участвующих в рецептивности эндометрия, в конечном итоге способствуют снижению фертильности [23,24].

Причинно-следственная связь между эндометриозом и бесплодием была установлена путем применения доказательных принципов. Большое когортное исследование женщин моложе 35 лет показало, что женщины с эндометриозом в два раза чаще страдают бесплодием, чем женщины без эндометриоза [25]. Без какого-либо вмешательства около 50% женщин с легким эндометриозом могут забеременеть; из тех, у кого умеренный эндометриоз, только 25% могут забеременеть, и лишь немногие с тяжелым течением заболевания могут забеременеть самостоятельно [26,27].

Влияние операций на яичниках на овариальный резерв. Хирургическое лечение эндометриоза сопряжено с возможностью повреждения яичников. Это было серьезной проблемой в отношении хирургического вмешательства как метода лечения, и были предприняты различные попытки минимизировать связанное с этим повреждение ткани яичника [28]. Удаление избыточной ткани яичника вместе со стенками кисты яичника может привести к значительное потере фолликуллярного аппарата [29]. Muzii L. и др. [30] сравнили хирургически резецированные эндометриоидные кисты с другими типами кист яичников (дермоидными, фолликулярными или муцинозными кистами), чтобы оценить это явление. В 54% случаев при резекции эндометриомы удалялась также и ткань яичника – это значительно более высокая частота, чем при других видах кист яичников (6%). По патогенезу стенка кисты эндометриомы представляет собой псевдокапсулу; поэтому здоровые ткани яичников также непреднамеренно удаляются в процессе удаления эндометриомы при лапароскопической хирургии.

Электрокоагуляция оставшейся паренхимы яичника после иссечения стенки кисты может вызвать термическое повреждение, приводящее к снижению уровня АМГ сразу после операции. Дальнейшее повреждение ткани яичника может повлиять на сосудистые структуры, нарушая крово-

обращение [31,32]. Факторами, влияющими на снижение функции яичников через 1 неделю после операции, являются воспаление, отек, повреждение сосудов и ишемия. Долгосрочное прогрессирующее снижение, наблюдаемое впоследствии, может быть связано с нарушением васкуляризации [33-38].

В проспективном исследовании пациентов, перенесших лапароскопическую одностороннюю цистэктомию, Lee et al. обнаружили, что уровень АМГ в сыворотке значительно снизился сразу после операции и оставался низким до 3 месяцев [39]. Raffi F. и др. проанализировали восемь проспективных исследований и доказали, что послеоперационные показатели АМГ в сыворотке значительно снизились (38%) после операции [40]. У пациентов, перенесших одностороннюю цистэктомию эндометриомы, уровень АМГ в сыворотке снизился на 30%, в то время как после двусторонней цистэктомии эндометриомы наблюдалось снижение на 44%. Uncu G. и др. [41] проспективно сравнили уровни АМГ после двусторонней цистэктомии и односторонней цистэктомии и обнаружили, что уровни АМГ были значительно ниже в первой группе через 6 месяцев после операции. Одиннадцать исследований были проанализированы Somigliana et al. [42], девять из которых сообщили о значительном снижении уровня АМГ в сыворотке после операции.

Влияние операции на яичниках на фертильность. При лечении минимального и легкого эндометриоза (ASRM I и II) использование лапароскопической хирургии (иссечение или абляция очагов эндометриоза) может улучшить частоту спонтанной беременности и живорождения по сравнению с выжидательной тактикой [43,44].

При сравнении методов лапароскопического лечения эндометрием яичников размером более 3-4 см было показано, что эксцизионная хирургия дает более благоприятные результаты, чем дренирование и абляция, в отношении последующей спонтанной беременности у субфертильных женщин [45,46]. В случаях умеренного и тяжелого (ASRM III или IV) эндометриоза хирургическое вмешательство может быть оправданным с целью устранения спаечного процесса органов малого таза, который может препятствовать возникновению спонтанной беременности. Тем не менее, не хватает рандомизированных контролируемых исследований по послеоперационным исходам беременности у этих пациенток, поэтому устойчивый консенсус еще не достигнут. У бесплодных женщин с эндометриозом кумулятивная вероятность наступления беременности через 3 года после операции составила 47% (циклы ЭКО были исключены из этого анализа), и не было существенной разницы в частоте наступления беременности в соответствии со стадией ASRM [47]. Эта частота наступления беременности была намного выше, чем общая частота наступления беременности в 33% (умеренный эндометриоз) и 0% (тяжелый эндометриоз) после выжидательной тактики [48]. Принимая во внимание эти результаты, у бесплодных женщин с умеренным и тяжелым эндометриозом клиницисты могут рассматривать хирургическое вмешательство как альтернативу выжидательной тактике. В таких случаях клиницисты должны учитывать возможность снижения функции яичников после хирургического лечения, а пациентки должны быть осведомлены о такой вероятности.

Результаты вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с бесплодием и эндометриозом. Как отмечалось выше, эндометриоз яичников, по-видимому, снижает овариальный резерв, и, таким образом, реакция яичников на стимуляцию гонадотропином может быть снижена в случаях эндометриоза. Somigliana E. и др. [49] сообщили, что у женщин с односторонней эндометриомой яичников наблюдалась сниженная реактивность яичников, когда в рамках цикла ЭКО выполнялась контролируемая гиперстимуляция яичников. Реагирование яичников было в значительной степени связано с размером и количеством эндометрием.

Недавний метаанализ, проведенный Hamdan et al. показывает, что женщины с эндометриомами, перенесшие ЭКО без хирургического лечения, имели такие же показатели клинической беременности и живорождения, что и женщины без заболевания, хотя среднее количество извлеченных ооцитов было ниже, а частота отмены цикла была значительно выше у женщин с эндометриомами [50].

Эндометриоз от умеренной до тяжелой степени, по-видимому, оказывает неблагоприятное влияние на результаты ЭКО; тем не менее, нет четкого вывода о том, следует ли выполнять операцию этим пациентам перед ЭКО из-за отсутствия рандомизированных контролируемых исследований, противоречивых результатов предыдущих исследований и большой вариабельности методологии между исследованиями [51].

Benaglia L. и соавт. сообщили о противоречивых результатах в отношении контролируемой стимуляции яичников для ЭКО у 93 женщин, перенесших одностороннюю резекцию эндометриомы. Среди них у 12 не было фолликулярного роста в яичнике оперированной стороны, тогда как в контралатеральном яичнике наблюдался фолликулярный рост [52].

Согласно данным Hong S. и др., не было никакой разницы в результатах ЭКО между женщинами со сниженным овариальным резервом после операции на эндометриоме и женщинами со сниженным овариальным резервом без предшествующей операции на яичниках [53]. Систематический обзор, сравнивающий результаты использования вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) у женщин с эндометриомами без хирургического лечения и у женщин, перенесших удаление эндометриомы до ЭКО, выявил аналогичные показатели клинической беременности, показатели живорождения и среднее количество извлеченных ооцитов [54].

При лечении бесплодных женщин с эндометриозом нет доказательств того, что цистэктомия кист размером более 3 см до лечения ВРТ улучшает частоту наступления беременности [55].

Vercellini P. и др. [56] провели систематический обзор результатов ЭКО после консервативной операции по поводу рецидива эндометриомы яичника. Вероятность наступления беременности после повторной операции по поводу рецидива эндометриоза, по-видимому, ниже, чем после первичной операции. В недавнем исследовании Park et al. [57] показано, что количество ооцитов, извлеченных после ЭКО, качество ооцитов и, в последующем полученных эмбрионов, были значительно ниже в группе с повторными хирургическими вмешательствами. Эти результаты свидетельствуют о том, что консервативная хирургия второй линии, по-видимому, значительно снижает овариальный резерв. Соответственно, даже если эндометриоз рецидивирует, при лечении женщин с желанием забеременеть следует тщательно рассмотреть вопрос о повторных хирургических вмешательствах.

Риск прогрессирования заболевания во время циклов ЭКО. Эндометриоз является эстрогензависимым заболеванием, и могут возникнуть опасения по поводу того, влияет ли контролируемая стимуляция яичников для ВРТ на рецидив или прогрессирование эндометриоза. У пациенток, проходивших циклы ВРТ, наблюдалась кумулятивная частота рецидивов, аналогичная таковой в контрольной группе, а лечение гонадотропином, по-видимому, не влияло на прогрессирование эндометриоидных поражений [58]. Также было обнаружено, что временное воздействие очень высоких концентраций эстрогена во время контролируемой овариальной стимуляции яичников для ЭКО не является фактором риска рецидива эндометриоза [59].

Вследствие успехов программ ВРТ беременность у женщин с существующим эндометриозом стала предметом интереса. Ueda Y. и др. [60] сообщили, что при наступлении беременности после ВРТ при эндометриомах, размер кисты уменьшился у 52% пациентов, не изменился – у 28% и увеличился у 20%. В других исследованиях большинство эндометрием не изменялись в размере;

Выводы. Ведение бесплодия, связанного с эндометриозом, остается сложной задачей и является предметом множества дискуссий. Было показано, что эндометриоз вызывает бесплодие с помощью различных механизмов, и снижение овариального резерва является одним из факторов, наиболее непосредственно участвующих в снижении фертильности. Эндометриоз сам по себе способствует снижению овариального резерва, а хирургическое лечение эндометриоза может только усугубить дефицит фолликулярного аппарата. Поэтому при рассмотрении вопроса о хирургическом лечении важно принимать решения с учетом тяжести каждого случая эндометриоза и уникальных особенностей каждой пациентки, а также важно информировать пациенток о последствиях хирургических манипуляций.

Недостаточно доказательств, чтобы подтвердить, что хирургическое вмешательство является разумным вариантом лечения бесплодия, связанного с эндометриозом. У пациенток с тяжелым эндометриозом ЭКО может рассматриваться как вариант лечения. Врачи должны точно диагностировать состояние пациентов и составлять индивидуальные планы лечения, принимая во внимание преимущества и недостатки каждого варианта лечения.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Missmer SA, Hankinson SE, Spiegelman D, Barbieri RL, Marshall LM, Hunter DJ. Incidence of laparoscopically confirmed endometriosis by demographic, anthropometric, and lifestyle factors. Am J Epidemiol 2004; 160:784-96.

2. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Endometriosis and infertility: a committee opinion. Fertil Steril 2012;98:591-8.

3. Miller JE, Ahn SH, Monsanto SP, Khalaj K, Koti M, Tayade C. Implications of immune dysfunction on endometriosis associated infertility. Oncotarget 2017;8:7138-47.

4. Ahn SH, Monsanto SP, Miller C, Singh SS, Thomas R, Tayade C. Pathophysiology and immune dysfunction in endometriosis. Biomed Res Int 2015;2015:795976.

5. Pellicer A, Oliveira N, Ruiz A, Remohi J, Simon C. Exploring the mechanism(s) of endometriosis-related infertility: an analysis of embryo development and implantation in assisted reproduction. Hum Reprod 1995;10 Suppl 2:91-7.

6. Benaglia L, Somigliana E, Vercellini P, Abbiati A, Ragni G, Fedele L. Endometriotic ovarian cysts negatively affect the rate of spontaneous ovulation. Hum Reprod 2009;24:2183-6.

7. Horikawa T, Nakagawa K, Ohgi S, Kojima R, Nakashima A, Ito M, et al. The frequency of ovulation from the affected ovary decreases following laparoscopic cystectomy in infertile women with unilateral endometrioma during a natural cycle. J Assist Reprod Genet 2008;25:239-44.

8. The effect of surgery for endometriomas on fertility: scientific impact paper no. 55. BJOG 2018;125:e19-28.

9. Oktem O, Urman B. Understanding follicle growth in vivo. Hum Reprod 2010;25:2944-54.

10. Skinner MK. Regulation of primordial follicle assembly and development. Hum Reprod Update 2005;11:461-71.

11. Motta PM, Nottola SA, Familiari G, Makabe S, Stallone T, Macchiarelli G. Morphodynamics of the follicular-luteal complex during early ovarian development and reproductive life. Int Rev Cytol 2003;223:177-288.

12. Fasciani A, D'Ambrogio G, Bocci G, Luisi S, Artini PG, Genazzani AR. Vascular endothelial growth factor and interleukin-8 in ovarian cystic pathology. Fertil Steril 2001;75:1218-21.

13. Boss EA, Massuger LF, Thomas CM, Geurts-Moespot A, van Schaik JH, Boonstra H, et al. Clinical value of components of the plasminogen activation system in ovarian cyst fluid. Anticancer Res 2002;22(1A): 275-82.

14. Darai E, Detchev R, Hugol D, Quang NT. Serum and cyst fluid levels of interleukin (IL)-6, IL-8 and tumour necrosis factor-alpha in women with endometriomas and benign and malignant cystic ovarian tumours. Hum Reprod 2003;18:1681-5.

15. Velasco I, Acien P, Campos A, Acien MI, Ruiz-Macia E. Interleukin-6 and other soluble factors in peritoneal fluid and endometriomas and their relation to pain and aromatase expression. J Reprod Immunol 2010;84:199-205.

16. Zhang X, Li XH, Ma X, Wang ZH, Lu S, Guo YL. Redox-induced apoptosis of human oocytes in resting follicles in vitro. J Soc Gynecol Investig 2006;13:451-8.

17. Seifer DB, Maclaughlin DT. Mullerian Inhibiting Substance is an ovarian growth factor of emerging clinical significance. Fertil Steril 2007;88:539-46.

18. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. Fertil Steril 1997;67:817-21.

19. D'Hooghe TM, Debrock S, Hill JA, Meuleman C. Endometriosis and subfertility: is the relationship resolved? Semin Reprod Med 2003;21:243-54.

20. Kasapoglu I, Ata B, Uyaniklar O, Seyhan A, Orhan A, Yildiz Oguz S, et al. Endometrioma-related reduction in ovarian reserve (ERROR): a prospective longitudinal study. Fertil Steril 2018;110:122-7.

21. Pokoradi AJ, Iversen L, Hannaford PC. Factors associated with age of onset and type of menopause in a cohort of UK women. Am J Obstet Gynecol 2011;205:34e1-13.

22. Yasui T, Hayashi K, Mizunuma H, Kubota T, Aso T, Matsumura Y, et al. Association of endometriosis-related infertility with age at menopause. Maturitas 2011;69:279-83.

23. Giudice LC, Evers JL, Healy DL. Endometriosis: science and practice. London, Blackwell Pub. 2012.

24. Tanbo T, Fedorcsak P. Endometriosis-associated infertility: aspects of pathophysiological mechanisms and treatment options. Acta Obstet Gynecol Scand 2017;96:659-67.

25. Tomassetti C, D'Hooghe T. Endometriosis and infertility: insights into the causal link and management strategies. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2018;51:25-33.

26. Collins JA, Burrows EA, Wilan AR. The prognosis for live birth among untreated infertile couples. Fertil Steril 1995;64:22-8.

27. Olive DL, Stohs GF, Metzger DA, Franklin RR. Expectant management and hydrotubations in the treatment of endometriosis-associated infertility. Fertil Steril 1985;44:35-41.

28. Donnez J, Nisolle M, Gillet N, Smets M, Bassil S, Casanas-Roux F. Large ovarian endometriomas. Hum Reprod 1996;11:641-6.

29. Brosens IA, Van Ballaer P, Puttemans P, Deprest J. Reconstruction of the ovary containing large endometriomas by an extraovarian endosurgical technique. Fertil Steril 1996;66:517-21.

30. Muzii L, Bellati F, Bianchi A, Palaia I, Manci N, Zullo MA, et al. Laparoscopic stripping of endometriomas: a randomized trial on different surgical techniques. Part II: pathological results. Hum Reprod 2005;20:1987-92.

31. Muzii L, Bianchi A, Croce C, Manci N, Panici PB. Laparoscopic excision of ovarian cysts: is the stripping technique a tissue-sparing procedure? Fertil Steril 2002;77:609-14.

32. Chang HJ, Han SH, Lee JR, Jee BC, Lee BI, Suh CS, et al. Impact of laparoscopic cystectomy on ovarian reserve: serial changes of serum anti-Mullerian hormone levels. Fertil Steril 2010;94:343-9.

33. Garcia-Velasco JA, Somigliana E. Management of endometriomas in women requiring IVF: to touch or not to touch. Hum Reprod 2009;24:496-501.

34. Li CZ, Liu B, Wen ZQ, Sun Q. The impact of electrocoagulation on ovarian reserve after laparoscopic excision of ovarian cysts: a prospective clinical study of 191 patients. Fertil Steril 2009;92:1428-35.

35. Hachisuga T, Kawarabayashi T. Histopathological analysis of laparoscopically treated ovarian endometriotic cysts with special reference to loss of follicles. Hum Reprod 2002;17:432-5.

36. Celik HG, Dogan E, Okyay E, Ulukus C, Saatli B, Uysal S, et al. Effect of laparoscopic excision of endometriomas on ovarian reserve: serial changes in the serum antimullerian hormone levels. Fertil Steril 2012;97:1472-8.

37. Alborzi S, Keramati P, Younesi M, Samsami A, Dadras N. The impact of laparoscopic cystectomy on ovarian reserve in patients with unilateral and bilateral endometriomas. Fertil Steril 2014;101:427-34.

38. Goodman LR, Goldberg JM, Flyckt RL, Gupta M, Harwalker J, Falcone T. Effect of surgery on ovarian reserve in women with endometriomas, endometriosis and controls. Am J Obstet Gynecol 2016;215:589.

39. Lee DY, Young Kim N, Jae Kim M, Yoon BK, Choi D. Effects of laparoscopic surgery on serum anti-Mullerian hormone levels in reproductive-aged women with endometrioma. Gynecol Endocrinol 2011;27:733-6.

40. Raffi F, Metwally M, Amer S. The impact of excision of ovarian endometrioma on ovarian reserve: a systematic review and meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab 2012;97:3146-54.

41. Uncu G, Kasapoglu I, Ozerkan K, Seyhan A, Oral Yilmaztepe A, Ata B. Prospective assessment of the impact of endometriomas and their removal on ovarian reserve and determinants of the rate of decline in ovarian reserve. Hum Reprod 2013;28:2140-5.

42. Somigliana E, Berlanda N, Benaglia L, Vigano P, Vercellini P, Fedele L. Surgical excision of endometriomas and ovarian reserve: a systematic review on serum antimullerian hormone level modifications. Fertil Steril 2012;98:1531-8.

43. Jacobson TZ, Barlow DH, Koninckx PR, Olive D, Farquhar C. Laparoscopic surgery for subfertility associated with endometriosis. Cochrane Database Syst Rev 2002;(4): CD001398.

44. Duffy JM, Arambage K, Correa FJ, Olive D, Farquhar C, Garry R, et al. Laparoscopic surgery for endometriosis. Cochrane Database Syst Rev 2014;(4): CD011031.

45. Hart RJ, Hickey M, Maouris P, Buckett W. Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata. Cochrane Database Syst Rev 2008;(2): CD004992.

46. Chapron C, Vercellini P, Barakat H, Vieira M, Dubuisson JB. Management of ovarian endometriomas. Hum Reprod Update 2002;8:591-7.

47. Vercellini P, Fedele L, Aimi G, De Giorgi O, Consonni D, Crosignani PG. Reproductive performance, pain recurrence and disease relapse after conservative surgical treatment for endometriosis: the predictive value of the current classification system. Hum Reprod 2006;21:2679-85.

48. Nezhat C, Crowgey S, Nezhat F. Videolaseroscopy for the treatment of endometriosis associated with infertility. Fertil Steril 1989;51:237-40.

49. Somigliana E, Infantino M, Benedetti F, Arnoldi M, Calanna G, Ragni G. The presence of ovarian endometriomas is associated with a reduced responsiveness to gonadotropins. Fertil Steril 2006;86:192-6.

50. Hamdan M, Dunselman G, Li TC, Cheong Y. The impact of endometrioma on IVF/ICSI outcomes: a systematic review and metaanalysis. Hum Reprod Update 2015;21:809-25.

51. Donnez J, Wyns C, Nisolle M. Does ovarian surgery for endometriomas impair the ovarian response to gonadotropin? Fertil Steril 2001;76:662-5.

52. Benaglia L, Somigliana E, Santi G, Scarduelli C, Ragni G, Fedele L. IVF and endometriosis-related symptom progression: insights from a prospective study. Hum Reprod 2011;26:2368-72.

53. Hong SB, Lee NR, Kim SK, Kim H, Jee BC, Suh CS, et al. In vitro fertilization outcomes in women with surgery induced diminished ovarian reserve after endometrioma operation: comparison with diminished ovarian reserve without ovarian surgery. Obstet Gynecol Sci 2017;60:63-68.

54. Vercellini P, Somigliana E, Vigano P, De Matteis S, Barbara G, Fedele L. The effect of second-line surgery on reproductive performance of women with recurrent endometriosis: a systematic review. Acta Obstet Gynecol Scand 2009;88:1074-82.

55. Park H, Kim CH, Kim EY, Moon JW, Kim SH, Chae HD, et al. Effect of second-line surgery on in vitro fertilization outcome in infertile women with ovarian endometrioma recurrence after primary conservative surgery for moderate to severe endometriosis. Obstet Gynecol Sci 2015;58:481-6.

56. Vercellini P, Somigliana E, Vigano P, De Matteis S, Barbara G, Fedele L. The effect of second-line surgery on reproductive performance of women with recurrent endometriosis: a systematic review. Acta Obstet Gynecol Scand 2009;88:1074-82.94.

57. Park H, Kim CH, Kim EY, Moon JW, Kim SH, Chae HD, et al. Effect of second-line surgery on in vitro fertilization outcome in infertile women with ovarian endometrioma recurrence after primary conservative surgery for moderate to severe endometriosis. Obstet Gynecol Sci 2015;58:481-6.

58. Coccia ME, Rizzello F, Gianfranco S. Does controlled ovarian hyperstimulation in women with a history of endometriosis influence recurrence rate? J Womens Health (Larchmt) 2010;19:2063-9.

59. D'Hooghe TM, Denys B, Spiessens C, Meuleman C, Debrock S. Is the endometriosis recurrence rate increased after ovarian hyperstimulation? Fertil Steril 2006;86:283-90.

60. Ueda Y, Enomoto T, Miyatake T, Fujita M, Yamamoto R, Kanagawa T, et al. A retrospective analysis of ovarian endometriosis during pregnancy. Fertil Steril 2010;94:78-84.

ИНДИВИДУАЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НАРУШЕНИЙ НЕЙРО-МОТОРНОЙ ФУНКЦИИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ СТРЕССЕ И ПУТИ ЕГО КОРРЕКЦИИ.

Д.С. Косимова, Д.И. Туксанова

Бухарский Государственный медицинский институт имени Абу Али ибн Сино, Бухара, Узбекистан

На сегодняшний день показано, что стресс нарушает функцию практически всех органов и систем живых организмов. Усиление неблагоприятных факторов окружающей среды, рост социальной напряженности, числа природных и гуманитарных катастроф, происходящая в мире пандемия и, как следствие, увеличение уровня стресса организма, требуют изучения физиолого-нейрохимических процессов, лежащих в основе приспособительного поведения, с целью возможности коррекции физиологической реакции организма на повышенный уровень стресса, разработки новых подходов к терапии его последствий. Стресс в первую очередь оказывает влияние на деятельность нервной системы и двигательную активность. Психофизиология и клинические проявления стресса в большой мере зависят от индивидуальных особенностей организма, в частности, от поведенческих реакций организма. В научных трудах современных авторов, посвященных проблемам стресса, растет интерес к исследованиям взаимосвязи типологических особенностей как с характером стрессовых реакций, так и с определенными формами нарушений в организме.

Ключевые слова: КРГ-кортикотропин-рилизинг-гормон, КРФ-Кортикотропин-рилизинг-фактор.

Stressda neyromotor tizimhihg individual-metabolik tavsifi va uni korreksiya qilish yo‘llari

D.S. Kosimova, D.I. Tuksanova

Bugungi kunga qadar stress tirik organizmlarning deyarli barcha a’zolari va tizimlarining faoliyatini buzishi isbotlangan. Noqulay ekologik omillarning kuchayishi, ijtimoiy keskinlikning kuchayishi, tabiiy va gumanitar ofatlar soni, dunyoda sodir bo‘layotgan pandemiya va buning natijasida organizmdagi stress darajasining oshishi organizmning stressning kuchayishi darajasiga fiziologik javobini to‘g‘rilash, uning oqibatlarini davolashda yangi yondashuvlarni ishlab chiqish uchun adaptiv xulq-atvor asosidagi fiziologik va neyrokimyoviy jarayonlar. Stress, birinchi navbatda, asab tizimining faoliyati va vosita faoliyatiga ta’sir qiladi. Stressning psixofiziologiyasi va klinik ko'rinishlari ko‘p jihatdan organizmning individual xususiyatlariga, xususan, organizmning xatti-harakatlariga bog‘liq. Zamonaviy mualliflarning stress muammolariga bag‘ishlangan ilmiy ishlarida tipologik xususiyatlarning stress reaktsiyalarining tabiati va tanadagi buzilishlarning ayrim shakllari bilan bog‘liqligini o‘rganishga qiziqish ortib bormoqda.

Tayanch so‘zlar: CRG-kortikotropin-rilizing gormoni, CRO-kortikotropin-relizing omili.

Individual-metabolic characteristics of neuro-motor function disturbances under experimental stress and ways of its correction

D.S. Kosimova, D.I. Tuksanova

To date, it has been shown that stress disrupts the function of almost all organs and systems of living organisms. The strengthening of adverse environmental factors, the growth of social tension, the number of natural and humanitarian disasters, the pandemic taking place in the world and, as a result, the increase in the level of stress of the body, require the study of the physiological and neurochemical processes underlying adaptive behavior in order to be able to correct the physiological response of the body to an increased level of stress, the development of new approaches to the treatment of its consequences. Stress primarily affects the activity of the nervous system and motor activity. The psychophysiology and clinical manifestations of stress largely depend on the individual characteristics of the organism, in particular, on the behavioral reactions of the organism. In the scientific works of modern authors devoted to the problems of stress, there is a growing interest in studying the relationship of typological features both with the nature of stress reactions and with certain forms of disorders in the body.

Keywords: CRH-corticotropin-rileasing hormone. CRF-corticotropin-releasing factor.

Все это диктует необходимость изучения физиолого-нейрохимических процессов, лежащих в основе приспособительного поведения, с целью коррекции физиологической реакции организма на повышенный уровень стресса, разработки новых подходов к терапии его последствий [4]. Одной из самых важных проблем нашего общества является профилактика и лечение психических расстройств. Несмотря на крупные прорывы в неврологии, за последние 30 лет в лечении психических расстройств не произошло сколько-нибудь значимых изменений. Частично это можно объяснить отсутствием совместимости между неврологией и клинической практикой [5,8]. В последние десятилетия был достигнут значительный прогресс в описании основных нервных цепей и клеточно-молекулярных механизмов обусловливания страха. Сходящиеся линии доказательств указывают на то, что миндалевидное тело обязательно участвует в приобретении, хранении и выражении условной памяти о страхе, а долговременная потенциация в латеральном ядре миндалины часто предлагается в качестве основного синаптического механизма ассоциативной памяти о страхе [10,26]. Недавние исследования также указывают на то,что взаимодействие префронтальной коры и миндалевидного тела способствует угасанию (или торможению) условного страха. Несмотря на эти достижения, остаются нерешенные вопросы и результаты,которые ставят под сомнение достоверность и достаточность текущей гипотезы миндалевидного LTP обусловливания страха [3,11]. Препараты, по-разному воздействующие на катехоламинергические механизмы нейротрансмиссии, вводили изолированным крысам для оценки влияния на агрессию. L-ДОФА в сочетании с ингибитором периферической декарбоксилазы приводила к дозозависимому снижению количества и средней продолжительности схваток, сопровождающемуся увеличением латентного периода атаки [2,25]. Центральные уровни дофамина были повышены, в то время как содержание норадреналина и 5-гидрокситриптамина в мозге было снижено. Практически идентичные эффекты на агрессию наблюдались после апоморфина. Пимозид уменьшил боевые действия, но не повлиял ни на задержку атаки, ни на среднюю продолжительность боя. Все дозы дисульфирама прак-

тически устраняли все компоненты агрессивных реакций [1]. Описана простая система для анализа возможности того, что усиленное исследовательское поведение является показателем анксиолитического действия бензодиазепинов у лабораторных грызунов. Крыса позволяли свободно бегать по двухкамерной арене, где две трети площади были освещены, а одна треть затемнена. Две камеры были разделены черной перегородкой, оснащенной фотоэлементами поперек отверстия, и вся клетка опиралась на монитор активности [3,8]. Патологические эффекты митохондриальной дисфункции являются результатом как окислительного повреждения, так и биоэнергетического дефицита и более выражены в клетках и тканях с высокими потребностями в метаболической энергии, таких как нейроны, скелетные мышцы и сердечная крыса [16].

Металлотионеин (МТ) представляет собой богатый цистеином низкомолекулярный пептид (6-7кДа), широко распространенный у широкого круга эукариотических видов – от дрожжей до млекопитающих. По сути МТ служит эндогенным пептидом-детоксикантом против токсичности, вызванной тяжелыми металлами, особенно кадмием, ртутью и цинком [7]. Кроме того, недавние исследования показали, что МТ работает как внутренний поглотитель активных форм кислорода [9]. Известно, что воздействие цинка вызывает окислительный стресс в живых организмах, что может привести к индукции защитной антиоксидантной защиты как ферментативной, так и неферментативной. Эта работа направлена на получение новых данных о существующих связях между несколькими не ферментативными компонентами антиоксидантной системы, которые физиологически связаны как с секвестрацией металлов, так и с защитой от металл-индуцированного окислительного стресса, с использованием синих мидий (Mytilus galloprovincialis) как модельный организм [7,21]. Однако роль цинка в предотвращении окислительного стресса, вызванного диабетической сердечной эмбриопатией, остается неизвестной. Цинк играет важную роль в качестве кофактора в многочисленных факторах транскрипции и в большом количестве биохимических процессов и функций более чем для 300 различных ферментов. Это важное питательное вещество, необходимое для различных биохимических и физиологических функций, включая рост, развитие и половую зрелость у мужчин и т. д. Дефицит цинка приводит к задержке роста, иммунным дисфункциям и когнитивным нарушениям [9,14].

Некоторые эксперименты показали, что концентрация цинка в печени у крыс через 12 часов после начала иммобилизационного стресса была значительно выше, чем у крыса без стресса. Гомеостаз цинка координируется посредством регуляции белками, участвующими в поглощении, выделении и внутриклеточном хранении или перемещении цинка [13]. Серьезные стрессоры, такие как связанный стресс, у животных приводят к анорексии и потере массы. Было показано, что кортикотропин-рилизинг-гормон (КРГ) является мощным аноректическим средством при внутривентрикулярном введении животным. Уровни КРГ увеличиваются в гипоталамусе во время иммобилизационного стресса. Ингибирование КРГ антителами или антагонистами обращает вспять анорексию, связанную со стрессом ограничения [11]. Кортикотропин-рилизинг-фактор (КРФ) участвует в регуляции адаптивных реакций на стресс.Помимо активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и вегетативной нервной системы, КРФ также модулирует поведенческие реакции на широкий спектр стрессовых стимулов. Введение КРФ экспериментальным животным приводит к поведенческим изменениям, напоминающим последствия стресса. Ингибирование нейротрансмиссии КРФ может нормализовать ряд поведенческих изменений, вызванных стрессом. Предполагается, что повышенная активность системы КРФ головного мозга играет роль в психопатологии, связанной со стрессом, включая аффективные расстройства и злоупотребление психоактивными веществами [6,15]. Эффекты манипулирования функцией дофамина и норадреналина, по отдельности или в комбинации, рассматриваются в отношении двух категорий агрессии: хищнической и аффективной. Аффективная агрессия подразделяется на вызванную шоком оборонительную борьбу, агрессию, вызванную изоляцией, и раздражительную агрессию. Нейрохимические, физиологические и поведенческие последствия воздействия стресса широко изучались на протяжении десятилетий. В большинстве исследований на взрослых крысах было показано, что эффекты воздействия стресса быстро исчезают, поэтому такие эффекты оценивались через несколько часов или дней после первоначального воздействия стрессора [18]. Генетические факторы и невзгоды в раннем возрасте играют важную роль в этиологии аффективных и тревожных расстройств. Предыдущие исследования показали, что послеродовое разлучение с матерью может вызывать стойкие аномалии эмоционального поведения и нейроэндокринных реакций на стресс у животных [24]. У некоторых людей депрессия может возникать в отсутствие какого-либо заметного стресса в жизни, в то время как у большинства тех, кто подвержен хроническим стрессам, никогда не развивается клиническая депрессия. Тем не менее, многие пациенты с депрессией часто описывают стресс-индуцирующие жизненные события как способствующие факторы. Сам стресс обычно используется для индуцирования депрессивного поведения у животных [13,22]. Исследования, использующие модели депрессии, вызванной стрессом, как правило, указывали на увеличение уровней плазматического кортикостерона. Также было показано, что депрессивное поведение не появлялось, когда физиологический ответ на стресс снижался (например, у генетически-модифицированных животных или у животных с удаленными надпочечниками) [18,27]. Аналогичным образом депрессивное расстройство связано с увеличением производства кортиколиберина и кортизола, а также увеличением размера гипофиза и надпочечников, что указывает на общую повышенную активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечной системы вместе с возможной устойчивостью глюкокортикоидного рецептора и дефектной отрицательной обратной связью. Исследования с использованием этих стресс-индуцированных моделей депрессии, как правило, сообщают об увеличении уровня кортикостерона в плазме, и депрессивно-подобное поведение не проявляется при снижении реакции на стресс (например, у адреналэктомированных или генетически модифицированных животных). Точно так же большое депрессивное расстройство было связано с повышенной продукцией кортикотропин-рилизинг-гормона и кортизола, а также с увеличением размера гипофиза и надпочечников, что указывает на общую повышенную активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси вместе с возможна резистентность глюкокортикоидных рецепторов и дефект отрицательной обратной связи [18]. Наиболее распространенной моделью и одной из наиболее проверенных является модель хронического легкого стресса, в которой жи-

вотные подвергаются воздействию стрессоров несколько раз в день в непредсказуемые моменты времени. Этот протокол сводит к минимуму воздействие острого стресса, поскольку каждое вмешательство (громкий шум, наклон клетки, мокрая подстилка и т. д.) вызывает лишь умеренный стресс. Одним из основных преимуществ модели хронического легкого стресса являются длительные эффекты, позволяющие исследовать длительное применение антидепрессантов. Хотя эта модель имеет репутацию ненадежной, недавний опрос показал, что ненадежность этой модели может быть не хуже, чем у других моделей депрессии [12,28].

Цель исследования: является изучение индивидуально-метаболической характеристики нарушений нейромоторной функции при экспериментальном стрессе и поиск путей их фармакокоррекции.

Материал и методы:Целью данной работы было сравнение поведения крыс после 2-6 часов ежедневной поддержки и фиксации задних конечностей (белые самки и белые крысы-самцы). и должен был сравнить изменения в размерах тел двигательных нейронов. Неделя чтения после 7-дневной загрузки. Эксперименты выполнены на взрослых самцах и самках белых крыс массой 180±200 г, разделенных на три группы. «Контроль» был разделен на группы «Активная» и «Пассивная» по методу Ротаро (антиортостатическая подвеска задних конечностей по Морею-Холтону на 14 дней); Мы разделились на группы путем привязывания камней к ногам в воде. «Реадаптация 14 дней» от 2 часов до 6 часов (после 14-дневного эксперимента крысам быстро вводили цинк-куркумин-глицин-консервант в течение 14 дней и 21 день в нормальных условиях через желудочный зонд в течение двух-трех недель). Средние значения общей площади у крыс в 21-дневной группе и площади, занимаемой веществом у белых самок и белых самцов крыс, были снижены.Крысы, обработанные нейромоторным стрессом, показали более высокую выносливость в 21-дневной группе, чем крысы, подвергшиеся нейромоторному стрессу. в 14-дневном препарате. У «реакклиматизированных 14 дней» крыс, белых самцов и белых самок общая площадь и площади вещества оставались такими же, как у «белых самцов» крыс через 14 дней, а размеры тел «крупных» и «средних» мотонейроны смещены в сторону роста.

Результаты и обсуждение. Рекомендован фармакотерапевтический метод терапии последствий стресса комплексным препаратом, содержащим цинк и глицин с учетом индивидуально-типологических признаков организма.Результаты экспериментов подвергались математической обработке методами вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента и выражались в виде средняя величина±SEM. Полученные результаты сравнивали с результатами контрольной группы. Критерием статистической достоверности служили $p<0.01$ и $p<0.05$. Подтверждением полученных результатов также служат экспертные оценки специалистов, практическая реализация результатов исследований на республиканских и международных научных конференциях, публикации результатов исследований в рецензируемых научных изданиях с импакт-фактором, получение патентов.

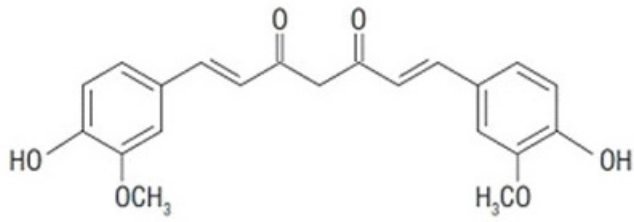


Рис. 1. Куркумин

Установлено, что при хроническом стрессе куркумин препятствует разрушению гормона допамина и способствует развитию нейрогенеза гиппокампа, тем самым предотвращая снижение уровня серотонина. В комплексе с вышеперечисленными характеристиками многофакторные противовоспалительные свойства куркумина эффективно препятствуют развитию или прогрессированию депрессивного синдрома. Обнаружено, что ежедневное потребление куркумина в дозе 5-60 мг/кг при хроническом непредсказуемом стрессе оказывает продолжительный антистрессовый эффект, а при приеме в дозе 20-40 мг/кг – ослабляет проявления поведенческих изменений и биохимические реакций организма, вызванных хронической усталостью

Научная значимость результатов заключается в выявлении влияния индивидуально-типологических параметров на физиолого-биохимические показатели животных в условиях нормы и при иммобилизационном стрессе. Практическая значимость результатов заключается в том, что разработан способ фармакокоррекции последствий стресса с учетом индивидуально-типологических параметров. При выполнении работы использовали биохимические, физиологические методы и модели стресса экспериментальных животных. В качестве фармакологической коррекции выявленных структурных и поведенческих нарушений использовали местные препараты, обладающие нейропротекторными и эндотелиопротекторными свойствами, консервант цинк куркумин глицин. Эти фундаментальные результаты открывают новые перспективы для доклинических и клинических исследований. Было предложено, чтобы факторы роста иммунных клеток предотвращали нейротрофины и последующую атрофию.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Cunningham-Rundles S., McNeeley D.F., Moon A. Механизмы нутритивной модуляции иммунного ответа. Дж. Аллергия Клин. Иммунол. 2005; 115:1119-1129. doi: 10.1016/j.jaci.2005.04.036. [PubMed] [CrossRef] [Академия Google]

2. Филд С.Дж., Джонсон И.Р., Шлей П.Д. Питательные вещества и их роль в устойчивости хозяина к инфекции. Дж. Лейкок. биол. 2002; 71:16–32. [PubMed] [Академия Google]

3. Валле Б.Л., Фальчук К.Х. Биохимические основы физиологии цинка. Физиол. 1993; 73:79–118. doi: 10.2466/pr0.1993.73.1.79. [PubMed] [CrossRef] [Академия Google]

4. Coleman J.E. Zinc proteins: Enzymes, storage proteins, transcription factors, and replication protein. Annu. Rev. Biochem. 1992;61:897-946. doi: 10.1146/annurev.bi.61.070192.004341. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

5. Klug A., Schwabe J.W. Protein motifs 5. Zinc fingers. FASEB J. 1995;9:597-604. [PubMed] [Google Scholar]

6. Taylor C.G., Giesbrecht J.A. Dietary zinc deficiency and expression of T lymphocyte signal transduction proteins. Can. J. Physiol. Pharmacol. 2000;78:823-828. doi: 10.1139/y00-052. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

7. Hess S.Y., Peerson J.M., King J.C., Brown K.H. Use of serum zinc concentration as an indicator of population zinc status. Food Nutr. Bull. 2007;28:S403-S429. [PubMed] [Google Scholar]

8. King J.C. Zinc: An essential but elusive nutrient. Am. J. Clin. Nutr. 2011:679-684. doi: 10.3945/ajcn.110.005744. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

9. Zhou J.R., Canar M.M., Erdman J.W. Bone zinc is poorly released in young, growing rats fed marginally zinc-restricted diet. J. Nutr. 1993;123:1383-1388. [PubMed] [Google Scholar]

10. Prasad A.S. Zinc deficiency in women, infants and children. J. Am. Coll. Nutr. 1996;15:113-120. [PubMed] [Google Scholar].

COUNT OF INSTRUMENTAL RISK FACTORS FOR THE DEVELOPMENT OF CONGENITAL MALFORMATIONS

G.A. Ikhtiyarova, D.Sh. Kudratova

Tashkent state stomatology institute, Tashkent, Uzbekistan

We have studied the assessment of the significance of various risk factors for the birth of a child with congenital developmental anomalies in the Bukhara region. A method for the rational formation of risk groups among pregnant women is proposed, which will increase the level of timely diagnosis of congenital malformations and reduce perinatal and infant mortality in the Bukhara region.

Keywords: congenital malformations, chromosomal abnormalities, prenatal diagnosis.

Tug‘ma nuqsonlar rivojlanish xavf omillari

G.A. Ixtiyarova, D.Sh. Kudratova

Buxoro viloyatida tug‘ma nuqsonlari bo‘lgan homila tug‘ilishida turli xil xavf omillarining ahamiyatini baholashni o‘rgandik. Homilador ayollar o‘rtasida xavf guruhlarini oqilona rivojlantirish usullari taklif etilmoqda, bu esa Buxoro viloyatida tug‘ma nuqsonlarni o‘z vaqtida tashxislash darajasini oshirish, perinatal va chaqaloqlar o‘limini kamaytirishga imkon beradi.

Tayanch so‘zlar: tug‘ma nuqsonlar, xromosoma anomaliyalari, prenatal tashxis.

Инструментальные факторы риска развития врожденных пороков развития

Г.А. Ихтиярова, Д.Ш. Кудратова

Изучена оценка значимости различных факторов риска рождения ребенка с врожденными пороками развития в Бухарской области. Предложен метод рационального формирования групп риска среди беременных, что позволит повысить уровень своевременной диагностики врожденных пороков развития и снизить перинатальную и младенческую смертность в Бухарской области.

Ключевые слова: внутриутробные аномалии развития плода, хромосомные аномалии, пренатальная диагностика.

Today, congenital malformations (CM), which rank second in the structure of perinatal mortality, remain an urgent problem in modern perinatology [1,2]. Prenatal diagnosis of developmental anomalies, which makes a significant contribution to infant and child mortality, disability and morbidity, is an important task of modern healthcare. According to EUROCAT, every year in the world, 1 out of 33 newborns has a congenital malformation (CMD), almost 300 thousand children with defects die in the first 4 weeks of life, approximately 3.2 million children have disabilities of varying severity due to this pathology In Uzbekistan in recent years a significant decrease in perinatal mortality our indicators are still significantly higher than in Europe [9-11]. In the Bukhara region he showed that on average it ranges from 6.8% to 8.7% of congenital malformations. Improvement of methods of antenatal diagnostics, screening of pregnant women for the presence of congenital fetal pathology, the introduction of modern perinatal technologies are recognized as one of the main tasks of reducing perinatal mortality in Uzbekistan [1,4-6].

From a medical point of view, in the complex of methods for the prevention and prevention of hereditary and congenital pathology belongs prenatal diagnostics, which helps to prevent the birth of children with severe fetal malformations incompatible with life, with socially significant and fatal chromosomal diseases [1,10]. Many authors believe that one of the most rational and promising directions that help reduce the likelihood of developing a disease is its prediction, which allows you to determine the most rational tactics for managing a patient, take into account and use all possible preventive and therapeutic measures.

Materials and methods. To study the frequency and structure of congenital malformations and fetal chromosomal abnormalities detected using prenatal technologies like ultrasound, biochemical testing of blood, the study group (n=80) was formed by random sampling («every third») from all cases of examination of pregnant women using prenatal diagnostic methods. The age of women ranged from 19 to 40 years. In order to identify risk factors (predictors) for the most common congenital malformations and chromosomal abnormalities in the fetus and determine the possibility of their mathematical prediction, the study group was subdivided into the main group and the comparison group. The main group consisted of pregnant women with congenital malformations diagnosed in the fetus during pregnancy or after childbirth (n=45). The comparison group consisted of patients who, according to generally accepted criteria (ultrasound, biochemical test to estriol, HCG, AFP) had a risk of having a child with congenital malformation during pregnancy. The control group was formed from women who applied to the screening center of Bukhara region who did not have the risk of having a child with congenital anomalies, examined at their own request and subsequently gave birth to healthy children (n=35). The significance of differences was assessed using Student's and Fisher's tests. The difference between the compared values was recognized as significant at $p<0.05$. To determine the diagnostic significance of the indicators, the method of G.P. Kotelnikov and A.S. Spiegel, who made it possible to determine the sensitivity, specificity, predictive value of a positive result, and the predictive value of a negative result. The odds ratio was used as a criterion for determining whether the trait under study is a risk factor for the disease.

Research results and discussion. In the course of the study, the predominance in the main group of women aged 20-24 (50.8%) was established. The proportion of young and young women (18-24 years old) was 2 times higher than in the comparison group (48.6% versus 24.7%, $p<0.01$), while the proportion of women aged 35 and older – 4 times lower (7.9% versus 32.5%, $p<0.01$).

When analyzing socio-geographical living conditions (city or village), it was found that the overwhelming majority of pregnant women lived in an area with a changed (9.8%) and strongly changed (86.3%) type of living conditions ($p<0.01$), but there were significant differences between the main group. and the comparison group for the factor of the type of living

conditions was not identified. Women in the main group and in the comparison group were mainly residents of cities (83%), including 49% in the city of Bukhara, respectively, rural women accounted for only 17% (p<0.01). It should be noted that in the main group, women from the cities of the region were more than in the comparison group (39.8% versus 28.3%, p<0.05), while in the comparison group, women from Bukhara predominated (55.4% and 39.1%, p<0.01).

When studying the type of occupation of pregnant women in the main group and the comparison group, it was found that office workers (39.7%) and non-working people (30.4%) prevailed among them. In the group of patients with congenital malformations in the fetus (main), there were non-working women significantly more often than in the comparison group (33.3% and 20.2%, respectively, p<0.05). 18.1% of pregnant women in the main group and the comparison group had occupational exposure to risk factors. The structure of occupational hazards was dominated by electromagnetic radiation (50.5%), contact with biomaterial (13.3%) and chemical substances (12.4%). In the main group, an increased professional speech load was more often observed (18.4% and 5.4%, respectively, p<0.01).

One of the most significant factors that determine the risk of congenital malformations are diseases in a hereditary history. The analysis showed that the greatest specific weight was occupied by congenital malformations in the family history, which in the main group was 92.8% (p<0.001). Among congenital malformations in the history, malformations were most often noted, their number prevailed in the main group (87.6%, p1-2<0.001), the number of CA (Down's disease) in the history, on the contrary, was higher in the comparison group (16.4%, p1-2<0.001).

When analyzing the prevalence of chronic extragenital pathologies of pregnant women, their high frequency was found in the main group and the comparison group – 88.6%. In the structure of chronic extragenital pathologies of pregnant women, diseases of the respiratory system (24.0%), digestion (26.8%) and urinary system (17.0%) prevailed. In the main group, the prevalence of the prevalence of allergic diseases was revealed in comparison with the control (18.5% and 1.9%, respectively, p<0.01), including drug allergy (8.9%, p<0.005) and polyvalent allergy (4.3%, p<0.05).

A burdened reproductive history with a high frequency was noted among women in the main group and in the comparison group (artificial termination of pregnancy – 67.2%, spontaneous abortion – 12.8% of cases). In these groups, preterm labor was observed more often than in the control group (6.7%, 14.5% and 1.2%, respectively, p1-3<0.05, p2-3<0.05).

Analysis of the study of the parity of pregnancy in women of the compared groups showed that primiparous women prevailed in the main group (66.3%), mainly primiparous (42.4%), while in the comparison group, multiparous (56.7%) and re-pregnant women prevailed. (71.9%), (p1-2<0.01, p1-3<0.05). In the main group, primiparous women met 1.5 times more often than in the comparison group (42.4% and 28.1%, p<0.005), and re-pregnant primiparas – 1.6 times more often (23.9% versus 15, 2%, p<0.05). At the same time, primiparous (77.3%) and re-pregnant women (63.9%) also dominated in the control group, which reflects the characteristics of the reproductive behavior of women in the region.

When analyzing the course of this pregnancy, it was found that the most frequent complication was threatening early self-abortion (28.8%), acute respiratory viral infections during pregnancy were noted in 21.6% of cases, vomiting of pregnant women – in 13.4%. However, in the main group, these complications were significantly less frequent than in the comparison group and in the control group (P1-2<0.05, P13<0.05).

When studying the outcomes of pregnancy in the main group of women, abortion for medical reasons naturally prevailed in the 1st (9.2%) and 2-3rd (61.9%) trimesters of pregnancy, which was determined by the need to eliminate the affected nonviable fetuses, childbirth in term was noted in 17.7% of women (p1-2<0.01), in 2.4% spontaneous abortion and antenatal fetal death were noted. It is natural that in the comparison group, preterm birth was noted 3.7 times less often than in the main group (8.8%, p<0.01).

In the structure of chronic micronutrient deficiencies among pregnant women, folate deficiency (24.9%), vitamin D deficiency (9.8%), zinc deficiency (12.9%) and chronic iodine deficiency (7.5%) prevail.

In the course of the study, in the structure of congenital malformations identified in the main group prevailed: congenital malformations of the nervous system (34.03%), the second place was taken by multiple congenital malformations – (19.9%), the third - congenital malformations of the circulatory system (2.27%). In the main group in the 1st trimester of pregnancy, congenital malformations and ultrasound markers of chromosomal abnormalities were detected in 16.3% of cases. In 83.2% of patients, isolated congenital malformations or ultrasound imaging of chromosomal abnormalities were diagnosed in 16.7% – the changes were combined. The most frequently detected congenital malformations of the nervous system (22-36.7%), congenital malformations of the digestive system (10-31.3%), and congenital malformations of the genitourinary system (5-9.4%). The effectiveness of the echographic method in the study in the 1st trimester of pregnancy in relation to chromosomal diseases was noted in 16.7% of cases. In this case, the most sensitive ultrasonography was such as cystic hygroma of the neck and hydrocephalus (75%).

One of the significant risk factors for the formation of VA in the fetus is specific deviations from the norm of serum pregnancy markers (SMB). In this study, 16-71% of patients had these abnormalities for various types of congenital malformations. As a result of the analysis, it was found that in congenital pathologies they have a relatively low sensitivity and high specificity. The decrease in PAPP (0.38) had the highest sensitivity, and the decrease in AFP (0.07) was the least sensitive. Specificity ranged from 0.44 to 0.91, the highest was found to increase AFP (0.91), as well as to decrease hCG and AFP (0.88 and 0.81, respectively), the lowest – to increase hCG (0.44). CVR is defined as a relatively stable value for almost all SMBs (from 0.5 to 0.59), the highest – to reduce the PAPP and the lowest – to increase and decrease AFP.

When analyzing the data on certain types of congenital anomalies, it was found that with congenital malformations of the nervous system, an increase in AFP (0.83) has the greatest sensitivity, with multiple congenital malformations – a decrease in PAPP (0.75), with congenital malformations of the musculoskeletal system – a decrease in PAPP (0.67), with chromosomal abnormalities – a decrease and increase in hCG (0.67). During the analysis of the changes, their high specificity was established for almost all types of VA (from 0.53 to reduce PAPP in most VA to 0.95 – to increase hCG in CMR of the digestive system), the greatest result was noted for an increase in AFP in CMR of the nervous system (0,55).

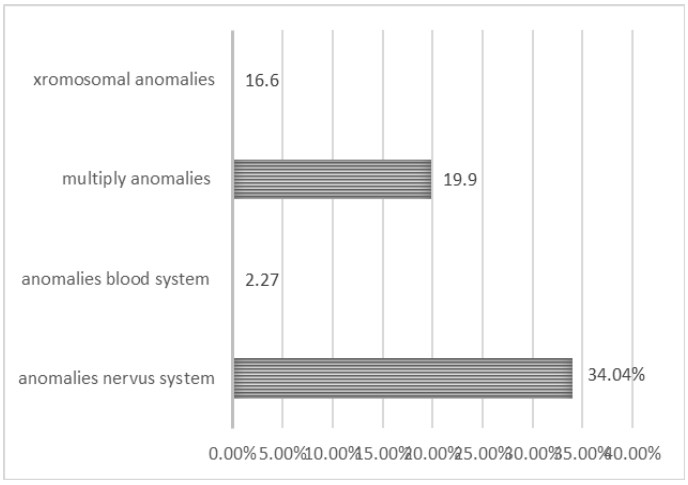
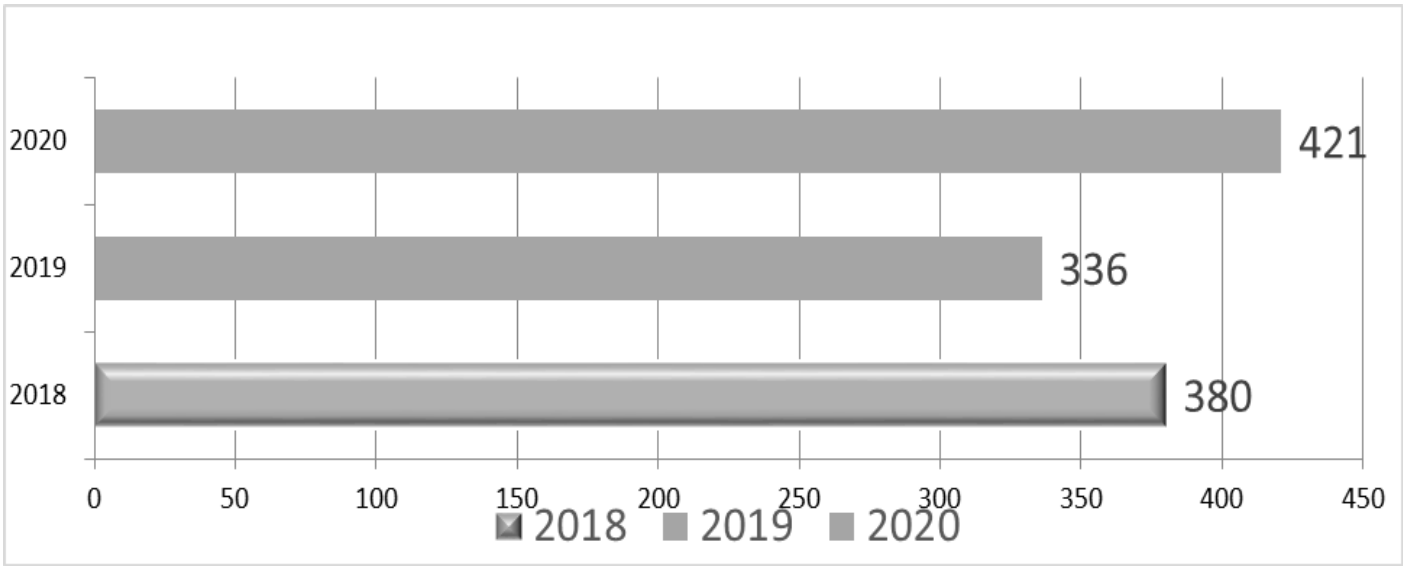


Figure 1. Results of screening analyzes of the occurrence of CM

In the 2nd and 3rd trimesters of pregnancy, ultrasound was performed in the main group in 77.9%. According to our data, the greatest sensitivity was observed with a combination of several USMs compared with isolated USMs (1.9 times more often – 13.3% versus 9.4%). The greatest sensitivity in relation to CA belongs to congenital heart defects (CHD): 57,1% with isolated CHD and 20.7% when combined with other USM. Markers such as vascular plexus cysts, diaphragmatic hernia, polyhydramnios, nasal bone hypoplasia were isolated in isolated cases, but their sensitivity for chromosomal abnormalities was 100%. High sensitivity to chromosomal abnormalities (50%) was noted for duodenal atresia, intestinal obstruction, cystic-adenomatous congenital malformations of the lungs, as well as with delayed fetal development (66.7%) and cystic hygroma of the neck (37,%) in combination with other.

Summing up the results of our study, we can conclude that in the structure of congenital malformations detected perinatally,



2 Figure. In Bukhara in 2018-2020, the incidence of intrauterine defects in the fetus

congenital malformations of the nervous system (20.3%), multiple malformations (18.2%) and congenital malformations of the circulatory system (17.9%) prevail. In congenital malformations of the nervous system, an increase in AFP, as well as ultrasound markers identified in the 1st trimester, has the highest sensitivity and specificity; with multiple congenital malformations – a decrease in PAPP and ultrasound markers in the 2nd trimester, with congenital malformations of the circulatory system – ultrasound markers identified in the 2-3rd trimesters, with chromosomal abnormalities – a change in the level of hCG and ultrasound markers in 2-3- m trimesters.

Predictors of the presence of a fetal congenital malformation in a pregnant woman are a history of congenital malformations in a child, abnormalities according to ultrasound data in the 1st and 2nd trimester, changes in PAPP, the age of women 16-24 years.

LITERATURE:

1. Abdurakhmanova V.R. Prenatal biochemical screening in the diagnosis of chromosomal syndromes and congenital malformations of the fetus: scientific publication / V.R. Abdurakhmanova, M.K. Sharipova // National model of maternal and child health in Uzbekistan: «A healthy mother – healthy child»: collection of theses / International symposium. T.: IPTD «Uzbekistan», 2011. 160p. Tashkent, 2011. P. 13

2. Ikhtiyarova G.A., Kurbanova Z.Sh., Rozikova D.K., Causes and methods of diagnosing endocrine infertility and the role of vitamin D in its correction W: A new day in medicine 2 (30/2) 2020 pp. 34-38

2. Kudratova D.Sh. Ikhtiyarova G.A. A modern view of the diagnosis of congenital fetal malformations. // Journal of the Bulletin of the Tashkent Medical Academy. 2020 №2 pp. 147-153

3. Medvedev, M.V. Clinical guidelines for ultrasound diagnostics / Ed. V.V. Mitkova, M.V. Medvedev. M.: Vidar, 1996. T.2. S. 280-299.

4. Novikov, P.V. The state of prenatal diagnostics of congenital and hereditary diseases in the Russian Federation (based on the materials of the activities of medical genetic institutions) / P.V. Novikov // Obstetrics and Gynecology. 2006. №2. S. 3-7.

5. Ikhtiyarova GA, Shodiev BV, E. Ozkaya. Micronutrient diet as a basic prevention of pathology in women with habitual miscarriages. // Journal of Theoretical and Clinical Medicine C. 91-93 // October 2019 №. 5.2019

6. Prenatal diagnosis of hereditary and congenital diseases / Ed. E.K. Ailamazyan, V.S. Baranova. M .: MEDpress-inform, 2006 .416p.

7. Romero, R. Prenatal diagnosis of congenital malformations of the fetus / R. Romero, J. Pilou, F. Genti et al. M.: medicine, 1994. 448p.

8 Snyders, R.J. M. Ultrasonic markers of fetal chromosomal defects / R. J. M. Snyders, K.Kh. Nikolaides. M.: Vidar, 1997. S. 130-150.

9. D'Anton, M.E. Prenatal diagnosis / M.E. D'Anton, S. Craigo, D. Bianchi // Curr. Probl. Obstet. Gynecol. 1994. Vol. 17, №1. P. 49-80.

10. D'Anton, M.E. Prenatal diagnostic procedures. / M.E. D'Anton // Semin. Perinatol. 1994. 18, №3. P. 140-167.

11. Vakharlovsky, V.G. Analysis of the results of a multicenter study of the state of prenatal diagnostics in some regions of the Russian Federation / V.G. Vakharlovsky [et al.] // Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2007. LVI, 1. P. 4655.

ВЛИЯНИЕ ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ НА ОРГАНАХ МАЛОГО ТАЗА НА ОТВЕТ ЯИЧНИКОВ ПРИ СТИМУЛЯЦИИ В ПРОТОКОЛАХ ЭКО/ЭКО+ICSI У ЖЕНЩИН СТАРШЕГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

М.М. Максудова[1], Д.К. Нажмутдинова[2]
1 - ЭКО Центр «Siz Ona bo'lasiz»
2 - Кафедра акушерства и гинекологии в семейной медицине ТМА

Effect of operational interventions on responses of the ovarries in IVF/ICSI in aged women

M. Maksudova , D. Najmutdinova

Katta reproduktiv yoshdagi ayollarda kichik tos a'zolari jarrohlik amaliyotining IVF/IVF+ICSI stimulyatsiya protokollarida tuxumdonlarning javob (reaksiyas) iga ta'siri

M.M. Maksudova, D.K. Najmutdinova

Введение. На сегодняшний день в клиниках ВРТ чаще встречаются пациенты старшего репродуктивного возраста, что связано с откладыванием женщиной ее репродуктивных планов. Именно у данной возрастной группы пациентов эффективность протокола ЭКО гораздо ниже, чем у пациентов моложе 35 лет. В данной возрастной группе пациентов чаще встречаются сопутствующие гинекологические заболевания, а также оперативные вмешательства на органах малого таза.

Яичники у женщин уже при рождении наделены определённым количеством ооцитов, в среднем порядка 1миллиона. Максимальный пик наблюдается еще внутриутробно в 18-20 недель – около 7 миллионов. При достижении пубертата количество ооцитов составляет 300.000 [3], неизменно снижаясь каждый месяц, к моменту менопаузы овариальный запас истрачивается практически полностью. Так было определено, что к 30 годам в яичниках сохраняется порядка только 12%, а к 40 годам только 3% антральных фолликулов, заложенных еще до ее рождения. Также было отмечено, что количество антральных фолликулов зависело, в основном от возраста женщины (95%), остальные 5% были обусловлены влиянием курения, ИМТ, стресса родов [1]. Объясняется это изменение в яичниках вовлечением в процесс фолликулогенеза пула фолликулов, роста доминантного и атрезией остальных, также апоптозом.

Было отмечено, что после 35 лет физиологическое снижение овариального резерва идет более быстрыми темпами. При разного рода оперативных вмешательства на органах малого таза также было выявлено снижение овариального резерва, особенно при операциях на самом яичнике, в частности при кистах, эндометриозе и т.д.

Цель исследования – изучить влияние оперативных вмешательств на органах малого таза на ответ яичников при стимуляции в протоколах ЭКО/ICSI у женщин старшего репродуктивного возраста.

Материалы и методы. Нами были исследованы 124 женщины старшего репродуктивного возраста, вступающие в протокол ЭКО/ ЭКО+ICSI. Был проведен анализ анамнеза, в частности, наличие в анамнезе оперативных вмешательств и их влияние на количество полученных при пункции ооцитов.

Клиническое обследование пациенток включало в себя сбор анамнеза, первичный осмотр, гинекологическое обследование, ультразвуковое исследование органов малого таза с использованием влагалищного датчика.

В исследовании проводили анализ следующих показателей стимуляции яичников в циклах ЭКО:

- курсовая доза гонадотропинов;
- длительность стимуляции яичников;
- количество растущих фолликулов;
- частота проведения пункции яичников;
- среднее количество ооцитов, полученных при пункции;
- частота пункций яичников, при которых не получено ооцитов;
- частота отмены стимуляции яичников в связи с отсутствием роста фолликулов

Результаты. В среднем 8 из десяти женщин с бесплодием к старшему репродуктивному возрасту перенесли ту или иную гинекологическую операцию (таблица 1). При этом лапароскопия, как менее травматичный доступ, применялась чаще (таблица 2). Причем повторная лапароскопия была более чем у трети женщин (таблица 3).

Внутриматочные вмешательства были у каждой второй женщины. Гистероскопия была в анамнезе у каждой третьей пациентки.

Из операций на матке наиболее часто встречалась коагуляция очагов эндометриоза на матке. Миомэктомия была произведена 12% (15) женщин. Кесарево сечение было в анамнезе у 0,3% (4) пациентов.

Сактосальпинкс был в анамнезе у 10,9% (10) исследуемых основной группы и 12,5% (4) исследуемых в группе сравнения. Двухстороннее удаление маточных труб было произведено каждой пятой пациентке (21,7% – 20; 21,9% – 7). Односторонняя тубэктомия встречалась с частотой

Таблица 1

Виды оперативных вмешательств на органах репродуктивной системы у пациентов обследованных групп

Лапароскопия	однократная	69,4
	повторная	23,1
Лапаротомия	однократная	21,7
	повторная	4,4
Гистероскопия	всего	32,2
	диагностическая	16,1
	резектоскопия	16,1
	Повторная	1,1

Таблица 2

Виды хирургических операций на матке у пациентов обследованных групп

Виды хирургических операций на матке	n	%
Кесарево сечение	4	0,3
Миомэктомия	15	12

Таблица 3

Виды хирургических операций на маточных трубах у пациентов обследованных групп

Вид операции	Основная группа		Группа сравнения	
	n	%	n	%
Тубэктомия односторонняя	10	10,9	2	6,3
Тубэктомия двухсторонняя	20	21,7	7	21,9
Сальпингоовариолизис	41	44,6	21	65,6

Таблица 4

Виды хирургических операций на яичниках у пациентов обследованных групп

Вид операции	Основная группа		Группа сравнения	
	n	%	n	%
Всего операций на яичниках	23	25	11	34,4
Каутеризация яичников	6	6,5	4	12,5
Цистэктомия	6	6,5	5	15,6
Резекция одного яичника	7	7,6	3	9,4
Резекция обоих яичников	0	0	2	6,3
Овариоэктомия односторонняя	3	3,3	1	3,1
Повторная резекция яичника	1	1,1	0	0

Таблица 5

Лечение наружно-генитального эндометриоза у пациенток обследованных групп в анамнезе

Вид лечения наружно-генитального эндометриоза	Основная группа		Группа сравнения	
	n	%	n	%
Хирургический	7	7,6	3	9,4
Комбинированный	8	8,7	6	18,8

10,9% в основной группе, 6,3% в группе сравнения. Операцию по восстановлению проходимости труб перенесли 11,9% женщин основной группы и 15,6% женщин группы сравнения.

В группах исследования трубы были проходимы у каждой пятой пациентки основной группы (22,8%) и у каждой третьей пациентки группы сравнения (31,3%). Разделение сращений органов малого таза было произведено более чем половине исследуемых при том или ином оперативном вмешательстве. В основной группе сальпингоовариолизис встречался у 44,6% (41) женщин, в группе сравнения у 65,6% (21) женщин.

Операции на яичниках перенесла каждая четвертая пациентка в основной группе и каждая третья пациентка в группе сравнения (25%; 34,4% соответственно). Чаще всего в основной группе применялась резекция одного яичника-7,6% (в группе сравнения-9,4%), у одной пациентки была произведена повторная резекция яичника. В группе сравнения чаще применялась цистэктомия яичников-15,6% (в основной группе-6,5%). Односторонняя овариоэктомия встречалась с одинаковой частотой в обеих группах (3,3%; 3,1%, соответственно).

Хирургический и комбинированный методы лечения наружно-генитального эндометриоза встречались почти с одинаковой частотой в основной группе (7,6% и 8,7%), в группе сравнения чаще встречался комбинированный метод лечения наружно-генитального эндометриоза(18,8%; хирургический- 9,4%).

Нами было выявлено, что при наличии в анамнезе операций на яичниках, удаления кисты яичника количество полученных при пункции яичников ооцитов было достоверно меньше (4,6±0,7 ооцита), чем при отсутствии данных оперативных вмешательств в анамнезе (6,8±0,5; $p<0,05$) (рис. 1).

При наличии в анамнезе удаления кисты яичника количество ооцитов было 3,3±0,7, при отсутствии данного вмешательства – 6,5±0,5 ($p<0,05$).

При наличии в анамнезе тубэктомии, количество полученных ооцитов составляло 6,1±0,5, при отсутствии – 9,3±1,8 ооцитов ($p<0,05$).

В таблице 6 представлена достоверная разница в курсовой дозе затраченных гонадотропинов у больных с миомэктомией в анамнезе и без таковой. Так, при наличии миомэктомии в анамнезе затрачивается в среднем 2437,7±241,2 МЕ гонадотропинов при стимуляции. А при стимуляции больных, не оперированных по поводу миомы – 1953,6 ±80,4 МЕ.

При пункции пациентов с миомэктомией в анамнезе у 3 из 15 пациентов ооцитов получено не было (20%), в группе без миомэктомии – у 5 из 109 пациентов (4,5%; $p<0,05$).

Негативный эффект на стимуляцию яичников гонадотропинами (рекомбинантными и мочевыми) оказывает перенесённые оперативные вмешательства на органах репродуктивной систем. Оперативные вмешательства в анамнезе приводят к

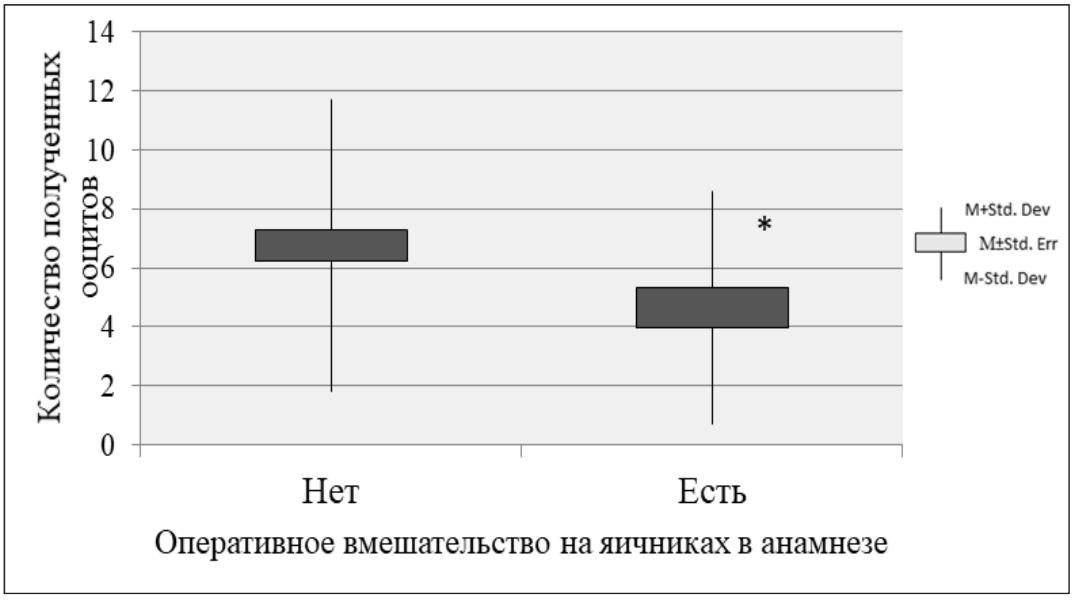


Рис 1. Нижняя (-95%) и верхняя (+95%) границы доверительного интервала количества полученных ооцитов при наличии или отсутствии в анамнезе оперативных вмешательств на яичниках. *- $p<0,05$ при сравнении с больными без операций яичников в анамнезе.

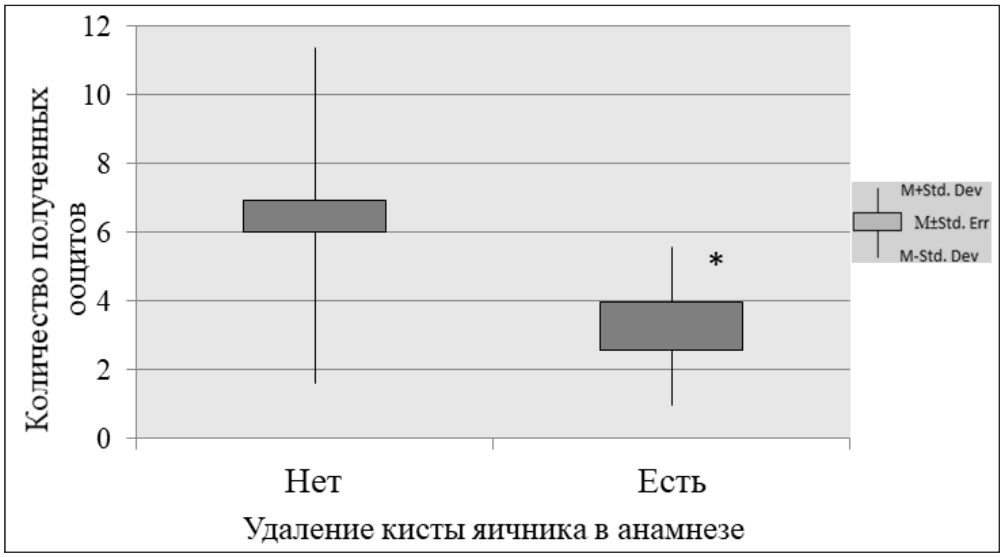


Рис 2. Нижняя (-95%) и верхняя (+95%) границы доверительного интервала количества полученных ооцитов при наличии или отсутствии удаления кисты яичника в анамнезе. * – p<0,05 при сравнении с больными без удаления кисты яичника в анамнезе

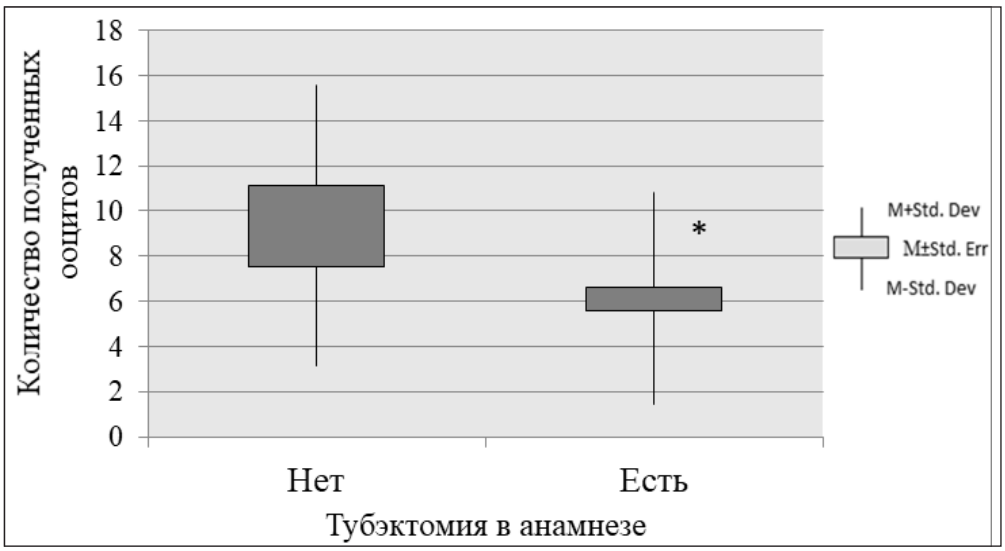


Рис 3. Нижняя (-95%) и верхняя (+95%) границы доверительного интервала количества полученных ооцитов при наличии или отсутствии тубэктомии в анамнезе. *- p<0,05 при сравнении с больными без тубэктомии в анамнезе

Таблица 6

Показатели стимуляции яичников гонадотропинами у больных с миомэктомией в анамнезе и без таковой (M±m)

Показатель	Миомэктомия в анамнезе	Значение	ANOVA	p
Курсовая доза гонадотропинов	Да	2437,7 ±241,2	0,04	<0,05
	Нет	1953,6 ±80,4		

Таблица 7

Характеристика пункции яичников при отсутствии или наличии в анамнезе миомэктомии

Ооциты	Миомэктомия в анамнезе		p
	Да	Нет	
Не получены	5	3	<0,05
	4,5%	20%	
Получено 1 и более ооцитов	98	12	<0,05
	95,5%	80%	

уменьшению в среднем в 1,5 раза количества ооцитов, полученных при пункции яичников;

Была выявлена достоверная обратная корреляционная зависимость количества полученных при пункции ооцитов от дозы затрачиваемого на стимуляцию яичников гонадотропинов (R=-0,228, p<0,05), от наличия в анамнезе коагуляции очагов эндометриоза (Rs=-0,192,p<0,05).

Выводы

Таким образом анализ анамнестических данных пациентов старшего репродуктивного возраста, обратившихся в отделение ВРТ показал негативный эффект на стимуляцию яичников гонадотропинами (рекомбинантными и мочевыми) оказывает перенесённые оперативные вмешательства на органах репродуктивной систем. Оперативные вмешательства в анамнезе приводят к уменьшению в среднем в 1,5 раза количества ооцитов, полученных при пункции яичников.

Выявлено, что предшествующие оперативные вмешательства на органы малого таза снижают овариальный резерв пациентов, в частности, при наличии в анамнезе операций на яичниках, удаления кисты яичника количество полученных при пункции яичников ооцитов было достоверно снижают количество получаемых при пункции ооцитов (p<0,05). Снижается количество получаемых ооцитов при анамнезе тубэктомии, количество полученных ооцитов составляло 6,1±0,5, при отсутствии - 9,3±1,8 ооцитов (p<0,05).

Курсовая доза затраченных гонадотропинов у больных с миомэктомией в анамнезе достоверно выше таковой без миомэктомии (2437,7±241,2 МЕ и 1953,6 ±80,4 МЕ, соответственно). Также наличие в анамнезе миомэктомии влияет на отмену протоколов в связи с отсутствием роста фолликулов (20% и 4,5%; p<0,05, соотвественно).

Была выявлена достоверная обратная корреляционная зависимость количества полученных при пункции ооцитов от дозы затрачиваемого на стимуляцию яичников гонадотропинов (R=-0,228, p<0,05), от наличия в анамнезе коагуляции очагов эндометриоза (Rs=-0,192,p<0,05).

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Human Ovarian Reserve from Conception to the Menopause W. Hamish B. Wallace ,Thomas W. Kelsey Published: January 27, 2010 https://doi.org/10.1371/journal.pone.0008772
2. Effect of salpingectomy on ovarian response to hyperstimulation during in vitro fertilization: a meta-analysis MinghuiFanM.D.LinMa
3. Lobo RA (September 2003). «Early ovarian ageing: a hypothesis. What is early ovarian ageing?». Hum. Reprod. 18 (9): 1762-doi:10.1093/humrep/deg377. PMID 12923124.
4. EFFECT OF LAPAROSCOPIC TUBECTOMY ON OVARIAN RESPONSE TO CONTROLLED OVARIAN STIMULATION FOR IVF-ET R. Almog, I. Wagman, I.Eldar,Y. Raz, G. Barkan, J. Lessing, A. Amit, T. Swartz, N. Mey Raz, I. Levin, B. Almog

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА ВОССТАНОВЛЕНИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ У ЖЕНЩИН С ХРОНИЧЕСКИМ СПАЯЧНЫМ ПРОЦЕССОМ ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА

Ф.Д. Каримова, Ч.М. Хужамбердиев

ЦРПКМР кафедра Акушерства и гинекологии

Ферганский Институт общественного здоровья кафедра Акушерства и гинекологии

Одной из основных причин возникновения бесплодия у женщин репродуктивного возраста являются воспалительные заболевания органов малого таза, которые нарушают эндокринную функцию яичников, вызывают непроходимость маточных труб, изменения в эндометрии, возникновение спаечного процесса, провоцируют имунный дисбаланс в организме.

Ключевые слова: спаячный процесс, бесплодие, бесплодия воспалительного генеза.

Kichik tos a’zolarida surunkali yallig‘lanish jarayonlari bo‘lgan ayollar reproduktiv funktsiyasini tiklash masalasining zamonaviy holati

F.D. Karimova, Ch.M. Xujamberdiyev

Reproduktiv yoshdagi ayollarda bepushtlik kelib chiqishining asosiy sabablaridan biri tos a’zolarining yallig‘lanish kasalliklari bo‘lib, ular tuxumdonlarning endokrin funktsiyasini buzadi, bachadon naychalarining tiqilib qolishiga olib keladi, endometriyada o‘zgarishlar, yopishqoq jdarayonning yuzaga kelishiga olib keladi, organizmdagi immunitet mutanosibligini keltirib chiqaradi.

Tayanch so‘zlar: yopishqoq jarayon, bepushtlik, yallig‘lanishli bepushtlik.

The development of new methods for the treatment of inflammatory infertility is an urgent task of modern fundamental medicine

F.D. Karimova, Ch.M. Khujamberdiev

One of the main causes of infertility in women of reproductive age is inflammatory diseases of the pelvic organs, which disrupt the endocrine function of the ovaries, cause obstruction of the fallopian tubes, changes in the endometrium, the occurrence of adhesions, provoke an immune imbalance in the body.

Keywords: adhesive process, infertility, inflammatory infertility

Актуальность. Одной из основных причин возникновения бесплодия у женщин репродуктивного возраста являются воспалительные заболевания органов малого таза, которые нарушают эндокринную функцию яичников, вызывают непроходимость маточных труб, изменения в эндометрии, возникновение спаечного процесса, провоцируют имунный дисбаланс в организме. Впоследствии нарушаются процессы оогенеза, транспорта репродуктивных клеток по маточным трубам, процессы аппозиции, прикрепления и инвазии эмбриона, что приводит к бесплодию.

Нормализация и восстановление тканей после перенесенных воспали тельных заболеваний, происходят благодаря образованию новых клеток и восстановлению их ультраструктуры путем частичного обновления митохондрий, эндоплазматического ретикулума, лизосом, пластинчатого комплекса, оболочек и ядер клеток. Существуют методы лечения бесплодия воспалительного генеза, которые возобновляют репродуктивную функцию у 21-47% женщин. Поэтому разработка новых методов лечения бесплодия воспалительного генеза является актуальной задачей современной фундаментальной медицины.

Воспалительные процессы органов малого таза составляют 74-80% от всех гинекологических заболеваний и 24% от общего числа больных, госпитализированных в гинекологический стационар [7]. По данным ВОЗ, в 2018 г. более 333 млн женщин перенесли острую форму воспалительных заболеваний половых органов, 25% из них имели серьезные последствия: бесплодие, осложнение беременности, синдром хронической тазовой боли, дисгормональные заболевания гениталий. Эта проблема связана, в первую очередь, с высокими показателями сексуальнотрансмиссивных расстройств, а также заболеваний, передающихся половым путем (ЗППП), важная этиологическая роль которых в генезе инфекционно-воспалительной патологии генитальной сферы бесспорна. Спектр возбудителей ЗППП в последние десятилетия расширился за счет большого количества бактериальных, вирусных, протозойных и других инфекций. Установлено, что наиболее распространенными микробными агентами, которые вызывают воспалительные заболевания органов малого таза у женщин, являются Chlamidiatrachomatis (25-30%), NeisseriaGonorrhoea(25-40%), Mycoplasmahominis и Ureaplasmaurealiticum

(30-40%), полимикробные ассоциации условно-патогенных, патогенных аэробных и анаэробных микроорганизмов, а также клостридий [1].

К сопутствующим факторам риска развития инфекционно-воспалительных заболеваний женской половой сферы относят: низкий социально-экономический статус, наличие ЗППП в анамнезе, наличие хронических эндогенных интоксикаций, отсутствие индивидуальных средств защиты и первичной профилактики ЗППП (незащищенный секс), недостаток или отсутствие информации об их использовании; 4) возраст

пациенток – молодые незамужние женщины (<20 лет); 5) внутриматочные манипуляции (прерывание беременности, внутриматочная контрацепция, гистеросальпингография, малоинвазивная хирургия и т.д.); 6) отсутствие или недооценка рациональных методов профилактики инфекционных осложнений в ходе хирургических вмешательств на органах малого таза. Одним из факторов риска развития воспалительных заболеваний органов малого таза является оперативное лечение. Риск возникновения послеоперационных осложнений зависит от длительности и характера контактирования влагалищной среды и брюшной полости, а возникновение и ход воспалительного процесса влияет и неблагоприятный премордиальный фон, общее снижение иммунологической резистентности макроорганизма. Нормореактивность организма определяет нормальную реакцию тканей на инфекционные воздействия, а переход иммунореактивности организма в гипер- и особенно в гипо форму означает если не наличие, то предрасположенность к развитию болезни. В последнее время установлено, что переход иммунитета из нормореактивного состояния в гипер- или гипо реактивное зависит не только от интенсивности внешних воздействий, но и генетической предрасположенности [13]. Важнейшую роль в «стойкости» генитального аппарата к влиянию разных неблагоприятных патогенных факторов, в том числе и агентов инфекционной природы, играют механизмы, которые формировались в процессе длительной эволюции, и являются биологическими защитными барьерами.

Известно, что воспалительная реакция развивается вследствие трех взаимосвязанных причин:

1) повреждение клеточных элементов в патологическом очаге (альтерация);

2) нарушение кровообращения и проницаемости сосудов микроциркуляторного русла; миграция из крови в ткани жидкости, белков, форменных элементов (экссудация);

3) размножение клеток (пролиферация).

С клинической точки зрения основной является вторая фаза воспаления, а именно – экссудация. Принято выделять четыре стадии расстройства кровообращения в очаге воспаления: кратковременное сужение артериол; расширение артериол, капилляров и венул; застой крово- и лимфообращения; явления стаза в микроциркуляторном русле. Роль пусковых механизмов вазодилятации и ее «внутренних двигателей» играют биологически активные вещества – гистамин, серотонин, плазменные кинины, продукты распада

ДНК и РНК. Излишек кининов усиливает стаз форменных элементов крови, повышает сосудистую проницаемость, вследствие чего в пораженных тканях накапливается экссудат. В зависимости от клеточного состава различают серозное, фибринозное, гнойное, геморрагическое и катаральное экссудативное воспаление. В зависимости от реактивности организма и типа воспаления (нормэргическое, гипо- и гиперэргическое) оно может быть гнойным, серозным и геморрагическим. При экссудации жидкости и солей из кровеносного русла в интерстициальное пространство уменьшается объем циркулирующей плазмы, повышается гематокрит, изменяется белковый спектр крови, наблюдается агрегации эритроцитов и тромбоцитов и развитие синдрома дисеминированного внутрисосудистого свертывания с отложением фибрина во внесосудистое пространство и сосуды. Особенностями нарушений гемостаза при гнойной инфекции гениталий являются резкое угнетение фибринолиза и отсутствие активации противосвертывающих механизмов, что, в свою очередь, усиливает процессы микротромбообразования [7]. Одновременно с экссудацией в очаге воспаления происходит пролиферация клеток главным образом за счет мезенхимальных элементов стромы, в частности стволовых клеток соединительной ткани – лимфоидных клеток, адвентициальных и эндотелиальных клеток мелких сосудов, ретикулярных клеток лимфатических узлов. При их дифференцировании в очаге воспаления появляются зрелые и специализированные клетки: фибробласты, фиброциты, тучные и плазматические клетки, которые дифференцируются из своих предшественников –плазмобластов, больших и малых лимфоцитов. Пролиферация способствует активной регенерации ткани, а следовательно, полному или частичному возобновлению ее функции.

В зависимости от локализации воспалительного процесса выделяют воспалительные заболевания женских половых органов нижнего отдела генитального тракта (вульвит, вульвовагинит, бартолинит, эндо- и экзоцервицит, кольпит) и верхнего (эндометрит, метроэндометрит, сальпингоофорит, периметрит, параметрит, пельвиоперитонит). Наибольший риск для здоровья женщины представляют воспалительные заболевпния верхнего отдела генитального тракта. Однако следует учитывать, что воспалительные заболевания органов малого таза – причина восходящей инфекции, источником которой в большинстве случаев является влагалище. Среди воспалительных заболеваний женских половых органов распространенность сальпингоофоритов у 1000 женщин репродуктивного возраста в РУз составляет 10,99-1,7%.

Воспалительный процесс зачастую распространяется на мышечную и серозную оболочку и вызывает поражение нервно-мышечных волокон, тем самым вызывая снижение сократительной функции маточной трубы. В связи с этим некоторые исследователи [6] считают нарушения сократительной активности маточных труб после перенесенных воспалительных заболеваний одной из основных причин возникновения трубной беременности и бесплодия трубного генеза. У 40-52% пациенток следствием трубной имплантации является органическая патология маточной трубы в виде рубцово-дистрофических изменений ее мышц. Таким образом, дистрофические изменения в эндосальпинксе (в эпителиоцитах и реснитчатом эпителии), которыеприводят к увеличению адгезивного компонента, тем самым усиливают взаимодействие плодного яйца со слизистой оболочкой [6]. В регуляции функции маточных труб участвуют эндокринные, аутокринные и паракринные механизмы. Исследования последних лет установили наличие сложного механизма мышечной активности разных участков миосальпинкса. Полученные данные подтверждены особенностями архитектоники мышечных волокон, установленными при проведении электронной микроскопии и регистрации электрической активности различных участков маточной трубы. Кроме того, в последние годы выявлены интерстициальные клетки Кахаля, которые расположены в мышце маточной трубы. Этот факт является основанием для пересмотра некоторых положений о функциональных возможностях миосальпинкса [4]. Изменение эндокринной функции яичников вследствие воспалительного процесса придатков матки приводят к нарушению моторики маточных труб в 32-35% случаях. К ним относятся функциональные дисгормональные изменения – постоянные или эпизодические патологические состояния, которые вызывают дисбаланс в системе гипоталамус-гипофиз-яичники и приводят к неадекватной секреции эстрогенов и прогестерона и, соответственно, к искажению сократительной функ-

ции маточных труб. Цитокины в период острого воспаления определяют процесс слипания реснитчатого эпителия, вызывают гибель и десквамацию эпителиоцитов [4,6]. Однако необходимо учитывать, что воспалительный процесс является естественным механизмом заживления ран и восстановления нарушенной в процессе оперативного вмешательства целостности органов, а так же нормальной реакцией организма на бактериальную инвазию. При этом повышение продукции провоспалительних цитокинов – необходимое условие развития воспалительной реакции, которую нельзя считать патологическим явлением. Хроническое воспаление приводит к гормональному, иммунному дисбалансу, повышению уровня провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, накоплению продуктов свободнорадикального окисления, снижению уровня ферментных и неферментных антиоксидантов, развитию эндогенной интоксикации. В результате этих изменений в эндометрии нарушается экспрессия стероидных рецепторов, накапливаются высокотоксичные CD16+CD56+НК лимфоцитов, усиливается пролиферация, снижается апоптоз, уменьшается экспрессия генов потенциальной имплантации (αУβ3-интегринов, гликопротеида, ЛИФ) и нарушается формирование пиноподий в эндометрии. Вышеуказанные изменения нарушают процессы аппозиции, прикрепления и инвазии эмбриона и приводят к бесплодию [2]. Хронический воспалительный процесс и сопутствующие ему нарушения иммунного гомеостаза могут быть триггером апоптотического каскада в ооците, но этот эффект может быть отсроченным. Коррекция иммунных нарушений у пациентки с хроническим воспалением придатков матки будет способствовать получению зрелого ооцита и имплантации эмбрионов [7]. Иммунопатологическое состояние проявляется не только в уменьшении общего количества иммунокомпетентных клеток, но и нарушении кооперационных связей между субпопуляциями клеток иммунной системы. В 60-85% случаев трубно-перитонеальное бесплодие (ТПБ) является следствием воспалительных заболеваний [5]. Трубный фактор наблюдается в 30-85% случаев у женщин, страдающих бесплодием, а перитонеальная форма – в 9,4-34% случаев. Медико-социологические исследования показывают, что у более 90% женщин бесплодие приводит к психической и социальной дезадаптации, снижению профессиональной активности. Процесс спайкообразования определяется генетически детерминированным полиморфизмом по фенотипу фермента N-ацетилтрансферазы. По активности этого фермента люди распределяются на 2 типа: с феноменом быстрого ацетилирования и медленного. В 1-м типе превалирует процесс спайкообразования. У таких пациенток возможно прогнозировать развитие выраженного спаечного процесса в послеоперационном периоде, у 2-го типа, наоборот, процесс спайкообразования в послеоперационном периоде незначителен или отсутствует.

Долговременная ишемия клеток при спаечном процесе сопровождается угнетением антиоксидантной системы и нарушением способности клеток утилизировать кислород для биологического окисления и улавливать свободную энергию в виде макроэргов, то есть развитием вторичной тканевой гипоксии. Вторичная гипоксия связана со свободнорадикальным перекисным окислением липидов, которое является основной причиной деструкции клеточных мембран [1].

При диагностической лапароскопии у женщин, страдающих бесплодием, сальпингит обнаруживается в 64% случаев. Интраоперационная адгезия во многом определяется наличием сенсибилизации организма и его аутоиммунизации при воспалении брюшины [5]. Развитие спаек является следствием выраженной аутоагрессии иммунной системы, дисфункции Т-системы иммунитета, дисбаланса иммунорегуляторных клеток [5]. В связи с вышеизложенным поиск новых средств коррекции иммунного гомеостаза женщин, страдающих воспалительными заболеваниями, представляет актуальную проблему современной гинекологии. На сегодняшний день существует множество исследований, посвященных лечению ТПФ бесплодия. Анализ данных литературы свидетельствует о том, что в настоящее время в лечении женщин, страдающих трубным бесплодием, доступны два варианта: оперативное лечение и вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ). В связи с внедрением в клинику лапароскопического доступа, в повседневной гинекологической практике широко распространены органосохраняющие реконструктивнопластические операции на органах малого таза, которые у 90 % женщин приводят к восстановлению проходимости маточных труб. Однако, с проведением органосохраняющих операций, на маточной трубе формируется соединительнотканный рубец. Формирование послеоперационного рубца, как правило, является причиной развития стриктуры маточной трубы в месте вмешательства. Подобный исход не может полностью восстановить функциональную способность маточных труб, что обуславливает большое число наблюдений эктопической беременности и бесплодия.

Выводы. Итак, результаты многочисленных исследований отечественной и зарубежной литературы указывают на то, что до настоящего времени проблема эффективного лечения ТПФБ остается до конца нерешенной. Также для планирования семьи остается актуальной и неизученной проблема оценки овариального резерва и снижения фолликулярного пула после оперативного вмешательства на маточных трубах.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Abashidze A.A. Evaluation of the effectiveness of endovideosurgical treatment of tubalperitoneal infertility: abstract dis. cand. med. sciences. M.: RUDN, 2017. 32 p. Russian

2. Avrukevich EA. Tubalperitoneal infertility: diagnosis and treatment. Smolensky Medical Almanac. 2017; 1: 1720. Russian

3. Arkhipova MP, Khamoshina MB, Tchotchaeva AI, Purshaeva ESh, Litchak NV, Zulumyan TN. Russia's reproductive potential: statistical data 2019 problems and prospects for improvement. Doctor. Ru. 2013; 1(79): 7074. Russian

4.Gasparov AS, Dubinskaya ED. Pelvic peritoneal adhesions (etiology, pathogenesis, diagnosis, prevention). M.: MIA, 2017. 168 p. Russian

5. Buravchenko NB, Zdanovskii VM. Optimization of embryo implantation conditions in the treatment of infertility using ART. Russian Journal of Human Reproduction. 2019; 3: 4953. Russian

6. Karimov ZD, Zhumadilova AR. The tubeovarian pus formation: the modern aspects of the diagnosis and the treatment. Russian Sklifo sovsky Journal «Emergency Medical Care». 2014; 1: 2429. Russian

7. Konovalova AV, Solomatina AA, Naumenko AA, Stepanov KI. Tubal infertility and in vitro fertilization. Russian Bulletin of Obstetrician Gyne cologist. 2011; 11(2): 7578. Russian

8.Korobkov DM. Tuboperitoneal infertility in women of reproductive age and his clinic factor analysis. Bulletin of science and practice. 2016; 12(13): 186189. Russian

9. Shtyrov SV, Krasnopolskaya KV, Machanskite OV, Chechenova FN. Outcomes of reconstructive plastic surgery for tubalperitoneal infer tility factor. Russian Journal of Human Reproduction. 2015. № 3. С. 1215.)

ИЗБЫТОЧНАЯ МАССА ТЕЛА И БЕСПЛОДИЕ. ИСХОДЫ ПРОГРАММ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ, РЕКОМЕНДАЦИИ ПО УЛУЧШЕНИЮ ПРОГНОЗОВ

Н.А. Мирзахмедова, Н.Д. Арипова, Д.С. Иргашев, Н.А. Хикматиллаева

Отделение «IVF» Института репродуктивной медицины и генетики

Ожирение является одной из наиболее частых причин ановуляторного бесплодия, ранних потерь беременности у женщин репродуктивного возраста. Признаки метаболического синдрома (МС) в первую очередь ожирение и инсулинорезистентность часто встречаются у пациенток, страдающих синдромом поликистозных яичников (СПКЯ). Цель исследования явилось определение тактики ведения данной категории пациенток в программах ЭКО. Материал и методы. В клиническом исследовании участвовали 155 женщин с избыточной массой тела или ожирением, которое ассоциировалось со снижением уровня антимюллерова гормона (АМГ) и показателями овариального резерва. По результатам исследования эффективност программ ВРТ достоверно снижалась у женщин с ожирением (индекс массы тела (ИМТ)≥30,8 кг/м2) вследствие более слабого ответа яичников на стимуляцию суперовуляции.

Ключевые слова: ожирение, бесплодие, антимюллеров гормон, индекс массы тела, стимуляция, овариальный резерв.

Ortiqcha vazn va bepulsizlik. EKU dasturlari natijalari, prognozni yaxshilash bo‘yicha tavsiyalar

N.A Mirzaxmedova, N.D. Aripova, D.S. Irgashev, N.A. Hikmatillayeva

Semizlik anovulyatsion bepushtlikning eng keng tarqalgan sabablaridan biri bo‘lib, reproduktiv yoshdagi ayollarda homiladorlikning erta yo‘qolishiga sabab bo‘ladi. Metabolik sindrom (MS) belgilari birinchi navbatda semizlik va insulin rezistentligi bilan ifodalanadi va tuxumdon polikistozi sindromi bilan og‘rigan bemorlarda keng tarqaladi. Tadqiqotning maqsadi EKU dasturlarida ushbu toifadagi bemorlarni boshqarish taktikasini aniqlashdan iborat. Klinik tadqiqotda ortiqcha vaznli yoki semizlikga uchragan 155 ayol ishtirok etdi va bu holat anti-Myuller gormoni (AMG) darajasi va tuxumdonlar zaxirasi ko‘rsatkichlarining pasayishi bilan bog‘liqligi aniqlandi. Tadqiqot natijalariga ko‘ra, semizlikga uchragan ayollarda (tana vazni indeksi (TVI)≥30,8 kg/m2) tuxumdonlarning superovulyatsiya stimulyatsiyasiga zaif reaktsiyasi tufayli EKU dasturlarining samaradorligi sezilarli darajada pasayganligi aniqlandi.

Tayanch so‘zlar: semizlik, bepushtlik, anti-Myuller gormoni, tana vazni indeksi, stimulyatsiya, tuxumdon zaxirasi.

Overweight and infertility. Outcomes of IVF programs, recommendations for improving prognosis

N.A. Mirzakhmedova, N.D. Aripova, D.S. Irgashev, N.A. Khikmatillayeva

Obesity is one of the most common causes of anovulatory infertility, early pregnancy loss in women of reproductive age. Signs of metabolic syndrome (MS), primarily obesity and insulin resistance, are often found in patients suffering from polycystic ovary syndrome (PCOS). The aim of the study was to determine the management tactics of this category of patients in IVF programs. The clinical study involved 155 women with overweight or obesity, which was associated with a decrease in the level of anti-muller hormone (AMH) and indicators of ovarian reserve. According to the results of the study, the effectiveness of ART programs significantly decreased in obese women (body mass index (BMI) ≥30.8 kg/m2) due to a weaker ovarian response to stimulation of superovulation.

Keywords: obesity, infertility, anti-muller hormone, body mass index, stimulation, ovarian reserve.

Введение. Распространенность избыточной массы тела среди женщин репродуктивного возраста неуклонно растет. В структуре бесплодного брака частота встречаемости эндокринного фактора бесплодия составляет 25% [10, 11].

У женщин с ожирением в сравнение с нормальной массой из-за хронической ановуляции, чаще наблюдается нарушение фертильности [5]. При избыточной массе тела, по статистике увеличиваются неблагоприятные исходы беременности, такие как самопроизвольное прерывание беременности, внутриутробная задержка развития плода, гипертония, преэклампсия и гестационный сахарный диабет [8, 9]. Превышение порогового значения ИМТ является предиктором развития заболеваний сердечно-сосудистой системы, сахарного диабета (СД) 2 типа (СД2), патологии опорно-двигательного аппарата, онкологических заболеваний. Здоровый образ жизни, правильное питание, поддержание ИМТ от 19 до 30 кг/м2 увеличивают вероятность зачатия, в то время как период до зачатия у женщин с ИМТ>35 кг/м2 увеличивается в 2 раза [12].

По данным мировой литературы, ожирение оказывает неблагоприятное влияние на исходы как спонтанных беременностей, так и беременностей, наступивших в результате ЭКО. Однако гетерогенность исследуемых групп пациенток и оцениваемых параметров не позволяет сделать однозначные выводы. Данные о влиянии ожирения на показатель рождаемости также противоречивы. Например, по данным метаанализа Rittenberg V. и соавт. (2011), у женщин с избыточной массой тела или ожирением (ИМТ≥25 кг/м2) частота наступления клинической беременности (ЧНКБ) (относительный риск (ОР)=0,90; p<0,0001) и живорождения была значительно ниже (ОР=0,84; p=0,0002), а также значительно выше частота самопроизвольных абортов (СА) (ОР=1,31); p<0,0001) по сравнению с женщинами с нормальной массой тела (НМТ) [13]. По результатам исследования MacKenna A. и соавт. (2017) было обнаружено, что показатель ИМТ, был связан с частотой наступления беременности, живорождения и преждевременного прерывания беременности [14].

Здоровый образ жизни, правильное питание, поддержание ИМТ от 19 до 30 кг/м2 увеличивают вероятность зачатия, в то время как период до зачатия у женщин с ИМТ>35 кг/м2 увеличивается в 2 раза [12,14].

Эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологии (ВРТ) достоверно снижается у женщин с ожирением (индекс массы тела (ИМТ)≥30,8 кг/м2) вследствие более слабого ответа яичников на стимуляцию суперовуля-

ции: повышается потребность в препаратах гонадотропинов для стимуляции овуляции, увеличивается продолжи- тельность стимуляции суперовуляции. Учитывая длительность терапии ожирения, зачастую низкую приверженность пациенток к лечению, достаточно сложно добиться снижения массы тела перед вступлением в протокол ЭКО.

Цель исследования. Сравнительная характеристика протоколов стимуляции у женщин с ожирением в программах ЭКО.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ одноцентрового исследования медицинских карт 155 женщин с избыточной массой тела и бесплодием, обратившихся для лечения методом ЭКО в отделение ВРТ клиники Doctor D-IVF. Пациенткам проводилось антропометрическое исследование: измерение роста и веса с последующим расчетом ИМТ. Все пациентки были разделены на две группы по ИМТ: 1-я группа (n=32) контрольная с нормальной массой тела (ИМТ=18,6-24,9 кг/м2); 2-я группа (n=61) – с избыточной массой тела (ИМТ=25-29,9 кг/м2); 3-я группа (n=62) с ожирением I-степени (ИМТ=30-34,9 кг/м2). Была проведена программа контролируемой овариальной стимуляции гонадотропинами на основании представленных данных последних метаанализов и клинических рекомендаций по ведению пациенток с избыточной массой тела. С целью регистрации факта наступления беременности использовались данные анализа сыворотки крови на хорионический гонадотропин человека (ХГч). Подтверждение факта наступления маточной беременности проводилось методом УЗИ органов малого таза на 19-21-й день после переноса эмбриона(-ов), факт исходов беременности определяли с помощью средств коммуникации (телефон, электронная почта).

Результаты. Средняя дозировка гонадотропинов увеличивалась соответственно с 1800±375 МЕ в 1-й группе контроля, до 3600,5±614 МЕ в 3-й группе. В ходе исследования проводилась оценка ЧНКБ и ее исходов. Частота наступления беременности была достоверно ниже у 3-й группы – 36,7%, тогда как в группе контроля – 46,3%. Частота развивающихся беременностей (на число всех клинических беременностей) была 82,1% во 2-й группе, по сравнению с 1-й (92,3%) и 3-й (76,4%) группами.

Выводы. Количество эмбрионов хорошего качества достоверно ниже у женщин с ожирением, чем у женщин с нормальной массой тела и избыточной массой тела ($p<0,0001$). Частота наступления клинической беременности у женщин с нормальной массой тела была достоверно выше, чем у женщин с избыточной массой тела/ожирением ($p<0,05$). Выбор оптимальной тактики ведения данной категории пациенток должен основываться в первую очередь на индексе массы тела, на времени начала овариальной стимуляции, на выборе наиболее предпочтительных препаратов и методов введения гонадотропинов, возможной сегментации цикла у женщин старшего репродуктивного возраста с криоконсервацией всех эмбрионов с последующим переносом в криоцикле после снижения веса.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:

1.Sermondade N, Huberlant S, Bourhis-Lefebvre V, et al. Female obesity is negatively associated with live birth rate following IVF: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update. 2019;25(4):439-451. doi: https://doi.org/10.1093/humupd/dmz011

2. Fedorcsák P, Dale PO, Storeng R, et al. Impact of overweight and underweight on assisted reproduction treatment. Hum Reprod. 2004;19(11):2523-2528. doi: https://doi.org/10.1093/humrep/deh485

3. D. Shah S. Effect of Body Mass Index on the Outcome of In-Vitro Fertilization/Intracytoplasmic Sperm Injection in Women. J Hum Reprod Sci. 2017;10(1):37-43. doi: https://doi.org/10.4103/jhrs.JHRS_75_16

4. Zhang J, Liu H, Mao X, et al. Effect of body mass index on pregnancy outcomes in a freeze-all policy: an analysis of 22,043 first autologous frozen-thawed embryo transfer cycles in China. BMC Med. 2019;17(1):114. doi: https://doi.org/10.1186/s12916-019-1354-1

5. Xue X, Shi W, Zhou H, et al. Cumulative Live Birth Rates According to Maternal Body Mass Index After First Ovarian Stimulation for in vitro Fertilization: A Single Center Analysis of 14,782 Patients. Front Endocrinol (Lausanne). 2020;11:149. doi: https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00149

6. Ng M, Fleming T, Robinson M, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 [published correction appears in Lancet. 2014 Aug 30;384(9945):746]. Lancet. 2014;384(9945):766-781. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60460-8

7. Vityazeva II, Altashina MV, Troshina EA. The influence of disordered fat metabolism on male fertility at the reproductive age and the effectiveness of the ECF programs. Problems of Endocrinology. 2014;60(5):34-42. https://doi.org/10.14341/probl201460534-42

8. Статистика ВОЗ от 2016 г. Доступно по ссылке: https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight. Gallus S, Lugo A, Murisic B, et al. Overweight and obesity in 16 European countries. Eur J Nutr. 2015;54(5):679-689. https://doi.org/10.1007/s00394-014-0746-4

9. Rich-Edwards JW, Spiegelman D, Garland M, et al. Physical activity, body mass index, and ovulatory disorder infertility. Epidemiology. 2002;13(2):184-190. https://doi.org/10.1097/00001648-200203000-00013

10. Gesink Law DC, Maclehose RF, Longnecker MP. Obesity and time to pregnancy. Hum Reprod. 2007;22(2):414-420. https://doi.org/10.1093/humrep/del400

11. Колода Ю.А. Особенности программ вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с избыточной массой тела и ожирением. Автореф. ... дисс. к.м.н. - М.; 2010. - 25 с.

12. Jungheim ES, Macones GA, Odem RR, et al. Associations between free fatty acids, cumulus oocyte complex morphology and ovarian function during in vitro fertilization. Fertil Steril. 2011;95(6):1970-1974. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.01.154

13. Antonakou A, Papoutsis D, Tzavara C. Maternal obesity and its association with the mode of delivery and the neonatal outcome in induced labour: Implications for midwifery practice. European Journal of Midwifery. 2018;2(April). https://doi.org/10.18332/ejm/85792.

14. Kasum M, Orešković S, Čehić E, et al. The role of female obesity onin vitrofertilization outcomes. Gynecological Endocrinology. 2017;34(3):184-188. https://doi.org/10.1080/09513590.2017.1391209

15. Wise LA, Rothman KJ, Mikkelsen EM, et al. An internet-based prospective study of body size and time-to-pregnancy. Hum Reprod. 2010;25(1):253-264. https://doi.org/10.1093/humrep/dep360

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ВОССТАНОВЛЕНИЮ РЕЦЕПТИВНЫХ СВОЙСТВ ТОНКОГО ЭНДОМЕТРИЯ В ПРОГРАММАХ ВРТ

Н.А. Мирзахмедова, Н.Д. Арипова, Д.С. Иргашев

Отделение «IVF» Института репродуктивной медицины и генетики

Проанализированы пациенты репродуктивного возраста (≤38 лет) с 2 и более неудачами имплантации при «тонком эндометрии» ≤7мм в день назначения прогестерона в криоциклах в отделении Doctor D-IVF за период с февраля 2022 г. по февраль 2023 г. Результаты. Патогенетическая терапия улучшения рецептивности эндометрия показала эффективность сочетания PRP, скретчинга эндометрия и интерференцтерапии на фоне ЗГТ. В результате применения патогенетической терапии «тонкого эндометрия» увеличилось количество имплантаций и наступления клинической беременности в 1,6 раз.

Ключевые слова: тонкий эндометрий, толщина эндометрия, рецептивность эндометрия, бесплодие, PRP, скретчинг эндометрия.

Yordamchi reproduktiv texnologiyalar dasturlarida yupqa endometriyning retseptiv xususiyatlarini tiklashga zamonaviy yondashuv

N.A. Mirzaxmedova, N.D. Aripova, D.S. Irgashev

2022-yil fevral oyidan 2023-yil fevral oyigacha bo‘lgan davrda Doctor D-IVF bo‘limida ingichka endometriyga ega bo‘lgan va 2 va undan ortiq implantatsiyaning muvaffaqiyatsizliklariga duch kelgan reproduktiv yoshdagi (≤38 yosh) ayollar tahlil qilindi. Endometriy retseptivligini oshirish maqsadida o‘tkazilgan patogenetik terapiya PRP, endometriy skretching va interferent terapiya kombinatsiyasining samaradorligini ko‘rsatdi. Xulosa qilib aytish mumkinki, «yupqa endometriy» patogenetik terapiyasidan foydalanish natijasida implantatsiya soni va klinik homiladorlik 1,6 baravar ko‘paydi.

Tayanch so‘zlar: yupqa endometriy, endometriy qalinligi, endometriyal retseptivlik, bepushtlik, PRP, endometriyal skretching.

Modern approaches to restoring the receptive properties of the thin endometrium in ART programs

N.A. Mirzakhmedova, N.D. Aripova, D.S. Irgashev

Patients of reproductive age (≤38 years) with 2 or more implantation failures with a «thin endometrium» of ≤7 mm on the day of prescribing progesterone in cryocycles in the Doctor D-IVF department for the period from February 2022 to February 2023 were analyzed. The results showed that the pathogenetic therapy for improving endometrial receptivity has shown the effectiveness of a combination of PRP, endometrial scratching and interference therapy on the background of HRT. As a result of the use of pathogenetic therapy of the «thin endometrium», the number of implantations and the onset of clinical pregnancy increased 1.6 times.

Keywords: thin endometrium, endometrial thickness, endometrial receptivity, infertility, PRP, endometrial scratching.

Введение. Вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) являются эффективным методом преодоления бесплодия, однако частота наступления беременности, по данным 2018 г. Российской ассоциации репродукции человека (РАРЧ), составляет 32,9% на цикл [1]. Успех программ ВРТ зависит от многих факторов, одним из которых является рецептивность эндометрия, которую отражает его толщина. По данным European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), пограничное значение этого показателя составляет 7-8 мм. При толщине эндометрия>8 мм вероятность зачатия составляет 33,1% против 15,6% при толщине <8 мм [2]. Факторами риска развития тонкого эндометрия являются воспалительные заболевания органов малого таза и их облучение, травматизация во время выскабливания полости матки, нарушение кровоснабжения, послеродовой эндометрит, спаечный процесс, септический аборт, использование кломифена цитрата, гипогонадотропный гипогонадизм, синдром преждевременного истощения яичников [3]. Основным методом диагностики является трансвагинальное ультразвуковое исследование. В настоящее время ни один из способов коррекции толщины эндометрия не доказал свою эффективность и не рекомендован к использованию. Именно поэтому продолжается активное изучение данной проблемы. В мировой практике в алгоритм прегравидарной подготовки эндометрия включают физиотерапевтические методы, которые оказывают позитивное влияние на маточную гемодинамику и приводят к увеличению частоты наступления беременности [4].

Целью исследования было изучение эффективности патогенетической терапии «тонкого эндометрия» при многократных неудачах имплантации в программах криопереноса эмбрионов.

Материалы и методы исследования. Нами проанализировано 64 карты пациенток репродуктивного возраста (моложе 38 лет) с 2 и более неудачами имплантации при тонком эндометрии ≤7мм в день назначения прогестерона в криоциклах в отделении Doctor D-IVF, за период с февраля 2022 г. по февраль 2023 г. Пациентки были разделены на три группы: группа I гр. (n=20) – пациентки, которым была проведена процедура PRP в программе подготовки эндометрия к переносу эмбриона; II группа (n=22) – пациентки со стандартным протоколом подготовки эндометрия на эстроген+микронизированом прогестероне; III гр. (n=22) – пациентки с проведением скретчинга эндометрия, PRP-терапии. Ко всем группам в программе подготовки эндометрия к переносу размороженного эмбриона, добавили интерференцтерапию. Критерии включения: возраст пациентки до 38 лет, две неэффективные попытки и более переноса эмбрионов в анамнезе, отсутствие противопоказаний к методике PRP и интерференцтерапии. Критерии исключения: острые и подострые воспалительные заболевания, индекс массы тела >30 кг/м2, злокачественные новообразования в анамнезе, патологии свертывающей системы крови, хронические заболевания гепатобилиарной системы и патологии свертывающей системы крови, хронические заболевания гепатобилиарной системы и т.д: статистический анализ данных проводился с помощью программ Statistica 7,0 и IBM SPSS 19.0.

Проводимая амбулаторно PRP-терапия была разделена на следующие этапы: забор 10-15 мл венозной крови и помеще

ние крови в пробирку с цитратом натрия; двукратное центрифугирование биологического материала на протяжении 15-20 мин. В свойствах аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитарной массой, содержится факторы роста – TGF-β1 и TGF-β2, PDGF-AA, PDGF-BB, PDGF-AB, FGF, IGF-I, стимулирующие рост эндометрия и восстановление рецепторов к действию прогестерона, улучшающие васкуляризацию эндометрия, стимулирующие эндометриальные стволовые клетки, а также оказывающие противовоспалительное и противомикробное действие. Введение 3-5 мл плазмы в полость матки проводили после пайпель биопсии или гистероскопического скретчинга эндометрия на 7-8-й день овариально-менструального цикла [5,6].

Скретчинг эндометрия проводили под офисной гистероскопией фирмы Karl Storz с наружным диаметром дистальной части 2 мм, с операционным тубусом диаметром – 4,2 мм. Интерференцтерапию назначили с целью индукции самогенетических механизмов организма, обусловленных трофотропным, иммуномодулирующим и дефиброзирующим действием электрических импульсов [7]. Начиная с 6 дня менструального цикла, выполнялось воздействие интерференционными токами с частотой 4000 и 4100 ГЦ, также со дня скретчинга и PRP, до переноса эмбрионов.

Результаты. Оценка эффективности терапии проводилась по двум критериям: динамика роста эндометрия под УЗИ-контролем в цикле криопе- реноса эмбрионов на заместительной гормональной терапии (ЗГТ) и частота наступления клинической беременности. УЗ-исследование проводили на 2-3, 7-8, 13-14-й дни менструального цикла. У пациенток в исследуемых группах толщина эндометрия по данным УЗИ на 2-3-й день МЦ статистически достоверно не отличалась и составила 2,2±0,3 мм ($p>0,05$); Достоверные отличия в толщине эндометрия были от мечены в 1-й группе на 13-14-й день менстуального цикла – 9,4±0,2 мм, по сравнению со 2-й группой – 8,2±0,4 мм ($p<0,05$), и с 3-й группой 10,8±0,6 мм ($p<0,05$). Частота наступления клинической беременности и частота имплантации была выше в 1-й группе и в 3-й группе по сравнению со 2-й группой (12,2%) и (22,2%) соответственно ($p<0,001$).

Обсуждение. У пациенток с диагностированными (на этапе первичного обследования по поводу бесплодия) причинами отставания толщины слизистой оболочки матки от минимального норматива, подготовку к ЭКО во всех случаях следует начинать с ликвидации выявленных этиологических факторов эндометриальной гипоплазии (хронический эндометрит; синехии; пороки развития; эндокринные и метаболические нарушения: плохо компенсированный сахарный диабет, гипотиреоз, ЖДА тяжелой степени).

Важное место в лечение хронического эндометрита и «тонкого эндометрия» занимают физиотерапевтические процедуры, оказывающие благоприятное влияние на регионарную гемодинамику и пролиферативные процессы в эндометрии, способствуя восстановлению его структуры и рецептивности. Мы предполагаем, что такая комбинация электрического и механического воздействия (скретчинг эндометрия) в комбинации с гормональной терапией способствует восстановлению морфофункциональных свойств и рецептивности эндометрия.

Выводы.

1. Проведенные исследования показали, что комплексное применение PRP-терапии, у пациенток репродуктивного возраста с гипоплазией эндометрия и повторными неудачами имплантации, на фоне гормональной подготовки эндометрия к переносу размороженного эмбриона позволяет повысить их эффективность в 1,6 раза за счет улучшения пролиферации и рецептивности.

2. Разработанная в последние годы технология эндометриального скретчинга при условии правильного применения в комбинации с интерференцтерапией повышает эффективность криоциклов с переносом эмбриона при гипоплазии эндометрия.

3. Использованные методы для улучшения рецептивных свойств эндометрия в комплексе с заместительной гормональной терапией эндометрия значительно улучшают исходы программ переноса замороженных эмбрионов.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Протопопова Н.В., Дружинина Е.Б., Мыльникова Ю.В., Болдонова Н.А., Дворянов Я.А., Крылова К.В., Лабыгина А.В., Коваленко И.И. Эффективность криопереносов в зависимости от различных факторов. Гинекология. 2018;20:5:59-62.

2. Esteves SC, Carvalho JF, Bento FC, Santos JA. Novel predictive model to estimate the number of mature oocytes required for obtaining at least one euploid blastocyst for transfer in couples undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection: The ART Calculator. Front Endocrinol (Lausanne). 2019;10:99. https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00099

3. Серебренникова К.Г., Кузнецова Е.П., Банке Е.С., Иванова Т.В., Милославский Ю.В. Прегравидарная подготовка у пациенток с тонким эндометрием в программах вспомогательных репродуктивных технологий. Акушерство и гинекология. 2017;3:139-146

4. Gallos ID, Khairy M, Chu J, Rajkhowa M, Tobias A, Campbell A, Dowell K, Fishel S, Coomarasamy A. Optimal endometrial thickness to maximize live births and minimize pregnancy losses: Anal- ysis of 25,767 fresh embryo transfers. Reproductive BioMedicine On- line. 2018;37(5):542-548. https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2018.08.025

5. Mishra VV, Choudhary S, Sharma U, Aggarwal R, Agarwal R, Gan- dhi K, Goraniya N. Effects of Granulocyte Colony-Stimulating Fac- tor (GCSF) on persistent «thin» endometrium in Frozen Embryo Transfer (FET) cycles. Journal of Obstetrics and Gynecology of India. 2016;66(Suppl 1):407-411.https://doi.org/10.1007 / s13224-015-0775-9

6. Reghini MFS, Bussiere MCC, Neto CR, Alvarenga M. Effect of use of platelet rich plasma on post-breeding uterine inflammatory re- sponse of mares. Journal of Equine Veterinary Science. 2014; 34(1):127.https://doi.org/10.1016/j.jevs.2013.10.086

7. Reham L, Gamil AL. Antimicrobial effects of platelet-rich plasma against selected oral and periodontal pathogens. Polish Journal of Microbiology.2017;66(1):31-37.

EVALUATION OF THE EFFICACY OF ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES IN POLYCYSTIC OVARIAN SYNDROME

G.A. Ikhtiyarova, M.Kh. Muzaffarova, D.S. Irgashev
Bukhara state medical institute

Authors was held study of the CYP19A1 gene (rs2470152) in 106 patients with PCOS. It was found that 17% of patients have a homozygous wild-type genotype, 48.1% of patients with a heterozygous GA genotype, 35.9% of patients with a homozygous AA mutant genotype in patients suffering from PCOS.

Keywords: polycystic ovary syndrome, reproductive age, metabolic disorders, assisted reproductive technologies.

Tuxumdonlar polikistoz sindromida yordamchi reproduktiv texnologiyalarning samaradorligni baholash

G.A. Ixtiyarova, M.X. Muzaffarova, D.S. Irgashev

Mualliflar TPS bilan kasallangan 106 nafar bemorda CYP19A1 genini (rs 2470152) o‘rganishdi. Olingan natijalar shuni ko‘rsatdiki, TPS bor bemorlarning 17 foizida gomozigotli yovvoyi tip genotip, 48,1 foizida geterozigot GA genotipi bo‘lgan, AA mutant genotipli gomozigotli bemorlarning 35,9 foizi borligi aniqlangan.

Tayanch so‘zlar: tuxumdonlar polikistoz sindromi, reproduktiv yosh, metabolik sindrom, yordamchi reproduktiv texnologiyalar.

Оценка эффективности вспомогательных репродуктивных технологий при синдроме поликистоза яичников

Г.А. Ихтиярова, М.Х. Музаффарова, Д.С. Иргашев

Авторами было проведено исследование гена CYP19A1 (rs2470152) у 106 больных СПКЯ. Установлено, что 17% больных имеют гомозиготный генотип дикого типа, 48,1% больных имеют гетерозиготный генотип GA, 35,9% больных имеют гомозиготный мутантный генотип AA у больных СПКЯ.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, репродуктивный возраст, метаболические нарушения, вспомогательные репродуктивные технологии.

Relevance: PCOS is an extremely heterogeneous and complex disease [1]. The genetic basis of PCOS varies between families and within families, but is associated with a common pathway [2]. Due to complexity and heterogeneity, a single gene or related genes in the same family have not been described [2,3]. The genetic predisposition to different genes differs in patients from the same family [3]. Recently, intrauterine programming has been suggested as a predisposition factor for PCOS [3,4]. Genome screening to find a candidate gene in a disease as complex as PCOS is unrealistic. Linkage analysis in such families always gives a negative result [4]. In this disease, case-control studies with large population sizes and genome-wide association studies (GWAS) are useful to look for possible associations. Parental analysis in such diseases is often impractical; however, the known risk of disease can be estimated [5].

The CYP19 gene responsible for the p450 aromatase required for estrogen production is located on chromosome number 15q21.2.73 Lower aromatase activity has been reported in both obese and lean women with PCOS [6,7].

The «q» arm of the X chromosome contains the AR gene, which consists of 11 exons and encodes a 90 kb three-domain protein. 74 Mutations and structural abnormalities of the gene have been reported to cause PCOS [7]. Inactivation of the «X» chromosome leads to disruption of the cellular pathway, causing an increase in the level of the hormone androgen, which leads to PCOS [8]. Since the AR gene is located on the X chromosome, a change in one copy of the gene is enough to cause pathology [9]. GWAS also reported a new gene variation that is the cause of PCOS.75

The SHBG gene is located on chromosome 17p13-p12. SHBG synthesizes a protein of 373 amino acids [10]. The protein product SHBG controls the level of sex hormones in the body by binding to androgens, predominantly estrogens and testosterone.76,77 Most of SHBG is synthesized by hepatocytes in the liver. SHBG synthesis by hepatocytes is controlled by several metabolic factors, such as androgens and insulin [11]. 78-80 SHBG concentration is lower in women with PCOS, which is mainly due to the inhibitory effect of hyperinsulinemia on SHBG synthesis.79 Single nucleotide polymorphism in many studies has been described that the gene SHBG is strongly associated with PCOS [12].

Purpose of the study: Study of the features of allelic variants of CYP19A1 gene polymorphism in women with PCOS.

Material and research methods: all 106 observed patients underwent a genetic study of gene polymorphismCYP19A1.All 106 patients were divided into 2 groups: the first group – patients with metabolic syndrome (n=60) (MS+), the second group – patients with PCOS without metabolic syndrome (n=46) (MS-). The control group consisted of 52 healthy volunteers with no history of predisposition to PCOS.

Results and discussions: In the process of studying the distributionallelic variants of CYP19A1 gene polymorphismin patients with PCOS, it was found that the homozygous GG genotype was registered in MC+ patients with PCOS in 25% of cases, while only in MC-patients with PCOS in 4.3% and 40.4% in the control group. The heterozygous genotype (GA) was 42.3% in the control group, 38.3% in the first group, and the highest rate was in the second group 61% (MS (-). And it was also found that the AA genotype with a homozygous mutant variant was significantly low in the control group – 17.3%, in the other two groups (MC+ and MC-) the result was significantly different from the control group (36.7% and 34.7%)

According to the percentage of the CYP19A1 gene, depending on the degree of occurrence, the normal G-allele was observed in 44.2% of MS+ PCOS patients. On the other hand, this figure was 34.8% in PCOS MS patients and 61.1% in the control group. The mutant allele was found in 38.9% of patients in the control group, while in the first and second groups it was 55.8% and 65.2%, respectively.

Table 1

Results of genotyping of CYP19A1 gene polymorphism in patients with PCOS and healthy controls.

Alleles and genotypes	Number of examined alleles and genotypes				Chi2	P	RR	95%CI	OR	95%CI
	Main group		Control group							
	N	%	N	%						
G	85	40.1	64	61.1	12.8	p<0.001	0.75	0.63 - 0.88	0.4	0.26 - 0.67
A	127	59.9	40	38.9	12.8	p<0.001	1.33	1.13 - 1.57	2.4	1.48 - 3.86
G/G	17	16.0	21	40.4	11.3	p<0.001	0.6	0.41 - 0.87	0.3	0.13 - 0.60
G/A	51	48.1	22	42.3	0.47	p<0.5	1.1	0.88 - 1.36	1.2	0.65 - 2.5
A/A	38	35.8	9	17.3	5.74	p<0.02	1.3	1.1 - 1.62	2.7	1.17 - 6.06

Table 2

Results of genotyping of CYP19A1 gene polymorphism in PCOS patients with metabolic syndrome and healthy individuals.

Alleles and genotypes	Number of examined alleles and genotypes				Chi2	P	RR	95%CI	OR	95%CI
	PCOS with metabolic syndrome		Control group							
	N	%	N	%						
G	53	44.2	64	61.1	6.7	p=0.01	0.7	0.56 - 0.92	0.5	0.29 - 0.84
A	67	55.8	40	38.9	6.7	p=0.01	1.38	1.08 - 1.77	2.0	1.18 - 3.45
G/G	fifteen	25.0	21	40.4	3.5	p<0.1	0.6	0.24 - 1.65	0.5	0.25 - 1.03
G/A	23	38.3	22	42.3	0.18	p<0.7	0.9	0.64 - 1.32	0.85	0.39 - 1.80
A/A	22	36.7	9	17.3	5.2	p=0.02	1.5	1.1 - 2.1	2.76	1.1 - 6.7

Table 3

Results of CYP19A1_2 gene polymorphism genotyping in patients with PCOS and healthy individuals without metabolic syndrome

Alleles and genotypes	Number of examined alleles and genotypes				Chi2	P	RR	95%CI	OR	95%CI
	PCOS with metabolic syndrome		Control group							
	N	%	N	%						
G	32	34.8	64	61.1	13.9	p<0.001	0.5	0.40 - 0.76	0.33	0.18 - 0.59
A	60	65.2	40	38.9	13.9	p<0.001	1.8	1.3 - 2.49	3.0	1.67 - 5.37
G/G	2	4.3	21	40.4	17.6	p<0.001	0.1	0.04 - 0.56	0.67	0.01 - 0.30
G/A	28	60.9	22	42.3	3.4	p=0.06	1.5	0.96 - 2.32	2.1	0.94 - 4.76
A/A	16	34.8	9	17.3	3.9	p<0.05	1.6	1.04 - 2.33	2.5	1 - 6.53

As for the distribution of wild variant genotypes for the CYP19A1 gene as a percentage for all patients with PCOS and the control group, it was found that the second group prevailed over the first (16% and 40.4%, respectively). The heterozygous genotype showed almost the same result in the two groups of subjects (48.1% and 42.3%, respectively). Although the heterozygous genotype was an inducing factor in terms of influencing the development of PCOS, this variant was not significant. (chi2=0.47; OR=1.2; 95%CI:0.71-2.09 p<0.5). However, when studying the mutant form of AA, it was found that it is detected in most cases in patients, in contrast to the control group, and is confirmed as a significant risk factor in the development of PCOS. (respectively 35.8% and 17.3%, chi2=5.74; OR=2.7; 95%CI: 1.17-6.06, p<0.02). (tab. 1).

During the study, when divided into groups in patients with PCOS, it was found that the mutant form (AA) in patients with metabolic syndrome is an important and reliable factor in the development of PCOS. (Chi2=5.2; OR=2.76; 95%CI:1.1 - 6.7; p=0.02). In particular, the homozygous form of the genotype – the «wild» variant (GG) with a significant difference prevailed in the control group (40.4%), this variant was 25% in PCOS patients with MS (+). The mutant form of the homozygous genotype was found in PCOS patients with metabolic syndrome in 36.7%, and the heterozygous genotype in 38.3%. In healthy individuals, this figure was 17.3 and 42.3%, respectively (Table 2).

Similarly, a mutant homozygous form of the CYP19A1 gene plays a significant role in the development of PCOS in patients without metabolic syndrome (chi2=3.9; OR=2.5; 95% CI1-6.53; p<0.05). In addition, a mutant variant of the CYP19A1 gene (AA genotype) was registered in patients with MS (+) almost twice as often as in healthy patients (34.8% and 17.3%). Similarly, the heterozygous variant of the genotype was more common in the first group than in the second (60.9% and 42.3%, respectively). As expected, the normal homozygous CYP19A1 gene had a significant advantage in terms of occurrence in healthy people (4.3% of metabolic syndrome patients with PCOS and 40.4% in healthy people) (Table 3).

Table 4

Correspondence of the genotype of the CYP19A1_2 gene polymorphism to the Hardy-Weinberg equation in the main group of patients.

Main group					
Alleles	Allele frequency				
G	0.4				
A	0.6				
Genotypes	Genotype frequency		Xi2	p	df
	observable	expected			
G/G	0.16	0.16	0		
G/A	0.48	0.48	0		
A/A	0.36	0.36	0		
Total	one	one	0	0.208	one

The distribution of genotypes in the studied polymorphic loci was examined for compliance with the Hardy-Weinberg equilibrium. In the main group of CYP19A1 gene genotypes, no deviations from the level of the expected result were observed (Table 4).

In this way, the study showedthat the mutant alleles were found to be significantly higher in the observed patients compared to the control group. When distributing in terms of CYP19A1 to the main group into MC (+) and MC (-) and compared with the control group, it was found that the homozygous mutant genotype was detected more in the MC (+) and MC (-) group compared to the control group. With this, we can conclude that the homozygous mutational form of the CYP19A1 gene plays a convincing inducible role in PCOS and the result was significant (chi2-5.74; $p<0.02$ in the main group; chi2=5.2; $p=0.02$ in patients with metabolic syndrome and chi2=3.9; $p<0.05$ in patients without metabolic syndrome).

However, the study did not reveal an induced effect on the heterozygous genotype in the development of PCOS (chi2<3.85; $p>0.05$). At the same time, the homozygous wild-type variant played a protective role in terms of the appearance of PCOS in the main group, as well as in the MC (+) and MC (-) groups ($OR\geq0.5$). When it comes to the Hardy Weinberg equation, we found no significant difference between the expected and observed results in the main group. Estimates of polymorphism prediction efficiency, as already mentioned, showed only 0.6, which means that the prediction efficiency was not reliable in terms of mutant allele and genotype.

LITERATURE:

1. Ikhtiyarova G. A., Kurbanova Z. Sh., Rozikova D. K. Reasons and methods for diagnosing endocrine infertility and the role of vitamin D in its correction // April-June. 2020. P. 34.

2. Kurbanova Z. Sh. MODERN DIAGNOSTICS AND PREVENTION METHODS WOMEN WITH DIFFERENT CLINICAL FORMS OF POLICYSTIC OVARIAN SYNDROME // New day in medicine. 2020. №2. S. 426-429.

3. Sh, Kurbanova Z., DK Rozikova, and G. A. Ikhtiyarova. «Anovulatory infertility and polycystic ovary syndrome». New day in medicine 2 (2020): 30.

4. Ikhtiyarova, GA, Karimova, GK, & Navruzova, NO (2019). Khairullaev Ch. K. Ultrasound diagnostics of diabetic fetopathy in pregnant women with metabolic syndrome on the background of diabetes mellitus. Medicine and sports2019, (3-4), 56-58.

5. Ikhtiyarova, GA, Navruzova, NO, & Karimova, GK (2019). Modern diagnostic methods for early detection of cervical diseases. Doctor akhborotnomasi, (4), 78-80.

6. Navruzova, N., Ikhtiyarova, G., & Navruzova, O. Retrospective analysis of gynecological and somatic anamnesis of cervical background and precancerous diseases. SCIENTIFIC PROGRESS Scientific Journal ISSN, 2181-1601.

СОВРЕМЕННЫЕ ПУТИ ПРОФИЛАКТИКИ УГРОЗЫ ВЫКИДЫША ПОСЛЕ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ У ЖЕНЩИН УЗБЕКСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

Н.Х. Муминова, С.Т. Джумаева

Кашкадаринский филиал Центра профессионального развития квалификации медицинских работников, Узбекистан

Одной из актуальных медико-социальных проблем акушерства является невынашивание беременности после вспомогательных репродуктивных технологий.. Согласно данным ВОЗ, невынашивание в различных странах составляет от 10 до 25% всех беременностей. Целью исследование явилась: провести анализ клинической эффективности синтетического аналога натурального прогестерона при невқашивании беременности после вспомогательных репродуктивных технологий, в связи с эндометриозом различной локализации.

Ключевые слова: ВОЗ,невынашивание, репродуктивные технологии, эндометриоз.

O‘zbekiston aholisi ayollarida yordamchi reproduktiv texnologiyalardan so'ng homila tushish xavfi oldini olishning zamonaviy usullari

N.X. Muminova, S.T. Djumaeva

Akusherlikning dolzarb tibbiy-ijtimoiy muammolaridan biri bu yordamchi reproduktiv texnologiyalardan so‘ng abort qilishdir. JSST ma’lumotlariga ko‘ra, turli mamlakatlarda abort barcha homiladorlikning 10 dan 25 foizgacha tashkil etadi. Tadqiqotning maqsadi turli lokalizatsiya endometriozi bilan bog‘liq holda, yordamchi reproduktiv texnologiyalardan so‘ng homiladorlik yetishmovchiligida tabiiy progesteronning sintetik analogining klinik samaradorligini tahlil qilish.

Tayanch so‘zlar: JSST, abort, reproduktiv texnologiyalar, endometrioz.

Modern ways to prevent the threat of miscarriage after assisted reproductive technologies in women of the Uzbek population

N.Kh. Muminova, S.T. Dzhumaeva

One of the urgent medical and social problems of obstetrics is miscarriage after assisted reproductive technologies. According to WHO, miscarriage in various countries is from 10 to 25% of all pregnancies. The aim of the study was: to analyze the clinical efficacy of a synthetic analogue of natural progesterone in case of pregnancy failure after assisted reproductive technologies, in connection with endometriosis of various localization.

Keywords: WHO, miscarriage, reproductive technologies, endometriosis.

Актуальность. Одной из актуальных медико-социальных проблем акушерства является невынашивание беременности после вспомогательных репродуктивных технологий. Согласно данным ВОЗ, невынашивание в различных странах составляет от 10 до 25% всех беременностей. Около 80% всех ранее необъяснимых повторных потерь беременности связано с нераспознанными иммунологическими нарушениями, после ВРТ эти показатели могут повыситься в несколько раз по разным причинам. Особенно следует обратить пристальное внимание на воспалительные процессы нижнего этажа женских половых органов, при которых угроза выкидыша несет катастрофический поворот, в сторону различного рода акушерских и гинекологических осложнений .

Успешность конкретной беременности зависит после ВРТ технологий от знание гинеколога, включая своевременного прогнозирование, с последующей коррекцией распознанных осложнений (Муминова Н.Х. 2022 г).

Цель исследования: Целью исследование явилась: провести анализ клинической эффективности синтетического аналога натурального прогестерона при невқашивании беременности после вспомогательных репродуктивных технологий, в связи с эндометриозом различной локализции

Материал и методы. Обследовано 38 беременные обратившиеся за медицинской помощи в различные медицинские учреждения за период февраль-апрель 2022 года.

Все 38 беременные поступившие или обратившиеся за медицинской помощью в амбулаторное звено были взяты на учет с клиническими признаками угрозы прерывания беременности и с заключением ультразвукового исследования и хорионического гонадотропина.

Возраст больных в среднем составил 23±0,4лет. Из 38 беременных в анамнезе были 1-2 выкидыша у 12, 3 – у 4, остальные все первобеременные. У всех беременных с угрозами выкидыша соматический анамнез был отягащен анемией (у 27 беременных) различной – 1-2-3-й степени, которая была устранена до наступление настоящей беременности, но все же при данной беременности из 38 у 22 была диагностирована анемия 1-й и 2-й степени, которым было назначено антианемическое лечение в течение 1 месяца и более только , учитывая тератогенное действие антианемических препаратов мы назначили их после завершения 1-го триместра беременности.

Из анамнеза: лидирующее место занимают инфекции мочевых путей – где у 13 беременных в анализах мочи обнаружены бактерии, лейкоциты выше положенных референсных значений, Из них циститы (у 7 и пиелонефрит у 6).

По данным результатов ряда авторов следует обратить на тот факт, что при угрозе выкидыша после ВРТ немаловажное значение имеет наличие в организме, в том числе в женской половой сфере условно-патогеные микрофлоры, такие как Candida и смешанная инфекция с яркими изменениями воспалительного характера нижнего этажа женской половой сферы которые вызывают ряд осложнений кК воспалительного, так и другого рода осложнений [1,4].

У 19 беременных из 38 женщин найдены признаки кольпита той или иной степени выраженности бактериальной этиологии вызванной Candida, гарднереллой и другой неспецифической флорой на ранних сроках беременности, что создавало неблагоприятные условия для нормального развития эмбриона.

Из методов исследования для верификации возбудителя использовали бактериоскопическое и бактериологическое исследование выделений из влагалища для изучения микро-

экологии гениталий, где были найдены кандидозные мицелии, гарднереллы и различного рода Грамм + флоры.

Со слов женщин у 11 из 38 беременных, при предыдущих беременностях не были признаков воспаления нижнего этажа, и еще надо отметить, что ни одна пациентка при предыдущих беременностях особенно в 1-м триместре при возникновении признаков угрозы выкидыши не проверялись на наличие инфекции нижнего этажа женской половой сферы (например при циститах, бактериурии, кольпитах) и при лечении невынашивания не были учтены все вышеуказанные осложнения.

В зависимости от характера лечения все больные были разделены на 2 клинические группы: 1-я основная группа – 15 пациенток, у которых для купирования угрозы выкидыша назначали натуральный прогестерон в терапевтических дозах со дня установление факта беременности по разработанному протоколу и если угроза купировалась продолжали прием гормона, без исследование на предмет инфекции.

Во второй группе также были 24 беременные, которым назначили прогестерон, но учитывая что беременные после проведенных ВРТ технологий и по данным анамнестических историй назначали бактериоскопическое исследование и в случае обнаружение возбудителя неспецифической инфекции назначали одновременно противогрибковые и антибактериальные препараты, которые допустимы при 1-м триместре беременности.

Лечение продолжалось от 5 до 10 суток, в зависимости от яркости воспалительного процесса нижнего этажа.

Исходя из данных литературы (2,3), подобранная адекватная форма нами натурального прогестерона на фоне противовоспалительной терапии создавало оптимальные условия для развития имплантационного окна и формированию своевременного ПИБФ, которое имело важное значение для нормального прогрессирования настоящей беременности. Также натуральный прогестерон, имел целый ряд преимуществ перед другими формами гормонов, так как своевременное назначение в комплексе гормона и противовоспалительной терапии местного значение заметно купировало осложнение угрозы выкидыша и повысило качество жизни беременных.

А также при назначении прогестерона в терапевтических дозах , например при угрозе выкидыша, а у наших беременных данное осложнения наблюдалось у всех 37 женщин в течении короткого времени, из-за высокой биодоступности и за кратчайшие сроки (20-30 минут) действия на органы мишени-матка эффективно купировала патологическое состояние.

Для достоверности эффекта нами рекомендованного метода , т.е при совместном назначении профилактических доз антибактериальных препаратов местного действие (вагинальные свечи) и натурального прогестерона, каждые 2 дня исследовали гормональный фон, особенно концентрацию прогестерона, который колебался в пределах 4,5 нг/л, что означало о нормальном развитии эмбриона.

Результаты исследования. В первой группе, где беременные получали только синтетический аналог натурального прогестерона, 10 женщинам из 15 приходилось увеличить дозу гормона в 2 раза, так как не были учтены воспалительные агенты в нижнем этаже женской половой сферы (кольпиты), которые также могли спровоцировать угрозу выкидыша [1,2].

Поэтому следует помнить, что при хроническом или вяло текущем воспалительном процессе при беременности снижается рецептивность эндометрия, которая не в состоянии создать благоприятные условия для нидации оплодотворенной яйцеклетки, а также формированию полноценного PIBF фактора, что свидетельствовали данные иммунных анализов ряда исследований которые поводились ведущими клиниками ряда стран.

Данные исследование на воспалительный агент нижнего этажа свидетельствуют о том что рост прогестерона в обеих группах каждые 2 дня были значительно разными, так как все же концентрация прогестерона в группе больных с назначением антибактериальных препаратов были на 0,6-0,9нмоль/л выше, составляя от 2,79 до 5,32 нмоль/л, который является результатом своевременного назначение противовосплительной терапии не откладывая в более поздние сроки (например на 2-й триместр).

Такие симптомы как боли в низу живота тянущего характера без причин (не было запоров и вздутие живота), являющиеся в основном симптомом угрозы выкидыша и на мажущие выделения купировались уже через 20-32 часа раньше, а в группе где все же оставили лечение воспаления нижнего этажа на несколько позже признаки угрозы обусловленные гормональной недостаточностью наступали на 20-36 часов позже, что заметно сказывалось на общее самочувствие беременной и на ее качество жизни.

Бактериологические анализы во второй группе взятые на 2-е сутки после завершения местной антибактериальной терапии показали отличные результаты, где только у 1 из 22 беременных найдены возбудители инфекции такие как Candida, где при выяснении причины, установлено хроническое кандидоносительство и лечении продолжили еще на 3 суток, с добавлением эубитиков.

Выводы. Исходя из выше изложенного хотелось бы отметить, что при лечении угрозы выкидыша после ВРТ многие исследователи предпочитают назначение натурального прогесторона, особенно имеющим короткий путь действия в органы мишени- матке. Нами выбранный метод комплексной терапии прогестерона с антибактериальными местными препаратами (в случае обнаружения микроорганизмов в нижнем этаже женских половых органов) эффективно и своевременно купирует угрозу выкидыша, тем самым устраняет нежелательные субъективные ощущения у беременной, который заметно сказываются на благополучное прогрессирование гестации.

Но нельзя упустить тот факт, что при наличии хронической инфекции местного характера, который препятствует нормальному течению беременности, специалистам мы рекомендуем продлить сроки назначение антибактериальных местных препаратов на 3-5 суток, но все же следует помнить и назначении допустимых противомикробных препаратов даже местного значение, так как системная антибиотикотерапия зачастую имеет тератогенное и эмбриотоксическое действие [1,4].

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Муминова Н.Х. Комплексный подход к ечению угрозы прерывания беременности у пациенток с привычным невынашиванием //Биология ва тиббиёт муаммолари . 2020 №5(122). С.93-95

2. Муминова Н.Х., Каримова Ф.Д. Возможности предгравидарной подготовки женщин со смешанной бактериальной инфекцией с целью профилактики гнойно-септических заболеваний // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. 2015. №2. С.89-91.

3. Причины акушерских осложнений у пациенток после вспомогательных репродуктивных технологий. Аржанова О.Н., Пайкачева Ю.М., Капустин Р.В. и др.//Журнал акушерст33ва и женских болезней. 2017. Т.66. №3. С.25-33

4. Djuraeva D.L, Muminova N.Kh., Zaxidova K.Sh. The role of mixed bacterial infections in purulent-septic diseases // European science review. 2017. №5-6. July-August. P. 29-30 (14.00.00; 19).

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭНДОМЕТРИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОКНА ИМПЛАНТАЦИИ У ЖЕНЩИН С НАРУШЕНИЕМ ФЕРТИЛЬНОСТИ

Д.К. Нажмутдинова, Г.М. Ахмаджонова

Ташкентская медицинская академия

Андижанский государственный медицинский институт

Цель: переоценить морфологические критерии состояния эндометрия, выявив наилучшие морфологические и молекулярные показатели «имплантационного окна» у женщин при антифосфолипидном синдроме (АФС). Пациенты: двадцать четыре женщин добровольцев фертильного возраста, с выявленным АФС. Манипуляции: Забор крови для определения цитокинового статуса. Ежедневное вагинальное УЗИ эндометрия. Аспирация эндометрия на добровольца во время окна имплантации и раннего постабортного периода. Основные показатели исхода: морфологическое состояние эндометрия, провоспалительные цитокины (ИЛ-1,6) и фактор некроза опухоли ФНО-α, данные УЗИ.

Ключевые слова: Эндометрий, окно имплантации, интерлейкины, предикторы несостоятельности матки.

Endometriyning morfologik xususiyatlari va fertillig qobiliyati buzilgan ayollarda implantatsiya oynasini aniqlash

D.K. Najmutdinova, G.M. Axmadjonova

Maqsad: antifosfolipid sindromi (AFS) bo‘lgan ayollarda «implantatsiya oynasi»ning eng yaxshi morfologik va molekulyar ko‘rsatkichlarini aniqlab, endometriy holatining morfologik mezonlarini qayta baholash. Bemorlar: AFS tashxisi qo‘yilgan, tug‘ish yoshidagi yigirma to‘rt nafar ko‘ngilli ayol. Manipulyatsiyalar: sitokin holatini aniqlash uchun qon namunalarini olish. Fertil qobiliyati buzilgan ayollarda endometriyni kunlik vaginal ultratovush tekshiruvi. Implantatsiya oynasi va abortdan keyingi erta davrda ko‘ngillida endometriyal aspiratsiya. Natijaning asosiy ko‘rsatkichlari: endometriyning morfologik holati, yallig'lanishga qarshi sitokinlar (IL-1,6) va o‘simta nekrozi omili TNF-a, ultratovush ma’lumotlari.

Tayanch so‘zlar: Endometriy, implantatsiya oynasi, interleykinlar, bachadon yetishmovchiligining prognozlari.

Morphological characteristics of the endometrium and determination of the implantation window in women with impaired fertility

D.K. Nazhmutdinova, G.M. Akhmadzhonova

Objective: to re-evaluate the morphological criteria of the state of the endometrium, identifying the best morphological and molecular indicators of the «implantation window» in women with antiphospholipid syndrome (APS). Patients: Twenty-four female volunteers of childbearing age diagnosed with APS. Manipulations: Blood sampling to determine the cytokine status. Daily vaginal ultrasound of the endometrium. Endometrial aspiration on a volunteer during the implantation window and early post-abortion period. Main outcome indicators: morphological state of the endometrium, pro-inflammatory cytokines (IL-1,6) and tumor necrosis factor TNF-α, ultrasound data.

Keywords: Endometrium, implantation window, interleukins, predictors of uterine failure.

Классическая работа Noyes et al. по морфологии эндометрия, которые так хорошо служили клиницистам в течение 50 лет, теряют силу в оценке репродуктивного состояния человеческого эндометрия в нормальных и патологических условиях [1,3].

Эндометрий подвергается циклическому росту и развитию с единственной целью успешного наступления беременности. Поскольку о генных продуктах эндометрия известно больше, оказывается, что многие из секретируемых продуктов железистого эпителия функционируют для поддержки зарождающегося эмбриона и начала ранней коммуникации, которая продолжается во время беременности [4]. Клетки материнского эндометрия регулируются непосредственно стероидами яичников и косвенно различными факторами роста и цитокинами [7,9-11]. В настоящее время считается, что время максимальной восприимчивости матки приходится на 20-24 дни цикла и проявляется экспрессией многих различных эндометриальных продуктов. Эти показатели могут служить маркерами восприимчивости матки и использоваться для выявления женщин с риском неудачи имплантации. Использование маркеров обещает способствовать нашему пониманию механизма имплантации, а также даст ключ к пониманию причин некоторых видов бесплодия, одним из которых явился антифосфолипидный синдром [3-6].

Данная работа была выполнена для решения нескольких задач: переоценить точность предложенных морфологических параметров эндометрия; попытаться создать наилучшие доступные молекулярные инструменты для определения хронологического появления и нормальности теоретического эндометриального «окна имплантации» при нормальном менструальном цикл женщин с АФС после перенесенного самопроизвольного выкидыша и соотнести показатели новых полученных данных.

Материалы и методы. Двадцать четыре женщин-добровольцев фертильного возраста с АФС в возрасте от 25 до 35 лет, с нормальным, регулярным менструальным циклом и нормальным гинекологическим осмотром, не получавших ни эндокринной терапии в течение месяца, предшествующего исследованию, ни операций на трубах или яичниках и не использовавших внутриматочную спираль, набранных для исследований. У женщин также исследовали эндокринные показатели с определением в сыворотке ФСГ, ЛГ и Е2 на 3-й день менструального цикла, во время которого проводилось исследование. Нормальные значения были определены как <10 мМЕ/мл для ФСГ и ЛГ и Е2<50 пг/мл. В этот же день было проведено трансвагинальное УЗИ для подтверждения нормального состояния яичников. Все они были обязаны вести график базальной температуры (БТД) как общий инструмент ориентации к менструальному циклу.

Исследовательский проект был представлен и одобрен

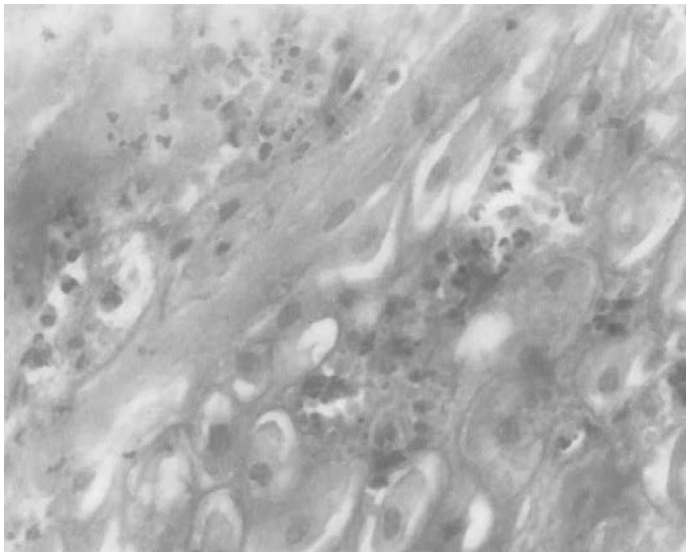


Рис. 1. Поверхность биоптата эндометрия во время лютеиновой фазы (25-й день). Клетки с микроворсинками покрывают большую часть поверхности. Между ними располагаются реснитчатые клетки. Пиноподы встречаются среди других типов клеток. Обратите внимание, что некоторые пиноподы показывают несколько оставшихся микроворсинок на своей поверхности. Оригинальное увеличение, ×8800.

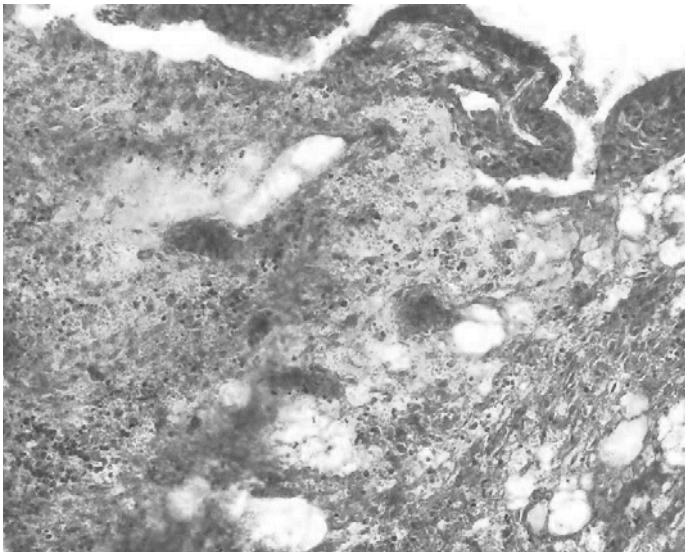


Рис. 2. Пиноподы при большем увеличении. На разных участках можно наблюдать остатки ранее существовавших микроворсинок (→). Исходное увеличение, ×20 000.

комитетами по научной, этической и институциональной экспертизе Андижанского государственного медицинского института, и исследуемые женщины подписали соответствующие утвержденные формы согласия.

Мониторинг менструального цикла. После того, как исходное эндокринное исследование было получено на 3-й день менструального цикла, добровольцев попросили прийти на повторное обследование в периовуляторный период для дальнейших исследований. Для целей данного исследования и согласования эндокринных и клинических данных мы называем день пика ЛГ 14-м или 0-м днем.

Мониторинг периовуляторного периода начался на 3-й день (11-й день) с трансвагинального УЗИ для определения размера фолликула и характеристик эндометрия с использованием трансвагинального исследования, выполненного с помощью датчика 7,5 МГц и устройства Aloka SSD-680 (Aloka Co. Ltd., Токио, Япония); уровни ЛГ определяли ежедневно до обнаружения пика.

Периферическую кровь брали во время лютеиновой фазы через день для определения сывороточного прогестерона (P4) и E2, начиная с 1-го дня и заканчивая менструальным периодом. В эту статью включены только результаты пиковой функции желтого тела.

Аспирация эндометрия. Образцы аспирационного материала эндометрия были получены без анестезии у каждого добровольца и выполняли на 14-й день лютеиновой фазы и после самопроизвольного выкидыша. Образцы ткани сразу помещали в забуференный формалиновый фиксатор для световой микроскопии.

Лабораторные данные. Определяли уровни ФСГ, ЛГ, E2 и прогестерона в сыворотке крови методом ИФА с помощью набора ХЕМА, г. Москва, Россия. Вычисляли средние статистические данные.

Световая микроскопия. Ткань фиксировали в 4% нейтральном растворе формальдегида, заливали в парафин и окрашивали гематоксилин-эозином и периодической кислотой-гематоксилином Шиффа. Материал был подготовлен для использования в иммуногистохимии.

Пятимикронные срезы ткани, залитой в парафин, помещали на предметные стекла, предварительно покрытые пленкой 1% поли-d-лизина, молекулярная масса 30-70000, сушили в течение 30 минут при температуре ≤600 С и хранили при комнатной температуре до использования.

Полученные результаты. Были проанализированы результаты для 14 добровольцев. Средний возраст группы составил 28,86±3,16 года. Базальное эндокринное исследование на 3-й день менструального цикла показало средний уровень ФСГ 6,13±2,85 мМЕ/мл; ЛГ – 4,66±1,83 мМЕ/мл; уровень E2 – 27,77±10,13 пг/мл.

Пиковый уровень ЛГ на нормализованный 14-й день составил 55,83±12,31 мМЕ/мл, что значительно выше пикового уровня на 13-й день (35,45±14,17 мМЕ/мл) (P= 0,001).

Средняя продолжительность фолликулярной фазы, измеренная с первого дня цикла до дня пика ЛГ, составила 12,8±1,43 дня. Лютеиновая фаза длилась точно так же 12,93±1,69 дня. Общая продолжительность цикла составила 27,85±2,11 дня, что еще больше подтверждает нормальность хронологии менструального цикла. Пять добровольцев имели лютеиновую фазу <26 дней: у тринадцати – 28-дневные циклы, у шести – 24-дневные циклы и у двоих – 23 и 22-дневные циклы соответственно. Средний диаметр максимального размера фолликула, измеренный с помощью трансвагинального УЗИ на 14-й день, составил 22,21±2,18 мм. Средняя толщина эндометрия в этот день составила 9,96±1,56 мм. Весь эндометрий имел четкую трехслойную структуру.

Секреторный эндометрий имеет два различных типа клеток: реснитчатые, которые кажутся изолированными и имеют характерные пучки ресничек, и клетки с преобладающими микроворсинками, покрывающие большую часть поверхности эндометрия. Эти клетки обычно имеют куполообразную форму и тонкие микроворсинки, покрыва-

ющие большую часть просвета (рис. 1). Пиноподии появляются во время лютеиновой фазы и представляют собой сфероидальные выпячивания без микроворсинок (рис. 2); кажется, что они исчезают по мере развития и увеличения пиноподов.

В начальной части лютеиновой фазы (15-19-е сутки) они очень малы или полностью отсутствуют. Хорошо сформированные пиноподии начинают появляться на 20-й и 21-й день, когда они единичны и часто локализуются вокруг устья эндометриальных желез; между 22-м и 26-м днями они образуют небольшие группы или большие области слияния. В течение последней части цикла (27-28-дни) все еще можно наблюдать большие области слияния. Полное покрытие поверхности эндометрия образованием пиноподов не визуализировалось ни в одном из сроков. У некоторых пациенток хорошо сформированные пиноподы можно было увидеть в двух образцах биопсии эндометрия, охватывающих 7-дневный период.

Обсуждение. Идея окна имплантации около 20-го дня, конечно, не нова; в 1945 г. Hertig [28] заявил, что имплантация бластоцисты происходит не раньше, чем на 20-й день цикла.

Концепцию маркеров или биомаркеров окна имплантации трудно определить. Поскольку начальные фазы фактической имплантации человека (сопоставление, адгезия, прикрепление и проникновение через поверхностный эпителий и базальную мембрану) не были визуализированы и тем более при АФС, реальная хронология этого периода рецептивности эндометрия является теоретической и основана в основном на косвенных данных (время рождения человеческого эмбриона). Развитие «in vivo» и «in vitro», сроки вылупления эмбрионов, данные о миграции эмбрионов человека по женским половым путям, наличие поздних стадий преимплантационных эмбрионов в полости эндометрия, период ранних и поздних успешных переносов при вспомогательной репродукции, и первое обнаружение имплантации определением чувствительных индикаторов в периферической крови.

Возможно также, что время, необходимое зародышу для достижения этой стадии, может быть различным в особенности при АФС и что присутствие зародыша в полости матки может индуцировать особые местные проявления. Такой физиологический механизм сделал бы практически невозможным определение окна имплантации в отсутствие эмбриона при данной патологии.

В заключение, основываясь на этих элементах, сомнительно, что маркеры, присутствующие в теоретическое время окна имплантации, являются реальными индикаторами восприимчивости человека.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Ионанидзе Т. Б. Аутоантитела к кофакторам в диагностике и профилактике гестационных осложнений у женщин с антифосфолипидным синдромом // Материалы II Международного конгресса по репродуктивной медицине. М., 2008. с. 71-72.

2. Клюквина Н. Антифосфолипидный синдром: клинические аспекты // Медицина неотложных сотояний. № 1 (8). 2007. С. 17-21.

3. Кулаков В.И., Серов В.Н., Сидельникова В.М., Агаджанова А.А., Баранов И.И., Федорова Т.А. Профилактика и терапия аутоиммунных нарушений у женщин с привычным невынашиванием беременности. Пособие для врачей. М.: 2002; 10с.

4. Курбанова М.Т. Курбанов Д.Д. Антифосфолипидный синдром в акушерстве // Педиатрия, Спец. Вып. 2003. с.92-93.

5. Машкина Е.В., Коваленко К.А., Фомина Н.В., Покудина И.О. Полиморфизм генов цитокинов в тканях плаценты при невынашивании беременности // Фундаментальные исследования. 2013. № 1. с.580-584.

6. Рыбалка А.Н. Антифосфолипидный синдром и невынашивание беременности // Медицинские аспекты здоровья женщины 2013. №10 (74). С. 22-26.

7. Сакибаев К.Ш. Спонтанная и антигензависимая В-клеточная активация при различных клинических вариантах системной красной волчанки / Дис. канд. мед. наук. Ош. 2007. с. 17-18.

8. Самойлова А.В., Долгова И.Ю., Добровольская Н.Ю., Зефирова С.А. Лабораторная диагностика тромбофилий у женщин с синдромом потери плода // Проблемы репродукции. 2008. №4. С. 78-84.

9. Хайрутдинова Н.Х., Файзырахманова М.М., Юсупов У.Ю. Проблемы антифосфолипидного синдрома при беременности // Вестник врача. 2009. №3. с. 46-48.

10. Хонина Н.А., Пасман Н.М., Останин А.А., Черных Е Р. Особенности продукции цитокинов при физиологической и осложненной беременности. Акуш и гин 2006; 2: 11-15.

11. Shannon M. Bates. Consultative Hematology: The pregnant patient pregnancy loss // American Society of Hematology. 2010. pp. 166-172.

ОСОБЕННОСТИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУННОЙ ЗАЩИТЫ ВЛАГАЛИЩА У ЖЕНЩИН С БАКТЕРИАЛЬНЫМ ВАГИНОЗОМ ВНЕ И ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

М.М. Рахматуллаева

Бухарский государственный медицинский институт, Узбекистан

Иммунная защита от инфекционных агентов включает целый комплекс механизмов активации различных компонентов системы. Избыточный рост условно-патогенной микрофлоры при бактериальном вагинозе, сопровождается нарушениями продукции про- и противоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8, ФНОα и ИЛ-10) и также активацией или угнетением антимикробных белков, что может оказывать влияние на клинические исходы бактериального вагиноза.

Ключевые слова: бактериальный вагиноз, цитокины, антимикробные белки.

Bakterial vaginoz bilan kasallangan homilador va homilador bo‘lmagan ayollarda qinning nospetsifik immun himoya xususiyatlari

M.M. Rahmatullayeva

Infeksion agentlarga qarshi immun himoya tizim tarkibidagi turli bo‘g‘inlarning faollashish mexanizmlari majmuasidan iborat. Bakterial vaginozda shartli-patogen mikrofloraning haddan ortiq ko‘payishi yallig‘lanish oldi va yallig‘lanishga qarshi sitokinlar (IL-6, IL-8, FNOα va IL-10) ning ortishi va antimikrob oqsillar hosil bo‘lishining kamayishi yoki kuchayishi bilan kechadi. Bu esa bakterial vaginoz klinik oqibatlariga ta’sir ko‘rsatishi mumkin.

Tayanch so‘zlar: bakterial vaginoz, sitokinlar, antimikrob oqsillar.

Features of nonspecific immune protection of the vagina in women with bacterial vaginosis outside and during pregnancy

M.M. Rakhmatullaeva

Immune protection against infectious agents includes a whole complex of activation mechanisms of various components of the system. Excessive growth of opportunistic microflora in bacterial vaginosis is accompanied by impaired production of pro- and anti-inflammatory cytokines (IL-6, IL-8, TNFa and IL-10) and also activation or inhibition of antimicrobial proteins, which may affect the clinical outcomes of bacterial vaginosis.

Keywords: bacterial vaginosis, cytokines, antimicrobial proteins.

БВ представляет собой полимикробный синдром, в основе которого лежит уменьшение числа и защитной функциональной активности лактобактерий с заменой их на условно-патогенные составляющие микробиоты влагалища [1]. Несмотря на многообразие рекомендуемых методик и дозы препаратов для БВ характерно частое рецидивирование [3, 4]. В патогенезе рецидивов бактериального вагиноза основное место отводится функциональной неполноценности неспецифического звена иммунитета влагалища [5]. При внедрении патогена или нарушение баланса между здоровой и условно-патогенной микрофлорой компоненты неспецифического иммунитета взаимодействуя между собой повышают неспецифическую резистентность организма [6]. Исследование патогенетической основы рецидивирующего течения БВ с точки зрения механизмов неспецифической защиты может помочь улучшить терапевтические и профилактические меры при БВ.

Целью исследования является изучение содержания неспецифических иммунных показателей влагалища женщин с бактериальной вагинозом вне беременности и в I триместре гестации.

Материал и методы исследования. Основную группу составили 150 женщин с БВ. 80 из них включены в 1-группу (небеременные женщины) и 70 – во 2-ю группу (беременные женщины со сроком гестации 10,1±1,6 нед). В группу контроля включены 30 женщин вне и во время беременности с нормоценозом влагалища Гестационный срок 15 беременных женщин группы контроля составил 10,2±1,3 нед.

В исследование не участвовали женщины с сексуально-трансмиссионными заболеваниями, а также вульвовагинальным кандидозом и неспецифическим вагинитом.

Проводили анализ клинических данных и микроскопических характеристик влагалищного мазка, определяли состав микробиоты влагалища, содержание цитокинов интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-8 (ИЛ-8), интерлейкина-10 (ИЛ-10), фактора некроза опухоли (ФНОα), С3 компонента комплемента (СС3), лактоферрина (ЛФ), С-реактивного белка (СРБ) и прокальцитонина (ПКТ) в смывах из влагалища. Состояние микробиоты влагалища оценивали методом полимеразной цепной реакции с применением Фемофлор-16. Определение уровня интерлейкинов проводили с помощью твердофазного иммуноферментного анализа наборами «Цитокин» (СПб, Россия) по рекомендуемой производителями методике. Определение содержания С-реактивного белка во влагалищном отделяемом проводили методом реакции агглютинации латекса. Концентрации прокальцитонина, лактоферрина, С3 компонента комплемента определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с применением соответствующих тест-систем ИФА-БЕСТ (ЗАО «Вектор-Бест», Россия),

Полученные нами результаты исследования подверглись статистиче-ской обработке на персональном компьютере Pentium IV с помощью про-граммного пакета Microsoft Office Excel 2003, включая использование встро-енных функций статистической обработки. Статистически важными считались различия при $p<0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Исследованные группы были сопоставимы по возрасту, репродуктивному анамнезу, перенесенным и/или сопутствующим соматическим заболеваниям. Наиболее часто женщины жаловались на повышенное количество неприятно пахнущих белей: 83,6% женщин 1-й и 65,6% – 2-й группы ($p<0,01$). pH влагалищных выделений составил 6,2±0,03 в основной группе, 4,1±0,07 в группе контроля ($p<0,001$).

При микроскопии влагалищных мазков по Граму выявлено отсутствие реакции лейкоцитов, присутствие большого

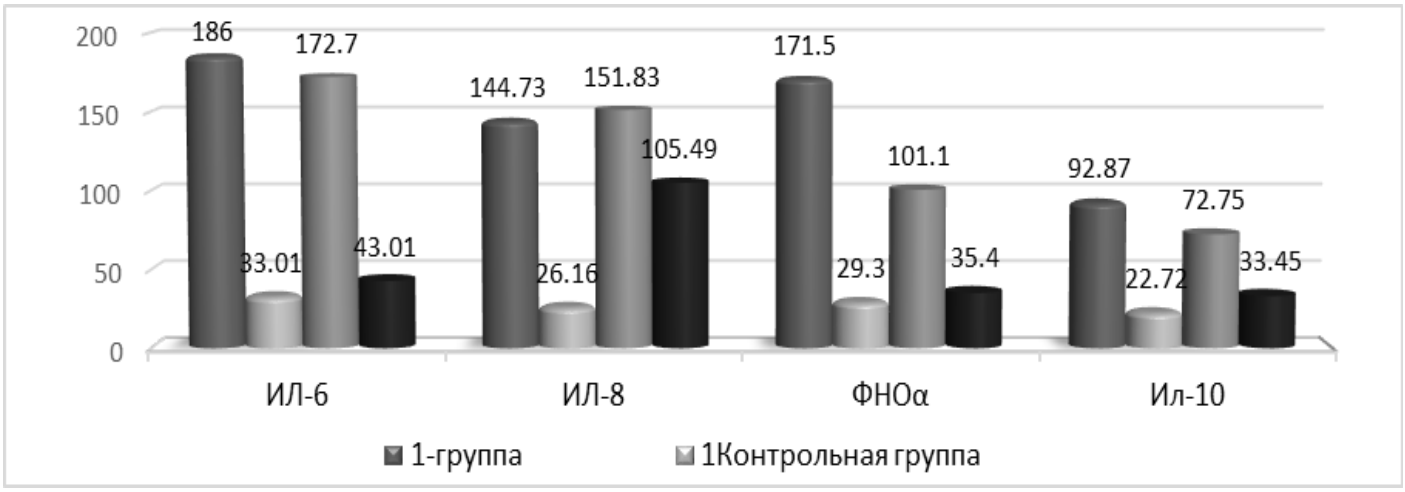


Рис. 1. Уровень цитокинов в вагинальном отделяемом у женщин исследованных групп

количества эпителиальных и «ключевых» клеток, массивное количество полиморфных бактериальных клеток. Состояние микробиоты влагалища женщин основной группы согласно тесту Фемофлор-16 соответствовало выраженному анаэробному дисбиозу. Выявлено сниженное количество лактобактерий в образцах женщин основной группы: у женщин 1-й группы – 3,92±0,22 lg ГЭ/мл, 2-й группы – 4,63±0,41 lg ГЭ/мл. Наиболее часто выявляемой группой микроорганизмов была Gardnerella vaginalis/Prevotella bivia/Porphyromonas ($p<0,001$) (рис. 1). Частота встречаемости Atopobium vaginae, облигатно-анаэробных микроорганизмов Sneathia/Leptotrichia/Fusobacterium, Megasphaera/Veillonella/Dialister, Lachnobacterium/Clostridium была статистически значимо выше относительно контрольной группы ($p<0,05$).

Концентрация ИЛ-6, ИЛ-8, ФНОα и ИЛ-10 во влагалищном содержимом женщин 1-й группы составила 186,00±12,01, 144,73±7,22, 171,5±10,6 и 92,87±5,68 пкг/мл соответственно, что достоверно превышает аналогичные показатели группы контроля (33,01±6,7, 26,16±9,48, 29,3±1,0 и 22,72±3,29 пкг/мл соответственно) ($p<0,001$) (рис. 1).

Содержание исследованных цитокинов во 2-й группе также превышали показатели, выявленные в соответствующей контрольной группе. Количество цитокинов в вагинальном отделяемом беременных женщин контрольной группы приняло минимальные значения, характерные для I триместра беременности. Концентрация ИЛ-6, ИЛ-8, ФНОα и ИЛ-10 во влагалищном отделяемом женщин 2-й группы составила 172,7±17,48, 151,83±6,93, 101,1±14,37 и 72,75±5,82 пкг/мл соответственно, что достоверно было выше соответствующих контрольных показателей (43,01±6,14, 105,49±14,39, 35,4±6,7 и 33,45±4,11 пкг/мл соответственно) ($p<0,01$).

Как известно, активизация цитокинового статуса является защитной реакцией организма на аномальный рост микрофлоры влагалища при БВ [5]. При этом провоспалительные цитокины, производимые Т-хелперами I типа (Th1) ответственны за развитие клеточного иммунитета и

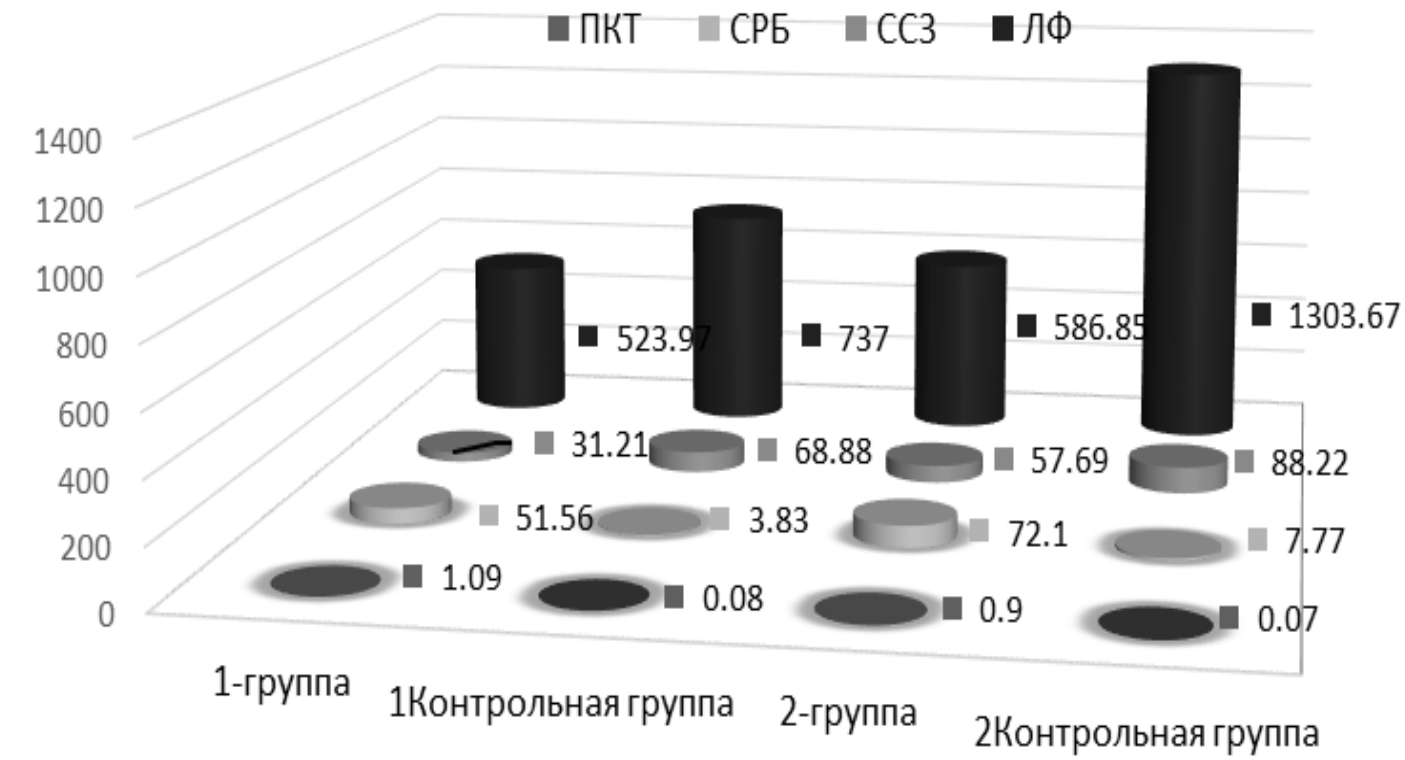


Рис. 2. Уровень белков острой фазы в вагинальном отделяемом женщин исследуемых групп

устранение избыточного роста микрофлоры, тогда как задачей противовоспалительных (Th2) цитокинов является ингибирование чрезмерной активности провоспалительного звена цитокинов с предотвращением его перехода в патологический уровень.

У беременных женщин в I триместре отмечается характерная для начала беременности усиление провоспалительной активности, направленная на поддержание процессов имплантации, прикрепления зародыша и дальнейшего прогрессирования эмбрионального развития. Это состояние в какой-то мере может служить профилактикой усиления условных патогенов. Но несмотря на установившийся провоспалительный фон чрезмерный рост условно-патогенной микрофлоры при БВ приводит к срыву этого процесса, что проявляется повышением концентрации как про-, так и противоспалительных цитокинов. Необходимо отметить, что повышение уровня цитокинов у женщин 2-й группы не носило такой агрессивный характер как у группы небеременных женщин, что проявлялось особенно заметно по концентрации ФНОα ($p<0,001$) и ИЛ-10 ($p=0,017$).

Концентрация антимикробных белков резко увеличивается в ответ на активацию провоспалительного цитокинового звена. СРБ активирует систему комплемента и угнетает фагоцитоз нейтрофилов. Связываясь с рецепторами на макрофагах, СРБ вызывает выработку не только провоспалительных, но и в большей степени противовоспалительных цитокинов, которые способны подавлять активность клеток Th1 [2]. Система комплемента отвечает за фагоцитоз, разрушение патогенных бактерий. Фиксация С3-компонента комплемента на клеточной стенке бактерий (опсонизация) приводит к усилению фагоцитоза. Лактоферрин осуществляет связывание железа и транспорт его к макрофагам, на поверхности которых имеются рецепторы к лактоферрину. При воспалении экспрессия лактоферриновых рецепторов на макрофагах повышается, что способствует поглощению железа, тем самым снижая его доступность для микроорганизмов [2].

Содержание СРБ и ПКТ в 1-й группе характеризовалось повышением в несколько раз относительно данных контроля в 1-й (51,56±6,97 против 3,83±0,88 нг/мл и 1,09±0,11 против 0,08±0,04 нг/мл) и 2-й (72,10±7,99 против 7,77±1,51 нг/мл и 0,90±0,08 против 0,07±0,03 нг/мл) группах соответственно ($p<0,001$) (рис. 2). Концентрация СС3 и ЛФ была ниже контрольных показателей, составляя 31,21±2,61 против 68,88±7,05 мг/мл и 523,97±45,21 против 737,00±28,33 нг/мл в 1-й- и 57,69±1,71 против 88,22±8,96 мг/мл и 586,85±62,6 против 1303,67±23,28 нг/мл во-2-й группах соответственно ($p<0,001$).

Низкие концентрации СС3 и ЛФ свидетельствует о низком защитном потенциале слизистых влагалища, что может иметь место в патогенезе рецидива БВ.

Заключение. Избыточный рост условно-патогенной микрофлоры при БВ связано с существенным дисбалансом неспецифической защитной реакции, что проявляется нарушениями продукции про- и противоспалительных цитокинов и также активацией или угнетением антимикробных белков. Нарушение продукции и механизмов взаимодействия отдельных звеньев неспецифического иммунитета может изменять нормальное функционирование последнего и оказывать значимое влияние на клинические исходы бактериального вагиноза.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Ворошилина Е.С., Зорников Д.Л., Плотко Е.Э. Нормальное состояние микробиоценоза влагалища: оценка с субъективной, экспертной и лабораторной точек зрения // Вестник РГМУ. 2017. №2. С. 42-46.

2. Мусаходжаева Д.А., Арипова Т.У., Камалов З.С., Файзуллаева Н.Я. Иммунобиологические факторы у женщин вне и во время беременности. Монография. Т., Изд: Илм зиё заковат. 2020. 220 стр.

3. Провоторова Т.В. Анализ отдаленных результатов применения препаратов Метрогил вагинальный гель и Метрогил плюс при лечении рецидивирующих форм нарушений биоценоза влагалища // Акушерство, гинекология и репродукция. 2018. №12(2). С.32-38.

4. Рахматуллаева М.М. Лечение бактериального вагиноза: проблемы и перспективы // Фарматека. 2019. Т.26, №6. С.79-83.

5. Mitchell C, Fredricks D, Agnew K, Hitti J. Hydrogen peroxide-producing lactobacilli are associated with lower levels of vaginal interleukin-1b, independent of bacterial vaginosis. Sex Transm Dis 2015; 42 (7): 358-63.

6. Santos-Greatti MMV, da Silva MG, Ferreira CST, Marconi C. Cervicovaginal cytokines, sialidase activity and bacterial load in reproductive aged women with intermediate vaginal flora. J Reprod Immunol 2016; 118: 36-41.

МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ У БЕРЕМЕННЫХ С РЕПРОДУКТИВНЫМИ ПОТЕРЯМИ В АНАМНЕЗЕ

Д.К. Розикова

Кафедра акушерства и гинекологии №1, Бухарский государственный медицинский институт имени Абу Али ибн Сино

Одной из основных причин репродуктивных потерь у женщин является микробный (инфекционный) фактор. В связи с этим, идентификацию представителей КОС, КПС и энтеробактерий из влагалища женщин предлагаем, как дополнительный диагностический критерий установления дисбиоза данного биотопа и дополнительный неблагоприятный прогностический критерий развития репродуктивных потерь у беременных. неблагоприятный микробный (инфекционный) фон выше в группе сравнения, чем в основной группе. Это обязательно нужно учитывать при ведении и организации медико-консультативной помощи беременных и рожениц с риском развития репродуктивных потерь.

Ключевые слова: репродуктивные потери, микробиологические изменения, нормоценоз, беременность

Anamnezida reproduktiv yo‘qotishlar bo‘lgan ayollarda mikrobiologik o‘zgarishlar

D.K. Roziqova

Reproduktiv yo‘qotishalarning asosiy sabablaridan biri bu mikrob, ya’ni infeksion faktor hisoblanadi. Anamnezida reproduktiv yo‘qotishalar bor ayollar guruhida disbioz tasxisi qo‘yish uchun koagulomusbat va koagulomanfiy stafilokokkni aniqlash prognozlash kriteriysi bo‘lib hisoblanadi. Infeksion fon taqqoslash guruhida asosiy guruhdan ko‘ra yuqori. Shuning uchun anamnezida reproduktiv yo‘qotishlar bo‘lgan homiladorlarni tibbiy konsultativ yordam olib borishda shuni hisobga ilish kerak.

Tayanch so‘zlar: reproduktiv yo‘qotishlar, mikrobiologik o‘zgarishlar, normotsenoz, homiladorlik.

Microbiological changes in pregnant women with a history of reproductive losses

D.K. Razikova

The main cause of reproductive losses in pregnant women is the microbial (infectious) factor. In this regard, the identification of representatives of coagulase negative staphylococci (CNS), coagulase positive staphylococci (CPS) and enterobacteria from the vagina of women is suggested as an additional diagnostic criterion for establishing the dysbiosis of this biotope and an additional unfavorable prognostic criterion for the development of reproductive losses in pregnant women. The adverse microbial background is higher in the comparison group than in the main group. This must be taken into account when conducting and organizing medical and consultative care for pregnant women and parturients with a risk of developing reproductive losses.

Keywords: reproductive losses, microbiological changes, normosenosis, pregnancy

Цель исследования – изучение микробиологических изменений у беременных с репродуктивными потерями в анамнезе.

Для решения поставленных задач нами были обследованы беременные с репродуктивными потерями в анамнезе. Все обследованные беременные постоянно проживали в Бухарской области Республики Узбекистан.

В материалы нашей работы были включены результаты исследований 308 пациенток, из них основную группу составили 134 женщины (43,5±2,8%), группу сравнения 123 женщин (39,9±2,8%). В контрольную группу были включены 51 пациентка (16,6±2,1%) с физиологическим течением беременности и родов, родивших живого ребенка.

Критериями включения в основную группу и группу сравнения были: репродуктивная потеря в анамнезе; возраст беременных до 40 лет; наличие информированного согласия беременных на участие в научных исследованиях. Одним из основных причин репродуктивных потерь является инфицирование плода различными путями, в том числе через плаценту.

В связи с этим нам было интересно узнать состояние микробиоценоза нижней и верхней части родовых путей женщин в динамике течения беременности.

Были проведены бактериологические исследования биологических материалов из влагалища у беременных с РП, а также женщин с физиологическим течением беременности. Исследования были проведены в динамике течения беременности – в I триместре.

Установлено, что нормоценоз в динамике исследования – в I триместре, до родов постепенно снижается во всех обследованных группах, кроме контрольной группы. Особенно заметное снижение данного параметра наблюдали в группе сравнения. Полученные результаты по нормоценозу у обследованных групп были достоверно низкими по отношению к показателям контрольной группы ($P<0,01$). Если в динамике исследования в контрольной группе показатели нормоценоза постоянно повышались, то в обследуемых группах данные показатели достоверно снижались ($P<0,05$). Нами при описании состояния нормальной микрофлоры влагалища в динамике исследования установлены следующие особенности: во-первых, в контрольной группе параметры нормоценоза постепенно достоверно повышаются в динамике исследования, а в основной группе и группе сравнения достоверно снижаются; во-вторых, параметры нормоценоза в группе обследованных в 2,5-9,8 раз достоверно меньше, чем в контрольной группе; в-третьих, между всеми подгруппами исследования (основная группа и группа сравнения) установлены близкие между собой тенденции к изменению параметров нормоценоза.

В соответствии с изменениями показателей нормоценоза были обнаружены разное количество беременных с дисбиотическими изменениями микрофлоры нижних отделов генитального тракта. Если в контрольной группе у женщин с физиологическим течением беременности дисбиоз влагалища отмечен в единичных случаях в I-триместре (5,9±3,3%, n=3), то в основной группе и группе сравнения дисбиотические изменения обнаружились у достоверно большего количества обследованных. Определена четкая закономерность повышения процентного содержания дисбиоза влагалища в динамике исследования (кроме 1а подгруппы).

Следующим параметром достойного внимания было наличие патогенных микроорганизмов, в том числе трихомонад. Если в контрольной группе патогенные микроорганизмы встречались в единичных случаях , то в других обследуемых группах патогенные микроорганизмы идентифицированы у большого количества обследованных. Они высевались наиболее часто в группе сравнения, чем в основной группе.

Таким образом, анализ результатов по изучению состояния нормальной микрофлоры влагалища показывает, что в динамике исследования были определены следующие особенности: во-первых, показатели нормоценоза в контрольной группе были в 2,5-9,8 раза больше, чем в основной группе и в группе сравнения; во-вторых, в контрольной группе в динамике исследования параметры нормоценоза повышались, а в основной группе и группе сравнения наоборот, показатели нормоценоза снижались в динамике; в-третьих, особой разницы по показателям нормоценоза в основной группе и группе сравнения не отмечены; в-четвертых, отмечается высокий показатель дисбиоза влагалища в основной группе и группе сравнения, которые достоверно отличаются от данных контроля до несколько десятков раз; в-пятых, во влагалище беременных женщин и рожениц основной группы и группы сравнения высевались патогенные и условно-патогенные микроорганизмы (в том числе, трихомонады), отличающиеся высокой массивностью выделения, а в контрольной группе патогенны практически не обнаружены; в-шестых, процент высеваемости патогенов во всех группах постепенно увеличился в динамике исследования, достигая максимума перед родами, что не характерно для контрольной группы; в-седьмых, обнаружена тесная, обратная взаимосвязь между выявляемостью нормоценоза, дисбиоза влагалища и наличия патогенов в нижнем отделе генитального тракта.

Данные факты указывают о недостаточном функционировании эндогенных представителей нормальной микрофлоры, отсутствием процесса самоочищения нижних отделов генитального тракта и высокой колонизацией транзиторными и патогенными агентами данного биотопа у беременных женщин и рожениц перед родами.

После установления факта о том, что у беременных женщин с АГП дисбиотические явления встречаются достоверно больше, чем у здоровых женщин, родивших живого ребенка, мы изучали частоту обнаружения штаммов микроорганизмов, колонизировавших нижний отдел генитального тракта у беременных с РП в анамнезе основной группы, группы сравнения и контрольной группы.

Установлено, что у беременных с РП в анамнезе основной группы эндогенный представитель нормальной микрофлоры влагалища – Lactobacillusspp выявляется достоверно меньше (P<0,001) у женщин основной группы по сравнению с контролем – соответственно в 1а подгруппе – 40,0±6,9%, в 1б подгруппе – 44,1±5,4%и в контроле – 88,2±4,5%.

Отличающуюся картину микробного пейзажа влагалища наблюдали при анализе высеваемости патогенных и условно-патогенных микроорганизмов (УПМ). Наиболее часто у беременных женщин с АГП (основная группа) идентифицировали коагулазаотрицательные стафилококки (КОС) – S.epidermidis, процент высеваемости которых был достоверно больше, чем другие патогенные и УПМ в сравниваемых группах. Выявляемость S.epidermidis соответственно на 2,7 и 3,6 раза больше, чем в контроле (P<0,001). Схожие результаты получены и по коагулазаположительным стафилококкам (КПС) – S.aureus, а также Escherichiaspp, Candidaspp и T.vaginalis (P<0,001).

Таким образом, у беременных женщин с РП установлено достоверное снижение эндогенных представителей нормальной микрофлоры влагалища (Lactobacillusspp и Bifidobacteriumspp) по отношению к контролю от 1,5 до 2,2 раза. Близкие результаты были получены и по высеваемости Bacteroidesspp и Peptostreptococcusspp, но процентное содержание Streptococcusspp (группы D) и дифтероидов практически не изменились и оставались на уровне контрольной группы. В отличие от основной группы у женщин с АГП с группой сравнения отмечали достоверное повышение бактероидов и дифтероидов по отношению к контрольной группе (P<0,05). Другим отличием является то, что высеваемость пептострептококков было на уровне контрольной группы, то есть статистических значимых отличий не наблюдали (P>0,001).

Таким образом, микробный спектр высеянных штаммов из влагалища у беременных с АГП группы сравнения были практически на уровне основной группы, которые отличались некоторым дисбалансом высеваемости бактероидов, дифтероидов и стрептококков группы D. Кроме того, отмечали повышенный уровень всхожести КОС, КПС, эшерихий, кандид и трихомонад. Из вышесказанного следует, что все изученные показатели в группе сравнения были хуже, чем в основной группе. Данный факт указывает, что неблагоприятный микробный (инфекционный) фон выше в группе сравнения, чем в основной группе. Это обязательно нужно учитывать при ведении и организации медико-консультативной помощи беременных и рожениц с риском развития репродуктивных потерь.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Абильдинова Г.Ж., Баянова М.Ф., Нагимтаева А.А. Генетические аспекты нарушения репродуктивного здоровья// Ж.Doktor axborotnomasi. 2009. №3. С. 264-265.

2. Абдуллаева М.А. Профилактика внутриутробной инфекции плода у беременных с хламидийно-уреаплазменной инфекцией//Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. 2008. №1. С.12-14.

3. Абдурахманова Ф.М. Нейрообменно-эндокринные нарушения у девушек с патологией становления репродуктивной системы //Педиатрия. 2003. №1. С 69-72.

4. Абу Сара Халиль Ахмад, Лакатош В.П. Стан показників гуоральної іьунної відповіві у хворих жінок на урогенитальный мікоплазмоз// Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Київ. «Інтермед». 2007. С. 5-9.

5. Амирова Ж.С. Система цитокинов у беременных с персистирующей и рецидивирующей угрозой прерывания беременности// Ж. Вестник новых медицинских технологий. 2006. Т. 13. №4 . С. 66-67.

7. Алексеев Л.П., Болдырева М.Н. Пересмотр представлений о роли HLA антигенов в физиологии и патологии репродуктивного процесса // Ж. Физиология и патология иммунной системы. 2004. Т.8, №1. С.44-51.

8. Долгушина Н.В., Макацария А.Д. Вирусные инфекции у беременных. Руководство для врачей. М: Триада-Х 2004.

9. Qiu, Q. Role of pro- IGF-II processing by proproteinconvertase 4 in human placental development / Q. Qiu, A. Basak, M. Mbikai // Proc. Natl. Acad. Sci USA. 2005. Vol. 102. №31. P. 11047-11052.

ГЕМОСТАЗИОЛОГИЧЕСКИЕ И ГОРМОНАЛЬНЫЕ ПРЕДИКТОРЫ ДИАГНОСТИКИ НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ ПОСЛЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

Н.А. Султонова

Бухарский государственный медицинский институт, Бухара, Узбекистан

Невынашивание беременности до нормального срока гестации после применения вспомогательных репродуктивных технологий не разрешенная проблема которая требует особенного внимания для раннего выявления групп риска и прогнозирования данной патологии. При этом можно использовать стероидные гормоны, показатели коагуляции, индикаторы воспаления для предупреждения репродуктивных потерь.

Ключевые слова: привычное невынашивание, многорожавшие, недостаточность плаценты, гормоны.

Yordamchi reproduktiv texnologiyalar qo‘llagandan so‘ng homila tushishini tashxislashda gemostaziologik va gormonal bashoratlovchi omillar

N.A. Sultonova

Yordamchi reproduktiv texnologiyalar qo‘llanilgandan so‘ng homilaning normal gestasiya muddatigacha yetmasligi muammosi bugungi kungacha hal etilmagan bo‘lib turgan holatda kasallikni bashorat qilish, erta tashxislash, xavf guruhini aniqlashda steroid gormonlar sintezi, qon ivish tizimi ko‘rsatkichlarining buzilishi, anamnezida takroriy yo‘qotishlar bo‘lgan ayollarda sodir bo‘lgan reproduktiv yo‘qotishlarning yallig‘lanish indikatorlaridan foydalanish maqsadga muvofiq.

Tayanch so‘zlar: odatiy homila tushishi, kup marta tug`uvchi, plasenta yetishmovchiligi, gormonlar.

Hemostasiological and hormonal predictors for the diagnosis of recurrent mission

N.A. Sultonova

Miscarriage before the normal gestational age after the use of assisted reproductive technologies is an unresolved problem that requires special attention for the early identification of risk groups and the prediction of this pathology. In this case, steroid hormones, indicators of coagulation, indicators of inflammation can be used to prevent reproductive losses.

Keywords: recurrent miscarriage, multiparous, placental insufficiency, hormones.

Актуальность. Вспомогательные репродуктивные являются инструментами для лечения бесплодия, но проблема невынашивания беременности после использования данных технология являются приоритетным направлением современного акушерства. Широкое распространение в последние годы гинекологической и соматической патологии среди женщин фертильного возраста приводит к повышению частоты осложнений беременности и родов, особенно к различным нарушениям репродуктивного здоровья наших женщин и росту материнских и перинатальных потерь [1,3,9]. В последние годы сфера научных интересов в перинатальной охране плода сместилась к ранним срокам беременности – к первому триместру, так как именно в этот период происходят формирование фетоплацентарной системы, закладка органов и тканей плода, экстраэмбриональных структур, что в большинстве случаев определяет дальнейшее течение беременности [2,5,10]. В данное время превалирует точка зрения, согласно которой симптом комплекс привычных ранних потерь плода в большинстве случаев вызван не одной причиной, а сочетанием различных факторов, при которых происходить срыв компенсаторных механизмов, обеспечивающих нормальное течение беременности [4,6,7,8].

В клинической практике у 45-50% женщин не удается установить истинную причину, из-за которой произошло самопроизвольное прерывание беременности. Эти пациентки составляют группу «необъяснимого» невынашивания беременности. Невынашивание беременности является многофакторным заболеванием, при котором у большинства женщин имеет место сочетание нескольких причин, поэтому и обследование пациенток должно быть комплексным и включать в себя все необходимые современные клинические, инструментальные и лабораторные методы.

Цель исследования. Оценить гемостазиологические и гормональные параметры в качестве пердикторов невынашивания беременности после применения вспомогательных репродуктивных технологий.

Материалы и методы исследования. В соответствии с целями и задачами работы проведено скрининговое обследование 116 женщин из них 30 женщин с неосложненной беременностью, 86 женщин с ОАА по невынашивание беременности которые находились под наблюдением Бухарского областного перинатального центра в 2019-2022 гг. Все женщины были разделены на три группы. Первую группу составили 30 беременных с физиологическим течением предыдущих и данных беременностей (1-я группа), 40 беременных с ОАА по потерю беременности женщины на учет по поводу беременности встали в ранних сроках гестации 4-9 недель (2-я группа) и 46 пациенток состоящих на учете в более поздние сроки 9-14 недель (3-я группа). В данном исследовании мы использовали общеклинические, инструментальные, биохимические, гормональные и статистические методы исследования. Критерии включения в группы: наличие в анамнезе двух и более случаев самопроизвольного прерывания беременности в срок до 14 недель, не связанные с генетическими нарушениями плода или антифосфолипидным синдромом (АФС), исключение инфекции половых органов, эндокринных патологий. Статистический анализ результатов производили с использованием критерия Стьюдента, точного метода Фишера, X^2 (Пирсона), проводили корреляционный анализ с помощью пакета программ Stat Graf и Microsoft excel.

Результаты исследования. Углубленное исследования было, проведено на контингенте 116 беременных женщин начиная с ранних сроков беременности и в ее динамике для оценки эффективности проводимой терапии в период бере-

менности. Были выделены нами следующие группы:

- Первую группу составляли 30 беременных с физиологическим течением предыдущих беременностей (1-я группа);

- 2-я группа – женщины с ОАА по потерю беременности были взяты на учет в связи беременности с началом первого триместра в срока 4-8 недель у которых был произведено ЭКО (n=40);

- 3-я группа – беременные состоящих на учет в сроках гестации 8-12 недель (n=46).

При этом женщины основной группы в возрасте 23-25 составили (22,1%), пациентки в возрасте более 30 лет составили (18,6%). В то время как контрольной группы была в возрасте 23-25 составили (46,3%), пациентки в возрасте более 30 лет составили (8,2%). Женщины основной группы были несколько старше по сравнению с контрольной группой, это могло явиться одним из факторов риска прерывания беременности. Разница в возрасте женщин основной исследуемой группы была закономерно и связана с неблагоприятными исходами нескольких предшествовавших беременностей.

У пациенток был произведен биохимических анализ гематологические параметры. При выявлении анемии пациентки получали железа в количестве, необходимом для нормализации уровня гемоглабина более 110 г/л. Для лечения и профилактики использовали пероральные препараты солей железа. Эндокринные нарушения, для которого характерно снижение синтеза прогестерона в желточном мешке было назначено микродозированный прогестерон перорально или интравагинальнов дозе 200-400 мг/сут интравагинально или 200-600 мг/сут перорально до 22 недель гестации.

С целью коррекции гемостазиологических нарушений беременные с гиперагрегационным синдромом получали атиагреганты и атикоагулянты – клексан и курантил в средне-суточных дозах. На фоне терапии было проведено мониторинг изучаемых нами показателей и оценено их эффективность. С целью оценки эффективности патогенетического дифференцированного лечения привычного невынашивания нами проведена сравнительная характеристика течения беременности у пациенток с привычным невынашиванием ранних сроков в зависимости от включения в комплекс терапии коррекции гормональных, гемостазиологических и метаболических нарушений.

Проведенные исследования показали что у 27 женщин из 30 с физиологической беременностью отметили анемию легкой степени. У женщин 2-й и 3-й группы при анализе переферической крови у 13 пациенток (15,12%) с невынашиванием беременности определили анемию 2-й степени. У них констатировали кровотечение и у всех из них произошел выкидыш. У остальных женщин отметили анемию легкой степени. У женщин у которых произошел выкидыш было статистически достоверно уменьшение гемоглобина.

Известно что, гемостаз имеет важное место в коагуляционном гемостазе, потому что при этом происходит поэтапные реакции факторов плазмы. Имеется 3 этапов коагуляционного гемостаза, мы изучили каждый из них по отдельности. Основным показателем первого звена является ВСК (время свертывания крови) и АЧТВ (активное частичное тромбопластиновое время); второе звено обуславливается протромбиновым временем (ПТВ), протромбиновый индекс (ПТИ) и международное нормативное отношение (МНО); а уровень фибриногена определяет 3-е звено. Мы изучили показатели женщин которые обратились во время угрозы выкидыша и не получали лечение (3-я группа) и пациентки которые обратились во время угрозы выкидыша которые получали лечение (2-я группа) и женщины с физиологической беременностью (1-я группа).

Мы не констатировали укорочение ВСК у женщин с угрозой выкидыша. У пациенток 3-й и 2-й группы начало ВСК было 98,59±1,99 и 97,95±1,20 секунд, конец коагуляции 255,35±2,47 и 264,95±1,25 секунд. У беременных первой группа данные показатели были в нижеуказанных значениях: начало 108,13±5,00 секунд, конец 253,4±4,38 секунд. По сравнению с физиологической беременных у пациенток основных групп произошло удлинение ВСК, это, по нашему мнению, привело к кровянистым выделениям из половых путей. При анализе показателей мы определили, что не было явных отличий между группами в нозологиях СЗП. Полученные результаты показывают, что, АЧТВ практически не отличался о нормальных показателей относительно контрольной группы, а это подходит к показателям ВСК. В контрольной группе ВСК составило 27,37±0,13 секунд, тогда как, во второй и третьей группе данный показатель составил 26,31±0,29 и 26,12±0,35 секунд. Укорочение ВСК было отмечено в III- группе/ Поэтапные профилактические меры проведенные Во второй группе привели к статистически достоверному удлинению АЧТВ (до 39,77±0,96 сек., P<0,05). Данные указаны в таблице 1.

Таблица 1

Оценка первого этапа коагуляции у женщин с риском на выкидыш, M±m

Группы	ВСК, сек.		АЧТВ, сек.
	начало	конец	
1-я группа, n=30	108,13±5,00	253,4±4,38	27,37±0,13
2-я группа, n=40	97,95±1,20	264,95±1,25	26,12±0,35
			29,01±0,57 б,в
3-я группа n= 46	98,59±1,99	255,35±2,47	26,31±0,29

Примечание: а – достоверность изучаемых показателей у пациенток с физиологической и патологической беременностью (P <0.05); б – достоверность сравнительных показателей между леченными и не леченными пациентками (P <0.05); достоверное отличие показателей между 2-й и 3-й группами (P <0.05).

Известно что, для определения второго этапа гемостаза плазменной коагуляции нужно определять протромбиновое время, протромбиновый индекс и МНО. ПТВ дает информацию о I и II фазе плазменного гемостаза и показывает активность протромбинового комплекса. В нашем исследовании ПТВ достоверно не отличалось у пациенток второй и третьей группы (см. таблицу 2.). У женщин 3- группы было достоверное удлинение данного показателя до 19,50±0,72 секунд (в группе контроля 16,06±0,36 секунд). Особенно это удлинение произошло в группе которые принимали профилактическую антикоагулянтную терапию при беременности (до 24,00±1,00 секунд, P<0,05). А это показывало их приверженность к гипокоагуляции.

Изучение второго звена коагуляции у беременных женщин с угрозой выкидыша и применение у них антикоагулянтной терапии влияет на коагуляционный гемостаз, по этому показатели гемостаза должны быть под контролем

Таблица 2

Оценка второго этапа коагуляции у женщин с риском на выкидыш, M±m

Группы	ПТВ, сек	ПТИ, %	ПО	МНО
1-я группа, n=29	16,06±0,36	78,8±1,01	1,10±0,01	1,03±0,03
2-я группа n=40	16,88±0,29	81,18±0,81	1,12±0,01	1,09±0,03
	17,24±0,4	86,18±1,49	1,15±0,03	1,11±0,04
3-я группа n=46	16,67±0,3	79,65±1,32	1,05±0,03	0,99±0,05

Примечание: а – достоверность изучаемых показателей у пациенток с физиологической и патологической беременностью (Р <0.05); б – достоверность сравнительных показателей между леченными и не леченными пациентками (Р <0.05); достоверное отличие показателей между 2-й и 3-й группами (Р <0.05).

для предотвращения гипокоагуляции. Надо отметить что, для оценки третьего звена важным является уровень фибриногена в плазме, толерантность плазмы к гепарину, тромботест и тромбиновое время. По этой причине мы изучили фибриноген и D-димер (см. таблицу 3.).

Фибриноген – это первый фактор который синтезируется в печени. Изучение уровня фибриногена показало, что, его концентрация ощутимо выросла, это подтвреждает что происходит сильный гиперкоагуляционный сдвиг. Во 2-й и 3-й группе уровень фибриногена находился на отметке 3033,6±54,12 и 3211,0±85,78 мг/л (Р<0,001), тогда как в 1-й группе он показал 2672,14±105,2 мг/л. Резюмируя можно сказать что, изучение показателей гемостаза третьего звена у женщин с риском на угрозу выкидыша показал гиперкоагуляцию.

Таблица 3

Уровень фибриногена и D-димера у женщин с риском на привычный выкидыш, M±m

Группы	Фибриноген, мг/л	D-димер, нг/мл
1-я группа, n=29	2672,2±105,2	63,26±3,81
2-я группа n=40	3211,0±85,78 а	209,24±31,75 а,в
	3159,1±96,82 а	122,2±15,63 а,б,в
3-я группа n=46	3033,6±54,12 а	332,28±27,64 а

Примечание: а – достоверность изучаемых показателей у пациенток с физиологической и патологической беременностью (Р <0.05); б – достоверность сравнительных показателей между леченными и не леченными пациентками (Р <0.05); достоверное отличие показателей между 2-й и 3-й группами (Р <0.05).

При перспективном анализе количества фибриногена, мы определили что, у женщин принимавших адекватную сохраняющую терапию его уровень находился на 2981,5±108,06 и 3225,87±99,74 мг/л (Р<0,05), а у пациенток не получавших своевременно терапию с началом первого триместра гестации на 3233,3±190,2 (Р<0,05) и 3517,5±85,39 мг/л (Р<0,05), у 6 женщин из 2 группы и 13 из 3-й группы у которых произошел выкидыш на 3994,5±176,7 (Р<0,01) и 4480,0±80,00 мг/л (Р<0,01) уровне, что обозначал, явную гиперкоагуляцию у которых произошел выкидыш. После проведения лечебно-профилактических мер у оставшихся 67 женщин и у пациенток с СЗРП данный показатель уменьшился до 3031,32±84,21 и 2777,0±230,35 мг/л.

На сегодняшней день уровень D-димера в крови является основным маркером активности гемостаза. Это вещество появляется в следствии распада фибриновых волокон. Его количество определяется специфическими антителами с помощью метода иммуноферментного анализа и показывает насколько активно идет фибринолиз. Уровень D-димера важный для определения фибрина и его распада который проявляется особенно активно при тромбозах и ДВС-синдроме. Появление D-димера в крови начинается с началом беременности и к его концу он в 3-4 раза превышает норму. Особенно, это явно проявляется при гипертензивных состояниях при беременности и преэклампсии.

Проведенные исследования во 2-й и 3-й группе показывает что его уровень был выше нормы на 3,31 (Р<0,001) и 3,99 (Р<0,001) раза чем в первой группе, составил 209,24±31,75 и 332,28+-27,64 нг/мл. В первой группе он показал 63,26±3,81 нг/мл. Во второй и третьей группе у женщин получавших адекватную терапию данный показатель был на уровне 197,6±25,62 и 117,02±10,23 нг/мл, тогда как статистически достоверно отличался от показателей первой группы на 3,13 (Р<0,001) и превышал его уровень на 1,85 раз (Р<0,01). У беременных 3-й группы количество D-димера было 676,53±104,02 нг/мл, он превышал показатели 1-й группы на 10,69 (Р<0,001) раз. У пациенток у которых случился выкидыш его количество было на уровне 586,64±46,04 и 488,28±8,81 нг/мл, оно превышало показатели первой группы в 9,27 (Р<0,001) и 7,72 (Р<0,001) раз. Эти показатели статистически отличались от показателей второй группы и оказались меньше в 1,59 (Р<0,01) и 1,69 (Р<0,01) раз.

После проведения профилактического лечения в третьей группе уровень D-димера статистически достоверно был меньше в 1,71 (Р<0,001) раз и составил 122,2±15,63 нг/мл. Но он был больше на 1,93 (Р<0,001) раза показателей первой группы. Надо отметить что, эти положительные изменения в данной группе произошел и у женщин 2-й группы. Показатель D-димера статистически достоверно уменьшился на 1,57 (Р<0,01) и 4,04 (Р<0,001) раз и составил 75,92±5,63 и 167,33±16,97 нг/мл после проведенной терапии. Эти показатели были выше от 1-й группы на 1,2 (Р<0,05) и 2,64 (Р<0,001) раза. Эти изменения, по нашему мнению, были следствием гепариноподобных веществ или антикоагулянтов непрямого действия.

Известно что, количество D-димера повышается при инфекционных и воспалительных процессах. Маркером воспаления при этом является С-реактивный белок (СРБ). Его синтез увеличивается в печени в следствии при ИЛ-6 и цитокинов. Основной функцией СРБ является связывание Т-лимфоцитов и активность лейкоцитов в крови. Ионы кальция связываются с лигандами полисахаридов микроорганизмов и обеспечивают его элиминацию. Поэтому его количество повышается при инфекционных и воспалительных процессах. СРБ определяет уровень воспалительного процесса. Учитывая вышеизложенные мы определили СРБ в крови у беременных пациенток с угрозой выкидыша. В ходе исследования у женщин 2-й и 3-й группы количе-

ство СРБ превышало его уровень на 2,05 (P<0,001) и 2,76 (P<0,001) раза по сравнению с первой и составил 11,79±1,51 и 15,88±1,81 МЕ/л.

При перспективном исследовании было определено, что, СРБ оставался в приделах нормы у женщин своевременно принимавших прегестационную и в ранних сроках сохраняющую этиопатогенетическую терапию, а у пациенток, получавших лечение на исходе первого триместра беременности высоким. Это явно проявлялось у женщин 3-й группы (оно превышало на 3,89 раз (P<0,001)) и говорит о воспалительном процессе. Оно соответствует повышению уровня D-димера в крови. Самые высокие показатели выявлялись во второй и третьей группах и повысили нормативный уровень в 3,66 (P<0,001) и 5,6 (P<0,001) раз по сравнению с первой группой, оно составило 21,10±2,82 и 32,23±5,25 МЕ/л.

Вывод. Таким образом, у женщин с риском на выкидыш можно выявить повышение воспалительные и гиперкоагуляционные процессов. При анализе можно сказать, что, у женщин с риском на выкидыш можно выявить не только повышение воспалительные и гиперкоагуляционные процессов. При раннем выявлении нарушений в гематологических и гормональных показателей можно произвести коррегирующую терапию которая предотвращает потери беременности после применения ВРТ.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Абрамченко В.В. Антиоксиданты и антигипоксанты в акушерстве. // СПб.: ДЕАН. 2011. 400 с.

2. Базовая М.Ю. Оптимизация диспансерного наблюдения в ранние сроки гестации женщин с отягощенным акушерским анамнезом: Автореф. дис.канд. мед. наук. Москва. 2013. 12 с.

3. Горин В.С., Серов В.Н., Жабин С.Г. и др. Пренатальная диагностика хромосомных заболеваний: новые направления и методы // Акуш. и гинек. 2011. №1. С.5-8.

4. Духина Т.А. Ультразвуковая допплерометрия в динамике первого триместра беременности: Автореф. дисс.канд. мед. наук. М. 2011. 24 с.

5. Зарипова Д.Я., Туксанова Д.И., Негматуллаева М.Н. Особенности течения перименопаузального перехода женщин с ожирением. Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. №1-2. 2020 Стр.39-42.

6. Зарипова Д.Я., Негматуллаева М.Н., Туксанова Д.И., Ашурова Н.Г. Влияние магний дефицитного состояния и дисбаланса стероидных гормонов жизнедеятельности организма женщины. Тиббиётда янги кун. 2019 3-27. Стр. 14-17.

7. Султонова Н.А. Ранняя диагностика недостаточности плаценты у женщин с репродуктивными потериями в республике Узбекистана. Новый день медицины // 2020. 4 (34). С. 366-368.

8. Султонова Н.А. Роль патологии эндометрия при репродуктивных потерях в ранних сроках беременности. Тиббиётда янги кун. №4 (34) 2020. 392-395 стр.

9. Goldstein R.R., Croughan M.S., Robertson P.A. Neonatal outcomes in immediate versus delayed conceptions after spontaneous abortion: a retrospective case series [Journal] // Am J Obstet Gynecol. 2002. Vol. 186. p. 1230.

10. Henriksen T.B., Hjollund N.H., Jensen T.K. Alcohol consumption at the time of conception and spontaneous abortion [Journal] // Am J Epidemiol. 2004. Vol. 160. p. 661.

ЗАВИСИМОСТЬ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ ОТ ВОССТАНОВЛЕНИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ У КОРМЯЩИХ МАТЕРЕЙ

Д.И. Туксанова, Н.Г. Рахмонкулова

Бухарский государственный медицинский институт, кафедра Акушерство и гинекологии

Под нашим наблюдением находились 40 кормящих женщин, перенесших физиологические роды. Восстановление менструальной функции после нормальных родов у кормящих матерей через 1,5-5 месяцев происходит в 60% случаев. Лактационная аменорея в течение 6-12 месяцев и более после нормальных родов встречается у 27,5% женщин. Высокая частота (27,5%) наступления непланируемой беременности у кормящих матерей в течение первого года после нормальных родов свидетельствует о необходимости использования контрацептивных средств сразу после родов.

Ключевые слова: репродуктивное восстановление, кормящих матерей, лактационный период.

Emizikli ayollarda reproduktiv faolyat tiklanishining psixoemotsional omillarga bog‘liqligi

D.I. Tuksanova, N.G. Raxmonkulova

40 nafar emizikli ayolning fiziologik tug‘ruqdan keyingi davrini kuzatdik. 1,5-5 oydan keyin emizikli onalarda normal tug‘ruqdan keyin hayz ko‘rish funksiyasini tiklash 60 foiz hollarda kuzatiladi. Tug‘ruq normal kechgandan keyin 6-12 oy yoki undan ko‘proq vaqt davomida laktatsion amenoreya ayollarning 27,5 foizida uchraydi. Tug‘ruq normal kechgandan keyingi birinchi yil davomida emizikli onalarda rejasiz homiladorlikning yuqori darajasi (27,5 foiz) tug‘ruqdan keyin darhol kontratseptiv vositalardan foydalanish zarurligini ko‘rsatadi.

Tayanch so‘zlar: Reproduktiv tiklanish, emizikli onalar, laktatsiya davri.

Charactetistics of the restoration of reproductive function in nursing mothers

D.I. Tuksanova, N.G. Rakhmonkulova

We observed 40 lactating women who had undergone physiological childbirth. Restoration of menstrual function after normal childbirth in nursing mothers after 1.5-5 months occurs in 60% of cases. Lactational amenorrhea for 6-12 months or more after normal delivery occurs in 27.5% of women. The high incidence (27.5%) of unplanned pregnancies in nursing mothers during the first year after normal childbirth indicates the need to use contraceptives immediately after childbirth.

Keywords: reproductive recovery, nursing mothers, lactation period.

Актуальность проблемы. В акушерско-гинекологической практике представляет большой научный и социально-экономический интерес вопрос восстановления менструальной и детородной функции после родов. В связи с повсеместным внедрением в родовспомогательные учреждения Республики Узбекистан принципов доброжелательного отношения к ребенку и грудного вскармливания, данная проблема приобретает актуальное значение. Грудное вскармливание имеет жизненно важное значение не только для новорожденного, и для самой матери. В послеродовом периоде в

организме женщины происходят большие изменения: быстрыми темпами идёт инволюция матки, происходит перестройка гемодинамики, функций легких, печени, почек, эндокринной и иммунной системы, начинает функционировать лактация [1]. Являясь качественно новым этапом по окончании беременности, она оказывает положительное влияние на материнский организм, улучшая ряд функций в послеродовом периоде: благоприятно влияет на сокращение матки, тем самым уменьшает вероятность послеродовых кровотечений и ускоряет инволюцию матки, благодаря опосредованному окситоцином усилению контрактивной активности миометрия во время сосания груди [2,4]. В тоже время, лактация и кормление грудью представляют собой уникальное состояние женского организма, являющееся составной частью репродуктивного здоровья. Лактация (кормление грудью ребёнка) издавна в народе считается одним из надёжных методов предохранения от нежелательной беременности. На этом основаны рекомендации кормить ребёнка грудью до 2-2,5 лет. Физиологически при лактации в организме матери превалирует выработка гипофизом пролактина с торможением синтеза и экскреции ФСГ и ЛГ. Яичники и матка в этот период инертны, находятся в состоянии покоя. В связи с этим возникает физиологическая лактационная аменорея. Однако, такой механизм характерен не для всех родивших женщин, о чем свидетельствуют факты раннего восстановления менструальной функции уже через 30, 45, 60 дней после родов при регулярном кормлении грудью новорожденного [3]. Доля их среди изучаемой категории до сих пор не установлена. Многие авторы относят лактацию к естественному методу контрацепции, но данная проблема не нашла должного отражения в литературе, недостаточно сведений о восстановлении фертильности в первый год после родов при грудном вскармливании младенца. С другой стороны восстановление репродуктивной функции на фоне лактации является причиной нежелательной беременности, короткого интергенетического интервала, абортов у лактирующих женщин, развития их отрицательных последствий.

Не установлена частота и длительность лактационной аменореи после физиологических родов. Отсутствуют сведения о сроках восстановления менструальной функции у лактирующих женщин после нормальных родов, о частоте и сроках наступления беременности у кормящих женщин, не пользовавшимися средствами контрацепции.

Определение сроков восстановления нормального функционирования репродуктивной функции могло бы целенаправленно проводить меры по регуляции детородной функции в первые два года после родов.

Цель исследования: изучить частоту и длительность лактационной аменореи, сроки восстановления менструальной и детородной функции у лактирующих женщин, перенесших нормальные роды.

Материал и методы. Под нашим наблюдением находились 40 кормящих женщин, перенесших физиологические роды. Сбор анамнеза производился по специально составленной опросной карте в акушерском комплексе № 9 г. Ташкента.

Результаты и обсуждение. 35 женщин из 40 были преимущественно в возрасте от 20 до 35 лет, что составило 87,5%. Железодефицитная анемия диагностирована у 72,5%, (29) пациенток, в основном легкой (27,5%) и средней тяжести (40%).

Роды протекали через естественные родовые пути. Из вмешательств имелись указания на ручное обследование полости матки по поводу дефекта последа у 10% (4) , ушивание разрывов шейки матки – у 7,5 % (3) и эпизиоррафия – у 10% (4) матерей. Масса тела новорожденных была в пределах от 2500 г до 4000 г у 90 % (36) и свыше 4000 г – лишь у 10% (4).

Все обследованные женщины регулярно кормили детей грудью, из них прикорм стали давать с 2-3 мес – 17,5% (7), с 4-5 мес – 10% (4) и с 6 мес – 72,5% (29).

Первая менструация после родов пришла через 40 дней у 30% (12) кормящих матерей, через 2 мес – у 7,5% (3), через 3 мес – у 17,5% (7), через 5 мес – у 5% (2), через 6 мес – у 12,5% (5), 7-8 мес – у 25% (10) и через 12 мес – у 2,5% (1).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что после физиологических родов восстановление менструальной функции происходит рано в первые 40 дней послеродового периода у 1/3 женщин, и в течение первых 3 месяцев – у 55,0%, в течение 6 месяцев после нормальных родов – у 72,5% (29) кормящих матерей. Эти данные свидетельствуют о недостаточном подавлении пролактином выработки ФСГ и ЛГ при кормлении грудью, что способствует восстановлению менструального цикла. Лактационная аменорея от 6 до 12 мес наблюдалась у 27,5% (11) кормящих матерей. Высокая частота восстановления менструальной функции в первые 6 месяцев после физиологических родов является высоким риском наступления беременности в лактационный период. Для снижения интергенетического интервала и абортов рекомендуется использование контрацептивных средств сразу после родов.

Средства контрацепции использовали 60% женщин: ВМС – 55% (22) и эксклютон – 5% (2). В течение 1 года после родов беременность наступила у 27,5% (11) кормящих матерей, через 2-3 года – у 25% (10), через 4 года и более – у 20% (8). Наступившая беременность закончилась родами у 42,5% (17), артифициальным абортом – у 17,5% (7), самопроизвольным абортом – у 7,5% (3) и неразвивающейся беременностью – у 5% (2). Из полученных данных следует, что для решения данной проблемы необходимо использовать в лактационный период методы определения возможной овуляции и дифференцированный подход к необходимости назначения контрацептивных средств.

Выводы. 1. Восстановление менструальной функции после нормальных родов у кормящих матерей через 1,5-5 месяцев происходит в 60% случаев.

2.Лактационная аменорея в течение 6-12 месяцев и более после нормальных родов встречается у 27,5% женщин.

3. Высокая частота (27,5%) наступления непланируемой беременности у кормящих матерей в течение первого года после нормальных родов свидетельствует о необходимости использования контрацептивных средств сразу после родов.

4. Взаимосвязь репродуктивной активности кормящих женщин с эмоциональным состоянием.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Акушерство. Национальное руководство. Под. Ред. Э.К. Айламазяна, В.И. Кулакова, В.Е. Радзинского, Г.М. Савельевой. М., «ГЭОТАР-Медиа». 2007. 1197 с.

2. Болтаева Н.В. Особенности восстановления репродуктивной системы после родов у женщин с зобом. дис. на соиск. учен. степ. канд. мед. Наук. М. 2008.

3. Менструальный цикл после родов. Автор: http://ztema.ru 12 Апреля 2011.

4. Самедова Н.С., Репродуктивная функция женщин после операции кесарево сечение: дис. на соиск. учен. степ. канд. мед. наук. Смоленск. 2006. ЦНМБ; Шифр Д2006-1767; ЗД; Инв. номер Д181762; Баркод 00148808; 146 с.

ВЛИЯНИЕ ДЛИТЕЛЬНОСТИ КРИОХРАНЕНИЯ ЭМБРИОНОВ НА ЧАСТОТУ НАСТУПЛЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ В КРИОЦИКЛАХ

О.Ю. Федорахина, Ш.Т. Тоирова

Клиника Doctor D IVF, Ташкент, Узбекистан

Криоконсервирование эмбрионов – необходимая процедура многих программ ЭКО. Время последующей разморозки и подсадки эмбрионов зависит от многих факторов. Длительность хранения криоэмбрионов варьирует в большом диапазоне времени. Цель исследования – сравнение частоты наступления беременности (ЧНБ) в криоциклах программ экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) в зависимости от длительности хранения замороженных эмбрионов. Проанализированы результаты криоциклов ЭКО у 1244 пациенток в возрасте от 18 до 44 лет. Критериями включения в исследование были следующие факторы – стратегия «freeze all» и первый перенос первой соломины. Не было никаких существенных отличий в ЧНБ между группами с различной длительностью хранения после переноса криоэмбрионов. Витрификация и длительное криохранение эмбрионов безопасны и не оказывают существенного влияния на ЧНБ.

Ключевые слова: Бесплодие, ЭКО, витрификация эмбрионов, заморозка эмбрионов, длительность хранения криоэмбрионов, частота наступления беременности

Embrionlarning kriokonservatsiyasi davomiyligining kriosikllarda homiladorlik uchrash soniga ta’siri

O.Yu. Fedoraxina, Sh.T. Toirova

Embrionlarni kriokonservatsiya qilish ko‘plab EKU dasturlarining zaruriy muolajasidir. Embrionlarni keyinchalik eritish va ekish vaqti ko‘plab omillarga bog‘liq. Krioembrionlarni saqlash muddati uzoq vaqt oralig`idan iborat. Tadqiqotning maqsadi – muzlatilgan embrionlarni saqlash davomiyligiga qarab ekstrakorporal urug‘lantirish (EKU) dasturlarining kriosikllarida homiladorlik uchrash soni (HUS) solishtirishdir. 18 yoshdan 44 yoshgacha bo‘lgan 1244 bemorda EKU kriosikllari natijalari tahlil qilindi. Tadqiqotga qo'shilish mezonlari quyidagi omillar edi: «freeze all» strategiyasi va birinchi idishni birinchi ekish. HUS da krioembrionlarni ekishdan keyin turli xil saqlash muddati bo‘lgan guruhlar o‘rtasida sezilarli farqlar yo‘q edi. Embrionlarning vitrifikatsiyasi va uzoq muddatli kriokonservatsiyasi xavfsizdir va HUS ga sezilarli ta’sir ko‘rsatmaydi.

Tayanch so‘zlar: Bepushtlik, EKU, embrion vitrifikatsiyasi, embrion muzlatish, krioembrionlarni saqlash muddati, homiladorlikning chastotasi

The effect of the duration of cryopreservation of embryos on the frequency of pregnancy in cryocycles

O.Yu. Fedorakhina, Sh.T. Toirova

Embryo cryopreservation is a necessary procedure for many IVF programs. The time of subsequent defrosting and embryo transplanting depends on many factors. The storage duration of cryoembryos varies over a large time range. The aim of the study was to compare the frequency of pregnancy (CPR) in cryocycles of in vitro fertilization (IVF) programs depending on the duration of storage of frozen embryos. The results of IVF cryocycles in 1244 patients aged 18 to 44 years were analyzed. The criteria for inclusion in the study were the following factors – the "freeze all" strategy and the first transfer of the first straw. There were no significant differences in CPR between groups with different storage duration after cryoembryo transfer. Vitrification and long-term cryopreservation of embryos are safe and do not have a significant impact on CPR.

Keywords: Infertility, IVF, embryo vitrification, embryo freezing, duration of storage of cryoembryos, frequency of pregnancy

Введение. Развитие методов ВРТ даёт надежду всё более новым категориям пациентов, страдающих бесплодием. Так, новые возможности в области криозаморозок эмбрионов и широкое распространение витрификации позволили увеличить шансы на беременность категории пациенток, которым показана сегментация цикла ЭКО [1,2]. Кроме того, это дало возможность неоднократно проводить процедуру подсадки эмбрионов после одного цикла контролируемой гормональной стимуляции яичников [3,7,8].

Заморозка эмбрионов в настоящее время – неотъемлемая часть услуг, предоставляемых ЭКО-клиниками, тем актуальнее вопрос влияния длительности хранения эмбрионов в условиях жидкого азота на клинические показатели. Существует устоявшееся мнение об отсутствии отрицательного влияния этого фактора на ЧНБ, ЧИ, акушерские и перинатальные исходы [4,5,6,8,9]. Наше исследование было направлено на прояснение этого вопроса в пределах одной клиники в период времени с января 2019 года по октябрь 2022 года.

Материал и методы: Было проведено ретроспективное когортное исследование 1602 криоциклов, отобранных из 2860 программ ЭКО в период с января 2019 г. по октябрь 2022 г. Проанализированы результаты криоциклов у 1244 пациенток в возрасте от 18 до 44 лет, средний возраст группы составил 31 год (±13 лет). Критериями включения в исследование были следующие факторы: стратегия «freeze all» и первый перенос первой соломины.

Заморозка проводилась методом витрификации на средах SAGE, Nidacon, Kitazato, VitaVitro, LifeGlobal, Irvine по протоколам производителей. Использовались крионосители Cryolock, MinVitro, Origio, Cryotop, Kitazato. Эмбрионы хранились в сосудах дьюара Worthington, MVE в жидком азоте при температуре -1960 С. Разморозка проводилась на средах SAGE, Kitazato, VitaVitro, Nidacon, Протеин-Синтез, LifeGlobal, Irvine по протоколам производителей [10].

Пациентки были разделены на четыре группы в зависимости от продолжительности криохранения эмбрионов: 1-я группа: 1-3 месяца (n=991); 2-я группа: 4-6 месяцев (n=195); 3-я группа: 7-12 месяцев (n=54).

Результаты. Частота наступления беременности пациенток 1-й группы при переносе эмбрионов была незначительно выше (46,8%), чем у пациенток 2-й и 3-й групп (43,6% и 42,6% соответственно), но эти отличия статистически не значимы (P>0,05). Стоит отметить, что в 4-ю группу вошло 4 пациентки, у трёх из которых наступила беременность. Но так как выборка слишком маленькая, оценка данной катего-

Таблица 1

Распределение пациенток с учетом длительности криохранения эмбрионов

Показатели	1-я группа, 1-3 месяца	2-я группа, 4-6 месяцев	3-я группа, 7-12 месяцев
Количество пациенток	991	195	54
Количество беременных	464	85	23
ЧНБ %	46,8%	43,6%	42,6%
p	>0,05	>0,05	>0,05

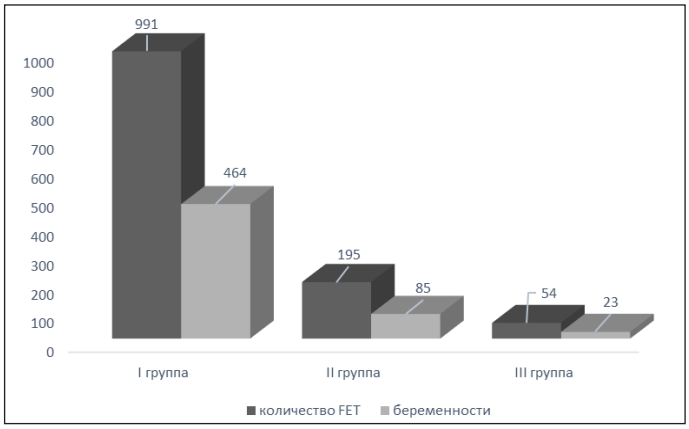


Рис 1. Сравнение частоты наступления беременности при криопереносах в группах 1-3.

рии не вошла в заключительные результаты.

Таким образом, было выявлено, что интервалы между началом криоконсервации и переносами замороженных-размороженных эмбрионов не влияют на частоту наступления беременности.

Обсуждение. Обнадеживает тот факт, что частота наступления беременности – важный показатель эффективности лечения методами ЭКО – сравнима между исследуемыми группами и кажется хорошей. Длительное хранение эмбрионов, не оказывает негативного влияния на ЧНБ. Не было выявлено никакой связи между продолжительностью криохранения эмбрионов и ЧНБ.

Наше исследование выявило, что нет снижения ЧНБ у пациенток с переносом эмбрионов с различной длительностью хранения и реультаты проведенных программ в различных группах статистически значимо не различается (P>0,05).

Конфликт интересов: У авторов нет конфликта интересов.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Kolibianakis EM, Bourgain C, Platteau P, Albano C, Van Steirteghem AC, Devroey P. Abnormal endometrial development occurs during the luteal phase of nonsupplemented donor cycles treated with recombinant follicle-stimulating hormone and gonadotropin-releasing hormone antagonists. Fertility and Sterility. 2003;80(2): 466.

2. Ferreux L, Bourdon M, Sallem A, Santulli P, Barraud-Lange V, Le Foll N, Maignien C, Chapron C, de Ziegler D, Wolf JP, Pocate-Cheriet K. Live birth rate following frozen-thawed blastocyst rans- fer is higher with blastocysts expanded on Day 5 than on Day 6. Human Reproduction. 2018;33(3):390-398. https://doi.org/10.1093/humrep/dey004

3. Bosch E, De Vos M, Humaidan P. The future of cryopreservation in assisted reproductive technologies. Front Endocrinol (Lausanne). 2020;11:67. https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00067.

4. Riggs R. Mayer J. Dowling-Lacey D. Chi T.F. Jones E. Oehninger S. Does storage time influence postthaw survival and pregnancy outcome? An analysis of 11,768 cryopreserved human embryos. Fertil. Steril. 2010; 93: 109-115

5. Ma Y, Liu X, Shi G, Liu Y, Zhou S, Hou W, et al. Storage time of cryopreserved embryos and pregnancy outcomes: a dose-response meta-analysis. Geburtshilfe Frauenheilkd. 2021;81(3):311–20. https://doi.org/10.1055/a-1326-1830.

6. Cobo A, de los Santos MJ, Castello D, Gamiz P, Campos P, Remohi J. Outcomes of vitrified early cleavage-stage and blastocyst-stage embryos in a cryopreservation program: evaluation of 3,150 warming cycles. Fertil Steril. 2012;98(5):1138-1146 e1. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.07.1107.

7. Zaat T, Zagers M, Mol F, Goddijn M, van Wely M, Mastenbroek S. Fresh versus frozen embryo transfers in assisted reproduction. Cochrane Database Syst Rev. 2021;2:CD011184. https://doi.org/10.1002/14651858.CD011184.pub3.

8. Nagy ZP, Shapiro D, Chang CC. Vitrification of the human embryo: a more efficient and safer in vitro fertilization treatment. Fertil Steril.2020;113(2):241-7. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.12.009.

9. S. Canosa, D. Cimadomo, A. Conforti, R. Maggiulli. The effect of extended cryo-storage following vitrification on embryo competence: a systematic review and meta-analysis. Journal of Assisted Reproduction and Genetics volume 39, pages873–882 (2022).

10. Bosch E, De Vos M, Humaidan P. The Future of Cryopreservation in Assisted Reproductive Technologies. Front Endocrinol (Lausanne). 2020 Feb 20;11:67. doi: 10.3389/fendo.2020.00067. PMID: 32153506;

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ДЕТЕРМИНАНТЫ ГИПЕРПЛАЗИЯ ЭНДОМЕТРИЯ У БОЛЬНЫХ В ПЕРИМЕНОПАУЗЕ

М.Т. Хасанова

Бухарский государственный медицинский институт, г. Бухара, Узбекистан

Нами проведена оценка клинико-морфологических особенностей гиперпластических процессов эндометрия у пациенток в перименопаузе и выявлены молекулярные и клеточные патоге-нетические детерминанты возникновения заболевания. Представлена оценка эффективности иммуногистохимического исследования биомолекулярных маркеров пролиферации и апоптоза (Ki67, p27, p53 и cyclin E), а также рецепторного статуса эндометрия. Выявлена зависимость между содержанием маркеров и морфологической формой гиперпластического процесса.

Ключевые слова: гиперплазия эндометрия, пролиферация, апоптоз.

Perimenopozadagi bemorlarda endometriy giperplaziyasining genetik determinantlari

M.T. Hasanova

Biz perimenopozadagi bemorlarda endometriy giperplaziyasi jarayonlarining klinik va morfologik xususiyatlarini baholadik va kasallikning boshlanishining molekulyar va hujayrali patogen determinantlarini aniqladik. Proliferatsiya va apoptozning biomolekulyar markerlarini (Ki67, p27, p53 va siklin E) immunohistokimyoviy tadqiqotlar samaradorligini, shuningdek, endometriumning retseptorlari holatini baholadik. Markerlarning mazmuni va giperplastik jarayonning morfologik shakli o‘rtasidagi bog‘liqlik aniqlandi.

Tayanch so‘zlar: Endometriyal giperplaziya, proliferatsiya, apoptoz.

Genetic determinants of endometrial hyperplasia in patients in perimenopause

M.T. Khasanova

We evaluated the clinical and morphological features of endometrial hyperplastic processes in perimenopausal patients and identified molecular and cellular pathogenic determinants of the onset of the disease. The evaluation of the effectiveness of immunohistochemical studies of biomolecular markers of proliferation and apoptosis (Ki67, p27, p53 and cyclin E), as well as the receptor status of the endometrium, is presented. The dependence between the content of markers and the morphological form of the hyperplastic process was revealed.

Keywords: endometrial hyperplasia, proliferation, apoptosis.

Гиперпластические процессы эндометрия (ГПЭ) представляют одну из важных проблем гинекологии, актуальность которой составляет ряд аспектов. Во-первых, ГПЭ является фоном для развития злокачественной трансформации слизистой тела матки. Во-вторых, патогенез некоторых типов гиперплазии до настоящего времени остается поводом для дискуссий [2] и затрудняет разработку патогенетически обоснованной системы лечения пациенток с данным заболеванием [3,6].

В связи с этим перспективным направлением снижения частоты гипер- и неопластических процессов эндометрия является дальнейшее изучение патогенетических механизмов развития этого заболевания и поиск молекулярно-генетических предикторов его развития, прогрессии в рак, а возможно, и создания таргетной терапии, направленной напрофилактикураковой трансформацииэндометрия [1,4,5].

Цель исследования: улучшить исходы лечения ГПЭ в перименопаузе на основании дифференцированного алгоритма лечебно-диагностических мероприятий.

Материалы и методы. Обследованные нами 120 женщин перименопаузального возраста были ретроспективно разделены на группы в зависимости от морфологической характеристики эндометрия: 65 пациентки с железистой и железисто-кистозной гиперплазией эндометрия; 25 пациенток с атипической гиперплазией эндометрия; 30 пациенток с железисто-фиброзными и фиброзными полипами эндометрия.

Все пациентки были сопоставимы по возрасту, социальному статусу, паритету, гинекологической и соматической заболеваемости.

Программа обследования предусматривала клинико-анамнестические, инст-рументальные, лабораторные исследования. Всем пациенткам проводилось оперативное лечение в объеме гистероскопия и раздельное выскабливание слизистой матки с последующим морфологическим исследованием соскобов. Кроме этого, у 50 пациенток с различными типами ГПЭ нами были проведены иммуногистохимические исследования с определением маркера апоптоза – белка p53, маркера пролиферативной активности – протеина Ki-67, комплекса Cdk2 – cyclin E, белка p27 и рецепторов стероидных гормонов – эстрогена и прогестерона.

Система гистохимического счета включала в себя определение интенсивности окраски, оцениваемую от 0 до 3 баллов, и долю (%) окрашенных клеток, и представляла собой сумму произведений процентов, отражающих долю клеток с различной интенсивностью окраски на балл, соответствующий интенсивности реакции. Интенсивность иммуногистохимической реакции на белок Ki67 оценивали в процентах (количество окрашенных ядер на 100 клеток). Интенсивность реакции на белки p27 и cyclin E оценивали в баллах: 0 баллов – яркое окрашивание отсутствует; 1+ – слабо выраженное ядерное окрашивание, 2+ – умеренно выраженное ядерное окрашивание, 3+ – сильно выраженное ядерное окрашивание, – и в процентах (количество окрашенных ядер или цитоплазмы на 100 клеток).

Результаты исследования. Клинико-статистическая характеристика обследованных пациенток подтверждает высокую частоту гинекологической и соматической заболеваемости пациенток всех групп, выявляя также особенности, характерные для пролиферативных процессов эндометрия.

Несмотря на то, что заболевания органов репродуктивной системы были выявлены более чем у половины всех обследованных женщин, больные с атипической гиперплазией эндометрия достоверно чаще (в 5,7 раза) страдали заболеваниями молочной железы, чем пациентки с полипами эндометрия. Первичное и вторичное бесплодие среди пациенток этой

групп также отмечалось достоверно чаще (29,0%). Более чем две трети пациенток с железистой и железисто-кистозной гиперплазией эндометрия (71,9%) страдали воспалительными заболеваниями гениталий, что достоверно выше, чем в других группах.

Значимо более высокая частота перенесенных гинекологических операций, в частности, тубэктомий (22,0%), аднексэктомий (25,0%), резекций яичника (35,0%) и молочной железы (18,0%), также наблюдалась у пациенток с атипической гиперплазией эндометрия.

Ультразвуковое сканирование органов малого таза выполнялось всем пациенткам. Совпадение данных УЗИ и гистологического исследования эндометрия отмечено в 69,5% случаев при гиперплазии эндометрия и в 92,6% случаев при полипах эндометрия. Однако методом выбора диагностики внутриматочной патологии у пациенток в период перименопаузы является гистероскопическое исследование.

Раздельное выскабливание слизистой матки под контролем гистероскопии проводилось всем пациенткам, поступившим в стационар как в плановом, так и в экстренном порядке. Совпадение данных гистероскопии и гистологического заключения отмечено в 84,9%.

Полученный материал из полости матки подвергался гистологическому исследованию.

Среди пациенток с гиперплазией эндометрия у 24 (38,7%) женщин была диагностирована железистая, а у 28 (45,2%) – железисто-кистозная гиперплазия эндометрия. Сочетание обеих форм гиперплазии было отмечено у 10 (16,1%) больных.

Атипическая гиперплазия эндометрия у большинства пациенток была представлена эндометриальной интраэпителиальной неоплазией различной степени тяжести. Причем в подавляющем большинстве случаев выявлялась атипия I (56,0%) и II (36,0%) степени тяжести. Только у 2 (8,0%) пациенток была диагностирована ЭИН III.

Гистологическая картина у больных с эндометриальными полипами была следующей: 11 (39,3%) пациенток – с железисто-фиброзными полипами эндометрия, 10 (35,7%) – с железистыми и 7 (25,0%) – с фиброзными полипами эндометрия. Иммуногистохимические исследования были проведены у 50 пациенток с различными типами гиперпластических процессов эндометрия.

После проведения комплекса иммуногистохимических исследований мы пришли к заключению, что у пациенток с железистой и железисто-кистозной гиперплазией эндометрия отмечалась умеренная экспрессия рецепторов к эстрогенам и прогестерону, в то время как при атипической гиперплазии эндометрия выявлена низкая экспрессия рецепторов, что предполагает низкую эффективность гормональной терапии у этой категории больных.

Анализ результатов исследования экспрессии проонкогенного белка Ki 67 свидетельствует о высокой пролиферативной активности клеток эндометрия, находящихся в состоянии атипической, железистой и железисто-кистозной гиперплазии ($p<0,05$), в то время как при полипах эндометрия этот показатель менее выражен.

Экспрессия антионкогенного белка p53 в железах и клетках стромы при атипической гиперплазии значительно ниже показателей в биоптатах эндометрия у пациенток с полипами, железистой и железисто-кистозной гиперплазией. Причем при железистой и железисто-кистозной гиперплазии отмечена некоторая компенсаторная активация апоптоза, заметно угасавшая при атипической гиперплазии эндометрия.

Анализ содержания белков, регулирующих клеточный цикл, указывает на снижение содержания ингибитора цикла p27 на фоне увеличения концентрации cyclin E, что особенно выражено у пациенток с атипической гиперплазией эндометрия.

Проведенные иммуногистохимические исследования углубили наши представления о патогенезе ГПЭ; в частности, была установлена низкая экспрессия рецепторов к стероидным гормонам, высокая экспрессия проонкогенных и низкая экспрессия антионкогенных белков у пациенток с атипической гиперплазией эндометрия. Эти данные подтверждают высокий риск развития онкологической трансформации эндометрия и нецелесообразность проведения гормональной терапии у этой категории больных.

Выявленные иммуногистохимические маркеры развития ГПЭ позволяют прогнозировать развитие неопластических изменений и определяют необходимость проведения данного исследования.

Нами был предложен алгоритм обследования пациенток с гиперпластическими процессами в перименопаузе, в основе которого лежит верификация морфологического диагноза с использованием иммуногистохимических критериев: наличие/отсутствие экспрессии к рецепторам стероидных гормонов, белкам Ki 67, p 53, p 27 и cyclin E.

С нашей точки зрения, помимо общепризнанных классических патогенетических детерминант развития ГПЭ, одной из основных причин можно уверенно считать преобладание процессов пролиферации над апоптозом на фоне измененного рецепторного статуса эндометрия.

Попытка комплексно воздействовать на указанные патофизиологические механизмы, на наш взгляд, позволила существенно повысить эффективность лечения ГПЭ, снизить риск рецидива и прогрессирования процесса.

Обсуждение результатов. Таким образом, возможными молекулярными и клеточными патогенетическими детерминантами гиперпластических процессов эндометрия могут быть факторы пролиферации и апоптоза, что подтверждается достоверным повышением маркера пролиферации Ki67 с 9,3/4,2% (клетки эпителия/стромы) в биоптатах полипов эндометрия до 23,3/11,3% при атипической гиперплазии эндометрия, а также снижением маркера апоптоза p53 с 10,6/13,4% до 4,2/5,8% соответственно.

Дифференцированный подход к диагностике гиперпластических процессов эндометрия, основанный на иммуногистохимическом определении биомолекулярных маркеров (Ki67, p27, p53 и cyclin E), позволяет не только прогнозировать течение гиперпластического процесса, но и оценить эффективность проводимого лечения.

Возможная роль регуляторов клеточного цикла в патогенезе гиперпластических процессов эндометрия подтверждается достоверным увеличением (в 1,4-1,8 раза) активирующего клеточный цикл белка cyclin E и снижением (в 1,3-4,3 раза) белка ингибитора клеточного цикла p27 в биоптатах пациенток с атипической гиперплазией эндометрия.

Разработанный комплекс клинико-лабораторных исследований (включая иммуногистохимические исследования) и лечебно-оздоровительных мероприятий позволяет выделить группы риска рецидивирования гиперпластических процессов и малигнизации эндометрия и своевременно подвергнуть пациенток перименопаузального возраста хирургическому лечению.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Vikhlyaeva E.M., Nikolaeva E.I. The possibility of choosing and acceptability of various methods of contraception after childbirth. Akush. and gine-Col. 2003; 6: 20-4.
2. Хасанова М. (2022). Инфекции мочевыводящих путей во время беременности. Zamonaviy dunyoda innovatsion tadqiqotlar: Nazariya va amaliyot, 1(23), 103-109.
3. Khasanova M.T. (2023). Anamnestic risk factors for the development of hyperplastic processes in the endometrium in women of reproductive age. Confrencea, 11(11), 236-241.
4. Khasanova M.T. (2022). Histopathological changes in structure of kidney under the consumption of energydrinks in rats. International Journal of Philosophical Studies and Social Sciences, 2(2), 167-171.
5. Хасанова М.Т., & Убайдуллаев Ш.Ф. (2022). Нарушение памяти у больных с сердечной недостаточностью. Gospodarka i Innowacje., 22, 603-607.
6. Khasanova M.T. (2022). Damage of Energy Drinks on Morphological Structures of Rat's Pancreas. Spanish Journal of Innovation and Integrity. Vol 5 (2022). P. 217, 220.
7. Khasanova M.T. (2023). Endometrial hyperplasia: yesterday and today. Confrencea, 11(11), 134-143.
8. Илясов А.С., Тўйкул М. & Ҳасанова Қ. (2022). Энергетик ичимликларнинг аёллар репродуктив системасига таъсири. Central Asian Academic Journal of Scientific Research, 2(5), 299-303.
9. Khasanova M.T. (2023). The importance of ultrasound in the diagnosis of endometrial hyperplasia. International Bulletin of Medical Sciences and Clinical Research, 3(3), 42-48.
10. Khasanova M.T. (2022). Anemia during pregnancy. Development of pedagogical technologies in modern sciences, 1(4), 14-16.
11. Chivilgina V.V. Justification of differentiated contraceptive technologies in women in the postpartum period. Abstract. dis. Candidate of Medical Sciences. M., 2003.
12. Prilepskaya V.N., Ostreikova L.I. The evolution of progestogens and the progress of modern contraception. Gynecology. 2004; 6 (3):
13. Khamdamova M.T. & Tukhtasinovna K.M. (2020). Echographic features variability in the size and shape of the uterus and ovaries in women of the second period of adulthood using various contraceptives. Asian Journal of Multidimensional Research (AJMR), 9(5), 259-263.
14. Хамдамова М., Ашурова Н., Хамдамов И. & Хамидова Н. (2012). Контрацепция у женщин преклимактерического возраста. Журнал проблемы биологии и медицины, (1 (68)), 138-141.
15. Kodirova Nargizakhon Umarovna (2022). Modern methods of treatment of chronic lung diseases. Oriental renaissance: Innovative, educational, natural and social sciences, 2 (Special Issue 4-2), 983-988.
16. Умарова К.Н. (2022). Современные методы лечения хронических заболеваний легких. Central Asian journal of medical and natural sciences, 3(4), 179-182.
17. Khamdamova M.T. (2020). Echographic features of the range of variability in the size of the uterus and ovaries in women of menopausal age using oral and injectable forms of contraception. American Journal of Medicine and Medical Sciences, 10(8), 580-583.
18. Хамдамова М.Т. (2011). Состояние здоровья женщин применяющих внутриматочные спирали. Врач-аспирант, 44(1.3), 402-407.
19. Хамдамова М.Т. & Ахматова Д.Ф. (2021). Остеопороз у молодых женщин репродуктивного возраста, факторы риска. Биология и интегративная медицина, (1 (48)), 146-159.
20. Kodirova N.U. (2022). Morphological changes of the lungs under the exposure to nasvay. European journal of modern medicine and practice, 2(9), 16-20.
21. Khamdamova M.T. (2020). Somatometric characteristics of women of the first and second period of adulthood using different contraceptives with different body types. The American journal of medical sciences and pharmaceutical research, 2(08), 69-76.
22. Хамдамова М.Т., Кенжаева, З.О., Хамдомов А.Б. & Наврузова Н.О. (2019). Особенности предменструального синдрома у подростков. Проблемы биологии и медицины, (3), 111.

ВЫЯВЛЕНИЕ ПРИЧИН СНИЖЕНИЯ ОВАРИАЛЬНОГО РЕЗЕРВА У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

Д.Т. Каюмова[1], Н.А. Хикматиллаева[1], Н.А. Мирзахмедова[2], Ф.А. Атаходжаева[1]

1 - Ташкентская медицинская академия

2 - Многопрофильный госпиталь Doctor D IVF

Овариальный резерв – функциональное состояние репродуктивной системы, полноценность которой обеспечивает рост, созревание фолликула, созревание ооцита в доминантном фолликуле, овуляцию и оплодотворение полноценной яйцеклетки. Целью данного исследования явилось проведение систематического обзора литературных данных по проблеме снижения овариального резерва у женщин репродуктивного возраста за последние 5 лет. С целью выполнения обзора научной литературы был осуществлен сбор и анализ публикаций в текстовой базе данных PubMed и в журналах репродукции человека, а также отечественной литературе, посвященной фолликулогенезу и оценке овариального резерва. В результатах описаны основные причины снижения овариального резерва и методы его оценки у женщин фертильного возраста.

Ключевые слова: антимюллеров гормон, пул примордиальных фолликулов, экстракорпоральное оплодотворение, низкий овариальный резерв.

Reproduktiv yoshdagi ayollarda tuxumdonlar zaxirasining pasayishi sabablarini aniqlash

D.T. Kayumova, N.A. Xikmatillayeva, N.A. Mirzaxmedova, F.A. Ataxojayeva

Tuxumdon zaxirasi – reproduktiv tizimning funksional holati hisoblanib, follikulaning o'sishi va yetilishi, dominant follikulada oositning yetilishi, ovulyatsiya va tuxumning urug'lanishini ta'minlaydi. Ushbu tadqiqotning maqsadi so'nggi 5 yil ichida reproduktiv yoshdagi ayollarda tuxumdonlar zaxirasini kamayishi muammosi bo'yicha adabiyot ma'lumotlarini muntazam ravishda ko'rib chiqish edi. Ilmiy adabiyotlarni ko'rib chiqish maqsadida PubMed matn ma'lumotlar bazasida va inson reproduksiyasi jurnallarida, shuningdek follikulogenez va tuxumdon zaxirasini baholashga bag'ishlangan mahalliy adabiyotlarda nashrlarni to'plash va tahlil qilish amalga oshirildi. Natijalar tuxumdon zaxirasining pasayishining asosiy sabablarini va fertil yoshdagi ayollarda uni baholash usullarini tavsiflaydi.

Tayanch so'zlar: anti-Myuller gormoni, primordial follikullar havzasi, in vitro urug'lantirish, past tuxumdon zaxirasi.

Identification of the reasons for the decrease in ovarian reserve in women of reproductive age

D.T. Kayumova, N.A. Khikmatillaeva, N.A. Mirzakhmedova, F.A. Atahojaeva

Ovarian reserve is the functional state of the reproductive system, the usefulness of which ensures the growth, maturation of the follicle, maturation of the oocyte in the dominant follicle, ovulation and fertilization of a full-fledged egg. The purpose of this study was to conduct a systematic review of the literature data on the problem of reduced ovarian reserve in women of reproductive age over the past 5 years. In order to review the scientific literature, publications were collected and analyzed in the PubMed text database and in Human reproduction journals, as well as domestic literature on folliculogenesis and ovarian reserve assessment. The results describe the main reasons for the decrease in ovarian reserve and methods of its assessment in women of fertile age.

Keywords: anti-muller hormone, primordial follicle pool, in vitro fertilization, low ovarian reserve.

Введение. Овариальный резерв (ОР) является существенно значимым критерием в патогенезе женского бесплодия, составляющего немалую долю в структуре бесплодного брака. В течение многих десятилетий в медицинском сообществе доминировала концепция репродуктивного старения женщины, основанная на признании ведущей роли истощения фолликулярного аппарата яичников. Преждевременная недостаточность яичников (ПНЯ) – это клинический синдром, типичным проявлением которого является гипергонадотропный гипогонадизм, аменорея у женщин фертильного возраста (моложе 40 лет). К критическим проявлениям ПНЯ также относятся менопаузальные симптомы и признаки, олигоменорея или аменорея в течение 4 месяцев и повышение уровня ФСГ>40 МЕ/л [1]. Увеличение базального уровня ФСГ не является единственным критерием диагностики снижения овариального резерва у женщин репродуктивного возраста [2,3]. Согласно современным исследованиям, ПНЯ может развиваться вследствие снижения фолликулярного пула, нарушенного фолликулогенеза и ускорения процесса апоптоза и атрезии фолликулов [4]. Если на 20-й неделе беременности в яичниках плодов содержится 7 млн. ооцитов, то к моменту рождения число их уменьшается до 1-2 млн., к началу пубертата их остается около 300-400 тысяч. В последующем продолжается ежемесячный расход фолликулярного запаса, несмотря на то, что овулирует всего около 400 (0,1%) фолликулов за весь жизненный период женщины, а остальные подвергаются атрезии на различных стадиях. Основная группа женской половины населения со сниженным овариальным резервом вынуждены прийти к процедуре экстракорпорального оплодотворения для достижения беременности. Несмотря на современные достижения программ ВРТ, частота наступления беременности при синдроме истощения яичников остается низкой.

Был проведен анализ научных публикаций, включающих в себя систематические обзоры исследований, проспективные клинические когортные исследования, текстовая база данных медицинских и биологических публикаций PubMed, рекомендации ESHRE и ASRM, ретроспективные обсервационные исследования журнала Human reproduction в период с 2017 по 2022. Овариальный резерв отражает количество находящихся в яичниках фолликулов (примордиальный пул и растущие фолликулы) и зависит от физиологических и патофизиологических факторов [3]. Стоит отличать понятие овариального резерва от фолликулярного запаса, который включает в себя число фолликулов и не отражает их функционального состояния [2]. Согласно современным представлениям, выделяют тотальный овариальный резерв, который объединяет в себе фолликулярный запас (количество ооцитов в яичнике) и фолликулогенез (формирование и функционирование доминантного фолликула и желтого тела) [4]. Оценка овариального резерва является обязательной у всех женщин, обращающихся по поводу бесплодия, и определяется с помощью возраста женщины; количества антральных фолликулов при ультразвуковом исследовании; уровня АМГ, ФСГ и эстрадиола; ответом на стимуляцию гонадотропинами [8].

По мнению ряда авторов, к основным патологическим факторам, приводящим к снижению овариального резерва, относятся эндометриоидные кисты яичников, оперативные вмешательства на яичниках, химиотерапия и радиационное облучение органов малого таза, избыточная масса тела [6], дефицит витамина D [10] и др. Далее приведен подробный анализ каждых из вышеперечисленных факторов.

Эндометриоз как причина бесплодия занимает второе место после воспалительных заболеваний матки и придатков. В 40% случаев женщины с эндометриоидными кистами яичников (ЭКЯ) обращаются в клиники ВРТ с проблемами бесплодия. Многочисленные исследования по выявлению точных патогенетических механизмов влияния эндометриоза на фертильность не увенчались успехом. По данным исследований P. Hughesdon и соавт. было описано, что в ткани коркового слоя яичника, располагающейся непосредственно возле ЭКЯ, имеются признаки метаплазии и дезорганизации здоровой ткани. Недавние исследования показали, что эндометриоидная жидкость содержит ряд токсичных веществ, таких как провоспалительные цитокины и активные формы кислорода, которые вызывают фиброз окружающих кисту тканей, снижение количества стромальных клеток в корковом слое яичника и нарушение ангиогенеза. Снижение васкуляризации в корковом слое яичника при ЭКЯ может привести к ухудшению кровоснабжения фолликулов и их потере. В исследованиях M. Kitajiama и его соав. было выявлено значительное увеличение процентного содержания первичных фолликулов в корковом слое яичника с ЭКЯ по сравнению с интактным яичником. В данных исследованиях установлено, что в яичниках с эндометриоидными кистами может быть активировано раннее развитие фолликулов, увеличение количества атрезированных фолликулов, нарушение регуляции отбора фолликулов, что приводит к раннему истощению пула примордиальных фолликулов. Также группой исследователей высказано предположение, что воспаление и фиброз со сниженной васкуляризацией и повышением оксидативного стресса приводят к нарушению фолликулогенеза. Ряд авторов также отмечают более низкие эффективности программ ВРТ у женщин с генитальным эндометриозом в сравнении с другими факторами бесплодия, указывая на худшее качество ооцитов, снижение частоты их оплодотворения и последующего дробления эмбрионов.

Оперативные методы лечения эндометриомы (абляция или цистэктомия) существенно влияет послеоперационный овариальный резерв. По данным рандомизированного контролируемого исследования показало, что лапароскопическое удаление эндометриоидной кисты яичника значительно снижает уровень АМГ в сыворотке крови и повышает базальные уровни ФСГ независимо от метода, используемого для получения гемостаза на ткани яичника. Исследование, оцениваемое уровнем АМГ после односторонней абляции стенки кисты эндометриомы яичников с использованием энергии плазмы, показало хороший исход фертильности прооперированных женщин с более высоким КАФ и объем яичников по сравнению с цистэктомией.

По последним данным выявлено, что витамин D играет важную роль в репродукции женщин. Недавние исследования показали, что 1α, 25-дигидроксивитамин D3 (VD3), биологически активная форма витамина D, улучшает выживаемость и рост фолликулов яичников in vitro [8]. По результатам исследований выявлена важная роль витамина D в фолликулогенезе. При анализе прямого воздействия на клетки гранулезы активным метаболитом 1,25-дигидроксивитамина D3, который не взаимодействует со связывающим белком, были отмечены изменения в экспрессии гена рецептора антимюллерова гормона (АМГ), а также в передаче сигналов от АМГ далее к органам мишеням [9]. По данным

анализов G. Muscogiuri et al. (2017) описаны следующие эффекты 1,25(OH)2 D3 в эндометрии: способствует успешной имплантации эмбриона за счет активации экспрессии гена HOXA10; в гранулезных клетках яичников: стимулирует стероидогенез (увеличивается синтез прогестерона, эстрадиола и эстрона), способствует фолликулогенезу за счет снижения экспрессии гена AMHR-II (рецептор антимюллерова гормона типа 2), FSHR (рецептор фолликулостимулирующего гормона); в плаценте: стимулирует синтез плацентарного лактогена, поддерживает функциональное состояние фетоплацентарной системы за счет регуляции транспорта кальция между трофобластом и децидуальной тканью, в трофобласте повышает синтез прогестерона и эстрадиола [15].

Влияние лишнего веса на овариальный резерв был описан в исследовании 2019 г., проведенный у бесплодных женщин с различным статусом яичникового резерва. В общей сложности 402 женщины были разделены на три группы в соответствии с индексом массы тела, соответствующем норме, избыточному весу и ожирению, а также на 2 группы по окружности талии. По итогам исследования не было достоверных различий среди женщин с разным параметров овариального резерва и параметров ожирения (ИМТ, ОТ).

У пациенток, получавших терапию по поводу онкозаболеваний в молодом возрасте, измерение уровня АМГ в сыворотке крови имеет важную диагностическую ценность в сохранности овариального резерва. По данным исследования Л.Э. Кокаевой и соавт., у пациенток с лимфомой Ходжкина после цитостатической терапии уровень АМГ снизился (<1 нг/мл) вне зависимости от получения гормональной терапии с целью сохранения яичникового резерва.

Выводы. Овариальный резерв является важным показателем потенциала фертильности женщины. 1. 1) Для прогнозирования потенциала фертильности необходимо использовать основные методы диагностики овариального резерва: КАФ, АМГ, ФСГ 2. 2) основными причинами снижения овариального резерва являются: поздний репродуктивный возраст; эндометриоз яичников; оперативные вмешательства на яичниках, химиотерапевтическое лечение, дефицит витамина D.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Женское бесплодие (современные подходы к диагностике и лечению). Клинические рекомендации (протокол лечения). МЗ РФ 05 марта 2019 г. № 15-4/и/2-1913. 15 с.

2. Современный взгляд на овариальный резерв у женщин репродуктивного возраста с эндометриоидными кистами яичников (обзор литературы) Е.С. Филлипова и соавт.//Проблемы репродукции, 2017 doi: 10.17116/repro201723272-80.

3. Fuhua Xu, Shally Wolf, O'ryai Green, and Jing Xu: Vitamin D in follicular development and oocyte maturation in Reproduction DOI:10.1530/REP-20-0608.

4. Franasiak JM, Lara EE & Pellicer A 2017 Vitamin D in human reproduction. Current Opinion in Obstetrics and Gynecology 29 p.189-194. doi.org/10.1097/ GCO.0000000000000375.

5. Jing Xu, Maralee S Lawson, Fuhua Xu, Yongrui Du, Olena Y Tkachenko, Cecily V: Vitamin D3 Regulates Follicular Development and Intrafollicular Vitamin D Biosynthesis and Signaling in the Primate Ovary 2018, PubMed. DOI: 10.3389/fphys.2018.01600.

6. Fang F., Ni K., Cai Y., Shang J., Zhang X. and Xiong C. (2017). Effect of vitamin D supplementation on polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Complement. Ther. Clin. Pract. 26, 53-60. doi: 10.1016/j.ctcp.2016.11.008

7. Muscogiuri G., Altieri B., de Angelis C., Palomba S., Pivonello R., Colao A. et al. (2017). Shedding new light on female fertility: the role of vitamin D. Rev. Endocr. Metab. Disord. 18, 273-283. doi: 10.1007/s11154-017-9407-2.

8. Xu J. Hennebold J.D. Seifer D.B. Direct vitamin D3 actions on rhesus macaque follicles in three-dimensional culture: assessment of follicle survival, growth, steroid, and anti-Mullerian hormone production.Fertil Steril. 2016; 106: 1815-1820.

9. Obesity Does not Compromise Ovarian Reserve Markers in Infertile Women Umit Gorkem, Ferit Kerim Kucukler, Cihan Togrul, Şebnem Gulen 3 DOI: 10.1055/a-0650-4723/2019 Jan;79(1):79-85.

10. Dunneram Y, Greenwood DC, Burley VJ, Cade JE. Dietary intake and age at natural menopause: results from the UK Women's Cohort Study. J Epidemiol Community Health. 2018 Apr 30. pii: jech-2017-209887. DOI: 10.1136/jech-2017-209887. [Epub ahead of print].

11. Premature ovarian insufficiency: modern view of the problem by Елена Николаевна Кравченко; Мария Сергеевна Воронцова Matʹ i Ditiâ͡v Kuzbasse, 02/2022, Volume 23, Issue 1

12. Кокаева Л.Э., Троик Е.Б., Сергеева И.В., Шнейдер Т.В. Состояние репродуктивной системы у женщин с лимфомой Ходжкина. Вестник (СПб.) 2013;101-106.

13. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. Hum Reprod. 2018; 33(9): 1602-1618.

14. Gordon CM, Ackerman KE, Berga SL, Kaplan JR, Mastorakos G, Misra M, et al. Functional Hypothalamic Amenorrhea: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2017; 102(5): 1413-1439.

15. Jing Xu, Maralee S Lawson, Fuhua Xu, Yongrui Du, Olena Y Tkachenko, Cecily V: Vitamin D3 Regulates Follicular Development and Intrafollicular Vitamin D Biosynthesis and Signaling in the Primate Ovary 2018, PubMed DOI: 10.3389/fphys.2018.01600.

ИНДЕКС ОВАРИАЛЬНОЙ СЕНСИТИВНОСТИ КАК КОНСТАНТА В ПРЕДИКЦИИ ИСХОДОВ ЦИКЛОВ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

Н.А. Мирзахмедова[1], Н.А. Хикматиллаева[2], Ф.А. Атаходжаева[2]

1 - Многопрофильный госпиталь Doctor D IVF

2 - Ташкентская медицинская академия

Овариальный резерв определяет функциональное состояние репродуктивной системы, полноценность которой обеспечивает адекватный ответ яичника на проводимую стимуляцию. Известно, что успех контролируемой овариальной стимуляции (КОС) определяется биомаркерами чувствительности яичников к гонадотропинам. Целью этого исследования было изучение корреляции индекса овариальной сенситивности с возрастом пациентки, индексом массы тела (ИМТ), уровнем антимюллерова гормона (АМГ) и количества антральных фолликул (КАФ). Был проведен ретроспективный анализ 150 циклов экстрокорпорального оплодотворения (ЭКО) с ноября 2022 по март 2023 года на базе института репродуктивной медицины и генетики отделения IVF. Был рассчитан индекс овариальной сенситивности (ИОС): (количество извлеченных яйцеклеток/ общая доза гонадотропина) × 1000) и его корреляция с уровнем АМГ, КАФ, возрастом и ИМТ. Выяснилось, что ИОС достоверно связян с возрастом и ИМТ обратнопропорционально, с АМГ и количеством антральных фолликул напрямую.

Ключевые слова: индекс массы тела, антимюллеров гормон, индекс овариальной сенситивности, контролируемая овариальная стимуляция, овариальный резерв, гонадотропин.

Yordamchi reproduktiv texnologiyalar sikllari natijalarini bashorat qilishda tuxumdonlarning sezgirligi indeksining ahamiyati

N.A. Mirzahmedova, N.A. Xikmatillayeva, F.A. Atahodjayeva

Tuxumdon zahirasi reproduktiv tizim funktsionalligini baholab, u tuxumdon stimulyatsiyasiga yetarli darajada javob berishini ta'minlab beradi. Nazorat ostidagi ovarial stimulyatsiyaning samarali natijasi tuxumdonlarning gonadotropinlarga sezgirlik biomarkerlari bilan aniqlanishi bizga ma'lum. Ushbu tadqiqot maqsadi bemorning yoshi, tana vazni indeksi, anti-Myuller gormoni darajasi va antral follikullar soni (AFS) bilan ovarial sezuvchanlik indeksining o'zaro bog'liqligini o'rganishdan iborat. Reproduktiv tibbiyot va genetika institutining EKU bo'limida 2022-yil noyabr oyidan 2023-yil mart oyigacha 150 nafar ayolda EKU siklining retrospektiv tahlili o'tkazildi. Ovarial sezuvchanlik indeksi (OSI) quyidagi formula asosida hisoblab chiqildi: (olingan tuxum soni/ gonadotropinning umumiy dozasi) × 1000) va uning AMG darajasi, AFS, yoshi va tana vazni indeksi bilan o'zaro bog'liqligi aniqlandi. Natijalar va ularni muhokama asosida ma'lum bo'lishicha, OSI ayol yoshi va tana vazni indeksi bilan teskari mutanosib ravishda, AMG va AFS bilan esa bevosita bog'langanligi aniq bo'ldi.

Tayanch so'zlar: tana vazni indeksi, anti-myuller gormoni, ovarial sezuvchanlik indeksi, boshqariladigan ovarial stimulyatsiya, ovarial zaxira, gonadotropin.

The ovarian sensitivity index as constant in predicting the outcomes of cycles of assisted reproductive technologies

N.A. Mirzakhmedova, N.A. Khikmatillayeva, F.A. Atahojayeva

The ovarian reserve determines the functional state of the reproductive system, the usefulness of which ensures an adequate response of the ovary to the stimulation. It is known that the success of controlled ovarian stimulation (COS) is determined by biomarkers of ovarian sensitivity to gonadotropins. The aim of this study was to study the correlation of the ovarian sensitivity index with the patient's age, body mass index (BMI), the level of anti-muller hormone (AMH) and the number of antral follicles (AFC). A retrospective analysis of 150 cycles of in vitro fertilization (IVF) was carried out from November 2022 to March 2023 on the basis of the Institute of Reproductive Medicine and Genetics of the IVF department. The ovarian sensitivity index (OSI) was calculated by using the following formula (number of eggs extracted/ total dose of gonadotropin) × 1000) and its correlation was revealed with the level of AMH, AFC, age and BMI. It turned out that OSI was significantly associated with age and BMI inversely, with AMH and the number of antral follicles directly.

Keywords: body mass index, anti-muller hormone, ovarian sensitivity index, controlled ovarian stimulation, ovarian reserve, gonadotropin.

Введение. Одним из наиболее важных факторов исхода циклов ЭКО является реакция яичников на контролируемую овариальную стимуляцию. Чувствительность яичников к экзогенным гонадотропинам (ФСГ, ЛГ или их комбинации) может варьироваться в зависимости от генетических факторов, таких как полиморфные варианты рецептора ФСГ и индивидуальный ритм созревания пула фолликулов [2]. В качестве потенциальных предикторов ответа яичников на стимуляцию используются клинические (возраст, ИМТ), эндокринные (АМГ) и ультразвуковые (КАФ) биомаркеры.

По данным ряда наблюдений исследователей [4] в большинстве случаев общее количество извлеченных яйцеклеток не могло точно отражать потенциал яичников, что и явилось причиной исследования других маркеров овариальной сенситивности, таких как скорость выхода фолликулов (follicular output rate-FORT) и фолликулооцитарный индекс (follicle-to-oocyte index FOI). Было выявлено, что FORT (соотношение между количеством предовуляторных фолликулов и фолликулов до стимуляции) и FOI (соотношение между извлеченными яйцеклетками и фолликулами до стимуляции) лучше отражают динамическую природу роста фолликулов в ответ на экзогенные гонадотропины [4,5]. Иной маркер способности яичников продуцировать яйцеклетки в ответ на гормональную стимуляцию был идентифицирован в соотношении между количеством извлечен-

ных яйцеклеток и общей введенной дозой гонадотропина, который был назван индексом овариальной сенситивности (ИОС).

Цель исследования состояла в выявлении корреляции между ИОС и другими маркерами овариального резерва, такими как возраст, количество антральных фолликулов, антимюллеров гормон и ИМТ для прогнозирования исходов циклов ЭКО.

Материалы и методы исследования. Данное исследование включило 150 циклов ЭКО, выполненных у 150 пациенток в возрасте 29±4,3 лет. Пациентки были разделены на 2 группы по типу проткола: 1-я группа включала 78 женщин на длинном протоколе с приемом агонистов ГнРГ, а 2-я группу составили 72 женщины на коротком протоколе с антагонистами ГнРГ. Начальная доза гонадотропина подбиралась индивидуально в зависимости от возраста, ИМТ, циркулирующего АМГ и КАФ, а затем корректировалась со дня стимуляции 5-7 в зависимости от реакции яичников на первом контрольном пункте, во время которого проводится трансвагинальное УЗИ. По достижению фолликулом размера ≥17мм при соответствующем уровне Е2 в сыворотке крови, однократно вводили триггер подкожной инъекцией. Пункцию ооцитов (OPU) проводили через 36 ч после инъекции триггера с помощью аспирации под контролем ТВ-УЗИ. ИОС рассчитывали, применяя следующую формулу [3]: (количество извлеченных яйцеклеток/общая доза гонадотропина) × 1000.

Таблица 1

Корреляция между индексом овариальной чувствительности (ИОС), клиническими показателями (возраст, ИМТ), эндокринным показателем – АМГ и количеством антральных фолликулов на УЗИ – 1-я группа

	Коэффициент	p
Возраст	-0.45426	<0.0001
ИМТ	-0.11756	<0.0188
КАФ	0.50336	<0.0001
АМГ	0.45017	<0.0001

Таблица 2

Корреляция между индексом овариальной чувствительности (ИОС), клиническими показателями (возраст, ИМТ), эндокринным показателем – АМГ и количеством антральных фолликулов на УЗИ – 2 группа

	Коэффициент	p
Возраст	-0.5846	<0.0001
ИМТ	-0.2132	<0.0188
КАФ	0.4605	<0.0001
АМГ	0.4568	<0.0001

Результаты. Среднее значение ИОС во всех циклах ЭКО составил 2,7±1,2 (диапазон 0,8-12,6). Взаимосвязь между ИОС, клиническими данными (возраст, ИМТ) и биомаркерами (АМГ, КАФ) показана в таблице 1 и 2: выявлена положительная корреляция ИОС с АМГ и КАФ, и достоверная отрицательная корреляция с возрастом и ИМТ.

Обсуждение результатов. По данным вышеприведенной статистики в рамках индивидуальной КОС начальная доза гонадотропинов назначается с учетом клинических (возраст, ИМТ), гормональных (АМГ) и ультразвуковых (КАФ) биомаркеров чувствительности яичников с целью профилактики СГЯ и предикции исхода циклов ЭКО. ИОС связывает количество извлеченных яйцеклеток со степенью гормональной стимуляции, выражая, сколько единиц экзогенных гонадотропинов необходимо для получения каждой яйцеклетки.

Выводы. В соответствии с предыдущими отчетами было выявлено, что ИОС значительно коррелирует с биомаркерами, которые в настоящее время используются для прогнозирования чувствительности яичников, такими как возраст, ИМТ, КАФ и АМГ; корреляция была прямой с КАФ и АМГ, в то время как с возрастом и ИМТ она была обратной [6].

По результатам данного исследования предполагают [8], что OSI довольно точно отражает чувствительность яичников к гонадотропинам и представляет собой надежный биомаркер, который может быть использован для прогнозирования исходов ВРТ.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Li, H.W.R.; Lee, V.C.Y.; Lau, E.Y.L.; Yeung, W.S.B.; Ho, P.C.; Ng, E.H. Role of baseline antral follicle count and anti-mullerian hormone in prediction of cumulative live birth in the first in vitro fertilization cycle:A retrospective cohort analysis. PLoS ONE 2013, 8, e61095. [CrossRef] [PubMed] J. Clin. Med. 2020, 9, 1914 8 of 8

2. Fatemi, H.M.; Doody, K.; Griesinger, G.; Witjes, H.; Mannaerts, B. High ovarian response does not jeopardize ongoing pregnancy rates and increases cumulative pregnancy rates in a GnRH-antagonist protocol. Hum. Reprod. 2013, 28, 442-452. [CrossRef] [PubMed]

3. La Marca, A.; Sighinolfi, G.; Argento, C.; Grisendi, V.; Casarini, L.; Volpe, A.; Simoni, M. Polymorphisms in gonadotropin and gonadotropin receptor genes as markers of ovarian reserve and response in in vitro fertilization. Fertil. Steril. 2013, 99, 970-978. [CrossRef] [PubMed]

4. Gallot, V.; Berwanger da Silva, A.L.; Genro, V.; Grynberg, M.; Frydman, N.; Fanchin, R. Antral follicle responsiveness to follicle-stimulating hormone administration assessed by the Follicular Output RaTe (FORT) may predict in vitro fertilization-embryo transfer outcome. Hum Reprod. 2012, 27, 1066–1072.[CrossRef] [PubMed]

5. Alviggi, C.; Conforti, A.; Esteves, S.C.; Vallone, R.; Venturella, R.; Staiano, S.; Castaldo, E.; Andersen, C.Y.; de Placido, G. Understanding ovarian hypo-response to exogenous gonadotropin in ovarian stimulation and its new proposed marker-the follicle-to-oocyte (FOI) index. Front. Endocrinol. (Lausanne) 2018, 9, 589. [CrossRef] [PubMed]

6. Revelli, A.; Rovei, V.; Dalmasso, P.; Gennarelli, G.; Racca, C.; Evangelista, F.; Benedetto, C. Large randomized trial comparing transabdominal ultrasound-guided embryo transfer with a technique based on uterine length measurement beforeembryo transfer. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2016, 48, 289-295. [CrossRef] [PubMed]

7. Li, H.W.; Lee, V.C.; Ho, P.C.; Ng, E.H. Ovarian sensitivity index is a better measure of ovarian responsiveness to gonadotrophin stimulation than the number of oocytes during in-vitro fertilization treatment. J. Assist. Reprod. Genet. 2014, 31, 199–203. [CrossRef] [PubMed]

8. Vaegter, K.K.; Lakic, T.G.; Olovsson, M.; Berglund, L.; Brodin, T.; Holte, J. Which factors are most predictive for live birth after in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection (IVF/ICSI) treatments? Analysis of 100 prospectively recorded variables in 8,400 IVF/ICSI single-embryo transfers. Fertil. Steril. 2017, 107,641–648. [CrossRef] [PubMed]

ПРЕДИКТОРЫ ЖЕНСКИХ РЕПРОДУКТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19

А.С. Ходжаева, Д.Л. Джураева, Д.М. Тиллабаева

Центр развития повышения квалификации медицинских работников, кафедра акушерства и гинекологии

В условиях пандемии COVID-19 женская репродуктивная система дополнительно подвергается внешней агрессии, становится уязвимой, нарушается интегрированный показатель – менструальная функция. Цель – изучение предикторов нарушений менструальной функции в условиях пандемии COVID-19. Обследованы девочки-подростки и молодые женщины с дисменореей как переболевшие коронавирусом, так и без него. Анализ преморбидного фона показал наибольшее его отягощение у пациенток, перенесших коронавирусную инфекцию, что свидетельствовало о множественности повреждений различных систем организма заболеваниями воспалительного генеза. Изучение медиаторов воспаления интерлейкинов выявил наличие обратной следственно-причинной связи между цитокинами и гормонами яичников.

Ключевые слова: женское репродуктивное здоровье, девочки-подростки, женщины раннего репродуктивного возраста, дисменорея, вульвовагиниты, аднекситы, цитокины, интерлейкины, гормоны яичников, пандемия COVID-19.

COVID-19 pandemiyasi sharoitida ayollarning reproduktiv kasalliklarini bashorat qiluvchilar

A.S. Khodjaeva, D.L. Jurayeva, D.M. Tillabaeva

COVID-19 pandemiyasi sharoitida ayollarning reproduktiv tizimi qo‘shimcha ravishda tashqi tajovuzga duchor bo‘ladi, zaiflashadi va birlashtirilgan ko‘rsatkich – hayz ko‘rish funksiyasi buziladi. Maqsad – COVID-19 pandemiyasi kontekstida hayz ko‘rish buzilishining prognozlarini o‘rganish. Dismenoreya bilan og‘rigan o‘smir qizlar va yosh ayollar koronavirus bilan ham, koronavirussiz ham tekshirildi. Premorbid fonni tahlil qilish koronavirus infektsiyasi bilan kasallangan bemorlarda uning eng katta kuchayishini ko‘rsatdi, bu yallig‘lanish kelib chiqishi bilan bog‘liq kasalliklarning turli xil tana tizimlariga zarar yetkazishining ko‘pligini ko‘rsatdi. Interleykinlarning yallig’lanish mediatorlarini o’rganish sitokinlar va tuxumdon gormonlari o‘rtasida teskari sabab-oqibat aloqasi mavjudligini aniqladi.

Tayanch so‘zlar: ayollarning reproduktiv salomatligi, o‘smir qizlar, erta reproduktiv yoshdagi ayollar, dismenoreya, vulvovaginit, adneksit, sitokinlar, interleykinlar, tuxumdon gormonlari, COVID-19 pandemiyasi.

Predictors of female reproductive disorders in the context of the COVID-19 pandemic

A.S. Khodjayeva, D.L. Jurayeva, D.M. Tillabayeva

In the context of the COVID-19 pandemic, the female reproductive system is additionally subjected to external aggression, becomes vulnerable, and the integrated indicator – menstrual function – is disturbed. The goal is to study the predictors of menstrual dysfunction in the context of the COVID-19 pandemic. Adolescent girls and young women with dysmenorrhea both those who have had coronavirus and without it were examined. Analysis of the premorbid background showed its greatest burden in patients who had a coronavirus infection, which indicated a multiplicity of damage to various body systems by diseases of inflammatory genesis. The study of mediators of inflammation of interleukins revealed the presence of an inverse investigative-causal relationship between cytokines and ovarian hormones.

Keywords: female reproductive health, adolescent girls, women of early reproductive age, dysmenorrhea, vulvovaginitis, adnexitis, cytokines, interleukins, ovarian hormones, COVID-19 pandemic.

Репродуктивное здоровье современной популяции женщин раннего репродуктивного возраста, в том числе и девочек-подростков, вызывает особую озабоченность в связи с ростом заболеваемости в ответ на ухудшение экологии, нарастание проблем со здоровьем населения, широкое бесконтрольное применение фармакологических препаратов [2,4,6]. Данное обстоятельство привело к изменению взаимосвязи симбиотических микроорганизмов, составляющих микрофлору организма человека. Появились дисбиотические состояния и представители симбиотиков в качестве этиологических факторов возникновения и развития как гинекологических, так и экстрагенитальных заболеваний воспалительного генеза [3,8,9]. Оказавшись в условиях длительного стрессового воздействия, вызванного вирусной инфекцией (пандемия COVID-19), женская репродуктивная система дополнительно подвергается внешней агрессии и становится уязвимой. Возникают различные нарушения наиболее интегрированного репродуктивного показателя – менструальной функции, от аменореи до маточных кровотечений [1,7,9].

Многие вопросы относительно механизмов возникновения и развития указанных репродуктивных нарушений в жестких условиях коронавирусной пандемии не изучены, имеющиеся единичные сообщения нуждаются в дополнениях и уточнениях, а, следовательно, в углубленном изучении проблемы.

Целью нашего исследования явилось изучение предикторов нарушений менструальной функции у современной популяции женщин раннего репродуктивного возраста и девочек-подростков в условиях пандемии COVID-19.

Материал и методы исследований: Для достижения намеченной цели нами были выявлены девушки с дисменореей (n=90) в ходе профилактических осмотров (2020-2023 гг) (n=800). Возраст обследованных (n=90) составил от 10 до 19 лет (14,9±1,1). Физическое и половое развитие девушек-подростков изучалось по общепринятым методикам и стандартам диагностики гинекологических заболеваний у девочек-подростков .Также были обследованы молодые женщины раннего репродуктивного возраста с дисменореей (n=50). Средний возраст составил (23,.9±1,4). Проводились лабораторно-инструментальные методы исследования: ультразвуковое исследование матки и придатков; определение уровней половых гормонов и цитокинов (интерлейкинов) в сыворотке крови методом RANDOX Biochip Хемилюминесцентного анализа согласно протоколам фирм-производителей наборов реагентов. При необходимости – консультации смежных специалистов. Статистическая обработка материала проводилась с использованием современны программ Microsoft Excel 2013 г., Statistica и MedCalc.

Все исследования проводились с учетом требований Хельсинской декларации Всемирной Ассоциации «Этические принципы проведения научных и медицинских исследований

с участием человека», нормативных документов МЗ РУз, согласно принципам доказательной медицины.

Результаты собственных исследований. Отбор тематических пациенток проводился по мере уточнения клинического диагноза в результате детального клинико-лабораторного обследования.

Критериями включения явились: нарушение менструальной функции – дисменорея, воспалительные заболевания органов малого таза ВЗОМТ (вульвовагиниты, оофориты, аднекситы, эндометриты), отягощенный преморбидный фон, перенесенный COVID-19, возможность комплексного клинико-лабораторного обследования. Критерием не включения было отсутствие возможности комплексного клинико-лабораторного обследования. Критериями исключения были тяжелая соматическая патология, аномалия развития половых органов.

В целях репрезентативности сравнительного анализа из 120 отобранных пациенток были сформированы четыре группы с однородным клинико-анамнестическим статусом, отличающиеся фоном, на котором возникли изучаемые нарушения менструальной функции (дисменорея):

1-я группа – подростковая дисменорея на фоне воспаления (без COVID-19), n=45;

2-я группа – подростковая дисменорея после перенесенного COVID-19 (легкое течение), n=45;

3-я группа – дисменорея у молодых женщин на фоне воспаления (без COVID-19), n=25;

4-я группа – дисменорея у молодых женщин после перенесенного COVID-19 (легкое течение), n=25.

Контрольную группу составили по 20 пациенток с нормальным менструальным циклом в соответствие с возрастными нормативами.

Для уточнения механизмов развития указанных нарушений, определения их функциональной роли в развитие дисменореи, нами были детально проанализированы факторы риска их развития.

Анализ соматической патологии обследованных больных выявил следующие особенности. Наиболее отягощенным оказался соматический анализ у пациенток 2-й и 4-й групп, где преобладала патология гепато-биллиарного комплекса 32% (n=44) и 30% (n=42); в группах сравнения (1-я и 3-я) данная патология встречалась у каждой третьей пациентки. Нейро-эндокринные заболевания встречались примерно с одинаковой частотой (50-54%) во всех сравниваемых группах. Заболевания почек (хронический пиелонефрит) и патология ЦНС в виде вегето-сосудистой дистонии встречались с одинаковой частотой в 1-й и 3-й группах (32% n=44; 28% n=39), у пациенток перенесших коронавирус (2-я и 4-я группы) 50% n=35 и 54% n=38 соответственно. Характерной особенностью экстрагенитальных заболеваний было их двойное-тройное сочетание у одной пациентки и анемизированный фон на котором они развивались, особенно у пациенток 2-й и 4-й групп. Наши данные перекликаются с литературными сообщениями [2, 5,8].

Таким образом, сравнительный анализ соматической патологии у обследованных больных показал наибольшее его отягощение у пациенток, перенесших коронавирусную инфекцию, что свидетельствует о множественности повреждений различных систем организма.

В детском возрасте и периоде полового созревания все обследованные нами пациентки перенесли воспалительные заболевания и многие детские инфекции: корь (66%), инфекционный паротит (33%), скарлатину (27%), коклюш (18%), краснуху (6%). Величина инфекционного индекса в большинстве случаев превысила средне-популяционные данные, составив 8 и более заболеваний у одной пациентки. Следует отметить высокую частоту хронического тонзиллита с ежегодными сезонными обострениями в детском и пубертатном возрасте (35%, 56%, 36% и 52% соответственно).

Изучение наследственного анамнеза обследованных больных выявило следующие его особенности. Семейный анамнез оказался отягощенным обменно-эндокринными заболеваниями у 39 пациенток (28%), среди них патология щитовидной железы – 21%, ожирение – 7%. Среди прочих наследственно обусловленных заболеваний отмечались гипертоническая болезнь – 3%, родственный брак –3%.

К моменту обследования нарушения менструального цикла наблюдались у всех обследованных пациенток (n=140). Длительность нарушения менструального цикла составила от трех месяцев до трёх лет. За этот период 78% больных не обращались к врачу, 22% больных получали лечение, которое оказалось неэффективным. Сравнительная характеристика нарушений менструальной функции обследованных больных показала своевременное начало регулярного цикла (12,5-13 лет) у пациенток 1-й и 3-й групп лишь у 24 пациенток (17%). На становление менструальной функции у этой группы больных потребовалось около 6 месяцев. Для 106 пациенток с выраженными нарушениями менструального цикла (2-я и 4-я сравниваемые группы) характерно более позднее 15-16 лет (75%) менархе на фоне длительного становления менструального цикла (89%). Для этих же пациенток характерна высокая частота неустановившегося менструального цикла, сопровождающаяся выраженным болевым синдромом (53%+29%=82%) и тенденцией к формированию вторичной аменореи и олигоопсоменореи.

Необходимо отметить, что все вышеперечисленные нарушения у обследованных пациенток сравниваемых группах протекали на фоне воспалительных заболеваний органов малого таза: вульвовагиниты – 57% и 72% соответственно; аднекситы – 47% и 68% соответственно.

Таким образом, проведенный сравнительный анализ анамнестических данных пациенток с дисменореей показал отягощение преморбидного фона множественными разносистемными заболеваниями воспалительного генеза. Наслоившаяся коронавирусная инфекция, в свою очередь, оказала негативное влияние на функциональную активность яичников, что еще более усугубило интенсивность нарушений менструального цикла.

В связи с чем, были изучены показатели цитокинов, как медиаторов межклеточных взаимодействие при воспалительном процессе. Определяли уровни показателей интерлейкинов ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, а также концентрации половых гормонов (эстрадиол, прогестерон, ФСГ, ЛГ) в сыворотке крови. Результаты исследований представлены в таблице №1.

Из представленных в таблице данных видно, что у всех пациенток отмечено повышение уровней провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8), причем во второй и четвертой группах в 3,5 раза выше, в то время как концентрации противовоспалительных интерлейкинов (ИЛ-4, ИЛ-10) оказались более сниженными (в 2 раза) у этих же пациенток. Показатели гонадотропных гормонов ФСГ (2,3-3,6 МЕ/л) и ЛГ (2,1-5,3 МЕ/л) оставались в пределах референсных значений, тогда как концентрации стероидных гормонов эстрадиола и прогестерона в сравниваемых группах снизились, причем во второй и четвертой группах более значительно, что указывает на более выраженную яичниковую недостаточность у этих пациенток. Установленная корреляционная зависимость между уровнями половых гормонов в яичниках и цитокинами на фоне нарушенной менструальной функции (дисменореи) свидетельствует о патогенетической значимости указанных показателей, поскольку чем выраженнее было отягощение преморбидного фона воспалительными заболеваниями, тем более угнетенным оказался стероидогенез в яичниках, более выражена яичниковая несостоятельность.

Следовательно, наличие обратной корреляционной зависимости между уровнями цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10 и ИЛ-8, ИЛ-6) и половых гормонов (эстрадиол, прогестерон) свидетельствует о существовании причинно-следственных взаимоотношений между ними, что позволяет адекватно воздействовать на сте-

Таблица 1

Корреляционные связи интерлейкинов и половых гормонов яичника

группа	ИЛ-4, pg/ml	ИЛ-6, pg/ml	ИЛ-8, pg/ml	ИЛ-10, pg/ml	Эстрадиол, пм/л	Прогес-терон, нм/л
контроль	0,88-2,63	0,00-2,113	0,95-14,11	0,04-1,05	154-248	2,9±1,1
1-я и 3-я группы, до/после лечения	2,17±0,8** 2,45±0,4	4,21±1,1* 3,26±0,9**	14,7±1,21** 14,1±0,5	0,91±0,03 1,11±0,02	147,6±11,04* 161,3±2,1**	2,5±0,92,6±0,93
2-я, 4-я группы, до/после лечения	1,83±0,51** 2,36±0,31	7,81±1,23* 4,91±1,1**	19,3±2,43* 17,2±1,91**	0,54±0,02 0,93±0,06	129,7±12,57* 186,2±5,1**	1,9±0,42,4±0,75

Примечание: * – P1<0.05 по отношению к контролю;
**** – P2< 0,05 по отношению к группам сравнения.**

роидогенез в яичниках и качество менструального цикла.

Анализ клинического течения коронавирусной инфекции, положительный тест ПЦР у пациенток 2-й и 4-й групп свидетельствовал о легком течении инфекционного заболевания (У1Х версия «Ведение больных с COVID-19» 2022 год). Пациентки получали стандартное лечение в домашних условиях с соблюдением требований самоизоляции и дополнительно получали комплекс биологически активных веществ по 1 порошку 10 дней в течении 3-х месяцев.

Пациентки 1-й и 3-й групп получали стандартное лечение дисменореи.

Результаты гинекологического УЗИ в контрольной группе соответствовали возрастной норме. В группах 1 и 3 до лечения у всех пациенток на фоне нормальных размеров матки М-эхо визуализировалось в виде тонкой линии 0,21±0,03 мм, несколько единичных фолликулов (1-2) диаметром 2-3 мм и мелкие точечные фолликулы в количестве 8-9 диаметром 1-2 мм. У пациенток 2-й и 4-й групп размеры яичников несколько превышали нормативы, определялось перифокальное воспаление, ткань яичников была гомогенной, отсутствовали фолликулы. Эти данные подтверждают более выраженную яичниковую и маточную несостоятельность у пациенток основных групп.

Показатели гормонального профиля по окончании лечения показали повышение уровня эстрадиола 161,3±2,1 пм/л, 186,2±5,1 пм/л соответственно группам (p<0001). Кроме того отмечалось выравнивание концентрации прогестерона до 2,6±0,93 нм/л и 2,4±0,75 нм/л соответственно в сравниваемых группах (p<0001). Уровни провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-8 по окончании лечения у пациенток 1-й и 3-й групп имели тенденцию к снижению от 4,21±1,1 pg/ml до 3,26±0,9 pg/ml и от 14,7±1,21 pg/ml до 14,1±0,5 pg/ml соответственно. Более выраженное снижение уровней провоспалительных цитокинов наблюдалось у пациенток 2-й и 4-й групп: ИЛ-6 – от 7,81±1,23 pg/ml до 4,91±1,1 pg/ml; ИЛ-8 – от 19,3±2,43 pg/ml до17,2±1,91 pg/ml. Концентрации противовоспалительных цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-10 после лечения увеличились от 2,17±0,8 pg/ml до 2,45±0,4 pg/ml у пациенток 1-й и 3-й групп, во второй и четвертой группах данные показатели также повысились от 1,83±0,51 pg/ml до 2,36±0,31 pg/ml.

Результаты УЗ-исследований после лечения у всех пациенток констатировали повышенную эхогенность эндометрия матки, что свидетельствовало о появлении полноценной секреции; в яичниках появились здоровые ранние антральные фолликулы в количестве 3-5, исчезла мелкозернистость. Визуально налицо появившаяся яичниковая состоятельность у пациенток, более выраженную у пациенток 2-й и 4-й групп. Данный ВМК позволил нормализовать фолликулогенез, корригировать стероидогенез, возможно оказывая патогенетическое воздействие на основную составляющую менструального цикла – овуляцию.

Таким образом, комплексная оценка состояния женской репродуктивной функции в условиях пандемии COVID-19 позволит выработать наиболее эффективные методы коррекции возникших нарушений (дисменореи), мониторировать динамику и прогнозировать исход заболевания.

Выводы:

1. Разносистемные заболевания воспалительного генеза (как генитальные, так и экстрагенитальные) негативно влияют на менструальную функцию у девочек-подростков и молодых женщин раннего репродуктивного возраста, выступая в роли триггеров репродуктивных расстройств.

2. Коронавирусная инфекция (пандемия COVID-19) оказывает агрессивное воздействие на женскую репродуктивную систему, что приводит к нарушению центральных и периферических механизмов регуляции менструальной функции и цитокинового статуса.

3. Медиаторы воспаления (интерлейкины) свидетельствуют о функциональном состоянии овариального резерва, качестве менструальной функции.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Амбарцумян Т.Ж., Баласанян В.Г. «Особенности нарушений и коррекции менструального цикла у девочек-подростков с дисфункцией щитовидной железы» // Репродуктивное здоровье детей и подростков. Москва, 2019, №5, стр.80.

2. Богданова Е.А. «Организация медицинской помощи девочкам с гинекологической патологией». // Российский педиатрический журнал. 2019. №4. с.4-6.

3. Гусева Е.В., Кузнецова И.В., Николаев С.Н. «Структура вульвовагинальной патологии у девочек разных возрастных групп» // Репродуктивное здоровье детей и подростков. Москва, 2015, №3, стр.50.

4. Карахалис Л.Ю., Федорович О.К. Лечение дисменореи у женщин раннего репродуктивного возраста // Consilium Medikum. 2020. №9(6). С.13-16.

5. Уварова Е.В., Гайнова И.Г., Глухова К.М. «Структура вульвовагинальной патологии у девочек разных возрастных групп». // Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2020, №3, стр.36.

6. Уварова Е.В., Султанова Ф.Ш. «Влагалище как микросистема в норме и при воспалительных процессах различной этиологии» //Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2021. №2. с.26-39.

7. Ходжаева А.С. «Репродуктивные нарушения у девочек-подростков». Монография, 3-е издание. 2023 год, Ташкент, 362 с.

8. Ходжаева А.С. Оптимизация лечебной тактики у больных с аномальными маточными кровотечениями на фоне доброкачественных гиперпластических процессов матки // Гинекология. 2019. том. 21. №2. С.55-58.

9. Ходжаева А.С. Медикаментозная коррекция гипоэстрогенемии у девочек-подростков // Журнал теоретической и клинической медицины. Ташкент, 2021. №6. С.114-118.

RELEVANCE OF ENDOSCOPIC EXAMINATION, MORPHOLOGICAL FEATURES OF STOMACH CANCER WITH CONCOMITANT UTERINE ENDOMETRIOSIS

M.T. Khatamova
Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino
Department of Obstetrics and Gynecology

Stomach cancer and endometriosis of the uterus is one of the most common diseases, occupying a significant place in the structure of morbidity and mortality (V.I. Chissov, V.V. Starinskiy, 2002; V.M. Merabishvili, 2011). Up to 800,000 people die from stomach cancer in the world every year. Among the oncological morbidity of the population of the Russian Federation, stomach cancer takes the 2nd place, second only to tumors of the lung, trachea and bronchi (V.I. Chissov; V.V. Starinskiy; B.N.Kovalev; JI.B. Remennik, 2006). According to the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, in terms of frequency of occurrence, stomach cancer is in second place after breast cancer. Unfortunately, in more than 50% of cases, the primary detection of endometriosis of the uterus in these patients occurs in advanced stages, when their treatment is rather difficult and in most cases is palliative in nature, aimed at some increase in life expectancy and improvement of its quality (2018 year).

Endoskopik tekshiruv paytida oshqozon saratonining gastroenterologik va morfologik xususiyatlari va shu tariqada bachadon endometriozini kechishi

M.T. Xatamova

Oshqozon saratoni eng ko‘p uchraydigan onkologik kasalliklardan biri bo‘lib, kasallik va o‘limning tuzilishida muhim o‘rinni egallaydi shu qatorda bachadon endomitriozi o‘g‘ir asoratlar keltiradi (V.I. Chissov, V.V. Starinsky, 2002; V.M. Merabishvili, 2011). Dunyoda har yili oshqozon saratoni kasalligidan 800000 kishi vafot etadi. Rossiya Federatsiyasi aholisining onkologik kasalligi orasida oshqozon saratoni o‘pka, traxeya va bronxial o‘smalardan keyin ikkinchi o'rinni egallaydi (V.I. Chissov; V.V. Starinskiy; B.N. Kovalev; JI.B. Remennik, 2006). O‘zbekiston Respublikasi Sog‘liqni saqlash vazirligining ma’lumotlariga ko‘ra, oshqozon saratoni yuzaga kelish chastotasi bo‘yicha ko‘krak saratonidan keyin ikkinchi o‘rinda turadi. Afsuski, 50 foiz bachadon endometriozini holatlarda bu bemorlarni birlamchi aniqlash ilg‘or bosqichlarda amalga oshiriladi, bunda davolash ancha murakkab va ko‘p hollarda umr ko‘rish davomiyligini oshirish va uning sifatini yaxshilashga qaratilgan palliativ xarakterga ega (2018-yil).

Актуальность эндоскопического исследования и морфологические особенности рака желудка при сопутствующем эндометриозе матки

М.Т. Хатамова

Рак желудка и эндометриоз матки является одним из наиболее распространенных заболеваний, занимая значительное место в структуре заболеваемости и смертности (В.И. Чиссов, В.В. Старинский, 2002; В.М. Мерабишвили, 2011). От рака желудка в мире ежегодно погибает до 800 000 человек. Среди онкологической заболеваемости населения Российской Федерации рак желудка занимает 2-е место, уступая только опухолям легкого, трахеи и бронхов (В.И. Чиссов; В.В. Старинский; Б.Н. Ковалев; JI.B. Ременник, 2006). По данным Министерство Здравоохранения Республики Узбекистан по частоте встречаемости рак желудка стоит на втором месте после рака молочной железы. К сожалению в более чем 50% случаев первичная выявляемость эндометриоза матки у этих пациентов происходит в запущенных стадиях, когда лечение их довольно сложно и носит в большинстве случаев паллиативный характер, направленный на некоторое увеличение продолжительности жизни и улучшении её качества (2018 год).

Relevance... Stomach cancer occurs in a wide age range – from 19 to 80 years with the highest incidence peak at 50-70 years with a predominance (2 or more times) of male patients. For initial cancer, the typical age is considered to be from 40 to 60 years. Very often, with stomach cancer, endometriosis of the uterus is concomitant; the characteristic age is considered to be from 40 to 50 years.

According to summary statistics, the 5-year survival rate after the treatment remains low – 9.6-11.7% (Y. Adachi, 1996), the 10-year survival rate does not exceed 12.8% (V.M. Merabishvili, 2001). An identical picture with uterine endometriosis

More significant differences were found in the incidence of early forms of gastric cancer, about 50% in Japan, from 10 to 20% in Europe, 8 to 26% in the United States (Muto Terukazu, 1995). They primarily depend on the accepted organizational forms of examining the population, the introduction into widespread practice of the endoscopic method for diagnosing endometriosis of the uterus and stomach cancer, the possibility of a qualified morphological study of targeted material in combination with modern X-ray techniques.

In connection with the above, the study of the proliferative activity of tumor cells and the characteristics of the stromal environment can provide the necessary complex of morphological prognostic signs to clarify the characteristics of the pathological process of the uterine cavity and stomach cavity.

Thus, the data presented indicate the need to study a wide range of interrelated issues, the solution of which will clarify the clinical significance of a number of morphological signs of gastric cancer and endometriosis of the uterus, which, in turn, will make it possible to more reasonably judge the nature of the local process, improve diagnostics, adjust the tactics of treating patients and predict the course of the disease.

The purpose of the present study: there was an increase in the effectiveness of the use of morphological signs in endoscopic examination for early diagnosis, clinical assessment and prognosis in patients with stomach cancer and concomitant endometriosis of the uterus.

Materials and research methods. The study included 210 patients who applied for advice to the outpatient department of the Bukhara branch of the RSNPMC Oncology and Radiology and underwent Fibrogastroscopy (FGS) in 2018. Of these, 109 (51.9% of cases) patients were diagnosed with gastric cancer of different nature and degree of differentiation and concomitant endometriosis of the uterus. The age of the patients ranged

from 23 to 62 years, the average age was 47.8±0.23 years. Of these, the rural population accounted for 57.3%, townspeople accounted for 43.7%. Among the patients, 66% (72 men) were men, 34% (37 women) were women. The history of the disease was studied in all patients, an endoscopic examination – FGS with subsequent histological examination of the biopsy specimen was performed. The indications for FGS were the following:prolonged epigastric pain (in the abdomen), heartburn, belching, nausea and vomiting, difficulty in swallowing food, menstrual-ovarian irregularities and menorrhagia in women, lack of appetite and sudden weight loss, hemoptysis and to establish the reasons: reflux disease, gastrointestinal bleeding, cancer. Same FGS was performed as directed by the attending physician in the postoperative period to monitor the patient's condition after surgery on the digestive system and to monitor the effectiveness of conservative treatment. If endometriosis of the uterus and stomach cancer are suspected, the affected area was taken from a biopsy sample followed by a histological examination of the material.

Results and discussion. Studies have shown that23% of patients had a hereditary predisposition, 42% of patients had nutritional errors – excessive enthusiasm for smoked, spicy, salty, fried (overcooked) and canned food, long-term stored foods. 57% of patients indicated a history of long-term stomach diseases, violation of the menstrual-ovarian cycle and menorrhagia in women: gastritis (low acidity), stomach ulcers and polyps; 7% of patients underwent various operations on the stomach. 12% of patients had contact with carcinogenic substances like asbestos, nickel, etc. Every fourth patient (25%) indicated frequent respiratory diseases, various types of anemia and immunodeficiency states. The presence of bad habits such as alcoholism and smoking was revealed in 31%. Esophagogastroduodenoscopy (EGDS) was performed with a special instrument, a flexible endoscope, which was a thin, flexible hose with illumination and a video camera at the end, which was inserted through the mouth into the lumen of the esophagus,

Table 1

The degree of differentiation of tumors

№	Nosology	Number of patients	%
1.	Cancer in situ	7	6.4
2.	G -1	23	21.1
3.	G -2	48	44
4.	G-3	27	24.8
5.	G-4	4	3.7

Table 2

The nature of the tumor during endoscopic examination.

№	The nature of the tumor	Abs.	%
1.	Adenocarcinoma	69	63.3
2.	Squamous cell carcinoma	27	24.7
3.	Mucinous adenocarcinoma	2	1.83
4.	Persistent cell carcinoma	1	0.91
5.	Cyrrous cancer	1	0.91
6.	Cancer in situ	7	6.42

stomach, and duodenum. A hysteroscope examines the uterine cavity. This method (EGDS) Esophagogastroduodenoscopy allows you to accurately examine all parts of the esophagus, stomach, duodenum 12, including with a strong increase to identify foci of altered mucous membrane and take material for biopsy and histological/cytological studies. The structure of the stomach tumors were very different. The structure of tumor cells was determined by its «histological type». Most often (in 63.3% of cases), ulcerated carcinoma with saucer-like raised and well-defined edges was diagnosed.

Table 1 shows data on the degree of tumor differentiation.

Diffuse-infiltrative cancer (skirr), which during endoscopy is characterized by endophytic growth, diffuse germination and infiltrating the submucous layer, captures significant areas of the stomach wall. In our study, this type of cancer was diagnosed in 1 case (0.91%).

In the table 2 shows the data on the nature of the tumors identified during endoscopic examination.

Conclusions. A new stage in the fight against cancer is aimed at creating a modern system for the prevention and early detection of precancerous diseases, in particular, endometriosis of the uterus and stomach cancer. The adopted resolution "On measures to further develop the oncological service and improve oncological care for the population of the Republic of Uzbekistan for 2017-2021" by the President of the Republic opens a new stage in the fight against precancerous and cancerous diseases, focused primarily on covering the needs of the population in high-tech treatment methods, the creation of a modern system for the prevention and early detection of oncological diseases. The problems of morphogenesis and classification of gastric cancer are closely related to the search for clinical and morphological characteristics that could have prognostic value and, to a certain extent, influenced the choice of optimal treatment options for both initial and advanced forms. This dictates the need for further searches for modern diagnostic markers and the continuation of scientific research in this direction.

LITERATURE:

1. TNM: Classification of malignant tumors. / Ed. L.Kh. Sobinin and others; per. from English and scientific. ed. A.I. Shchegoleva, E.A. Dubovoy, K.A. Pavlova. M.: Logosfera, 2011. 276 p. Translation ed. TNM Classification of Malignant Tumors, 7th ed. ISBN 978-5-98657-025-9...

2. V.S.Saveliev, N.A.Kuznetsov. Surgical diseases. Volume 1.M., 2006.

3. Course of lectures on pathological anatomy. Private course. Part II, books 1.2. / Ed. Academician of RAS and RAMS, professor M.A. Paltseva... M .: OOO «Publishing house» Russian doctor, 2003. 210 p.

4. MI Kuzin, NM Kuzin, OS Shkrob and others; edited by M.I.Kuzin. Surgical diseases. M .: Medicine, 2002. 784 p .: ill. ISBN 5-225-00920-4

5. S.S. Kharnas, V.V. Levkin, G.Kh. Musaev. Stomach cancer: clinical picture, diagnosis, treatment. M., 2006.

6. Stoyko Yu.M., Verbitsky V.G., Karachun A.M.Stomach Cancer: A Study Guide. SPb .: V Med A, 2002. 26 p.

7. Surgical diseases: textbook / edited by A.F. Chernousov. M .: GEOTAR-MEDIA, 2010. 664 p.: ill. + CD -ISBN 978-5-9704-1278-7

8. «Doctor ahborotnomasi» magazine №3, pp. 51-54, 2019 Republic of Uzbekistan. D.Ya.Zaripova, M.N. Negmatullaeva, D.I.Tuksanova, F.K. Akhmedov. The role of aleandronic acid (ostalon) in the treatment of perimenopausal osteoporosis.

9. «Tibbiyotda yangi kun» magazine №3, pp. 14-18, 2019. Republic of Uzbekistan. D.Ya.Zaripova, M.N. Negmatullaeva, D.I.Tuksanova, N.G. Ashurova. «Influence of magnesium deficiency state and imbalance of steroid hormones of the body's vital functions».

10 «Tibbiyotda yangi kun» magazine №2, pp. 292-295, 2019. Republic of Uzbekistan. M.T.Khotamova, I.I.Tosheva. «Aspects of labor management in prenatal rupture of amniotic fluid».

11. «Tibbiyotda yangi kun» magazine №2, pp. 345-349, 2019. Republic of Uzbekistan. Khatamova MT, «Peculiarities of immune-hormonal indicators of the post-ferrin period»

12. «Tibbiyotda yangi kun» magazine №2, pp. 316-319, 2019, Republic of Uzbekistan. Sh.Zh. Shukurlaeva, M.T. Khotamova. «Diagnostic criteria after childbirth septic condition and methods of hemostasis».

13. Extremely prolonged premature rupture of membranes / Amici B. [et al.] // Minerva Ginecol. 2017. Vol. 49. P. 509-514.

14. «Tibbiyotda yangi kun» magazine №3, pp. 275-278, 2019, Republic of Uzbekistan. Khatamova MT, Soliyeva NK, «Current features of chronic pyelonephritis in women of fetural age».

15. Rakhmatullaeva M.M., Ashurova N.G.: Features of the clinical course, diagnosis and treatment of peptic ulcer disease in women during gestation. Collection of materials of the scientific practical conference «Topical issues of gastroenterology». Bukhara, 2009.

16. Khatamova M.T., Rakhmatullaeva M.M. To the question of the frequency of iron deficiency animia in women using intrauterine contraception. Problems of biology and medicine 2016. №4. P.101.

17. Khatamova M.T., Ashurova N.G., Shukurlaeva Sh.Zh. Forecast of fetal deceleration in the second stage of labor. Problems of biology and medicine 2016. №4. P.107.

18. Khatamova M.T., Ashurova N.G. Arterial hypotension in pregnant women. Dermotovenereology and Reproductive Health News. 2014 №2. P.96.

19. Khatamova M.T., Ashurova N.G., Rakhmatullaeva M.M. Aoyllar bepushtligining tibbiy, ijtimoy jihatlari. Dermotovenereology and Reproductive Health News. 2014 №1. P.84.

20. Khatamova M.T., Ashurova N.G., Shukurlaeva Sh.Zh. Bukhoro viloyatida uchraydigan obstetrician asoratlarining retrospektiv Dermotovenereology and Reproductive Health News. 2014 №1. P.87.

21. Khatamova M.T., Ashurova N.G., Shukurlaeva Sh.Zh. Topical issues of sperm motility. Dermotovenereology and Reproductive Health News. 2014 №1. P.89.

ЦЕННОСТЬ МИКРОЭЛЕМЕНТНОЙ САПЛЕМЕНТАЦИИ У ЖЕНЩИН С ТРУБНЫМ БЕСПЛОДИЕМ ПЕРЕД ПРОГРАММОЙ ВРТ

Б.В. Шодиев

Бухарский государственный медицинский институт имени Абу Али ибн Сино, Узбекистан

Трубное бесплодие – одно из основных показаний к экстракорпоральному оплодотворению (ЭКО). Отсутствие предконцептуальной подготовки было связано со значительно более высокими репродуктивными рисками, начиная от бесплодия и заканчивая внутриутробными структурными дефектами и заболеваниями. Нами было изучено микроэлементный состав крови и фолликулярной жидкости женщин с трубным бесплодия. В ходе изучения микроэлементного состава периферической крови у 28% женщин определено Цинк дефицитное и у 7,14% женщин железо дефицитное состояние. При этом изучено микроэлементный состав фолликулярной жидкости и было определено что цинк расходуется 69% от исходного значения. А также концентрация железа и меди снижается до 32% и 11,2% соответсвенно. В этом обзоре мы сосредотачиваемся на репродуктивных рисках, связанных с определенными предгравидарными поддержками, что является критическим шагом в определении развития и здоровья плода из-за потенциального начала ряда заболеваний у женщин с трубным бесплодием.

Ключевые слова: бесплодие, экстракорпоральное оплодотворение, пре-концепционная подготовка, фолиевая кислота.

Naylar bepushtligi bo‘lgan ayollarda YORT dasturlaridan oldin mikroelement saplementatsiyasining qiymati

B.V. Shodiyev

Naylar bepushtligini ekstra korporal urug‘lantirish uchun asosiy ko‘rsatmalardan biridir. Naylar bepushtligining sababi ham EKUning natijalarida muhim omil hisoblanadi. Predgravidar tayyorgarlikning yetishmasligi, bepushtlikda bachadon ichi tizimli nuqsonlari va kasallikka qadar bo‘lgan reproduktiv xavfning ancha yuqori bo‘lishi bilan kechadi. Naylar bepushtligi bo‘lgan ayollarning qon va follikulyar suyuqligining mikroelementlar tarkibini o‘rgandik. Periferik qonning mikroelementlar tarkibini o‘rganish jarayonida ayollarning 28 foizida rux yetishmovchiligi va ayollarning 7,14 foizida temir tanqisligi aniqlangan. Shu bilan birga, follikulyar suyuqlikning mikroelement tarkibi o‘rganilib, ruxning dastlabki qiymatining 69 foiziga sarflanganligi aniqlandi. Shuningdek, temir va mis konsentratsiyasi mos ravishda 32 va 11,2 foizgacha kamayadi. Ushbu maqolada biz konsepsiyadan oldingi ba’zi tayyorgarliklar bilan bog‘liq bo‘lgan reproduktiv xavflarga e’tibor qaratamiz, zero bu bachadon naylari bepushtligi bilan og‘r‘gan ayollarda bir qator kasalliklarning boshlanishi tufayli homila rivojlanishi va salomatligini aniqlashda muhim qadamdir.

Tayanch so‘zlar: bepushtlik, ekstra korporal urug‘lantirish, pre-konsepsual tayyorgarlik, foliy kislotasi.

Value of micronutrient supplementation in women with tubal infertility before the ART program

B.V. Shodiyev

Tubal infertility is one of the main indications for in vitro fertilization (IVF). The cause of tubal infertility is also an important factor in IVF outcomes. Lack of pre-conceptual preparation has been associated with significantly higher reproductive risks, ranging from infertility to intrauterine structural defects and illness. We have studied the microelement composition of the blood and follicular fluid of women with tubal infertility. In the course of studying the trace element composition of peripheral blood, Zinc deficiency was determined in 28% of women and Iron deficiency in 7.14% of women. At the same time, the microelement composition of the follicular fluid was studied and it was determined that zinc was consumed by 69% of the initial value. And the concentration of iron and copper is reduced to 32% and 11.2%, respectively. In this review, we focus on the reproductive risks associated with certain pre-conceptual supports, a critical step in determining fetal development and health due to the potential onset of a number of diseases in women with tubal infertility.

Key words: infertility, in vitro fertilization, pre-conceptional preparation, folic acid.

Бесплодный брак – это отсутствие наступления беременности в течение 12 месяцев регулярной половой жизни без предохранения. В наши дни во всем мире около 15% супружеских пар страдают бесплодием, а более 55% случаев вызваны нарушениями репродуктивной функции [1]. Бремя бесплодия чрезмерно выше среди женщин в развивающихся странах; в некоторых регионах Южной и Центральной Азии, Африки к югу от Сахары и Северной

Африки, Ближнего Востока и Восточной Европы уровень бесплодия может достигать 30% у женщин репродуктивного возраста [2]. Неспособность забеременеть не только создает значительное бремя расходов для пациентов и системы здравоохранения, но также является серьезным психологическим стрессом для миллионов пар [3]. В некоторых частях мира, особенно в странах с низким и средним уровнем дохода, где биологические дети высоко ценятся и ожидаются от супружеских пар, недобровольное бесплодие может привести к стигме, экономическим лишениям, социальной изоляции и потере статуса, социальному стыду и унижению, а также в некоторых случаях насилия [4]. Женское бесплодие может быть связано с рядом факторов, которые обычно классифицируются как эндокринные, вагинальные, шейные, маточные, трубные и тазово-абдоминальные, и, хотя оценки разнятся, примерно 15-30% случаев все еще остаются необъясненными [5]. Необходимо более глубокое понимание причин бесплодия, чтобы облегчить это многофакторное бремя, лежащее на обществе. Чтобы заподозрить бесплодие, у пациентки должна быть неудачная беременность после 12 месяцев или более регулярных незащищенных половых контактов у женщины в возрасте до 35 лет и безуспешных 6 месяцев у женщины в возрасте 35 лет и старше. По оценкам ВОЗ, от 50 до 80 миллионов женщин во всем мире и 11,3% замужних женщин страдают бесплодием, и лишь 35% из них обращаются за медицинской помощью [6]. Субфертильность маточных труб или бесплодие приписывают 30% этиологии бесплодия [7]. Трубное перитонеальное бесплодие (ТПН) – одна из наиболее частых причин бесплодия у женщин репродуктивного возраста. Заболевание маточных труб может включать проксимальную, дистальную или целую трубку и может различаться по степени тяжести. Воспалительные заболевания органов малого таза – наиболее частая причина заболеваний маточных труб, составляющая более 50% случаев, и могут поражать маточные трубы во многих местах [8].

Фертильность, зачатие, имплантация, органогенез плода и плацентация являются критическими этапами, на которые потенциально может повлиять питание в доконцептуальный период. Период до зачатия особенно важен, поскольку он влияет как на фертильность, так и на раннюю беременность. Потребление микроэлементов с пищей и статус матери влияют на различные фазы наступления и развития беременности, а также на здоровье плода. Микроэлементы – это незаменимые витамины и минералы, которые в небольших количествах необходимы в качестве диетических компонентов. Хотя эти микроэлементы не обеспечивают организм энергией, они необходимы для катаболических и анаболических процессов и должны поступать извне. Уже установлена важность правильного питания во время беременности, влияющего на эмбриональное и внутриутробное развитие и, следовательно, на исходы беременности. Предконцептуальная подготовка – это профилактические мероприятия, направленные на нивелирование рисков при реализации репродуктивной функции молодой пары. Необходимость предконцептуальной подготовки будущих родителей обусловлена тем, что и молодой муж, и молодая жена в равной степени передают эмбрион генетический материал и совместно несут ответственность за оптимальное состояние плода.

Глобальное исследование показало, что глобальная распространенность бесплодия практически не изменилась в период с 1990 по 2010 год, при этом, по оценкам, 48,5 миллионов пар во всем мире испытывали трудности с рождением ребенка в возрасте старше 5 лет в 2010 году. Морфологические и функциональные нарушения маточных труб, такие как непроходимость, деформация жесткость и перистальтический дисбаланс, возникающие при различных заболеваниях, составляют 25-30% всех случаев бесплодия [9]. Точная оценка проходимости маточных труб может быть важным доказательством целенаправленного клинического лечения. Лапароскопия и интубация красителем (колени и краситель) долгое время считались золотым стандартом исследования проходимости маточных труб; но в государственном секторе есть опасения по поводу длительных задержек и затрат, а также рисков, связанных с анестезией и хирургическим вмешательством [10]. Более доступная гистеросальпингография включает рентгеновское облучение и риск реакции гиперчувствительности на йодсодержащие контрастные вещества. По сравнению с этими процедурами трансвагинальная гистеросальпинконтрастная сонография (HSCS) является неинвазивным, безопасным и экономичным методом, который обеспечивает быструю, легкую и надежную диагностику проходимости маточных труб [11]. До сих пор в некоторых исследованиях предпринимались попытки оценить точность ГКС в диагностике проходимости маточных труб по сравнению с традиционными методами.

Трубное бесплодие (ТБ) – одна из наиболее частых причин бесплодия, на которую приходится 30% женского бесплодия в мире, и даже чаще встречается в некоторых сообществах [12]. Бактерии поднимаются по поверхности слизистой оболочки от шейки матки к эндометрию и, в конечном итоге, к маточным трубам. Этот причинный путь клинически проявляется как воспалительное заболевание органов малого таза (ВЗОМТ), которое, в свою очередь, тесно связано с последующим ТБ. Фактически, около 15% женщин с ВЗОМТ имеют ИМТ, и количество эпизодов ВЗОМТ, которые испытывает женщина, прямо пропорционально ее риску бесплодия [13]. Однако у большинства женщин с ИН в анамнезе нет клинически диагностированного острого ВЗОМТ, а скорее развивается бессимптомный или минимально симптоматический сальпингит в результате инфекции верхних отделов половых путей [14]. Проверка проходимости маточных труб является неотъемлемой частью оценки субфертильности у женщин. Аномалии маточных труб наблюдаются у 30-40% женщин с бесплодием. Лапароскопия (LS) с хромопертубацией считается золотым стандартом диагностики [15].

Изучение обмена МЭ в организме людей различного возраста, профессии, во время беременности, а также в зависимости от других факторов в настоящее время привлекает внимание многих исследователей. Большой интерес к этой проблеме объясняется высокой биологической активностью МЭ, их участием в ряде важнейших биохимических процессов: окислительно-восстановительных, различных видах обмена (белкового, жирового, углеводного, витаминного, минерального), в газообмене, тканевом дыхании, тканевой проницаемости, клеточном делении, кроветворении, росте, иммунологических реакциях и др.

Кроме того, ряд исследователей полагают, что повышенные или снижение процентов микроэлементов в крови и в ФЖ являются предикторами отрицательного исхода экстракорпорального оплодотворения (ЭКО).

Целью нашего исследования было изучить значение микроэлементов у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием для прогнозирования эффективности программы ЭКО.

Материалы и методы исследования. Нами обследовано 74 пациенток, проходящих лечение ЭКО от бесплодия, 26 из них с трубным фактором бесплодия с дефицитом определенных микроэлементов (основная группа) и 48 – с трубным фактором бесплодия с нормальными значениями определенных микроэлементов (группа сравнения). Обследование и лечение проводились в клиниках «Consultative

medical group», «Istanbul Eku markazi» и «Ankalife» в г. Ташкенте, Узбекистан. В зависимости от эффективности программы ЭКО в каждой группе проспективно были сформированы две подгруппы. В 1-ю (основную) группу вошли 26 пациенток с трубным бесплодием с дефицитом отдельных микроэлементов, из них 7 (26,9%) с положительным результатом ЭКО и 19 (73%) женщин, у которых беременность не наступила (подтверждено эхографически). Возраст опрошенных женщин колебался от 25 до 35 лет. Средний возраст обследованных составил 27,1±2,3 года. Средняя продолжительность бесплодия составила 5,6±1,3 года. Группу сравнения (2-я группа) составили 48 пациентов сопоставимого возраста (от 26 до 35 лет) с трубным бесплодием (непроходимость или отсутствие маточных труб). Из них 17 (35,4%) пациенток забеременели, 31 (64,6%) случай не наступил. После завершения лечебных и подготовительных процедур всем женщинам была проведена программа ЭКО. Для того, чтобы вызвать суперовуляцию в обеих группах, использовали протокол «короткий-короткий» с использованием антагонистов гонадотропин-рилизинг-гормона в соответствии со стандартным методом. Оплодотворение ооцитов проводилось методом ЭКО. У 50 женщин перед стимуляцией в программе ЭКО начата саплиментация немецким высококачественным микроэлементным препаратом в течение 2-х месяцев. Селективный перенос одной бластоцисты – на 5-е сутки культивирования. Забор сыворотки крови проводится натощак из локтевой вены перед трансвагинальной пункцией преовуляторных фолликулов. Фолликулярная жидкость (ФЖ) была получена при трансвагинальной пункции преовуляторных фолликулов. При попадании крови в содержимое фолликулов исследование этого материала не проводилось. Биологические материалы были исследованы в клинике «Swiss Lab» в г. Ташкенте. Концентрацию микроэлементов в сыворотке крови и фолликулярной жидкости исследовали стандартными биохимическими методами.

Результаты исследования. На основании наших данных установлено, что в группах женщин, сформированных в зависимости от результата ЭКО (эхографически подтвержденная беременность), частота наступления беременности в основной группе (с трубным фактором бесплодия с дефицитом определенных микроэлементов) была значительно ниже (26,9%), чем в группе сравнения (фактор трубки при нормальных значениях микроэлементов) – 35,4%. При изучении микроэлементного состава периферической крови дефицит цинка выявлен у 28% женщин, дефицит железа – у 7,14% женщин. У всех женщин концентрация меди и фолиевой кислоты не превышала контрольных значений. Концентрация осталась неизменной и не отличалась от показателей у пациентов группы сравнения (0,01±0,002 г/л – показатель у пациентов группы сравнения). Факторами, предсказывающими отрицательный исход программ ЭКО, являются: снижение содержания цинка в крови и смешанные типы дефицита микронутриентов ухудшают репродуктивные результаты. При дефиците микроэлементов в крови бесплодных женщин с трубным бесплодием репродуктивный результат в программах ВРТ снижается по всем показателям.

Фолликулярная жидкость является диагностическим индикатором бесплодия трубного фактора.

Как мы видим, по заключениям УЗИ первого триместра плода в основной группе значительно повышена уровень репродуктивных потерь чем сравнительной группе. При получении вышеуказанных результатов целесообразно рассмотреть возможность проведения циклов стимуляции отсроченной овуляции с целью проведения курса пред концептуальной подготовки перед программами ЭКО.

Вывод. В ходе нашего исследования установлено что

Таблица 1

Эмбриологические результаты	Основная группа	Группа сравнения
Количество собранных яйцеклеток	7,48±0,67	12,19±0,93
Зрелые яйцеклетки (М2)	5,87±0,64	9,31±0,73
Оплодотворенные яйцеклетки (2PN)	4,03±0,56	6,60±0,62
Замороженные яйцеклетки	2,19±0,30	4,15±0,45
Количество подсаженных эмбрионов	1,41±0,13	1,41±0,12
Число беременностей	7 – 22,6%	17 – 33,4%

Таблица 2

УЗИ первого триместра плода

УЗИ первого триместра плода	Основная группа	Группа сравнения
Гипертонус матки	6	5
Прогрессирует без потологии	21-67,7%	42-82,4%
Беременность 4-6 нед. В матки	0	0
НБ. По типу анэмбрионии	0	0
НБ. Гибель плода	0	2
Пузырный занос	0	0
Отслойка хориона	1	0
Шейная дигрома	0	0
Ретрохориальная гиматома	2	2
Внематочная беременность	1	0
Помутнение воды хориона	0	0

микроэлементная поддержка микроэлемент содержащим препаратом для бесплодных женщин с трубном фактором имеет место, причем улучшает первичные результаты действуя на общую благосостояния организма человека. Их недостаточный уровень может отрицательно сказаться на способности зачать ребенка. Рекомендованный подход к ведению первого триместра у женщин после цикла ЭКО по поводу трубно-перитонеального бесплодия необходимо. Полученные новые данные положены в основу практических рекомендаций для практического здравоохранения по профилактики и лечению бесплодных женщин с трубно-пеританеальным фактором. В случае получения вышеописанных результатов целесообразно рассмотреть возможность отсроченного циклов стимуляции овуляции с целью проведения курса прегравидарной подготовки в программах ЭКО. Дефицита питательных веществ, выявление целевых групп с высоким риском неоптимального питания и использование практических, безопасных и эффективных решений политики в области питания могут помочь повысить устойчивость бесплодных пар. Мы решили, что анализ опубликованных серий необходим для оценки согласованности опубликованных результатов и для того, чтобы пациенты могли получить более точную информацию о своем прогнозе ЭКО при наличии трубно-перитонеального бесплодия.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Boivin J, Bunting L, Collins JA, Nygren KG. International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care. Hum Reprod. 2007;22(6):1506-12.
2. Inhorn M, P P. Infertility around the globe: new thinking on gender, reproductive technologies, and global movement in the 21st century. Human Reproductive Update. 2015;21(4):411-26.
3. Cousineau TMD, Alice D. Psychological impact of infertility. Clin Obstet Gynecol. 2006;21(2):293-308.
4. Daar AS, Merali Z. Infertility and social suffering: the case of ART in developing countries. Current practices and controversies in assisted reproduction. 2002:15-21.
5. Ihtiyarova G.A., Shodiev B.V., E. Ozkaya. Micronutrient diet as a basic prevention of pathology in women with habitual miscarriages. // Zhurnal teoriticheskoy i klinicheskoy meditsinyi C. 91-93 // Oktyabr 2019 №5.2019
6. Shodiev B.V., Ashurova N.G., Kilicheva V.A., Mikroelementozyi, kak prichinnyiy faktor v strukture reproduktivnyih poter // S.288-290 // XI Mezhdunarodnyiy kongress po reproduktivnoy meditsine. Materialyi. Moskva// 17-20.01. 2017
7. Schlegel PN, Fauser BC, Carrel DT, Racowsky C. Biennial review of infertility, 2013, London, Springer, 1-264.
8. Honore G. M., Holden A. E., Schenken R. S. Pathophysiology and management of proximal tubal blockage //Review// Fertil Steril 1999 May; 71(5):785-95. doi: 10.1016/s0015-0282(99)00014-x.
9. Shalev J, Krissi H, Blankstein J, Meizner I, Ben-Rafael Z, Dicker D. Modified hysterosalpingography during infertility work-up: use of contrast medium and saline to investigate mechanical factors. Fertil Steril 2000; 74: 372–75. doi: 10.1016/S0015-0282(00)00632-4
10. Ihtiyarova G.A., Shodiev B.V., E. Ozkaya. Micronutrient diet as a basic prevention of pathology in women with habitual miscarriages. // Zhurnal teoriticheskoy i klinicheskoy meditsinyi C. 91-93 // Oktyabr 2019 #5.201911. Panchal S, Nagori C. Imaging techniques for assessment of tubal status. J Hum Reprod Sci 2014; 7: 2–12. doi: 10.4103/0974-1208.130797
12. RR Kudratova, GA Ikhtiyarova, NK Dustova, SU Baxramova, BV Shodiev, Adverse outcomes of extracorporal fertilization in women with antiphospholipid antibodies/ Journal of Natural Remedies 22 (1 (1)), 27-36.
13. Shodiev BV, Ashurova NG, Kilicheva VA, Microelementosis as a causal factor in the structure of reproductive losses // P.288-290 // XI International Congress on Reproductive Medicine. Materials. Moscow // 17-20.01. 2017
14. Wiesenfeld HC, Hillier SL, Meyn LA, Amortegui AJ, Sweet RL. Subclinical pelvic inflammatory disease and infertility. Obstet Gynecol. 2012;120(1):37-43.
15. Ikhtiyarova G.A., Shodiev B.V. Kurbanova Z.Sh., Rozikova D.K., Diagnostics and preparation of women with low ovarian reserve of ovaries for assisted reproductive technologies // F: New day in medicine #2 (30) 2020.

ИСХОДЫ МНОГОПЛОДНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ НАСТУПИВШЕЙ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

Ж.Е. Пахомова, Х.Т. Шодиева, Д.Э. Назарова, Ш.А. Шодиева, М.А. Сидикходжаева

Ташкентская медицинская академия

Независимо от метода зачатия, беременность двойней имеет больший риск материнских и неонатальных осложнений по сравнению с одноплодной беременностью. Цель исследования – сравнить исходы многоплодной беременности, наступившей в программе ЭКО и спонтанно зачатыми. 1-ю группу составили 26 беременных с многоплодием после применения ВРТ, 2-ю 89 женщин со спонтанной беременностью. Многоплодная беременность, наступившая в результате применения ВРТ, связана с увеличением частоты гестационных осложнений (гипертензивные нарушения, сахарный диабет, анемия и др.), преждевременных родов и кесарева сечения по сравнению со спонтанным зачатием. Выявленная частота неблагоприятных перинатальных исходов диктует продолжение политики переноса одного эмбриона, что предотвратит многоплодную беременность и улучшит общие исходы для матери и новорожденного после применения вспомогательных репродуктивных технологий.

Ключевые слова: Многоплодная беременность, вспомогательные репродуктивные технологии, спонтанное зачатие.

Yordamchi reproduktiv texnologiyalardan foydalangan holda yuzaga kelgan ko‘p homilali homiladorlik natijalari

X.T. Shodiyeva, J.E. Paxomova, D.E. Nazarova, Sh.A. Shodiyeva, M.A. Sidikhodjaeva

Urug‘lantirish usulidan qat’i nazar, egizak homiladorlikda bitta homilali homiladorlikka nisbatan ona va neonatal asoratlar xavfi yuqoridir. Tadqiqotning maqsadi YuRT dasturiyordamida va o‘z-o‘zidan paydo bo‘lgan ko‘p homiladorlik natijalarini solishtirish edi. 1-guruhga YuRT qo‘llangandan so‘ng yuzaga kelgan egizakli 26 nafar homilador ayol, 2-guruhga esa mustaqil yuzaga kelgan 89 nafar homilador ayol kirdi. YuRTni qo‘llash natijasida yuzaga kelgan ko‘p homilali homiladorlikda (gipertenziv buzilishlarlar, qandli diabet, anemiya va boshqalar), erta tug‘ruq va kesar kesish kabi gestatsiya asoratlari mustaqil yuzaga kelgan homiladorlarga nisbatan ko‘payishi bilan bog‘liq. Nojo‘ya perinatal oqibatlarning ko‘pligi yagona embrionni o‘tkazishni talab qiladi va natijada yordamchi reproduktiv texnologiyalarni qo‘llanganda ko‘p homilalikning oldini olish orqali ona va yangi tug‘ilgan chaqaloq uchun umumiy natijalarni yaxshilanishiga imkon yaratadi.

Tayanch so‘zlar: ko‘p homiladorlik, yordamchi reproduktiv texnologiyalar, tabiiy homiladorlik.

Outcomes of multiple pregnancy due to the use of assisted reproductive technologies

J.E. Pakhomova, Kh.T. Shodiyeva, D.E. Nazarova, Sh.A. Shodiyeva, M.A. Sidikhodjaeva

Regardless of the method of conception, twin pregnancies have a higher risk of maternal and neonatal complications compared with singleton pregnancies. The aim of the study was to compare the outcomes of multiple pregnancies that occurred in the IVF program and spontaneously conceived. Group 1 consisted of 26 pregnant women with multiple gestations after IVF, and group 2 consisted of 89 women with spontaneous pregnancies. Multiple pregnancy resulting from the use of ART was associated with an increased incidence of gestational complications (hypertensive disorders, diabetes, anemia, etc.), premature delivery, and cesarean section as compared to spontaneous conception. The identified incidence of adverse perinatal outcomes dictates the continuation of the single embryo transfer policy, which will prevent multiple pregnancies and improve overall outcomes for the mother and newborn after the use of assisted reproductive technologies.

Keywords: multiple pregnancy, assisted reproductive technology, spontaneous conception.

Введение. Вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) и их варианты стали обычным методом лечения бесплодия. Частота наступления беременности в результате ВРТ (ЭКО и ИКСИ) с годами увеличивается. Независимо от метода зачатия, беременность двойней имеет больший риск материнских и неонатальных осложнений по сравнению с одноплодной беременностью. Частота многоплодной беременности высока в циклах ВРТ из-за необходимости стимуляции фолликулов и переноса нескольких эмбрионов для достижения частоты наступления беременности. Течение беременности, исход родов и перинатальные результаты после применения вспомогательных репродуктивных технологий, являются наиболее важными параметрами исхода качества методик. Так целью терапии бесплодия является здоровый ребенок, а многоплодная беременность ставит эту цель под угрозу [1,2].

Прогноз осложнений гестации при многоплодии определяется не только колическтвом плодов, но и типом хориальности. По данным популяционных исследований, при спонтанном зачатии распределение хориальности следующее: дихориальное 54% от числа всех двоен, монохориальное 44%, а в 2% случаях хориальность установить затруднительно. При беременности после ВРТ выявлена другая хориальность: дихориальное составило 96%, монохориальное 2%, затруднительным определить хориальность пренатально также составило 2% [3].

Даже при одноплодной беременности после ВРТ отмечается высокий риск перинатальных осложнений связанное с рождением недоношенных и маловесных детей. Это связанно с факторами бесплодия и наличием риска перинатальных и акушерских осложнений на этапе до зачатия. Соответственно при многоплодии риски развития акушерских и перинатальных осложнений существенно выше, чем при спонтанном зачатие [4,5]. Актуальной задачей современной репродуктивной медицины является поиск путей снижения риска осложнений и профилактику неблагоприятных исходов беременности.

Цель исследования сравнить исходы многоплодной беременности, наступившей в программе ЭКО и спонтанно зачатыми.

Материалы и методы исследования. После лечения бесплодия методом ВРТ частота наступления беременности дихориальной двойни было достоверно выше, чем при спонтанном зачатие, что оказало влияние на отбор пациенток с учетом типа плацентации. У пациенток многоплодная беременность, наступившая в результате ВРТ и спонтанно имели дихориальный диамниотический тип плацентации. Критерием исключения из исследования явился монохориальный тип плацентации. Информация о течении беременности и родов и перинатальные исходы оценено у 115 женщин с многоплодной беременностью. Из них 1-ю группу составили 26 беременных с многоплодием после применения ВРТ (ЭКО), 2-ю 89 женщин со спонтанной беременностью. В исследование включались беременные женщины, которые родили двоен в сроке ≥28 недель, имеющие клинические характеристики, включая рост и вес матери, методы зачатия, хорионичность, гестационный возраст при родах, осложнения до беременности и беременности, лечение, исходы беременности и способ родоразрешения. Гестационный возраст рассчитывали по дате последней менструации, при ЭКО день переноса эмбриона и методом ультразвуковых измерений. Хорионичность определяли с помощью УЗИ во время беременности, которое подтверждалось после родов.

Статистический анализ был проведен в программе RStudio. Для сравнения средних значений зависимых переменных был применен t-критерий Стюдента.

Результаты. При оценки возрастного состава выявлено, что средний возраст был достоверно выше в 1-й группе после ЭКО и составил 34±1,1 года, а во 2-й группе 26,8±0,4 года ($p<0,1$). Достоверное различие по возрасту объясняется, что беременные после ЭКО имели отягощенный акушерско-гинекологический анамнез, бесплодие в течении 5-8 лет, невынашивание беременности (самопроизвольные выкидыши, неразвивающиеся и внематочные беременности), длительное лечение воспалительных заболеваний, оперативные вмешательства. Беременные 1-й группы в 69,2% случаев проживали в городе. Из них первобеременные составили 61,5% и 21,4%, повторнобеременные 38,5% и 78,6%.

Из экстрагенитальных заболеваний выявлена патология щитовидной железы, заболевания желудочно-кишечного тракта, варикозная болезнь, инфекции мочеполового тракта, ожирение и анемия различной степени тяжести. (таблица 1). Как осложнения течения беременности гипертензивные нарушения наблюдались у 38,4% пациенток 1-й группы и у 29,2% 2-й группы, а гестационный сахарный диабет у 15,3% и у 3,4% пациенток с многоплодием.

Во второй половине беременности у пациенток 1-й группы сохранялся высокий риск невынашивания, в результате истмико-цервикальной недостаточности коррекция проведена с наложением серкляжа и введением акушерского пессария у 46,2% пациенток 1-й группы, беременность которых наступила в результате ЭКО.

Одной из основных проблем многоплодной беременности, во многом определяющей перинатальные исходы, являются преждевременные роды. Большинство беременных родоразрешены преждевременно до 37 недель в 1-й группе составило 57,7%, во 2-й группе 46%. Средний гестационный возраст в 1-й группе составил 35,7±0,2 недель, во 2-й группе 36,6±0,1 недель. Самым распространенным методом родоразрешения

Таблица 1

Характеристика исследуемых групп у женщин с многоплодной беременностью

Параметры	1 группа, (n=26)	2 группа, (n=89)
Возраст беременных, лет	34±1,1	26,8±0,4
Первобеременные, n (%)	16 (61,5)	19 (21,4)
Повторнобеременные, n (%)	10 (38,5)	70 (78,6).
Гипертензивные нарушения, n (%)	10 (38,4)	26 (29,2)
Гестационный сахарный диабет, n (%)	4 (15,3)	11 (12,4)
Анемия, n (%)	18 (69,2)	59 (66,2)
Инфекции мочеполового тракта, n (%)	11 (42,3)	22 (25)
Варикозная болезнь, n (%)	7 (27)	23 (25,8)
Ожирение, n (%)	11 (42,3)	16 (18)
Преждевременные роды, n (%)	15 (57,7)	41 (46)
Оперативное родоразрешение, n (%)	24 (92,3)	67 (75,2)

было кесарево сечение в 1-й группе у 92,3% во 2-й – 75,2%, показанием были плодовые, материнские факторы и патологические роды. Анализ массы тела новорожденных отличался в исследуемых группах в 1-й группе вес первого плода 2621±23,5 гр, второго 2383±92,5гр. Во 2-й группе вес первого плода 3095±81,3гр, вес второго плода 2793±48,2 гр. Оценку по шкале Апгар 6 баллов в 1 минуту жизни и к концу пятой минуты – 7 баллов имели в 1-й группе 7,7%, а во 2-й группе – 10% новорожденных. Количество детей, рожденных в удовлетворительном было достоверно больше, а в тяжелом состоянии было достоверно меньше во 2-й группе.

Обсуждение. Продолжаются споры относительно перинатальных исходов беременности двойней, в результате ВРТ. Одно исследование показало, что у ВРТ-ассоциированных близнецов перинатальная смертность ниже, чем у спонтанно зачатых близнецов [3,6]. В нашем исследовании мы обнаружили увеличение частоты преждевременных родов, кесарева сечения и более продолжительного пребывания в отделении интенсивной терапии. Эти результаты соответствовали результатам некоторых предыдущих исследований. Moise et al. обнаружили, что близнецы, зачатые с помощью ЭКО, подвержены значительно более высокому риску преждевременных родов, осложнений течения беременности и связанной с ними неонатальной заболеваемости и смертности, чем близнецы, зачатые спонтанно. Но мнение авторов противоречивы Brian et al. наблюдали, у близнецов, ассоциированных с ВРТ, перинатальная смертность ниже, чем у спонтанно зачатых близнецов. Koudstaal et al. наблюдали сходные перинатальные исходы при беременности близнецами с ВРТ и у тех, кто зачал естественным путем [7,8]. Неблагоприятный перинатальный исход при ВРТ-беременности может быть обусловлен несколькими факторами – гиперстимуляцией эндометрия, патологией маточных труб, возрастом, ожирением и др. В нашем исследовании выявлена достоверная разница в среднем возрасте и в паритете, где первородящих было достоверно выше в группе ВРТ, что позволяет предположить, что статус бесплодия и процедуры ВРТ могут иметь неблагоприятный исход у этих женщин.

Преждевременные роды – эта частое осложнение многоплодной беременности. Увеличение пребывания матери и ребенка в стационаре, может быть объяснено более частыми преждевременными родами и осложнениями, связанными с недоношенностью новорожденных. В нашем исследовании хотя частота преждевременных родов и пребывания в отделении реанимации новорожденных была выше, в 1-й группе после ЭКО, но в конечном итоге перинатальный исход был сопоставим с таковым при спонтанно зачатых многоплодных беременностях.

Процентное соотношение оперативных родов в зависимости от вида зачатия имел достоверные отличия, так как после ЭКО беспокойство акушеров и их беспокойство при ведении беременности у бесплодных женщин увеличивает частоту кесарева сечения в этой группе пациенток. Хотя исследования ряда авторов показали, что кесарево сечение не улучшило результаты [9,10].

Таким образом, многоплодная беременность, наступившая в результате применения ВРТ, связана с увеличением частоты гестационных осложнений (гипертензивные нарушения, сахарный диабет, анемия и др.), преждевременных родов и кесарева сечения по сравнению со спонтанным зачатием. Выявленная частота неблагоприятных перинатальных исходов диктует продолжение политики переноса одного эмбриона, что предотвратит многоплодную беременность и улучшит общие исходы для матери и новорожденного после применения вспомогательных репродуктивных технологий.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Егорова А.Т., Руппель Н.И., Маисенко Д.А., Базина М.И. Комплексная оценка социального статуса, репродуктивного и соматического анамнеза беременных при индуцированном многоплодии. Российский Вестник Акушера Гинеколога. 2014. №4. С.69-73.

2. Yang M, Fan XB, Wu JN, Wang JM. Association of assisted reproductive technology and multiple pregnancies with the risks of birth defects and stillbirth: A retrospective cohort study. Scientific Reports. 2018. May 29;8(1):8296. doi: 10.1038/s41598-018-26567-2. PMID: 29844441; PMCID: PMC5973946.

3. Папышева Е.И., Караганова Е.Я., Бреусенко Л.Е. Проблема многоплодной беременности при лечении бесплодия методами вспомогательных репродуктивных технологий // Акушерство и гинекология. №5. 2019. С.137-143.

4. Калашников С.А., Сичинава А.Г. Течение и исходы многоплодной беременности, наступившей при использовании вспомошательных репродуктивных технологий. Журнал Акушерства и гинекологии. 2020. №10. С.71-77. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.10.71-77

5. Wang YA, Chughtai AA, Farquhar CM, Pollock W, Lui K, Sullivan EA. Increased incidence of gestational hypertension and preeclampsia after assisted reproductive technology treatment. Fertil Steril 2016. Vol. 105 №4. P. 920-926.

6. Luke B. Pregnancy and birth outcomes in couples with infertility with and without assisted reproductive technology: with an emphasis on US population-based studies. Am J Obstet Gynecol. 2017. Vol. 217. Issue 3. P. 270-281.

7. Baxi A. Kaushal M. Outcome of twin pregnancies conceived after assisted reproductive techniques. J Hum Reprod Sci. 2008 Jan. Issue 1. Vol. 1. 25-28. doi: 10.4103/0974-1208.39593. PMID: 19562060; PMCID: PMC2700680.

8. Duy Anh N, Thu Ha NT, Khac Toan N, Tuan Dat D, Huyen Thuong PT et al. Obstetric and Perinatal Outcomes of Dichorionic-Diamniotic Twin Pregnancies Conceived by IVF/ICSI Compared with Those Conceived Spontaneously. Clin Ter. 2022. 173(2). P. 155-163. doi: 10.7417/CT.2022.2410. PMID: 35385039.

9. Lin D, Li P, Fan D, Chen G, Wu S, Ye S, Ma H, Rao J. et al Association between IVF/ICSI treatment and preterm birth and major perinatal outcomes among dichorionic-diamnionic twin pregnancies: A seven-year retrospective cohort study. Acta Obstet Gynecol Scand. 2021. Jan. Vol 100. Issue 1. P. 162-169. doi: 10.1111/aogs.13981. Epub 2020 Oct 5. PMID: 32865233.

10. Barda G, Gluck O, Mizrachi Y, Bar J. A comparison of maternal and perinatal outcome between in vitro fertilization and spontaneous dichorionic-diamniotic twin pregnancies. J Matern Fetal Neonatal Med. 2017 Dec;30(24):2974-2977. doi: 10.1080/14767058.2016.1270934. Epub 2017 Jan 12. PMID: 27936998.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПЕРДИКТОРЫ НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН ПРЕМИНИВШИХ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ РЕПРОДУКТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

Ш.З. Ярматова[1], Г.А. Ихтиярова[2]

1 - Перинатальный центр города Карши, Кашкадарья

2 - Бухарский государственный медицинский институт, Бухара, Узбекистан

В последнее время ведущую значимость представляет генетические прогнозирование риска развития невышанивания беременности. Исследования ответственных полиморфизмов ассоциации генов способствует раскрытию новых патогенетических механизмов развития патологии. Генетические исследования при невынашивания беременности у женщин после вспомогательных репродуктивных технологий до настоящего времени не проводились. В данной статье оценены выявляемость аллельных вариантов полиморфизма гена фолатного цикла синтеза белков – метионин-синтаза-редуктаза (MTRR) у женщин с невынашиванием беременности (НБ) после экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и их роль в качестве предикторов данной патологии.

Ключевые слова: репродуктивные технологии, беременность, выкидыш, гены.

Yordamchi reproduktiv texnologiyalar qo‘llagandan keyin homila tushishini bashorotlovchi genetik markerlar

Sh.Z. Yarmatova, G.A. Ixtiyarova

So‘nggi yillarda homila tushishi xavfini genetik bashorat qilish katta ahamiyatga ega. Ayrim gen assotsiatsiyalari polimorfizmlarini o‘rganish patologiya rivojlanishining yangi patogenetik mexanizmlarini ochishga yordam beradi. Yordamchi reproduktiv texnologiyalardan so‘ng ayollarda homila tushishi xavfini bashorat qilish bo‘yicha genetik tadqiqotlar hozirgacha o‘tkazilmagan. Ushbu maqolada ekstrakorporal urug‘lantirishdan so‘ng homila tushishi kuzatilgan ayollarda protein sintezining folat sikli geni polimorfizmining allel variantlari – metionin-sintaza-reduktaza (MTRR) aniqlanishi va ularning ushbu patologiyaning bashorat markeri sifatidagi roli baholanadi.

Tayanch so‘zlar: reproduktiv texnologiyalar, homiladorlik, homila tushishi, genlar.

Genetic perdictors of mission of pregnancy in women who need assisted reproductive technologies

Sh.Z. Yarmatova, G.A. Ikhtiyarova

In recent years, genetic prediction of the risk of miscarriage has been of major importance. The study of responsible gene association polymorphisms contributes to the discovery of new pathogenetic mechanisms for the development of pathology. Genetic studies in miscarriage in women after assisted reproductive technologies have not been conducted to date. This article assesses the detection of allelic variants of the polymorphism of the gene of the folate cycle of protein synthesis – methionine synthase reductase (MTRR) in women with misscariage after in vitro fertilization and their role as predictors of this pathology.

Keywords: reproductive technologies, pregnancy, miscarriage, genes.

Актуальность. Невынашивание беременности является актуальной медицинской и социальной проблемой, и ее частота, по данным ВОЗ, на протяжении нескольких лет составляет 20% от всех желанных беременностей (15% – самопроизвольные выкидыши и 5% – преждевременные роды) и не имеет тенденции к снижению, несмотря на многочисленные и эффективные методы диагностики и лечения, разработанные в последние годы [1,3,6,9]. Ранние потери беременности (до 12 недель) составляют практически 85% от всех потерь и являются инструментом естественного отбора [2,4,5,10]. До 60-80% ранних выкидышей обусловлены хромосомными аномалиями зародыша, что относится в большей степени для спорадических прерываний, связанных также с целым рядом социально-биологических (курение, употребление алкоголя, наркотиков, вредные производственные факторы, воздействие радиации) и медицинских факторов (предшествующие искусственные аборты, острые инфекционные заболевания) [7,8,11]. Среди важнейших проблем практического акушерства одно из первых мест занимает проблема невынашивания беременности [6,8].

По данным мировых экспертов 1/5 беременность заканчивается ранним выкидышем, которая до сих пор остается необъяснимой. До сегодняшнего дня было проведено множество работ посвященной данной проблеме, но она остается не решенной до конца и по сей день. Около 15% супружеских пар обращается к специалистам по поводу первичного или вторичного бесплодия, но даже после применения вспомогательных репродуктивных технологий 1/3 наступившей беременности заканчивается выкидышем. Исходя из вышеуказанных мы решили внести свой вклад в данную острую проблему и провели свое собственное исследование.

Материал и методы исследования. Нами обследованы 130 женщин беременных в возрасте от 21 до 36 лет. У всех беременных проводили общеклинические, инструментальные, функциональные (УЗИ, допплерометрия), молекулярно-генетические ПЦР исследования. У всех обследованных женщин проводились консультация смежных специалистов, (терапевт, невропатолог, инфекционист, дерматолог, эндокринолог и др.) Основную группу составили 100 женщин с невынашиванием беременности после ЭКО. Контрольную группу составили 30 беременных с физиологическим течением беременности после ЭКО. Для выявления полиморфизма генотипа, состоящего из аллелей G>A гена MTRR, из образцов ДНК были отобраны аллели-специфические праймеры от производителя. Для генотипирования образцов ДНК методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) были проведены исследования 200 образцов ДНК. Они были разделены на три группы. Из них 1-я группа – 51 беременных с риском на угрозу прерывание беременности после ЭКО, 2-я группа – 46 беременных после прерывание в сроки до 14 недели беременности с неудачным ЭКО и 3-я контрольная группа – 20 беременных женщин с физиологическим течением беременности. Критериями включения в настоя-

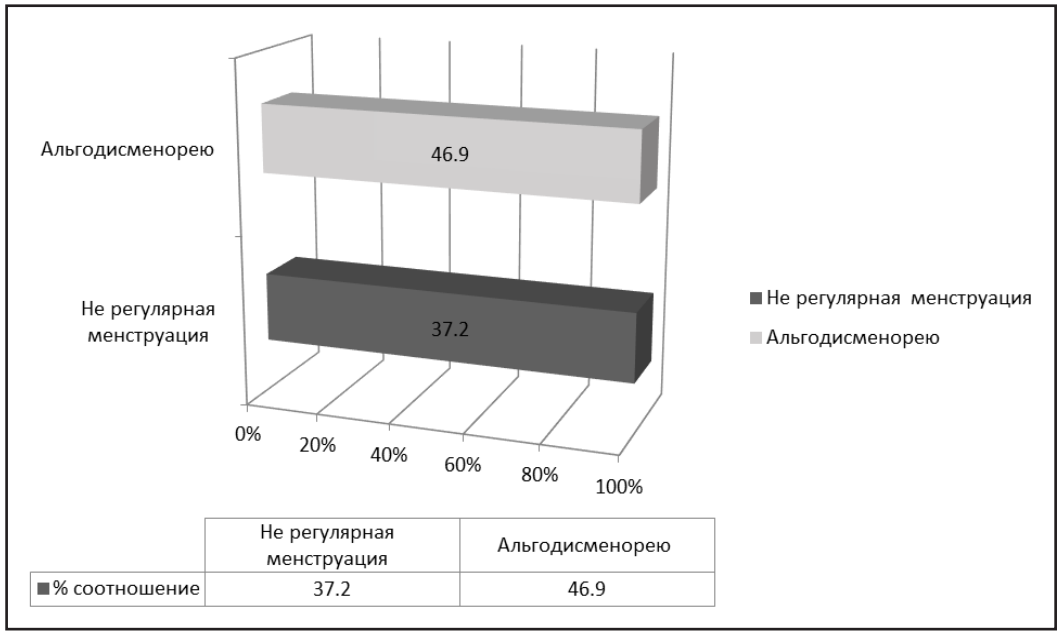


Рис. 1. Характер менструального цикла у женщин исследуемой группы.

щее исследование для женщин с НБ были: а) отсутствие в анамнезе женщин медицинских абортов, родов и внематочных беременностей; б) наличие 2-х и более выкидышей; в) отсутствие врожденных аномалий развития матки. У всех исследуемых женщин были взяты письменные согласия на исследование. Статистический анализ полученных результатов проводился с помощью пакета статистических программ Statistica, по методу Фишера-Стьюдента.

Результаты исследования. Средний возраст беременных женщин в основной группе составляло 29,7±2,4 на 100 обследованных, тогда как в группе контроля – 29,4±2,5 соответственно, что обуславливает отсутствие статистически значимости разницы в обследуемых группах (P>0,005). В исследуемых группах мы обнаружили что, у 41 пациенток были не регулярная менструация (37,2%). Менструальный цикл у 67,1% из них установился в возрасте 14 лет, а у остальных 32,9% в возрасте 13 лет. Данные указаны в рисунке 1.

На выделения из влагалища жаловались 36,3% пациенток. Альгодисменорею отмечали 46,9% женщин. У 60 женщин исследуемой группы обнаружили осложненный акушерско-гинекологический анамнез: отслойка плаценты (38,0%), клинические признаки угрозы прерывания беременности (22,0%), хронический эндометрит (12,9%), фетоплацентарную недостаточность (16,0%), хроническое воспаление придатков матки (7,8%), задержка развития плода (1,2%), эрозию шейки матки (2,1%).

В первой группе воспалительные заболевания органов малого таза встречалось в 25,9%, тогда как во второй – 33,8%, а в третьей – 7,6%. Проявления гормонального дисбаланса констатировалось в первой группе в 14,3%, во второй группе – 13,8% и в третьей группе – 5,0%. Отягощённый акушерский анамнез был зафиксирован в первой группе – 29,9%, во второй – 31,3% и в третьей его не обнаружили.

По информированному согласию у пациенток проводили молекулярно-генетические исследования на встречаемость аллельных вариантов и ассоциации полиморфизма генотипов гена ILe22Met гена MTRR (rs1801394) методом ПЦР REAL TIME. В контрольной группе здоровых беременных выявляемость функционального аллеля А гена MTRR составило – 100% случаев (30/60), тогда как в основной группе беременных с НВ беременности аллель А определялся – в 79% (158/200) случаев, что в 1,3 раза было ниже по сравнению с контрольной группой. ($\chi2$=1,03; p<0.0001; OR=0.03; 95%CI 0.00 – 0.51). Мутантный аллель G в контрольной группе не определялся, тогда как в основной группе он составил 21% (42/200) случаев соответственно. ($\chi2$=1,03; p<0.0001; OR=32,44; 95%CI 1.97-535,6).

Полученные данные свидетельствует о наличии достоверной ассоциации аллельной частоты изучаемого полиморфизма с развитием риска невынашивания беременности после применения ЭКО у женщин НВ. Результаты исследования распределения генотипических вариантов полиморфизма гена MTRR выявило преобладание гетерозиготного варианта генотипа A/G у пациенток основной группы – 22/100, что составило 22% случаев. ($\chi2$=12.73; p<0.002; OR=17.5; 95%CI 1.03-297.32). А в группе контрольных женщин данный генотип A/G не определялся (P<0,05).

Ассоциация полиморфизма благоприятных генотипов A/A гена MTRR в контрольной группе женщин с физиологическим течением беременности выявлялся у всех обследованных лиц, что составило 100% случаев (30/30). Тогда как, в основной группе женщин генотип A/A встречался в 68% случаев (68/100) соответственно. ($\chi2$=12.73; p<0.002; OR=0.03; 95%CI 0.00-0.58). Следует отметить, что ассоциация полиморфизма нефункциональных гомозиготных генотипов G/G гена MTRR определялся только в основной группе и составил 10% случаев (10/10) соответственно. ($\chi2$=7.08; p<0.002; OR=7,08; 95% CI 0.4-124.4) Полученные данные свидетельствует о том, что мутантный аллель А и гетерозиготный генотип A/G полиморфизма гена MTRR (A66G) является генетической детерминантой, определяющей формирование невынашивания беременности после применения вспомогательных репродуктивных технологий, а его носительство – является фактором предрасположенности к развитию данной патологии, повышающей ее риск в 17,5 раза (OR=17.5). Анализ частоты мутантного гомозиготного генотипа G/G в исследуемых выборках пациенток с НВ демонстрирует о низкой встречаемости функционально неблагоприятного гомозиготного генотипа, что может свидетельствовать о направленном отборе в пользу гетерозиготного варианта.

Вывод. Таким образом, результаты молекулярно-генетических исследований гена MTRR показали связь неблагоприятного вариантного аллеля «G» и ассоциации полиморфизма генотипов A/G гена MTRR, приводящего к замене аденина (А) в позиции 66 на гуанин (G) аминокислотной последовательности, с развитием невынашивания беременности у пациенток после вспомогательных репродуктивных технологий (ЭКО). Результатами исследования установлено, что риск развития невынашивания беременности в случае наличия в геноме вариантного аллеля G полиморфизма увеличен в 32,4 раза (OR=32,4).

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Ашурова Н. Г., Рахматуллаева М.М., Наврузова Н.О. Роль кольпоскопии в ранней диагностике заболеваний шейки матки // Альманах молодой науки. 2018. №.4. С. 21-23.

2. Сидельникова В.М. Современные взгляды на проблему невынашивания беременности // Акушерство и гинекология. 2007. №5. С. 24-27.

3. Султонова Н.А. Ранняя диагностика недостаточности плаценты у женщин с репродуктивными потерями в республике Узбекистана. Новый день медицины // 2020. 4(34). С.366-368.

4. Филатова Е.М. Прогнозирование невынашивание беременности. Оптимизация и введение женщин с невынашиванием. М.: 2004. 147 с.

5. Зарипова Д.Я., Негматуллаева М.Н., Туксанова Д.И. Роль Алеандроновой кислоты (Осталон) в лечении перименопаузального остеопороза. Доктор ахборотномаси, 2019; 4(3) Стр.23-27.

6. Зарипова Д.Я., Негматуллаева М.Н., Туксанова Д.И., Ашурова Н.Г. Влияние магний дефицитного состояния и дисбаланса стероидных гормонов жизнедеятельности организма женщины. Тиббиётда янги кун. 2019 3-27. Стр. 14-17.

7. Kolstad, H.A., Bonde, J.P., Hjollund, N.H., Jensen, T.K., Henriksen, T.B., Ernst, E., Giwercman, A., Skakkebaek, N.E. and Olsen, J. (2019) Menstrual cycle pattern and fertility: a prospective follow-up study of pregnancy and early embryonal loss in 295 couples who were planning their first pregnancy. Fertil. Steril., 71, 490-496.

8. Aflatoonian A, Eftekhar M, Mohammadian F, Yousefnejad F. Outcome of assisted reproductive technology in women aged 40 years and older. Iran J Reprod Med. 2011 Fall;9(4):281-4. PMID: 26396576; PMCID: PMC4576428.

9. Yarmatova Sh.Z., Ikhtiyarova G.A. Early pregnancy loss after treatment with assisted Reproductive technologies. «Asian journal of Pharmaceutical and biological research» Vol. 11.Issue 1 2022

10. Hack M.et.al. Outcomes in yong adulthood for very-low-birth weight infants // N.Eng.Med. 2000. №346(3). P. 149-157.

11. Rogowski J. Indirect vs direct hospital guality indicators for very-low-weight infants // Jama. 2004. №291(2). P. 202-209.