

ПРОБЛЕМЫ РЕПРОДУКЦИИ

ISSN 1025-7217

Российская Ассоциация Репродукции Человека
Ассоциация гинекологов-эндокринологов России
Российское общество по контрацепции
Ассоциация по менопаузе
Российская ассоциация эндометриоза

Russian Association of Human Reproduction
Russian Association of Gynecologists-Endocrinologists
Russian Society of Contraception
Association of Menopause
Russian Association of Endometriosis

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

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

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

© Проблемы репродукции



МедиаСфера

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

Abstracts	Abstracts	3
Информация для авторов	Information for authors	4
Список сокращений	List of abbreviations	4
СТРАНИЧКА РОССИЙСКОЙ АССОЦИАЦИИ РЕПРОДУКЦИИ ЧЕЛОВЕКА	COLUMN OF THE RUSSIAN ASSOCIATION OF HUMAN REPRODUCTION	
Национальный регистр ВРТ за 2001 г.	National ART register for 2001	5
ИЗ ИСТОРИИ РЕПРОДУКЦИИ	HISTORY OF IVF	
<i>В.В. Литвинов</i> Первые в СССР исследования оплодотворения яйцеклетки человека вне организма. Комментарий Э.М. Китаева	<i>V.V. Litvinov</i> The first human oocyte <i>in vitro</i> fertilization investigations in the USSR. E.M. Kitaev. "Comment"	10
ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ РЕПРОДУКЦИИ. ДИСКУССИОННЫЕ СТАТЬИ. ОБЗОРЫ	THEORETICAL AND EXPERIMENTAL ASPECTS OF REPRODUCTION. DEBATES. REVIEWS	
<i>Ю.Н. Королев, Л.Ф. Курило, М.С. Гениатулина, Л.А. Никулина, Л.В. Шилейко</i> Пострадиационные нарушения в семенниках крыс и их профилактика при применении питьевой сульфатной минеральной воды	<i>Yu.N. Korolev., L.F. Kurilo, M.S. Geniatulina, L.A. Nikulina, L.V. Shileiko</i> Postradiation disturbances in rat testicles and their prophylaxis with the help of taking sulphate mineral water	16
ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ РЕПРОДУКТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ	ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES	
<i>Л. Левков, Ю. Хрейнссон, Б. Розенлунд, М. Фридстрем, И. Эк, А. Суйккари, О. Ховатта</i> Использование метода созревания ооцитов <i>in vitro</i> (IVM) в программе экстракорпорального оплодотворения	<i>L. Levkov, J. Hreinsson, B. Rosenlund, M. Fridström, I. Ek, A. Suikkari, O. Hovatta</i> Application of oocyte <i>in vitro</i> maturation (IVM) in extracorporeal fertilization program	20
<i>Л.В. Адамян, С.М. Белобородов</i> Возможности сохранения репродуктивной функции у онкологических больных (обзор литературы)	<i>L.V. Adamyan, S.M. Beloborodov</i> ART potential in reproductive function restoration after treatment of malignancies (a review)	29
<i>Э.В. Исакова</i> Подготовка эндометрия у реципиентов в программе "Донорство ооцитов" (обзор литературы)	<i>E.V. Isakova</i> Endometrium preparation in "Ovum Donation Program" (a review)	42
АНДРОЛОГИЯ	ANDROLOGY	
<i>В.А. Божедомов, М.А. Николаева, О.В. Теодорович</i> Нормализация акросомальной реакции сперматозоидов в результате комплексной терапии карнитином, фруктозой и лимонной кислотой	<i>V.A. Bozhedomov, M.A. Nikolaeva, O.V. Teodorovich</i> The positive influence of carnitines, fructose and citric acid on the spermatozoa acrosome reaction in males from infertile couples	49
КОНТРАЦЕПЦИЯ	CONTRACEPCION	
<i>С.В. Никитин</i> Несколько слов в пользу дезогестрела, или к вопросу об идеальном комбинированном пероральном контрацептиве	<i>S.V. Nikitin</i> Comparative characteristics of modern combined oral contraceptives	53
РЕАБИЛИТАЦИЯ	REHABILITATION	
<i>В.А. Бурлев, А.С. Гаспаров, Е.Н. Коноводова, О.Э. Барабанова, Л.П. Коробицын</i> Эпокрин в лечении железодефицитной анемии у больных миомой матки после гистерэктомии (сообщение 2)	<i>V.A. Burlev, A.S. Gasparov, E.N. Konovodova, O.E. Barabanova, L.P. Korobitsyn</i> Recombinant erythropoietin in iron deficiency anemia treatment of women after hysterectomy (part 2)	59
ПЕРЕВОДЫ	TRANSLATIONS	
Human Reproduction 2003; 8 (Перевод <i>Н. Зыряевой</i>)	Human Reproduction 2003; 8 (Translated by <i>N. Ziryayeva</i>)	65
Fertility & Sterility 2003; 2 (Перевод <i>Я. Корниловой</i>)	Fertility & Sterility 2003; 2 (Translated by <i>Ya. Kornilova</i>)	71
Тезисы конгресса ESHRE, Мадрид, 29 июня — 2 июля 2003 г. (Перевод <i>Т. Чечуровой</i>)	Theses of ESHRE 2003 Congress, Madrid (Translated by <i>T. Chечurova</i>)	73
Адреса электронной почты специалистов-репродуктологов	List of e-mail addresses of reproductologists	41

THE FIRST HUMAN OOCYTE IN VITRO FERTILIZATION INVESTIGATIONS IN THE USSR

V.V. Litvinov

The priority of Russian scientist G.N. Petrov in some researches in the field of reproductive medicine is supposed.

Key words: in vitro fertilization (IVF), assisted reproduction, oocyte (page 10–15)

POSTRADIATION DISTURBANCES IN RAT TESTICLES AND THEIR PROPHYLAXIS WITH THE HELP OF TAKING SULPHATE MINERAL WATER

Yu.N. Korolev, L.F. Kurilo, M.S. Geniatulina, L.A. Nikulina, L.V. Shileiko

We found that single exposure to radiation (^{60}Co in dose 2Gy; dose rate – 0.66 Gy/min) produced considerable photooptical and ultrastructural alterations in rat testicles. Preliminary taking sulphate mineral water (sulphate – 2.6 g/l; mineralization – 4 g/l) decreases the spermatogenic cells destruction and increases the number of undamaged spermatogenic cells and intracellular structures.

Key words: radiation, testicles, prophylaxis, mineral water (page 16–19)

APPLICATION OF OOCYTE IN VITRO MATURATION (IVM) IN EXTRACORPOREAL FERTILIZATION PROGRAM

L. Levkov, J. Hreinsson, B. Rosenlund, M. Fridström, I. Ek, A-M. Suikkari, O. Hovatta

Oocyte in vitro maturation (IVM) as a method of infertility treatment is described. The efficacy and problems of IVM are discussed. The basic group, which may benefit from IVM are the women at high risk of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS), e.g. women with PCO. IVM can be offered to healthy women in natural cycles before IVF with superovulation induction. The clinical results of IVM in centres in Nordic countries are shown.

Key words: oocyte, in vitro maturation, IVM, IVF, natural cycle, OHSS (page 20–28)

ART POTENTIAL IN REPRODUCTIVE FUNCTION RESTORATION AFTER TREATMENT OF MALIGNANCIES (A REVIEW)

L.V. Adamyan, S.M. Beloborodov

The possibility of reproductive function restoration for patients after radiation and chemotherapy is shown. The basic principles of IVF combined with sperm, oocytes, embryos, testicular and ovarian tissue cryopreservation are discussed. New approaches such as xenotransplantation and in vitro maturation are described. Clinical guideline for oncology patients before and after treatment considers the care for reproductive function with the help of cryostorage of gonads' tissue.

Key words: reproduction, IVF, gonads, cryopreservation, oncology, chemotherapy (page 29–41)

THE POSITIVE INFLUENCE OF CARNITINES, FRUCTOSE AND CITRIC ACID ON THE SPERMATOZOA ACROSOME REACTION IN MALES FROM INFERTILE COUPLES

V.A. Bozhedomov, M.A. Nikolaeva, O.V. Teodorovich

The results of infertile men treatment with the help of carnitines (L-carnitin and acetyl-carnitin), fructose and citric acid are presented. Pregnancy rate 23% per couple was confirmed. The favorable effect may be explained by normalization of sperm acrosome reaction.

Key words: male infertility, pregnancy, treatment, carnitines (page 49–52)

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF MODERN COMBINED ORAL CONTRACEPTIVES

S.V. Nikitin

In the present time no progressive policy exists concerning granting the information on clinical efficiency of medicines. This information may be not scientifically proved and may reflect pharmaceutical companies interests. The purpose of this article is to give objective comparative characteristics of modern combined oral contraceptives.

Key words: combined oral contraceptives, desogestrel, gestodene, dienogest, norgestimate (page 53–58)

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

Глубокоуважаемые авторы!

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

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

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

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

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

Рисунки должны иметь номер и подпись под ним.

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

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

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

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

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

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

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

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

а-ГнРГ – агонист гонадотропин-рилизинг-гормона
АКТГ – адренокортикотропный гормон
ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии
ГИФТ (GIFT) – перенос гамет в маточные трубы
ГнРГ – гонадотропин-рилизинг-гормон
ДМК – дисфункциональные маточные кровотечения
ЗИФТ (ZIFT) – перенос зигот в маточные трубы
E₂ – эстрадиол
ИКСИ (ICSI) – интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида
ИСМ/ИСД – внутриматочная инсеминация спермой мужа/донора
Корт – кортизол
ЛГ – лютеинизирующий гормон
МЕЗА (MESA) – аспирация сперматозоидов из придатка яичка
ОК – оральные контрацептивы
ПЗД (PZD) – рассечение зоны пеллюцида
ПЕЗА (PESA) – перкутанная аспирация сперматозоидов

ПКЯ – поликистозные яичники
ПРЛ – пролактин
Прог – прогестерон
РИА – радиоиммунологический анализ
СГЯ – синдром гиперстимуляции яичников
СУЗИ (SUZI) – введение сперматозоидов под зону пеллюцида
T₃ – трийодтиронин
T₄ – тироксин
ТЕЗА (TESA) – аспирация сперматозоидов из яичка
Тест – тестостерон
ТТГ – тиреотропный гормон
УЗИ – ультразвуковое исследование
ФСГ – фолликулостимулирующий гормон
ХГ – хорионический гонадотропин
чМГ – человеческий менопаузальный гонадотропин
ЭКО (IVF) – экстракорпоральное оплодотворение
ЭКО и ПЭ (IVF&ET) – экстракорпоральное оплодотворение и перенос эмбриона

Национальный регистр ВРТ

Сводный отчет за 2001 г.

Центры — участники Регистра

№	Город	Организация	Ответственное лицо	Телефон/факс
1	Астрахань	ЦПСиР	Крамарская Наталья Борисовна	тел/факс (8512) 22-2923
2	Владивосток	Медицинский центр ЭКО	Беликов Владимир Александрович	(4232) 33-9053 факс 33-9055
3	Владикавказ	Республиканский ЦПСР	Шаталова Светлана Тимофеевна	(8672) 76-4893 факс 53-5486
4	Воронеж	Областной ЦПСР, лаборатория ЭКО	Володина Вера Владимировна	(0732) 16-6296 факс 13-6050
5	Екатеринбург	Центр семейной медицины	Портнов Игорь Григорьевич	(3432) 69-7500, 69-7502
6	Екатеринбург	Центр реабилитации нарушений репродуктивной функции «Партус»	Шмелев Владимир Анатольевич	(3432) 50-8031 факс 50-2590
7	Красноярск	Центр репродуктивной медицины	Светлаков Анатолий Васильевич	(3912) 64-0895 факс 62-4879
8	Москва	Клиника акушерства и гинекологии ММА им. И.М. Сеченова	Калинина Елена Андреевна	тел/факс (095) 248-06-28
9	Москва	ЦПСиР	Калугина Алла Станиславовна	(095) 718-3322 факс 718-2098
10	Москва	МЦ Вспомогательных репродуктивных технологий	Померанцева Елена Игоревна	(095) 289-2211 факс 289-8449
11	Москва	Медицинская клиника репродукции «Мама»	Залетов Сергей Юрьевич	(095) 401-6633 факс 903-3586
12	Москва	Медицинский центр «Эмбрион»	Кечиян им Нодарович	тел/факс (095) 936-6419
13	Москва	Клиника «Медицина»	Козлова Антонина Юрьевна	(095) 250-8818 факс 250-9180
14	Москва	Центр лечения бесплодия «ЭКО»	Здановский Валерий Мстиславович	(095) 236-6097 факс 237-42-13
15	Москва	Центр «Лера»	Здановский Валерий Мстиславович	тел/факс (095) 236-2308
16	Москва	Клиника репродукции «Дети из пробирки»	Вартанян Эмма Врановна	(095) 471-4514 факс 471-4473
17	Нижний Новгород	МЦ «Эллегра»	Калинина Татьяна Александровна	(8312) 34-1762 факс 34-4750
18	Нижнекамск	УП МНГБ №3 ЦПСиР	Исмагилова Галина Ивановна	(84353) 39-2845
19	Новокузнецк	Зональный перинатальный центр	Жабин Сергей Геннадьевич	(3843) 74-6779 факс 74-1679
20	Новосибирск	МЦ «Авиценна»	Айзикович Ирина Валентиновна	(3832) 22-9958 факс 23-9067
21	Ростов-на-Дону	Центр репродукции человека и ЭКО	Кузьмин Алексей Викторович	(8632) 34-0877
22	Самара	Медицинская компания ИДК	Карнаух Владимир Игоревич	(8462) 38-4437 факс 36-5755
23	Санкт-Петербург	Российско-Финский медицинский центр «АВА-Петер»	Крапивина Екатерина Григорьевна	(812) 325-9272 факс 314-5119
24	Санкт-Петербург	Международный центр репродуктивной медицины	Корсак Владислав Станиславович	(812) 328-9822 факс 328-22-51
25	Санкт-Петербург, Пушкин	Центр планирования семьи Пушкинского района	Иванов Андрей Валентинович	тел/факс (812) 470-7929
26	Санкт-Петербург, Сестрорецк	Балтийский институт репродуктологии человека	Никитин Анатолий Илларионович	(812) 437-3540 факс 434-1639
27	Саратов	ОЦПСиР	Зорина Ирина Вадимовна	тел/факс (8452) 50-9151
28	Томск	ООО «Сибирский институт репродукции человека»	Масанов Виталий Евгеньевич	тел/факс (3822) 55-6984
29	Тюмень	МЦРМ «Меркурий»	Попенко Николай Анатольевич	(3452) 43-6287 факс 43-6369
30	Тюмень	Медицинский центр «Малыш»	Ковалев Николай Макарович	(3452) 29-6513 факс 29-6514
31	Чебоксары	Республиканский медицинский центр «Семья»	Самойлова Алла Владимировна	(8352) 62-6316 факс 62-0464
Центр, указавший только количество циклов				
32	Москва	НЦАГиП РАМН, лаборатория клинической эмбриологии	Кузьмичев Леонид Николаевич	(095) 438-1341 факс 438-1342

Таблица 1. Лечебные циклы и беременности (2001 г.)

Циклы и беременности	ЭКО (n)	ИКСИ (n)	Всего (n)
1. Начатые циклы	4990	1612	6602
2. Количество пункций	4580	1540	6120
3. Циклы, в которых произведен перенос эмбрионов, всего	4369	1436	5805
перенос 1 эмбриона, всего	410	175	585
перенос 1 выбранного эмбриона*	15	3	18
перенос 2 эмбрионов	935	370	1305
перенос 2 выбранных эмбрионов**	154	96	250
перенос 3 эмбрионов	1500	422	1922
перенос 4 и более эмбрионов	1444	526	1970
нет данных о числе перенесенных эмбрионов	74	12	86
4. Клинические беременности***, всего	1488	425	1913
одноплодные беременности	1017	313	1330
двойни	307	72	379
тройни	76	15	91
четверни и более	10	4	14
нет данных о числе плодов	77	21	98

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

Таблица 2. Лечебные циклы, в которых был осуществлен перенос размороженных эмбрионов (2001 г.)

Циклы и беременности	ЭКО (n)	ИКСИ (n)	Всего (n)
1. Циклы, в которых было произведено размораживание эмбрионов	323	95	418
2. Циклы, в которых произведен перенос размороженных эмбрионов, всего	290	80	370
перенос 1 эмбриона	36	6	42
перенос 2 эмбрионов	88	20	108
перенос 3 эмбрионов	80	35	115
перенос 4 и более эмбрионов	86	19	105
нет данных о числе перенесенных эмбрионов	0	0	0
3. Клинические беременности, всего	37	17	54
одноплодные беременности	30	13	43
двойни	6	4	10
тройни	1	0	1
четверни и более	0	0	0
нет данных о числе плодов	0	0	0

Биохимические беременности, в дальнейшем не подтвержденные УЗИ, **не учитываются**.

Таблица 3. Донорство ооцитов (2001 г.)

Циклы и беременности	ЭКО (n)	ИКСИ (n)	Всего (n)
1. Циклы, в которых использовались донорские ооциты	457	188	645
2. Циклы, в которых произведен перенос эмбрионов, всего	341	179	520
перенос 1 эмбриона	33	16	49
перенос 2 эмбрионов	94	100	194
перенос 3 эмбрионов	178	29	207
перенос 4 и более эмбрионов	112	35	147
нет данных о числе перенесенных эмбрионов	3	1	4
3. Клинические беременности*, всего	126	42	168
одноплодные беременности	98	18	116
двойни	20	8	28
тройни	5	0	5
четверни и более	1	0	1
нет данных о числе плодов	1	16	17

* — **Биохимические беременности**, в дальнейшем не подтвержденные УЗИ, **не учитываются**.

Таблица 4. Возраст пациенток ВРТ (2001 г.)

Возраст женщин	ЭКО (n)	ИКСИ (n)	Донорство ооцитов (n)
Менее 29 лет	1134	379	103
30—34 года	1408	408	78
35—39 лет	1068	338	129
40—44 года	397	126	192
45 лет и более	55	16	69
Возраст не известен	84	16	37
Всего женщин	4146	1283	608

Таблица 5. Осложнения лечебных циклов ВРТ, потребовавшие госпитализации (2001 г.)

Виды осложнений	Число случаев
Синдром гиперстимуляции яичников	186
Осложнения пункции фолликулов (всего)	17
В том числе	
кровотечения	15
инфекция	2
Летальные исходы (всего, указать причину)	0
в том числе материнская смертность (документально подтвержденная, указать причину)	0
Редукция числа плодов	44

Таблица 6. Исходы беременностей после проведения лечения бесплодия методами ВРТ

Исходы беременностей	ЭКО	ИКСИ	Перенос размороженных эмбрионов	Донорство ооцитов	ПГД
Клинические беременности, всего	1488	432	54	178	2
Аборты, замершие беременности	287	73	11	24	0
Внематочные и гетеротопические беременности	47	5	2	4	0
Нет сведений об исходе беременностей	376	157	5	45	0
Роды (на 28-й неделе гестации) всего*	723	184	39	104	2
одним плодом	505	142	31	68	2
двойни	192	36	8	32	0
тройни	25	6	0	4	0
четверни и более	1	0	0	0	0

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

Начатые циклы	17
Пункции фолликулов	16
Циклы, в которых произведен перенос эмбрионов	16
Беременности	3
Роды	2

Вспомогательные репродуктивные технологии в России, 2001 г.

Настоящий, седьмой, отчет национального регистра ВРТ Российской ассоциации репродукции человека относится к 2001 г. Отчет готовился в соответствии с требованиями европейского консорциума по IVF-мониторингу (EIM). В него включены данные всех циклов ВРТ, начатых в российских центрах в период с 1 января по 31 декабря 2001 г. Материалы отчета были доложены на 12-й конференции РАРЧ 3 сентября 2003 г. в Санкт-Петербурге.

Отчет 2001 г., как и предыдущие, не является полным, так как в нем приняли участие 32 (86,1%) из 36 существовавших в тот период в России центров ВРТ, причем 1 центр представил только число выполненных циклов ВРТ. По сравнению с отчетом 2000 г., в котором участвовало 25 (83,3%) из работавших 30 центров ВРТ, не только увеличилось абсолютное и относительное число участников Российского Регистра, но и доступных анализу циклов ВРТ. Общее количество циклов ВРТ в 2001 г. составило 8565, в 2000 г. их было 6003. В 2001 г. России на 1 млн населения выполнено 58,9 циклов ВРТ (в 2000 г. — 41,3 цикла/млн, в 1999 г. — 32 цикла/млн, в 1998 г. — 28 циклов/млн; в 2000 г. в 9 европейских странах в среднем было выполнено 856 циклов/млн, *мах* в Дании — 1830 циклов/млн).

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

Представленные данные	Количество центров	Количество циклов
Полный отчет	31	7665
Только количество циклов	1	900
Не участвовали	4	—
Всего	36	8565

Как и в прежние годы, абсолютное большинство циклов ВРТ — 6185 (72,2%) было выполнено в московских и петербургских центрах. В 2001 г. 14 (43,8%) из 32 центров находились в Москве и Санкт-Петербурге (в 2000 г. они составляли 44%, в 1999 г. — 52,6%, в 1998 г. — 60%). Менее 100 циклов ВРТ провели 11 (34%) из 32 (в 2000 г. такие центры составляли 20%). В основном это были вновь открывшиеся центры, работавшие неполный год.

Доля пациенток старшего репродуктивного возраста (35 лет и старше) в программах ЭКО и ИКСИ соответственно составила 37,4% (в 2000 г. — 43,5%) и 37,9% (в 2000 г. — 52,8%); в программе “Донорство ооцитов” доля этих пациенток равнялась 68,3% (в 2000 г. — 76,8%).

В 2001 г. в российских центрах доминировала программа ЭКО — 75,6% (в 2000 г. — 74,3%) циклов ВРТ, доля ИКСИ составила 24,4% (в 2000 г. — 25,7%); пе-

ренос размороженных эмбрионов проведен в 5,5% (в 2000 г. — 5,6%) циклов, в программе “Донорство ооцитов” выполнено 8,4% (в 2000 г. — 8,1%) циклов.

Тактика центров в отношении числа переносимых эмбрионов в 2001 г. не претерпела существенных изменений: 4 и более эмбрионов были перенесены в 34,4% цикла ВРТ. В 2000 г. этот показатель составлял 35,4%, в 1999 г. — 44,3%, в 1998 г. — 54,7%. Несмотря на выраженное снижение, по-прежнему велика доля переносов 3, 4 и более эмбрионов в циклах с размороженными эмбрионами — 51,4% (в 2000 г. — 68,8%).

Всего наступило 3190 беременностей (в 2000 г. имелись сведения о 1494 беременностях). Неизвестен исход 583 (18,3%) беременностей (в 2000 г. — 327 или 21,8%). Известен исход 2607 (81,7%) беременностей, из них: родами закончились 1052 (40,4%) (в 2000 г. — 71,2%), абортми — 395 (15,2%) (в 2000 г. — 20,8%), эктопических беременностей — 85 (2,2%) (в 2000 г. — 3,5%).

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

В программе ЭКО частота наступления беременности в 2001 г. составила в расчете на цикл — 29,8%, на пункцию — 32,5%, на перенос эмбрионов — 34,1%. В программе ИКСИ эти показатели составили 26,4, 27,6, 29,6% соответственно. По сравнению с предшествовавшим годом произошло некоторое повышение частоты наступления беременности в обеих программах: 2000 г. — в программе ЭКО этот показатель составлял 26,5, 29, 30,4%; в программе ИКСИ — 27,4, 28,2, 28,3%. Однако частота завершения беременности родами осталась практически такой же низкой, как в 2000 г.

Таблица 2. Частота завершения циклов ЭКО и ИКСИ родами в 2001 и 2000 гг.

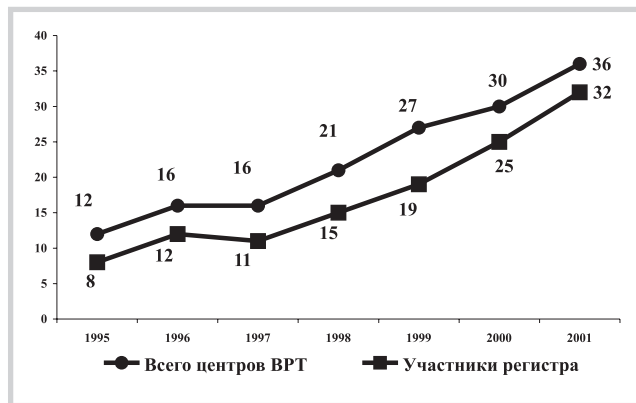
Частота родов	ЭКО, %		ИКСИ, %	
	2001 г.	2000 г.	2001 г.	2000 г.
На цикл	14,5	14,6	11,4	15,6
На пункцию	15,8	16	11,9	16
На перенос	16,5	16,8	12,8	16,1

Частота наступления беременности в программе “Донорство ооцитов” соответственно составила в расчете на цикл — 26% (в 2000 г. — 30,3%), на перенос эмбрионов — 32,3% (в 2000 г. — 35,8%). Эти же показатели в программе переноса размороженных эмбрионов равнялись в расчете на цикл — 12,9% (в 2000 г. — 15,8%), на перенос эмбрионов — 14,6% (в 2000 г. — 17,9%). Снижение указанных показателей, как и частоты завершения наступивших беременностей рода-

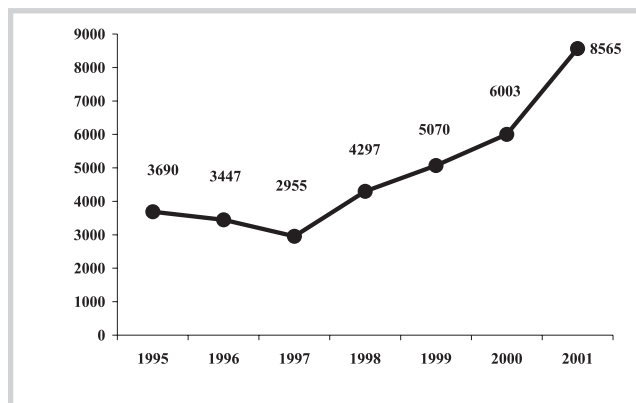
ми, по-видимому, можно связать с появлением центров, которые начали использовать эти программы в отчетном году впервые.

Таблица 3. Частота завершения циклов переноса размороженных эмбрионов (РЭ) и донорство ооцитов (ДО) родами в 2001 и 2000 гг.

Частота родов	РЭ, %		ДО, %	
	2001 г.	2000 г.	2001 г.	2000 г.
На цикл	9,3	10,4	16,1	19,7
На перенос	10,5	11,8	20,0	23,2



Количество центров ВРТ.



Количество циклов ВРТ.

Частота завершения наступивших беременностей родами в ЭКО составила 65% (2000 г. — 73,7%), ИКСИ — 66,9% (2000 г. — 74,9%), РЭ — 79,6% (2000 г. — 71,8%), ДО — 78,2% (2000 г. — 70,4%).

Частота многоплодной беременности в 2001 г. оставалась высокой. В программах ЭКО и ИКСИ она составила соответственно 27,9% (в 2000 г. — 29,5%) и 22,5% (в 2000 г. — 23,2%); после переноса размороженных эмбрионов — 20,4% (в 2000 г. — 18%); в про-

Таблица 4. Отношение числа беременностей к числу перенесенных эмбрионов

Циклы ВРТ	Россия		EIM
	2001 г.	2000 г.	1999*
ЭКО	0,12	0,10	0,13
ИКСИ	0,10	0,10	0,07—0,19
РЭ	0,05	0,06	
ДО	0,10	0,13	

Таблица 5. Отношение числа перенесенных эмбрионов к числу наступивших беременностей

Циклы ВРТ	Россия		EIM
	2001 г.	2000 г.	1999*
ЭКО	8,49	9,92	7,7
ИКСИ	10,11	9,90	(5,2—13,5)
РЭ	18,9	16,68	
ДО	9,82	7,98	

* В 2000 году EIM при расчете параметров высокого качества вместо числа беременностей использовало число родов и число родов одним плодом. В связи с тем, что в российских отчетах высока доля неизвестных исходов беременностей, мы рассчитали эти показатели по старой формуле

грамме “Донорство ооцитов” — 22,7% (в 2000 г. — 24,8%).

В 2001 г. частота эктопических беременностей в расчете на циклы, в которых был проведен перенос эмбрионов, равнялась 0,9% (2000 г. — 0,8%, 1999г. — 1,2%).

В 2001 г. в российских центрах начато клиническое использование преимплантационной диагностики. В общей сложности генетическая диагностика была проведена в 17 циклах, беременность наступила в 3 случаях, родами завершились 2 беременности.

“Параметры высокого качества” (*Parameters of excellence*): отношение числа полученных беременностей к числу перенесенных эмбрионов и отношение числа перенесенных эмбрионов к числу полученных беременностей. Идеальным значением этих параметров является 1.

Заключение

В 2001 г. в России, несмотря на все сложности, продолжало увеличиваться число центров и выполненных ими лечебных циклов ВРТ. Эффективность процедур также имела выраженную тенденцию к росту. Нерешенной проблемой осталась высокая частота невынашивания беременности после преодоления бесплодия.

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

Первые в СССР исследования оплодотворения яйцеклетки человека вне организма (фрагмент к истории ЭКО в России и СССР)

В.В. ЛИТВИНОВ

Главный специалист Минздрава Крыма по вопросам планирования семьи, Симферополь, Украина

Представлен факт истории 1955 г. — экспериментальных исследований (первых в СССР) в области вспомогательной репродукции (оплодотворение яйцеклетки человека *in vitro*), которые отражены в кандидатской диссертации Г.Н. Петрова «Процесс оплодотворения вне организма яйцеклеток некоторых млекопитающих животных и человека» (Симферополь, 1959). На основе проведенных работ впервые в СССР (и наверное в мире) в 1957 г. группа крымских ученых сделала вывод: «... Данные об оплодотворении и дроблении яйцеклеток в искусственных условиях говорят о возможности успешной трансплантации зародышей в матку после их культивирования в течение 2—3 дней вне организма». (Труды Крымского медицинского института, Симферополь 1957; 146).

Ключевые слова: экстракорпоральное оплодотворение, оплодотворение яйцеклетки человека *in vitro*, вспомогательные репродуктивные технологии.

Стремительно развивается медицина в наше время и особенно — вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ). Прошло всего 25 лет, как в Англии появился на свет первый ребенок *in vitro*, а сегодня в мире уже более 1 000 000 детей рождены «из пробирки». Первые попытки оплодотворения яйцеклетки человека *in vitro* датируются 1944 г., к сожалению, имена не всех первопроходцев известны сегодня.

С большим интересом специалисты в области репродуктологии знакомятся с публикациями в журнале «Проблемы репродукции», посвященными историей исследований в области ВРТ (М.Б. Аншина, «История и эволюция методов лечения бесплодия», №1, 1995; А.И. Никитин, «Предварительное сообщение о трансплантации и развитии яйца млекопитающего в матке приемной матери», №1, 1996; «Первопроходцы. Патрик Стептоу», №3, 1998; М.Б. Аншина, «ВРТ: прошлое, настоящее, будущее», №3, 2002; Э.М. Китаев, «Из истории ЭКО в России», №4—6, 2002).

Из статей М.Б. Аншиной мы узнали хронологию важнейших этапов в развитии биологии и медицины, которые подвели «... к созданию фундамента, на котором стремительно выросло то, что сегодня называют вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ):

— 1934 г. — О.В. Красовская сообщила об оплодотворении яйцеклеток кролика *in vitro*.

— 1951 г. — М. Chang начинает разработку сред и условий для культивирования гамет и эмбрионов *in vitro*.

— 1954 г. — С. Thibault сообщил о развитии двух пронуклеусов и выделении второго полярно-

го тельца после оплодотворения в культуре яйцеклеток кролика.

— 1959 г. — М. Chang впервые осуществил оплодотворение яйцеклетки кролика-донора в культуре, перенес их в полость матки кролика-реципиента и получил потомство.

— 1966 г.— R. Edwards установил, что созревание женских яйцеклеток *in vitro* происходит в течение 36—37 ч после пика ЛГ.» [1].

Э.М. Китаев в своих воспоминаниях добавляет, что «... В начале 40-х годов гинекологи из Гарварда Rock, Minkin ... в течение четырех лет вели работу в США по оплодотворению яйцеклеток человека вне организма. Они даже опубликовали результаты своих исследований, но не будучи уверены в том, что получили истинное оплодотворение, отказались от своих, как они сочли, бесполезных усилий. Возобновили же работу американцы по этой проблеме лишь в 1978 г.» [2]. В той же публикации мы познакомились и с человеком, занимавшимся и «околонаучными исследованиями», который произвел фурор, представляя свои достижения так, что и маститые ученые сразу не поняли правда это или нет. Я имею в виду итальянца Карло Петруччо, он просто обрек себя на известность, мастерски представив материалы своих «работ».

Из воспоминаний Э.М. Китаева.

«... замечательный авантюрист, ... которому (1961), как он сам утверждал, почти удалось вырастить человечка в искусственно созданных им условиях. ... К нашему великому огорчению в широкодоступных научных журналах никаких работ доктора Петруччо мы не нашли ...» [2].

Получается, что в период между 1944 г. (работы Rock, Minkin в США), 1961 г. («рассказы» доктора Петруччо из Италии) и 1966 г. (начало исследований R. Edwards в Англии) не было работ по *оплодотворению яйцеклеток человека in vitro*.

Исследования, однако, по разным причинам не были известны специалистам.

Исследования 1955 г. в Крыму

В 1959 г. в Крымском медицинском институте на кафедре гистологии состоялась защита диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук Г.Н. Петрова. Тема на тот период была революционная: «Процесс оплодотворения вне организма яйцеклеток некоторых млекопитающих животных и человека» [3].

Из диссертации Г.Н. Петрова. Обзор литературы. «Оплодотворение у человека»¹:

«... В отношении человека данные об оплодотворении и ранних стадиях развития крайне ограничены. Из литературных источников известно всего несколько опытов, проведенных по оплодотворению человеческого яйца вне организма...»

- Hamilton (1944), ставя опыты по оплодотворению яйцеклеток человека вне организма, приводит данные только об образовании и выходе направительных телец в околожелточное пространство.
- В том же году Rock, Minkin (1944) после целого ряда неудачных попыток (проведено 800 опытов) в трех случаях наблюдали раздробившиеся вне организма яйцеклетки человека до стадии 2 бластомеров. Авторы указывают, что дробление наступило через 10 ч после осеменения.
- Позднее (1953) Shettels при культивировании яйца человека со сперматозоидами вне организма в специальных чашках удалось в одном случае через 72 ч инкубации получить стадию морулы, состоящую из 32 бластомеров, совершенно лишённую лучистого венца.

Как видно из приведенной литературы, в настоящее время (1955 г.²) имеются только единичные данные о дроблении яйца человека. Последовательно процессы оплодотворения и ранней стадии дробления человеческого яйца до сих пор остаются не выясненными».

Какие же исследования начал проводить в середине 50-х годов XX века молодой ученый в Крыму? В 1954 г. Г.Н. Петров, бывший матрос

Северного флота, с отличием окончивший медицинский институт, поступил в аспирантуру на кафедру гистологии Крымского медицинского института. Тему его работы сформулировал заведующий тогда кафедрой проф. Б.П. Хватов: «Исследовать процесс оплодотворения и дробления яйцеклеток вне организма у млекопитающих, а если получится то и у человека». Основные исследования оплодотворения *in vitro* у млекопитающих (всего 1109: 120 на свиньях, 9 на лошадях и 980 на кроликах) были проведены за год — в 1954 г. В 1955 г. начались исследования у человека.

Из диссертации Г.Н. Петрова [3] «Методика исследования по оплодотворению яйцеклеток человека вне организма».

- Яичники брались у женщин во время оперативного вмешательства при различных гинекологических заболеваниях в лечебных учреждениях Симферополя.
- Обычно зрелые фолликулы в яичниках наблюдались у женщин..., когда операция производилась на 8—14-й день от начала менструального цикла. Зрелые фолликулы величиной до 1—1,5 см заметно выступали на поверхности яичника.
- Для разбавления и сохранения спермы употреблялась следующая среда: 5 см³ стерильного раствора Рингера, в который помещались небольшой кусочек слизистой яйцевода женщин и 100 ЕД пенициллина. Сюда добавлялось 5—6 капель проверенной семенной жидкости.
- При получении яйцеклеток фолликулярная жидкость Граафова пузырька вместе с яйцеклеткой помещалась в бюкс с питательной средой, к которой затем добавлялись 2—3 капли разбавленной (предварительно³) семенной жидкости.

Из воспоминаний Э.М. Китаева [2].

«... И лишь после того, как по совету того же Эдвардса отделили сперматозоиды от семенной плазмы, а затем растворили осадок в новой порции среды, получили взвесь мужских гамет, способных осуществить свою функцию в пробирке. Оказалось, семенная плазма губительно действует на женские половые клетки. Это была одна из первых неожиданностей, с которыми исследователи столкнулись в решении поставленной перед ними задачи.»

Г.Н. Петров преодолел эту преграду в 1955 г. Выводы, сделанные им на основании изучения оплодотворения и первых стадий дробления яйцеклеток человека вне организма (1955—1957):

¹ Здесь и далее текст без изменений из диссертации Г.Н. Петрова.

² Замечание автора.

³ Замечание автора.

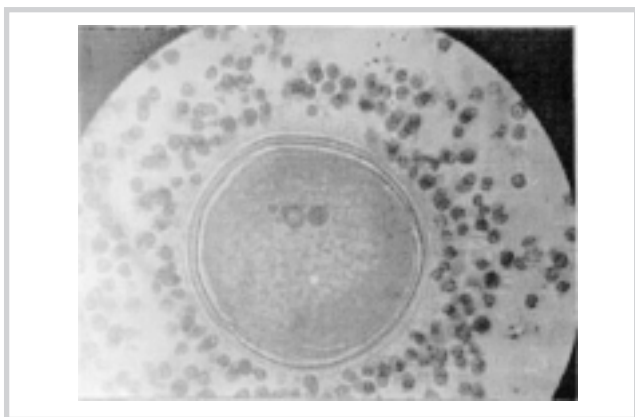


Рис. 1. Стадия слияния 2 пронуклеусов (18 ч наблюдения после «осеменения»).

Из диссертации Г.Н. Петрова.

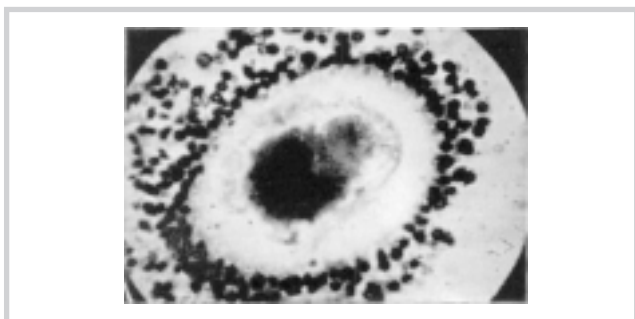


Рис. 2. Яйцеклетка на стадии 2 бластомеров (26 ч).

Из диссертации Г.Н. Петрова.

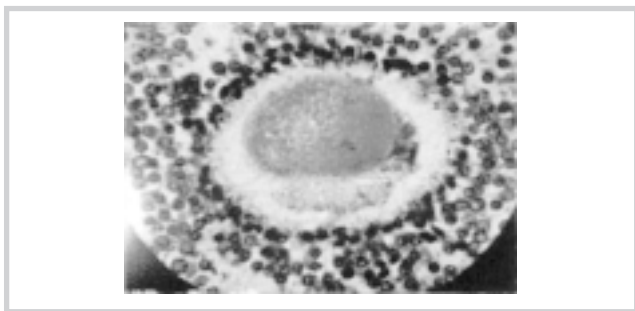


Рис. 3. Другая яйцеклетка на стадии 3 бластомеров (26 ч).

Из диссертации Г.Н. Петрова.

Из диссертации Г.Н. Петрова [3—9].

— «... Через 2 ч (после «осеменения») — по всей окружности прозрачной оболочки располагается большое количество сперматозоидов, отмечается рассеивание фолликулярных клеток лучистого венца.

- Через 4 ч — сперматозоиды обнаружены в ооплазме, в перивителлиновом пространстве выявляется одно направительное тельце.
- Через 12 ч — в протоплазме яйцеклетки четко выявлялись два ядра. ... Эти ядра почти одинаковы по размерам, но различны по форме. ... Первое ядро можно отнести к мужскому пронуклеусу, а второе к женскому.
- Через 18 ч — ... наблюдалось последовательное слияние ядер.
- Через 20 ч ... выявляется борозда дробления ... справа и слева от борозды дробления в ооплазме видны два ядра (рис. 1).
- Через 26 ч — стадия 2 бластомеров. ... Каждая клетка (яйцеклетка⁴) разделилась на два неодинаковых по величине и окраске бластомера. ... В других яйцеклетках обнаружилась стадия 3 бластомеров (рис. 2 и 3)».

Из воспоминаний Э.М. Китаева [2].

«... существуют морфологические критерии истинного оплодотворения. Если спустя 6—8 ч после слияния гамет вы видите обломок хвоста спермия в цитоплазме ооцита и образование одного или двух полярных телец, а несколько позже два ядра мужской и женский пронуклеусы, вы можете быть уверены, что сперматозоид проник в яйцеклетку».

Получается, что Петров видел и проследил последовательно именно стадии оплодотворения и дробления яйцеклетки человека *in vitro*.

С позиции знаний, которые мы имеем сегодня, знакомясь с рукописью его работы, наверное, некоторые положения диссертации крымского ученого представляются спорными. И это не удивительно. Но не признать пионерские исследования Г.Н. Петрова в 1955 г., думаю, нельзя. (R. Edwards приступил к экспериментальным исследованиям только в 1966 г.). И если мы сегодня знаем даже «... замечательного авантюриста» — итальянца Карло Петруччо⁵, у которого ...

Из воспоминаний Э.М. Китаева [2]

«... К нашему великому огорчению, в широкодоступных научных журналах никаких работ мы не нашли, и лишь после длительных поисков удалось в одном из американских журналов («Science») отыскать одну его публикацию, из которой уяснить себе какие-либо детали его методики абсолютно невозможно». Не вспомнить о работах, выполненных в Крымском медицинском институте Г.Н. Петровым и его коллегами в 1955—1959 гг. по этой теме просто недопустимо. Кстати, тот же Петруччо во время своего пребывания в Москве (в октябре 1961 г.), давая

⁴ Замечание автора.

⁵ В работе Э.М. Китаева имя у Петруччо — Карло, а в журнале «Техника молодежи» №11, 1964 и в воспоминаниях Г.Н. Петрова его имя было Даниель.

пресс-конференцию и отвечая на вопрос: «Кого Вы считаете своим предшественником?», ответил: «Конечно же Григория Петрова, советского ученого из Симферополя» [10].

Почему Г.Н. Петров не продолжил свои исследования?.. Как это обычно бывало в нашей стране, вмешался субъективный фактор. Реально работа Г.Н. Петрова была новаторской, и он стал «слишком заметным». ... Работа «У истоков жизни» (именно так называлась статья в газете «Крымская правда» от 10.01.62, Симферополь [11]), где подробно описывались успехи молодого ученого, не принесла Петрову признания. В 1962 г. его «перевели» на кафедру анатомии, где он трудился больше 25 лет, а когда ему исполнилось 60 лет, его «отправили» на пенсию.

Но Петрова знали и помнили ученые из Китая, Чехословакии, Голландии, Новой Зеландии, США, которые писали письма с просьбой выслать им его работу, советовались с ним. Жордания из Тбилиси присылал к Петрову своих учеников для обучения методике оплодотворения яйцеклеток человека *in vitro*. В начале 90-х годов XX века выпускник Крымского медицинского института, вернувшись из Германии, передал Г. Петрову привет от немецких коллег, от которых он (бывший студент) узнал, что его учитель анатомии более 35 лет назад провел исследования, которые доказали возможность оплодотворения и дробления яйцеклеток человека в искусственных условиях.

Мы встретились с Г.Н. Петровым в 1996 г. в лаборатории репродукции человека (Симферополь)⁶ накануне конференции «10 лет ЭКО в России» (Москва, декабрь 1996 г.). Он с огромным интересом наблюдал, как просто можно получить яйцеклетки с помощью ультразвукового аппарата после стимуляции суперовуляции гонадотропинами, и говорил, что тогда в 1955 г. над ним многие смеялись и не верили в то, что его исследования закончатся каким-либо результатом.

Мною подготовлены материалы к конференции о работах в 1955 г. в Крыму (тезисы и видеофильм), которые были доложены в дискуссии по вопросу истории развития ЭКО в России. Г.Н. Петров был награжден грамотой «За личный вклад в развитие экстракорпорального оплодотворения в России». На ученом совете Крымского медицинского института 6 марта 1997 г. ректор проф. А.А. Бабанин публично извинился перед Г.Н. Петро-

вым за ту несправедливость, которая была допущена по отношению к нему в 60-х годах XX века и торжественно вручил Почетную грамоту Российской ассоциации репродукции человека. Г.Н. Петров тогда сказал: «Я счастлив, что дожил до этих дней, когда вспомнили о моих исследованиях. Думал, что это случится только после моей смерти». К сожалению, 17 марта 1997 г. в возрасте 71 года Г.Н. Петров скончался у себя на даче от инсульта.

Опубликованные учеными Крымского медицинского института работы по оплодотворению яйцеклетки человека вне организма: Аспирант Г.Н. Петров. «К вопросу об оплодотворении и дроблении яйцевой клетки человека». Тезисы доклада на научной сессии Крымского медицинского института. Симферополь, 1955; 14–15. • **Б.П. Хватов, В.А. Королев, Г.Н. Петров, Б.В. Троценко.** «Оплодотворение и ранние стадии развития зародышей млекопитающих животных и человека в сравнительном аспекте». Труды Крымского медицинского института. Симферополь, 1957; 146. • **Г.Н. Петров.** «Оплодотворение и первые стадии дробления яйца человека вне организма». Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. Л 1958; XXXV: 1. • **Г.Н. Петров.** «Процесс оплодотворения вне организма яйцеклеток некоторых млекопитающих животных и человека». Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Симферополь 1959. • **Б.П. Хватов, Г.Н. Петров.** «Сообщение о самом раннем зародыше человека *in vitro*». Тезисы международного конгресса анатомов. Нью-Йорк 1960. • **Б.П. Хватов, Г.Н. Петров, В.А. Королев.** «Оплодотворение и ранние стадии развития зародышей млекопитающих животных и человека». Труды Крымского медицинского института. Симферополь 1961; XXX: 3. • **Г.Н. Петров.** «Оплодотворение и ранние стадии развития зародышей млекопитающих животных и человека». Тезисы докладов Всесоюзного съезда анатомов, гистологов и эмбриологов. Тбилиси 1966.

Выводы

Первые исследования оплодотворения яйцеклетки человека вне организма (*in vitro*) в СССР были проведены в Крымском медицинском институте на кафедре гистологии (зав. — проф. Б.П. Хватов) Г.Н. Петровым в 1955 г.

На основе своих работ впервые в СССР (и наверное в мире) уже в 1957 г. группа крымских ученых сделала вывод: «... Данные об оплодотворении и дроблении яйцеклеток в искусственных условиях говорят о возможности успешной транс-

⁶ Первая лаборатория в Крыму (Симферополь), где проводилось лечение бесплодия методами ВРТ, в том числе ЭКО, была открыта в 1993 г. (автор активно участвовал в ее создании и был руководителем лаборатории с 1993 по 2000 г.).

плантации зародышей в матку после их культивирования в течение 2—3 дней вне организма».

(Труды Крымского медицинского института. Симферополь 1957; 146)⁷.

⁷ Автор ни в коей мере не противопоставляет работу Г.Н. Петрова кропотливым исследованиям, которые проводились в Ленинграде в 70—80-х годах прошлого века А.И. Никитиным и его группой. Их титанический труд вызывает уважение и в то же время досаду, что они смогли идти только «черепашым шагом» (отсутствие достаточного финансирования), исследуя процесс зачатия человека *in vitro*. Более того, в июне 2003 г. в Санкт-Петербурге состоялась встреча автора с Э.М. Китаевым. В разговоре, после просмотра видеопленки воспоминаний Г.Н. Петрова, Эдуард Михайлович сказал, что материалы однозначно интересные и наверняка в 1955 г. крымские ученые были на правильном пути, и очень обидно, что исследования не были продолжены. И как мне показалось, Э.М. Китаев был огорчен, что тогда в 70-х годах XX века не познакомился подробно с работами Г.Н. Петрова. Возможно, используя некоторые методики исследований, работы в Ленинграде продвигались бы быстрее. Автор стремится, чтобы мы помнили имена своих соотечественников, которые стояли «у истоков» работ по оплодотворению яйцеклетки человека *in vitro*. Тем более, что в этих исследованиях мы были если не первыми, то и не вторыми в мире в 1955 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анишина М.Б. ВРТ: прошлое, настоящее, будущее. Пробл репрод 2002; 3: 6—15.
2. Китаев Э.М. Из истории ЭКО в России. Пробл репрод 2002; 4: 5—12, 5: 3—8, 6: 10—15.
3. Петров Г.Н. Процесс оплодотворения вне организма яйцеклеток некоторых млекопитающих животных и человека: Дис. ... канд. мед. наук. Симферополь 1959.
4. Петров Г.Н. К вопросу об оплодотворении и дроблении яйцевой клетки человека. Труды Крымского медицинститута. Симферополь 1955; 14—15.
5. Хватов Б.П., Королев В.А., Петров Г.Н., Троценко Б.В. Оплодотворение и ранние стадии развития зародышей млекопитающих животных и человека в сравнительном аспекте. Труды Крымского медицинститута. Симферополь 1957; 146.
6. Петров Г.Н. Оплодотворение и первые стадии дробления яйца человека вне организма. Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. Л 1958; XXXV: 1.
7. Хватов Б.П., Петров Г.Н. Сообщение о самом раннем зародыше человека *in vitro*. Тезисы международного конгресса анатомов. Нью-Йорк 1960.
8. Петров Г.Н. Оплодотворение и ранние стадии развития зародышей млекопитающих животных и человека. Тезисы докладов Всесоюзного съезда анатомов, гистологов и эмбриологов. Тбилиси 1966.
9. Хватов Б.П., Петров Г.Н., Королев В.А. Оплодотворение и ранние стадии развития зародышей млекопитающих животных и человека. Труды Крымского медицинститута. Симферополь 1961; XXX: 3.
10. Жизнь до рождения. Техника молодежи 1964; 11: 10—11.
11. У истоков жизни. Симферополь, газета «Крымская правда» от 10.01.62.

* * *

Комментарий

Уважаемый редактор!

К работе В.В. Литвинова хотелось бы сделать некоторые комментарии. Нам, безусловно, были известны работы Г.Н. Петрова. Не настолько, однако, подробно, насколько я мог ознакомиться с ними недавно после прочтения рукописи его кандидатской диссертации. Откровенно говоря, мы долгое время были под глубоким впечатлением отзыва о его публикациях выдающегося нашего эмбриолога П.Г. Светлова, который в 1959 г. усомнился в том, что Г.Н. Петров наблюдал истинное оплодотворение и дробление ооцитов человека вне организма. Я полагаю, что Павел Григорьевич высказал свои сомнения не без оснований.

Повторяю, работы Г.Н. Петрова нам были хорошо известны. Но почему его работы не получили широкого признания?

Да прежде всего потому, что и Петров и Петруччо в своих экспериментах пытались оплодотворить незрелые ооциты, т.е. ооциты, не достигшие стадии метафаза II. По крайней мере никто из упомянутых ученых не задавался вопросом о необходимости достижения ооцитом стадии метафаза II для нормального оплодотворения и дальнейшего развития эмбриона. И это при том, что процесс созревания ооцитов еще в 40-х годах прошлого века изучали Пинкус и Энцман. Справедливости ради следует отметить, что цитогенетический метод изучения хромосомных преобразований в процессе созревания ооцитов был предложен лишь в 1961 г. Тарковским.

Очень даже возможно, что среди добываемых из резецированных яичников ооцитов иногда попадались и зрелые клетки, которые при оплодотворе-

нии вне организма начинали дробиться. Однако ряд обстоятельств, касающихся вопросов методического оснащения работы, и представленный автором иллюстративный материал дали повод П.Г. Светлову рассматривать полученные автором эмбрионы как пример дегенеративного дробления. Мнение свое Павел Григорьевич опубликовал в журнале «Архив анатомии, гистологии и эмбриологии» в 1959 г., что, похоже, и определило историческую судьбу работ украинского исследователя.

Основные факты, которые приводит автор в своей диссертационной работе, с точки зрения современных знаний, свидетельствуют о несовершенстве методики работы с половыми клетками. Например, Г.Н. Петров зрелыми фолликулами называет фолликулы размером 10–14 мм, что не соответствует современным представлениям о харак-

тере и динамике роста и созревания фолликулов. Далее, в настоящее время полиспермию большинство исследователей связывают с аномальным состоянием ооцитов. Наконец, несоблюдение условий сохранения постоянства *pH* культуральной среды ставит под сомнение успешность развития эмбрионов. Мы понимаем, что работа Г.Н. Петрова носила поисковый характер, и именно в этом большая его заслуга. Г.Н. Петрову в результате ее удалось проследить основные морфологические этапы формирования зиготы и начального дробления оплодотворенной яйцеклетки, но в то же время, хотя он и высказывал вполне правомерное предположение о возможности использования этого метода для лечения бесплодия, он был весьма и весьма далек от претворения этой идеи в практическую медицину.

Э.М. Кутаев,
доктор мед. наук

Пострадиационные нарушения в семенниках крыс и их профилактика при применении питьевой сульфатной минеральной воды

Ю.Н. КОРОЛЕВ*, Л.Ф. КУРИЛО, М.С. ГЕНИАТУЛИНА, Л.А. НИКУЛИНА, Л.В. ШИЛЕЙКО

Российский научный центр восстановительной медицины и курортологии Минздрава РФ; *Медико-генетический научный центр РАМН, Москва

В экспериментальных исследованиях установлено, что однократное общее радиационное облучение (^{60}Co в дозе 2 Гр, мощность дозы 0,66 Гр/мин) вызывало существенные светооптические и ультраструктурные сдвиги в семенниках крыс. Предварительное применение питьевой сульфатной минеральной воды (концентрация сульфата 2,6 г/л, минерализация 4 г/л) приводило к снижению уровня деструктивных процессов в сперматогенном эпителии и повышению сохранности клеток и их внутриклеточных структур.

Ключевые слова: радиация, семенники, профилактика, минеральная вода.

В настоящей работе изучали светооптические и ультраструктурные нарушения в семенниках крыс при общем радиационном облучении в дозе 2 Гр и возможность их профилактики при применении питьевой сульфатной минеральной воды (МВ).

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты с применением МВ проведены на 24 половозрелых беспородных крысах-самцах массой 220—250 г. Животных облучали однократно на установке ГУБЭ (Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН) гамма-лучами ^{60}Co в дозе 2 Гр (мощность дозы 0,66 Гр/мин). Животным до радиационного облучения давали питьевую сульфатную натриево-магниевую-кальциевую МВ с концентрацией сульфата 2,6 г/л и минерализацией 4 г/л. МВ вводили перорально 1 раз в день по 3 мл через иглу с оливой на конце. Всего проведено 20 процедур. Использовали также интактных животных, которые радиационному воздействию не подвергались. Одна группа крыс была забита через 1 мес после облучения. Другая группа сразу после облучения получила еще 10 процедур МВ и была забита через 3 мес после облучения. Животные контрольной группы вместо питьевых МВ получали водопроводную воду.

Для светооптических исследований семенники фиксировали в смеси Буэна в модификации [7], заливали в парафин, срезы окрашивали гематоксилином Эрлиха с докраской эозином. Состояние сперматогенеза оценивали следующим образом: подсчитывали 100 извитых семенных

каналцев (ИСК), срезанных строго поперечно, отмечая среди них ИСК, содержащие 4 генерации половых клеток (сперматогонии, сперматозоиды), ИСК с 3 генерациями (те же клетки, но без сперматозоидов), ИСК с 2 генерациями (сперматогонии и сперматозоиды), ИСК с 1 генерацией (сперматогонии) и ИСК в состоянии запустевания. Определяли долю каждого из описанных типов ИСК (в процентах от 100 ИСК), а также индекс сперматогенеза [6]. Одновременно отмечали число ИСК с явлениями слущивания гамет. Проводили подсчет клеток Лейдига на условную единицу площади. Для электронно-микроскопических исследований семенники фиксировали в 4% параформальдегиде, постфиксировали в 1% растворе осмия. Ультратонкие срезы семенников просматривали в электронном микроскопе JEM-100СХ (Япония). Статистическую обработку проводили методом Стьюдента—Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У животных контрольной группы через 1 мес после радиационного облучения снижалась масса семенников в среднем на 30%. При морфометрическом анализе (см. таблицу) выявлено снижение числа ИСК с 4 генерациями клеток ($p < 0,01$) и повышение числа ИСК с 3 генерациями, что может указывать на замедление процессов спермиогенеза. Кроме того, обнаруживались ИСК с 1 и 2 генерациями клеток, а также с явлениями запустевания, в которых деструктивные процессы были выражены особенно значительно. Все эти нарушения приводили к снижению индекса

Морфометрические показатели семенников крыс при применении сульфатной МВ с последующим радиационным облучением

Группа животных	Количество ИСК, %					ИСК со слушиванием	Индекс сперматогенеза	Число клеток Лейдига
	4 генерации	3 генерации	2 генерации	1 генерация	запустевание			
1 мес после облучения								
Интактные	93,3±1,3	6,3±1,7	—	0,33±0,42	—	7,0±1,3	3,93±0,004	12,1±0,9
Контроль	76,0±2,1*	16,3±5,5	5,7±4,2	1,33±1,26	0,67±0,84	5,0±4,2	3,66±0,076*	19,1±0,8*
Сульфатная МВ	83,3±2,9	10,0±6,7	5,3±0,4	1,00±1,26	0,33±0,42	6,0±2,1	3,75±0,070	15,8±1,0 [#]
3 мес после облучения								
Интактные	93,7±1,3	6,3±1,3	—	—	—	2,3±0,4	3,94±0,013	12,8±0,11
Контроль	84,8±1,7*	13,3±2,8	1,25±0,84	0,8±0,8	—	7,3±1,9	3,82±0,03*	15,9±1,25**
Сульфатная МВ	90,3±1,4 [#]	9,3±1,1	—	0,5±0,3	—	2,8±1,7	3,89±0,09	13,4±1,00

Примечание. * — $p < 0,01$ по сравнению с интактной группой; ** — $p < 0,05$ по сравнению с интактной группой, # — $p < 0,05$ по сравнению с контролем.

сперматогенеза ($p < 0,01$). На этом фоне происходило увеличение численности интерстициальных эндокриноцитов (клеток Лейдига): их популяция достоверно увеличивалась на 57,9% ($p < 0,01$).

Спустя 3 мес после облучения нарушения процессов сперматогенеза сохранялись, однако их интенсивность по ряду показателей была снижена (см. таблицу). Так, число ИСК с 4 генерациями клеток возрастало по сравнению с таковым в предыдущий срок, но оставалось ниже уровня, характерного для интактных животных ($p < 0,05$), а число ИСК с 2 — 1 генерациями и явлениями запустевания снижалось. Индекс сперматогенеза был вновь достоверно сниженным ($p < 0,01$). Популяция клеток Лейдига снижалась на 24,2% ($p < 0,05$).

При электронно-микроскопическом исследовании канальцев с XII стадией сперматогенеза были выявлены нарушения в структурах собственной оболочки ИСК, которые проявлялись, в частности, в нарушении контактов и расширении пространства между миоидными клетками, появлении большого числа микропиноцитозных везикул и вакуолей, изменении толщины и электронной плотности базальной мембраны. Местами собственной оболочка семенника выглядела особенно набухшей, ее толщина значительно возрастала (рис. 1, а). В результате развития очагового отека нарушались контакты между базальной мембраной и клетками (сперматогонии, клетки Сертоли), а также межклеточные взаимоотношения. Явления отека распространялись и внутрь клеток (особенно клеток Сертоли), что сопровождалось резким просветлением гиалоплазмы, разобщением органелл и их дистрофическими изменениями. В митохондриях наблюдали локальное просветление матрикса и разруше-

ние крист, со стороны цистерн гранулярной эндоплазматической сети отмечали явления фрагментации и вакуолизации, содержание полирибосом отчетливо снижалось. Важно отметить, что в клетках Сертоли появлялись крупные резидуальные тельца, которые состояли из отдельных участков цитоплазмы и мембранных структур. Иногда обнаруживали группы по 2—3 тельца (рис. 1, б). В норме резидуальные тельца на XII стадии сперматогенеза обычно не обнаруживаются [8], поэтому их появление указывает на фагоцитоз фрагментов клеток, погибших в результате нарушений процессов сперматогенеза, а также, возможно, на снижение способности клеток Сертоли переваривать поглощенный материал.

ОБСУЖДЕНИЕ

Применение сульфатной МВ с последующим радиационным облучением предупреждало и ограничивало развитие ряда пострadiационных нарушений в семенниках. Как следует из таблицы, через 1 мес после облучения выявлена отчетливая тенденция к увеличению числа ИСК с 4 генерациями клеток, снижению числа ИСК с 3 генерациями и явлениями запустевания. Через 3 мес общая направленность положительных сдвигов сохранялась, а по отдельным показателям становилась более выраженной (см. таблицу). Так, количество ИСК с 4 генерациями клеток было достоверно выше ($p < 0,05$) по сравнению с контролем, а число ИСК с 3 генерациями проявляло тенденцию к снижению. При этом число ИСК с 1 и 2 генерациями, а также с явлениями слушивания клеток отчетливо снижалось. Численность клеток Лейдига через 1 мес после облучения понизилась на 17,3% ($p < 0,05$), через 3 мес этот сдвиг был выражен слабее.

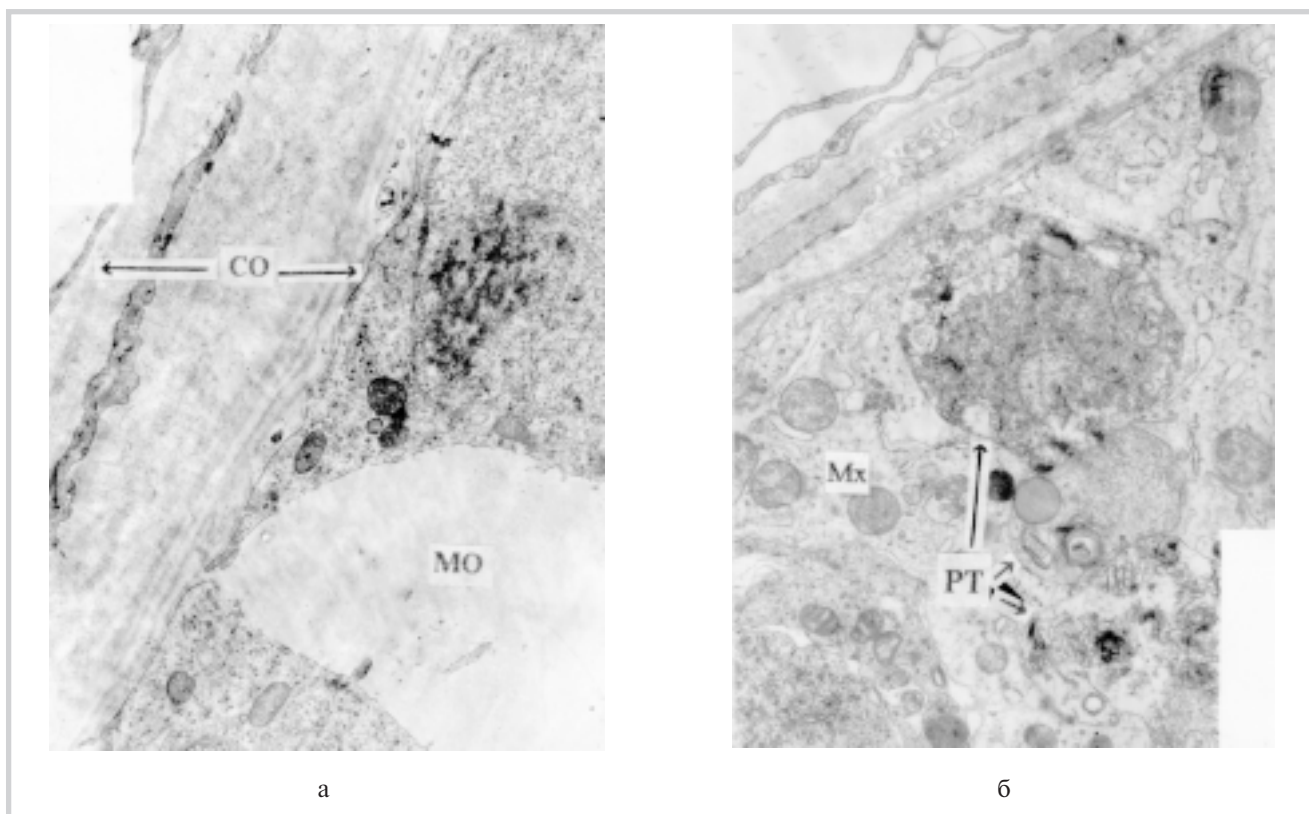


Рис. 1. Ультраструктура ИСК после радиационного облучения.

a — резкое утолщение собственной оболочки (СО) канальца, расширение межклеточного пространства вследствие отека (МО). $\times 9200$; *b* — 3 резидуальных тельца (РТ) на разных стадиях переваривания. Мх — митохондрии. $\times 10\ 100$.

При электронно-микроскопическом исследовании канальцев со всеми 4 генерациями клеток отмечалась лучшая сохранность структур собственной оболочки ИСК и клеток сперматогенного эпителия. Признаки отека собственной оболочки ИСК проявлялись значительно слабее, обнаруживались реже и ни в одном случае не достигали уровня контроля (рис. 2, *a*). Признаки внеклеточного и внутриклеточного отека были значительно ослаблены или совсем не выявлялись. Органеллы более равномерно распределялись в цитоплазме клеток Сертоли и сперматогониях. В клетках Сертоли митохондрии были различных размеров и формы, в их матриксе обычно четко просматривались кристы. Гранулярная эндоплазматическая сеть отличалась удлиненными цистернами, явления фрагментации встречались реже, повышалось содержание полирибосом. Резидуальные тельца обнаруживались только в отдельных случаях и находились обычно на завершающих стадиях переработки фагоцитированного материала (рис. 2, *b*). По-видимому, это связано с уменьшением гибели клеток сперматогенного эпителия и с повышением уровня окислительно-восстановительного потенциала клеток Сертоли под влиянием сульфатной МВ.

Таким образом, сульфатная МВ оказывала защитное действие, выражавшееся в основном в уменьшении проницаемости структур собственной оболочки ИСК, снижении уровня деструктивных процессов в сперматогенном эпителии и клетках Сертоли, усилении внутриклеточных адаптивных реакций. Очевидно, реализация защитного эффекта осуществлялась как через общие нейроэндокринные механизмы и систему гомеостаза [4], т.е. опосредованно, так и за счет прямого действия ионно-солевой основы МВ — ионов кальция, магния, натрия, сульфата на ткани семенников. Известно, в частности, что эти ионы, особенно кальций и магний, оказывают мембраностабилизирующее действие [5] и в связи с этим способны повысить резистентность структур собственной оболочки ИСК, плазматической и внутриклеточных мембран к действию радиации. Полученный профилактический эффект может быть связан также со способностью этой МВ повышать антиоксидантную и детоксицирующую функции [1], что снижает степень негативного влияния радиации на семенники. Результаты исследования, а также ранее полученные нами данные [2–4] позволяют полагать, что питьевая сульфатная МВ может быть

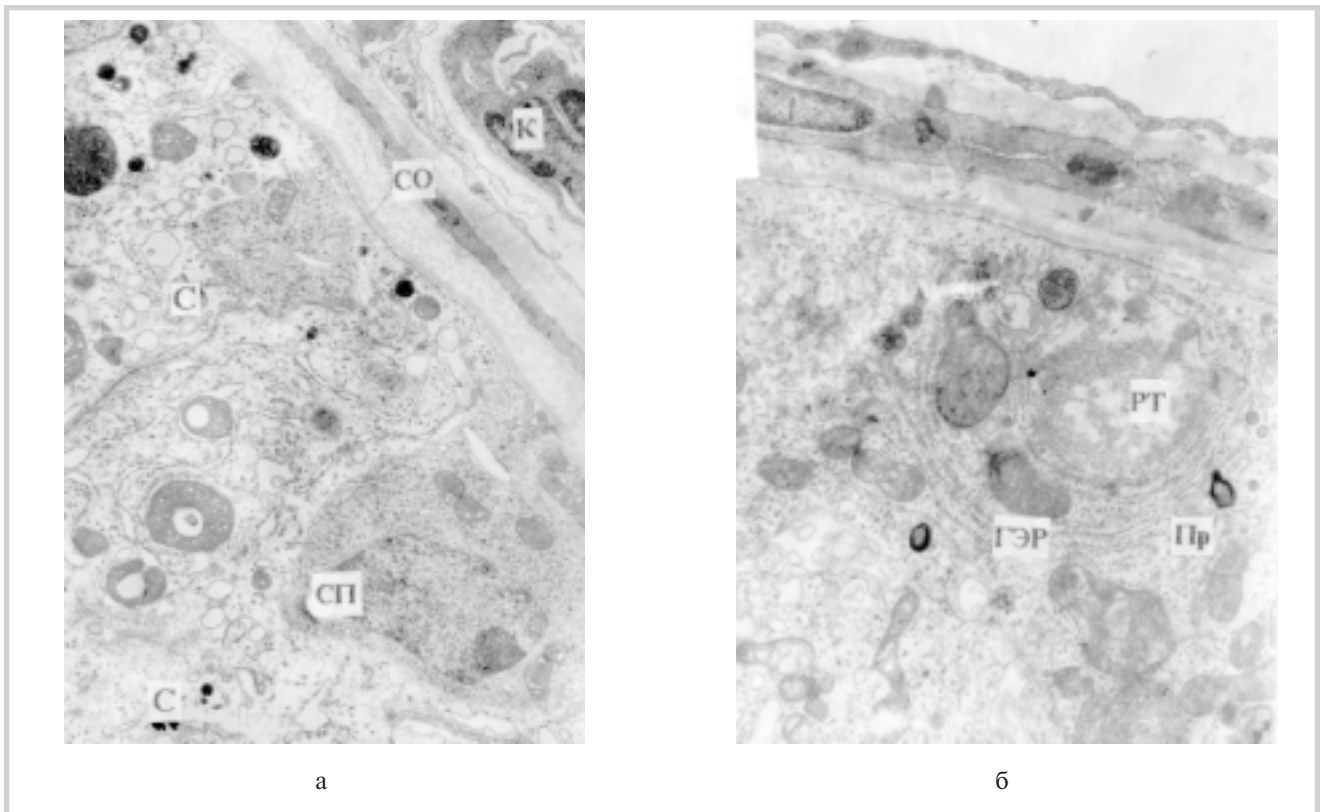


Рис. 2. Ультраструктура ИСК при профилактическом применении сульфатной МВ и радиационном облучении. *а* — стенка капилляра и собственная оболочка (СО) канальца по своей толщине соответствуют норме, явления отека практически отсутствуют. К — капилляр; С — клетка Сертоли; Мх — митохондрии. $\times 11\ 500$. *б* — резидуальное тельце (РТ) в фазе растворения, длинные узкие цистерны гранулярного эндоплазматического ретикулума (ГЭР), содержание полирибосом (Пр) повышено. $\times 11\ 500$.

использована как одно из средств защиты репродуктивной системы в комплексной профилакти-

ке организма от повреждающего действия радиации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зубкова С.М., Булякова Н.В., Азарова В.С. и др. Влияние минеральных вод различного химического состава на восстановительные процессы в тканях в пострadiационный период. Доклад Академии наук. 1994; 339: 6: 826—830.
2. Королев Ю.Н., Панова Л.Н., Никулина Л.А., Загорская Н.З. Действие сульфатной минеральной воды при общем радиационном облучении в эксперименте. Вопр курорт 1996; 1: 25—27.
3. Королев Ю.Н., Гениатулина М.С., Никулина Л.А. Первичная и вторичная профилактика пострadiационных нарушений сперматогенеза при действии питьевых минеральных вод. Вопр курорт 2001; 5: 33—37.
4. Королев Ю.Н., Гениатулина М.С. Ультраструктура гипоталамуса при профилактическом применении питьевых минеральных вод в условиях радиационного облучения. Вопр курорт 2002; 4: 41—43.
5. Левин С.В. Структурные изменения клеточных мембран. Л: Наука 1976.
6. Ухов Ю.И., Астраханцев А.Ф. Морфометрические методы в оценке функционального состояния семенников. Арх анат гистол и эмбриол 1983; 84: 3: 66—72.
7. Fogg L.C., Cowing R.F. The changes in cell morphology and histochemistry of the testis following irradiation and their relation to other induced testicular changes. 1. Quantitative random sampling of germinal cells at intervals following direct irradiation. Cancer Res 1951; 11: 1: 23—28.
8. de Kretser D.M., Kerr J.B. The effect of testicular damage on Sertoli and Leydig cell function. In: The Pituitary and testis. Clinical and Experimental Studies, edited by D.M. de Kretser, H.G. Burger, B. Hudson. Berlin: Springer-Verlag 1983; 133—154.

Использование метода созревания ооцитов *in vitro* (IVM) в программе экстракорпорального оплодотворения

Л. ЛЕВКОВ¹, Ю. ХРЕЙНССОН¹, Б. РОЗЕНЛУНД¹, М. ФРИДСТРЕМ¹, И. ЭК¹, А.М. СУЙККАРИ², О. ХОВАТТА²

¹Fertility Unit, Huddinge University Hospital, Karolinska Institute (Стокгольм, Швеция); ²Infertility Clinic of The Family Federation of Finland (Хельсинки, Финляндия)

Описан метод созревания ооцитов *in vitro* (IVM) как способ предупреждения синдрома гиперстимуляции яичников при проведении ЭКО. Обсуждаются эффективность метода и проблемы, связанные с его применением. Предлагаются состав среды для созревания ооцитов человека *in vitro* и способ ее приготовления. Сравняется накопленный опыт использования IVM в трех клиниках скандинавских стран.

Ключевые слова: ЭКО, IVM, среда созревания, ооцит, естественный цикл, синдром гиперстимуляции яичников.

Сущность метода IVM, причины его появления и история развития

В программах ЭКО для получения необходимого числа ооцитов и эмбрионов обычно прибегают к контролируемой гиперстимуляции яичников с использованием достаточно высоких доз гонадотропинов. Такая стимуляция нередко сопровождается развитием синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ), который является самым опасным осложнением ЭКО. “Созревание ооцитов вне организма”, или метод IVM (*in vitro maturation*) представляет интерес как альтернатива контролируемой гиперстимуляции яичников, при котором риск развития СГЯ равен нулю.

Метод IVM вызывает интерес у клиницистов, по меньшей мере, по двум причинам. Во-первых, он относится к так называемым «щадящим» методам ЭКО, который предназначен для пациентов с высоким риском СГЯ, а также перенесших его в ранее проводимых циклах. Объясняется это тем, что при IVM можно полностью исключить стимуляцию яичников гонадотропинами и выполнять пункцию фолликулов в естественном цикле. Может быть использована и очень короткая по продолжительности стимуляция яичников (от 3 до 6 дней) с применением минимальных или относительно низких доз гонадотропинов. Метод оказался достаточно эффективным и при проведении ЭКО у пациенток с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) [5, 33].

Во-вторых, IVM является одним из способов получения ооцитов из изолированной ткани яичников при выращивании ее *in vitro* [18, 19, 21].

Это особенно актуально для пациентов, которым проводится противоопухолевая лучевая или химиотерапия. Замораживание ткани яичников с последующим IVM рассматривается как возможность сохранения репродуктивной функции у таких пациентов [28].

Практическому внедрению метода IVM предшествовали многочисленные исследования созревания ооцитов животных и человека *in vitro*. Впервые процесс созревания ооцитов кролика наблюдали и описали американские исследователи G. Pincus и E. Enzmann еще в 1935 г. [29]. Это открытие стало теоретическим фундаментом для проведения исследований по разработке метода созревания ооцитов *in vitro* как у животных, так и у человека [15]. Конечным результатом этих исследований стала разработка и последующее клиническое применение ЭКО с целью лечения бесплодия у человека [34].

Клиническое применение IVM как самостоятельного метода стало возможным гораздо позже. В 1991 г. было опубликовано первое сообщение группы исследователей из Южной Кореи о беременности после IVM при проведении ЭКО с использованием донорских ооцитов, полученных из резецированной ткани яичников [4]. В 1994 г. группой исследователей из Австралии метод IVM впервые был применен при лечении бесплодия у пациенток с СПКЯ [38].

Алгоритм и техника проведения ЭКО по варианту IVM существенно отличаются от классического ЭКО. Это касается схемы стимуляции яичников, мониторинга роста фолликулов, техники аспирации фолликулов и выделения ооцитов. Кроме того, перед инсеминацией ооцитов необходимо дополнительное их культивирование

Адрес для корреспонденции: E-mail: lev.levkov@hs.se

in vitro в среде созревания (maturation medium) для обеспечения перехода незрелого ооцита в зрелый, т.е. из стадии germinal vesicle (GV), или метафазы I в метафазу II.

Хотя основные условия и технические приемы *IVM* в целом уже отработаны, метод *IVM* все еще не стандартизирован как традиционные методы ЭКО. Многие детали находятся на стадии усовершенствования, и разные центры ЭКО придерживаются своих наработок при его практическом осуществлении.

В скандинавских странах разработку и клиническое использование метода *IVM* проводят три центра ЭКО: Institute for Human Reproduction, Herlev University Hospital (Копенгаген, Дания); Infertility Clinic of The Family Federation of Finland (Хельсинки, Финляндия) и Fertility Unit of Huddinge University Hospital, Karolinska Institute (Стокгольм, Швеция). Первыми в Скандинавии начали работу по *IVM* в Дании, где в течение последних 5 лет был накоплен и опубликован свой достаточно интересный опыт. Несколько позже метод *IVM* клинически начали использовать в Финляндии. В Швеции метод *IVM* впервые был применен в 2001 г. На основании анализа полученных результатов в настоящее время можно сделать уже некоторые собственные выводы.

Проблемы и вопросы, возникшие при разработке метода *IVM*

С момента появления *IVM* перед исследователями возникло немало вопросов в области практического его применения:

1. Каковы критерии для селекции группы пациентов для *IVM*?
2. Когда оптимально проводить пункцию фолликулов для *IVM* и на что ориентироваться: день цикла, число и размер фолликулов, уровень гормонов?
3. Нужна или не нужна стимуляция яичников гонадотропинами в цикле *IVM*?
4. Если нужна стимуляция, то какой режим для этого наиболее оптимален: дозировки гормонов и продолжительность стимуляции?
5. Следует ли вводить ХГ перед аспирацией фолликулов или нет?
6. Каков оптимальный состав среды созревания и какими гормонами стимулировать процесс дозревания ооцитов?
7. Какова оптимальная продолжительность культивирования ооцитов в среде созревания?
8. Какова должна быть толщина эндометрия на день пункции и нужно ли назначать эстрогены для подготовки эндометрия?
9. Всегда ли необходимо проводить оплодотворение созревших ооцитов методом ИКСИ или

можно использовать инсеминацию сперматозоидами, как при обычном ЭКО?

Показания к проведению *IVM* и отбор пациентов

Основным показанием для проведения метода *IVM* является высокий риск развития СГЯ. В первую очередь метод *IVM* рекомендуется проводить пациенткам с тяжелым СГЯ в анамнезе. Метод также показан при проведении первых циклов ЭКО у пациенток молодого возраста (до 30 лет), у которых нет нарушений цикла и у которых можно предполагать появление симптомов СГЯ. Другим показанием к *IVM* является СПКЯ. Считается, что культивирование ооцитов *in vitro* исключает патологическое влияние со стороны организма таких пациенток и позволяет успешно осуществить дозревание ооцитов и их оплодотворение.

На практике большую часть (50—60%) пациенток, которым осуществляют *IVM*, составляют пациентки в возрасте до 30—33 лет, у которых ЭКО делается первый раз и предполагается возможность развития СГЯ. Несколько меньшую часть (20—25%) обычно составляют пациентки, у которых ранее ЭКО сопровождалось развитием тяжелого СГЯ. Количество пациенток с СПКЯ обычно не превышает 10—15%.

Специалисты стремятся к объективизации критериев для отбора пациенток к *IVM*. Так, ученые датской группы (А. Mikkelsen и соавт., 2001) считают, что наибольшей результативности можно ожидать при проведении *IVM* у пациенток с базальным уровнем ФСГ <7,5 МЕ/л, ингибина В > 45 пг/мл и эстрадиола <200 пмоль/л (3-й день цикла). Однако в более широком плане они рекомендуют исключать только пациенток с низким овариальным резервом, у которых уровень ФСГ >15 МЕ/л. Кроме того, *IVM* обычно не проводят у пациенток с выраженной гиперпролактинемией и наличием овариальных кист.

Проведение цикла *IVM*

(Опыт Fertility Unit, Huddinge University Hospital, Karolinska Institute, Швеция)

Подготовка пациенток и аспирация фолликулов

Исследуемую группу *IVM* составили пациентки в возрасте от 20 до 40 лет. На первом этапе для всех пациенток использовали схему “минимальной” стимуляции яичников. Со 2-го дня цикла назначали препарат рекомбинантного ФСГ (Gonal F, “Serono”, Sweden) по 37,5 МЕ в день в течение 6 дней. Контрольное УЗИ после начала стимуляции проводили на 6—8-й день цикла. Затем, в зависимости от особенностей роста фолликулов, УЗИ делали ежедневно или через день.

Вариант повторного ИВМ-цикла (ИВМ со стимуляцией яичников или в естественном цикле, доза и длительность введения ФСГ) выбирался с учетом ответа яичников и полученного результата в предыдущем цикле. У $2/3$ пациенток повторные попытки ИВМ проводили в естественном цикле и только у $1/3$ использовали стимуляцию яичников. Дозировка ФСГ для стимуляции яичников колебалась в среднем от 50 до 100 МЕ/сут. В некоторых случаях дозировка корректировалась в ходе стимуляции в зависимости от реакции яичников.

Аспирацию фолликулов проводили при величине фолликулов не менее 10 мм в диаметре, что обычно соответствовало 9—12-му дню цикла, а у пациенток с СПКЯ — 12—15-му дню цикла, а иногда и позже. Разрешающую дозу ХГ не назначали, за исключением пациенток с СПКЯ.

Среда созревания ооцитов

“Среду созревания” готовили в день пункции фолликулов после получения ооцитов. Для получения сыворотки перед пункцией фолликулов у пациентки брали 10 мл крови.

Основу “среды созревания” составляла среда для выращивания тканевых культур Tissue Culture Medium 199 (TCM199, Invitrogen — Gibco, «Paisley», Шотландия). В нее добавляли 10% сыворотки пациентки, 0,3 мМ пирувата натрия, 0,075 МЕ/мл ФСГ, антибиотики (пенициллин и стрептомицин) и 0,5 МЕ/мл ХГ. В качестве препарата ХГ использовали либо рекомбинантный ХГ (Ovitrelle, “Serono”), либо ХГ мочевого происхождения (Profasi, “Serono”). В ряде циклов ИВМ, в которых исследовали влияние рекомбинантного ЛГ на созревание ооцитов *in vitro*, вместо ХГ добавляли 0,5 МЕ/мл препарата рекомбинантного ЛГ (Luveris, “Serono”, Sweden).

Приготовление компонентов “среды созревания”

1. Базовая среда: среда TCM 199 с добавлением 10% сыворотки пациентки. Для приготовления берут 18 мл среды TCM 199 и добавляют 2 мл сыворотки пациентки.
2. Исходный раствор пирувата: 66 мг пирувата натрия (Pyruvate, P-4562, “Sigma-Aldrich”, Стокгольм, Швеция) растворяют в 2 мл среды TCM 199.
3. Исходный раствор ФСГ: 1 ампулу препарата ФСГ 75 МЕ (Gonal-F, “Serono Nordic”, Стокгольм, Швеция) растворяют в 1 мл среды TCM 199.
4. Исходный раствор антибиотиков пенициллина и стрептомицина: 10 мг пенициллина (Penicillin-G, P-4687, “Sigma-Aldrich”, Стокгольм, Швеция) и 15 мг стрептомицина (Streptomycin

sulphate, S-1277, “Sigma-Aldrich”, Стокгольм, Швеция) растворяют в 1 мл среды TCM 199.

5. Исходный раствор ХГ: 1 ампулу препарата ХГ 5000 МЕ (Profasi, “Serono Nordic”, Стокгольм, Швеция) растворяют в 1 мл среды TCM 199.

Исходные растворы гормонов, пирувата и антибиотиков разливали порциями (по 50—60 мкл) в 0,5-миллиметровые эппендорфовские пробирки и сохраняли их в морозильной камере при температуре -18 — -20 °С до момента окончательного приготовления среды.

Подготовка сыворотки пациента

Фаза окончательного созревания ооцитов при ИВМ протекает без регуляции со стороны организма и индуцируется гормонами и факторами роста, содержащимися в сыворотке крови, которую добавляют в “среду созревания” как важнейший ее компонент.

1. У пациентки берут 2×5 мл крови в пробирки без антикоагулянтов.
2. Центрифугирование производят при 500g (1500 об/мин) в течение 10 мин.
3. Надосадочную часть сыворотки переносят в новую пробирку и центрифугируют вторично при тех же условиях.
4. Инактивацию сыворотки проводят при 56 °С в течение 40 мин (может быть использована и неинактивированная сыворотка).
5. Если сыворотку берут заблаговременно, то ее фильтруют через шприцевый фильтр с размером пор 0,2 мкм (Gelman acrodisc или Millipore).

Хранят сыворотку при необходимости в морозильной камере при -20 °С.

Окончательное приготовление “среды созревания”

На 20 мл TCM 199 + 10% сыворотки пациентки добавляют:

- 20 мкл исходного раствора пирувата;
- 20 мкл исходного раствора ФСГ;
- 100 мкл исходного раствора пенициллина и стрептомицина;
- 2 мкл исходного раствора ХГ.

Среду фильтруют при помощи шприцевого фильтра с размером пор 0,2 мкм (Gelman Acrodisc, “Ann Arbor”, MI, США или Millipore). Затем среду разливают в 4-луночные чашки (Beckton Dickenson) и ставят в инкубатор при 37 °С и 5% CO_2 минимум на 2—3 ч до начала ее использования.

Аспирация фолликулов и инсеминация ооцитов

Аспирация фолликулов при ИВМ несколько более трудна по сравнению с таковой при обычном ЭКО из-за значительно меньшей величины

фолликулов (размеры в среднем составляют 6—12 мм). Для отмывания ооцитов была использована среда Gamete 100 (Vitrolife, Gothenburg, Швеция), в которую добавляли гепарин и разливали в пробирки по 2 мл. Объем фолликулярной жидкости обычно невелик, а поиск ооцитов затруднен из-за примеси значительного количества крови и очень маленького по сравнению с обычным ЭКО размера ооцитов. Для поиска ооцитов применяли фильтрацию фолликулярной жидкости через клеточные фильтры (Falcon cell strainer) с размером сетки 70 мкм (35—2350, Becton-Dickinson, “Franklin Lakes”, США) (рис. 1 см. на цв. вклейке).

После промывания ооциты переносили в обычную ЭКО среду (Vitrolife, Gothenburg, Швеция). Через 2—3 ч полученные ооциты переносили в среду созревания. Вид ооцитов до и после созревания *in vitro* показан на рис. 2 (см. цв. вклейку). Спустя 33—36 ч культивирования в среде созревания ооциты декоронизировали в стандартном растворе гиалуронидазы (60—80 МЕ/мл, Nyase, Vitrolife, Gothenburg, Швеция). Декоронизирование ооцитов после ИВМ бывает несколько труднее по сравнению с таковым при ЭКО/ИКСИ, так как клетки кумулюса вокруг ооцитов образуют более компактную массу. На рис. 3 (см. цв. вклейку) показаны ооциты различной степени зрелости после их декоронизирования. Зрелые ооциты инсеминовали методом ИКСИ.

Подготовка эндометрия и перенос эмбрионов

Перенос эмбрионов при использовании метода ИВМ не отличается от такового при обычном ЭКО. В настоящем исследовании его проводили на 2-й или 3-й день после инсеминации ооцитов. Так как инсеминацию ооцитов после 33—35-часового культивирования *in vitro* обычно делали вечером следующего дня после аспира-

ции фолликулов, то на утро 2-го дня (40—41 ч после оплодотворения) выращивания эмбрионы обычно были только двух- или трехклеточные. Поэтому для лучшего выбора эмбрионов перенос иногда проводили через 66—68 ч после инсеминации.

Для подготовки эндометрия назначали эстрадиол перорально по 2 мг 3 раза в день начиная со дня аспирации фолликулов. На 2-й день после аспирации фолликулов вечером назначали первую дозу микронизированного прогестерона 400 мг внутривлагалищно, затем продолжали применение прогестерона по 400 мг 3 раза в день до момента проведения теста на беременность. Тест на беременность проводили не ранее чем через 16 дней после переноса эмбрионов. При положительном тесте прогестерон назначали до 50-го дня беременности.

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты программ ИВМ в северных странах были представлены на конференциях XIV и XV Nordic ЭКО Meeting, проходивших в городах Lillehammer (Норвегия) и Helsingør (Дания) соответственно в 2002 и 2003 гг. Суммарное число циклов ИВМ, проводимых в этих странах, составляет около 250—270 в год.

В Fertility Unit, Huddinge University Hospital (Швеция) в программе ИВМ в течение 1,5 лет было проведено 110 аспираций фолликулов (табл. 1). В этих циклах было получено 710 ооцитов, что в среднем составляло $6,4 \pm 5,5$ (от 1 до 28) ооцита на одну аспирацию. В 10 (9%) случаях не было получено ни одного ооцита. Циклы, в которых не удалось дозреть ооциты или отсутствовало оплодотворение, составили 15,5%. Процент созревания ооцитов “*in vitro*” составил 56,5. Нормальное оплодотворение методом ИКСИ было

Таблица 1. Результаты программы ИВМ, проводимой в различные периоды в Fertility Unit, Huddinge University Hospital (Швеция)

Период	Число АФ	День цикла АФ	Число полученных яйцеклеток	Число яйцеклеток на АФ	Число дозревших, абс./%	Число оплодотворенных, абс./%
2001—2002 гг.	110	10,1±3,3	710	6,4±5,5 (0—28)	401/56,5	274/68,3
2002—2003 гг.	43	10,3±2,7	178	5,4±4,5 (0—28)	99/55,6	68/68,7

Продолжение таблицы 1

Период	Частота деления эмбрионов, абс./%	Число переносов абс./% от АФ	Число эмбрионов для переноса	Число клинических беременностей, абс./%	Частота имплантации, абс./%
2001—2002 гг.	238/86,9	84/76	143/1,7 на ПЭ	11/13,1 на ПЭ	12/8,4
2002—2003 гг.	59/86,8	33/76	57/1,73 на ПЭ	8/24,2 на ПЭ	8/14,0

Примечание. АФ — аспирация фолликулов; ПЭ — перенос эмбрионов.

получено в 68,3% ооцитов и деление наблюдалось у 87% зигот. Было сделано 84 переноса, в которых перенесено 143 эмбриона. Число эмбрионов на перенос в среднем составляло 1,7 и ни в одном случае не превышало двух.

За этот период было получено 11 клинических беременностей. Не отмечено существенной разницы в числе ооцитов, проценте их созревания, частоте оплодотворения и частоте наступления беременности в циклах ИВМ с использованием стимуляции яичников и без таковой.

Следует сказать, что успех при проведении циклов ИВМ пришел не сразу. Было проведено более 20 циклов, прежде чем наступила первая беременность, и это несмотря на то, что в большинстве случаев ооциты были получены, наблюдалось их нормальное оплодотворение и дробление. Это время ушло на выяснение оптимального момента получения ооцитов и выработку индивидуального подхода к проведению цикла ИВМ, который в последующем привел к получению стабильных клинических результатов.

В течение второго этапа со второй половины 2002 г. до середины 2003 г. было проведено 43 цикла ИВМ, из которых 33 закончились переносом эмбрионов. За указанный период было получено 8 беременностей, что составило 24% на перенос. Всего за весь период использования метода ИВМ было получено 19 беременностей.

К настоящему времени (июнь 2003 г.) в программе ИВМ родились 9 детей. Все роды были одним плодом. Беременности, за исключением одной, были также одноплодными. Была получена одна двуплодная беременность, в которой произошла спонтанная редукция одного из плодов в

I триместре. Самопроизвольное прерывание беременности наблюдалось в двух случаях. В группе пациенток ИВМ не было ни одного случая СГЯ. За исключением двух родов, которые произошли в 36—37 нед беременности, все роды после ИВМ произошли в срок. Средняя масса родившихся детей составила 3380 г.

В Копенгагском центре (Institute for Human Reproduction, Herlev University Hospital) в среднем проводится более 100 циклов ИВМ в год. Процент созревания ооцитов в разные периоды колебался от 40 до 70, а процент наступления беременности после ИВМ составлял 17,5—25 (табл. 2). Случаев СГЯ в стимулированных циклах ИВМ не отмечалось. Первый ребенок после ИВМ в Дании родился еще в 1998 г. К середине 2003 г. в результате проведения программы ИВМ в Дании родились 33 ребенка [27].

В Финляндии (Infertility Clinic of The Family Federation of Finland) в 2003 г. процент беременности в циклах ИВМ превысил 26. К настоящему времени (середина 2003 г.) в Финляндии с помощью ИВМ родились 27 детей (табл. 3). Примечательно, что финские коллеги в циклах ИВМ решили не проводить стимуляцию яичников вовсе. Более того, они первые в мире, кто начали и проводят инсеминацию ооцитов при ИВМ, используя те же показания к ИКСИ, что и при обычном ЭКО. Как известно, остальные клиники проводят инсеминацию методом ИКСИ. Пациентки с СПКЯ в их программе ИВМ составляют не очень большую группу — около 15%.

Следует отметить, что замораживание эмбрионов после проведения циклов ИВМ оказалось достаточно малоэффективным. Во-первых,

Таблица 2. Основные показатели программ ИВМ, проводимых в клиниках Дании и Финляндии

Начало программы	Число циклов в год	Тип используемой инсеминации	Тип используемых циклов	Тип контролируемой стимуляции яичников	Частота клинических беременностей на перенос, %	Число родившихся детей (середина 2003 г.)
Дания 1997 г.	>100	ИКСИ	Натуральные и стимулированные циклы	150 МЕ ФСГ, 3 дня или более	25	33
Финляндия 1998 г.	90	ЭКО и ИКСИ	Натуральные циклы	Стимуляция не делается	26	27

Таблица 3. Клинические результаты программы ИВМ, полученные в Infertility Clinic of Family Federation of Finland на конец 2002 г.

	Число в циклах ИКСИ	Число в циклах ЭКО	Всего
Число аспираций фолликулов (ИВМ)	140	92	232
Число переносов эмбрионов	114	67	181
Число клинических беременностей	25 (21,9%)	22 (32,8%)	47 (26,0%)
Число текущих беременностей	4	8	12
Число родившихся детей	17	10	27

в циклах *IVM* после проведения переноса нечасто остаются эмбрионы, которые по своему качеству еще подходят для замораживания. В трех центрах скандинавских стран до настоящего времени пока не получено ни одной беременности после переноса размороженных эмбрионов, замороженных в циклах *IVM*. Эти центры применяют замораживание эмбрионов на стадии дробления.

Таким образом, метод *IVM* практически лишен риска развития СГЯ, поэтому он рекомендуется пациентам с повышенным риском его возникновения, а также пациентам, у которых симптомы СГЯ наблюдались ранее. Этот метод также может быть методом выбора при проведении первой попытки ЭКО как более простой его вариант. Он также оказался эффективным при ановуляторных состояниях у пациенток с СПКЯ. *IVM* можно проводить с использованием минимальной стимуляции яичников и в естественном цикле, что позволяет существенно снизить стоимость ЭКО в сравнении с использованием стандартных протоколов стимуляции яичников. Как следует из опыта всех трех центров Скандинавии, результативность *IVM* возрастает параллельно приобретению опыта. Частота наступления беременности на перенос эмбрионов приближается к таковой при классическом варианте ЭКО или ИКСИ с применением традиционных протоколов стимуляции яичников.

ОБСУЖДЕНИЕ

P. Wynn и соавт. [41] показали, что созревание ооцитов несколько лучше в стимулированных циклах *IVM*, чем в нестимулированных. Эти авторы в своем исследовании использовали довольно раннюю аспирацию фолликулов — на 7-й день. Между тем A. Mikkelsen и соавт. [22] показали, что результативность *IVM* одинаково высока в стимулированных и нестимулированных циклах *IVM*. Они не рекомендуют устанавливать какой-либо “шаблон” при выборе времени аспирации фолликулов. Это подтверждает и наш опыт: лучшие клинические результаты можно получить при индивидуальном подходе к проведению *IVM*. При расчете времени аспирации рекомендуется ориентироваться на размер фолликулов [26, 36]. Так, было установлено, что функцию лучше всего проводить на следующий день после достижения доминирующим фолликулом размера 10 мм, что обычно происходит на 9—10-й день цикла. Аспирация при величине доминирующего фолликула более 14 мм не увеличивает число полученных ооцитов по сравнению с аспирацией фолликулов меньшей величины. Более того, это может приводить даже к существенному сниже-

нию показателей созревания и оплодотворения ооцитов [31].

Число ооцитов, которое может быть получено в результате *IVM*, можно прогнозировать по концентрации ФСГ и числу фолликулов [11, 24, 36]. Какой-либо корреляции между числом ооцитов и концентрациями ингибинов *A*, *B* и эстрадиола не установлено [24]. Что касается результативности циклов *IVM*, то она оказалась существенно выше в группах пациенток с базальным уровнем эстрадиола между 100—200 пмоль/л [11, 24].

Для дозревания ооцитов в циклах *IVM* в настоящее время обычно используется 33—36-часовое культивирование в “среде созревания”. Между тем было опробовано культивирование до инсеминации в течение 48 ч и более. По данным, полученным исследователями из Дании, снижение времени культивирования ооцитов до 28 ч существенно не снижает процент созревших и оплодотворенных ооцитов и не влияет на частоту наступления беременности и имплантации эмбрионов [32]. Это позволяет использовать ооциты, которые достигли стадии зрелости более быстро [1]. В этом случае они не задерживаются чрезмерно долго в состоянии метафазы II до начала оплодотворения и имеют лучшую способность к развитию и имплантации.

A. Trounson и соавт. [38] показали, что в циклах *IVM* у пациенток с СПКЯ можно получить гораздо больше ооцитов, чем у пациенток без СПКЯ. Однако разницы в числе полученных ооцитов, их созревании, оплодотворении и показателях развития эмбрионов, полученных от овуляторных и ановуляторных пациенток с СПКЯ, ими выявлено не было. Как было отмечено, при проведении циклов *IVM* у пациенток с СПКЯ требуется назначение разрешающей дозы ХГ, так как при этом ооциты удается получить гораздо легче, а число их значительно больше [6, 7, 9].

H. Chung и соавт. [12] показали, что методом витрификации можно успешно сохранять ооциты на различной стадии их зрелости. При размораживании витрифицированных ооцитов они сохраняют способность к нормальному оплодотворению *in vitro*, а полученные эмбрионы развиваются до стадии бластоцисты без хромосомных нарушений.

Первая беременность после замораживания незрелых ооцитов традиционным способом с последующим их созреванием *in vitro* была получена M. Tucker и соавт. еще в 1998 г. [40]. Первое сообщение о рождении ребенка из размороженных зигот, полученных в цикле *IVM* у пациентки с СПКЯ, было опубликовано R. Chian и соавт. в 2001 г. [8]. Еще ранее было опубликовано сооб-

щение о рождении ребенка из замороженной зиготы, полученной в цикле ИКСИ после дозревания незрелого ооцита *in vitro* [14].

Культивирование до стадии бластоцисты при ИВМ пока не проводит ни один из скандинавских центров. Между тем перенос бластоцист после созревания ооцитов *in vitro* успешно использовали для достижения беременности в других центрах [2, 12, 33]. Однако при небольшом числе полученных эмбрионов культивирование до стадии бластоцисты, очевидно, не будет иметь преимущества перед переносом эмбрионов на 2-й или 3-й день.

Продолжается поиск оптимального состава среды созревания. N. Cekleniak и соавт. [3] установили, что среда P1 (Irvine Scientific) позволяет получить более высокий процент созревания ооцитов *in vitro* по сравнению со средой TCM 199 (одна и та же фирма-производитель).

Сбалансированный состав “среды созревания” крайне важен для процесса дозревания ооцитов. Избыток в среде определенных компонентов может не только не способствовать созреванию ооцитов, но даже оказывать подавляющее влияние на этот процесс [30]. Сравнительный анализ метаболических процессов созревания ооцитов *in vitro* с использованием сред TCM 199 и MEME (modified Eagle medium with Earle’s modified salts) показал, что, несмотря на менее комплексный состав, среда TCM 199 способствует достижению стадии метафазы II у большего числа ооцитов. В то же время отмечается, что во время перехода ооцитов от стадии GV в стадию метафазы I они потребляют из питательной среды относительно большое число энергоемких химических соединений.

То, что сыворотка пациентки является одним из важнейших компонентов среды созревания для ИВМ наглядно продемонстрировали A. Mikkelsen и соавт. [25] (табл. 4). Наличие сыворотки позволяет получить значительно большее число зрелых ооцитов, увеличить процент оплодотворения и достичь беременности в циклах ИВМ. Следует

отметить, что обычно применяется инактивированная сыворотка пациенток. Однако наши собственные исследования и исследования финского центра показали, что инактивирование сыворотки не обязательно. В неинактивированной сыворотке, по-видимому, сохраняются важные для процесса созревания ооцитов факторы, и ее использование позволяет получить неплохие клинические результаты. Кокультивирование с клетками кумулюса и добавление в “среду созревания” эпидермального фактора роста заметно улучшают процессы созревания ядра и цитоплазмы ооцитов человека *in vitro* [17].

Для стимуляции процесса созревания ооцитов в “среде созревания” ранее были опробованы мочевые препараты как ХГ, так и ЛГ [23, 35]. Однако никто для этой цели ранее не использовал рекомбинантные препараты гормонов. Проведенное у нас исследование показало, что препараты рекомбинантного ХГ (Ovidrelle, “Serono Nordic”, Швеция) и рекомбинантного ЛГ (Luperis, “Serono Nordic”, Швеция) оказывали равное действие на процессы созревания, оплодотворения ооцитов и развития эмбрионов [20]. Не различались и полученные клинические результаты. В настоящее время для этой цели мы используем препарат нереккомбинантного ХГ (Profasi, “Serono Nordic”, Швеция).

Некоторые другие гормоны также могут быть весьма важны для процесса созревания ооцитов *in vitro*. P. Zheng и соавт. [42] показали, что добавление в “среду созревания” эстрадиола и прогестерона в дополнение к гонадотропинам более эффективно стимулирует дозревание ооцитов и развитие эмбрионов макаки резус в опытах по ИВМ. Очевидно, что действие этих гормонов будет более глубоко исследоваться и в отношении созревания *in vitro* ооцитов человека.

Таким образом, состав “среды созревания” для ИВМ все еще находится в стадии разработки. Очевидно, в нее еще будут вноситься новые компоненты, которые в настоящее время исследуются в отношении влияния на процесс созревания

Таблица 4. Созревание, оплодотворение, деление, имплантация и частота наступления беременности после созревания ооцитов в среде с добавлением человеческого сывороточного альбумина (ЧСА) или сыворотки пациентки [25]

Группа	Число ооцитов	Число ооцитов для ИВМ	МII, абс. (%)	2PN, абс. (%)	Деление, абс. (%) МII	Имплантация, абс. (%)	Клинические беременности, абс. (%)
Группа 1 (n=23), среда с добавлением ЧСА	114	63	26* (41)	12 (46)	11 (42)	0*	0*
Группа 2 (n=28), среда с добавлением сыворотки пациентки	128	74	47* (64)	28 (60)	24 (51)	6* (30)	6* (21)

Примечание. * — значимые различия ($p < 0,05$). МII — зрелый ооцит (метафаза II); 2PN — нормальное оплодотворение (два пронуклеуса).

Таблица 5. Сравнительные результаты эффективности циклов ИВМ и ЭКО у женщин с поликистозными яичниками [10]

Число циклов	Среднее число ооцитов на цикл	Среднее число эмбрионов на цикл	Частота беременности на аспирацию, %	Частота родов на аспирацию, %	Частота имплантации, %	Частота синдрома гиперстимуляции
ИВМ, n=107	7,8	6,1	26,2	15,9	9,5	0
ЭКО, n=107	12,0	9,3	38,3	26,2	17,1*	12 (11,2%)*

Примечание. * — значимые различия ($p < 0,01$).

ния ооцитов *in vitro*. Интерес представляет также сравнение клинической эффективности методов ИВМ и ЭКО. Такое исследование было проведено группой исследователей из Монреаля у женщин с поликистозными яичниками [10]. Результаты исследования показаны в табл. 5. Несмотря на заметную разницу в числе ооцитов, эмбрионов и частоте полученных беременностей, различия оказались статистически незначимыми. Между тем чрезвычайно важным является то, что частота имплантации эмбрионов оказалась существенно выше в циклах обычного ЭКО, в то время как развития СГЯ не отмечено ни в одном случае ИВМ.

Кроме созревания ядра (гаплоидизации) ооцита *in vitro*, созревание цитоплазмы очень важно для дальнейших процессов оплодотворения и развития эмбриона [13, 16]. Следует отметить, что влияние созревания *in vitro* на качество самих ооцитов и отдаленные последствия ИВМ еще полностью не выяснены [39]. Безопасность применения длительного культивирования ооцитов и эмбрионов *in vitro* еще окончательно не доказана. Озабоченность вызывает вероятность импринтинга некоторых важных генов в результате длительного культивирования ооцитов *in vitro* и

его возможное влияние на эпигенетическое развитие плода и здоровье детей [37].

Последнее, в большей или меньшей степени, относится и ко всем другим методам ЭКО. Так как метод ИВМ еще сравнительно молодой, то вполне естественно, что большой интерес будет представлять наблюдение за детьми, рожденными после его использования, аналогично тому, как это было в случаях ЭКО и ИКСИ. Согласно первым результатам, которые были доложены на конференции ESHRE 2003 г. в Мадриде, у детей, рожденных с помощью ИВМ, не выявлено существенных отклонений в физическом и интеллектуальном развитии по сравнению с общей популяцией, а также не зафиксировано увеличения частоты врожденных генетических дефектов [23].

В заключение следует сказать, что в Karolinska Institute со второй половины 2002 г. года метод ИВМ переведен из статуса экспериментального в статус обычных методов ЭКО, который является методом выбора и используется по соответствующим показаниям. Если, по меньшей мере, два цикла ИВМ не приносят положительного результата, то в дальнейшем мы переходим к проведению циклов ЭКО или ИКСИ с традиционными схемами стимуляции.

ЛИТЕРАТУРА

- Barnes F.L., Crombie A., Gardner D.K. et al. Blastocyst development and birth after in vitro maturation of human primary oocytes, intracytoplasmic sperm injection and assisted hatching. Hum Reprod 1995; 10: 3243—3247.
- Barnes F.L., Kausche A., Tiglias J. et al. Production of embryos from in vitro-matured primary human oocytes. Fertil Steril 1996; 65: 1151—1156.
- Cekleniak N.A., Combelles C.M.H., Ganz D.A. et al. A novel system for in vitro maturation of human oocytes. Fertil Steril 2001; 75: 1185—1193.
- Cha K.Y., Koo J.J. et al. Pregnancy after in vitro fertilization of human follicular oocytes collected from nonstimulated cycles, their culture in vitro and their transfer in a donor oocyte program. Fertil Steril 1991; 55: 109—113.
- Cha K.Y., Chian R.C. Maturation in vitro of immature human oocytes for clinical use. Hum Reprod Update 1998; 4: 103—120.
- Chian R.C., Buckett W.M., Too L.L., Tan S.L. Pregnancies resulting from in vitro matured oocytes retrieved from patients with polycystic ovary syndrome after priming with human chorionic gonadotropin. Fertil Steril 1999; 72: 639—642.
- Chian R.C., Buckett W.M., Tulandi T., Tan S.L. Prospective randomized study of human chorionic gonadotrophin priming before immature oocyte retrieval from unstimulated women with polycystic ovarian syndrome. Hum Reprod 2000; 15: 165—170.
- Chian R.C., Gülekli B., Buckett W.M., Tan S.L. Pregnancy and delivery after cryopreservation of zygotes produced by matured oocytes retrieved from a woman with polycystic ovarian syndrome. Hum Reprod 2001; 16: 1700—1702.
- Child T.J., Abdul-Jalil A.K., Gülekli B., Tan S.L. In vitro maturation and fertilization of oocytes from unstimulated normal ovaries, polycystic ovaries, and women with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 2001; 76: 936—942.
- Child T.J., Phillips S.J., Abdul-Jalil A.K., Gülekli B., Tan S.L. A comparison of in vitro maturation and in vitro fertilization for women with polycystic ovaries. Obstet Gynecol 2002; 100: 665—670.
- Child T.J., Sylvestre C., Pirwany I., Tan S.L. Basal serum levels of FSH and estradiol in ovulatory and anovulatory women undergoing treatment by in vitro maturation of immature oocytes. Hum Reprod 2002; 17: 1997—2002.

12. Chung H.M., Hong S.W., Lim J.M. et al. In vitro blastocyst formation of human oocytes from unstimulated and stimulated cycles after vitrification at various maturation stages. *Fertil Steril* 2000; 73: 3: 545–551.
13. Combelles C.M., Cekleniak N.A., Racowsky C., Albertini D.F. Assessment of nuclear and cytoplasmic maturation in in-vitro matured human oocytes. *Hum Reprod* 2002; 17: 1006–1016.
14. Edirisinghe W.R., Junk S.M., Matson P.L., Yovich J.L. Birth from cryopreserved embryos following in vitro maturation of oocytes and intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod* 1997; 12: 1056–1058.
15. Edwards R.G. Maturation in vitro of mouse, sheep, cow, pig, rhesus monkey and human ovarian oocytes. *Nature* 1965; 208: 349–351.
16. Eppig J.J., Schults R.M., O'Brien M. Relationship between the developmental programs controlling nuclear and cytoplasmic maturation of mouse oocytes. *Developmental Biology* 1994; 164: 1–9.
17. Goud P.T., Goud A.P., Qian C. et al. In-vitro maturation of human germinal vesicle stage oocytes: role of cumulus cells and epidermal growth factor in the culture medium. *Hum Reprod* 1998; 13: 1638–1644.
18. Hovatta O., Wright C., Krausz T. et al. Human primordial, primary and secondary ovarian follicles in long-term culture: effect of partial isolation. *Hum Reprod* 1999; 14: 2519–2524.
19. Hreinsson J.G., Scott J.E., Rasmussen C. et al. Growth differentiation factor 9 promotes the growth, development and survival of human ovarian follicles in organ culture. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 316–321.
20. Hreinsson J.G., Rosenlund B., Friden B. et al. Recombinant LH is equally effective as recombinant hCG in promoting oocyte maturation in a clinical in vitro maturation programme. A randomized study. 18, Abstr. Book, July 2003, 19th ESHRE Annual Meeting, Madrid. *Hum Reprod* 2003; 89: 2131–2136.
21. Liu H.Ch., He Zh., Rozenwaks Z. In vitro culture and in vitro maturation of mouse preantral follicles with recombinant gonadotropins. *Fertil Steril* 2002; 77: 373–383.
22. Mikkelsen A.L., Smith S.D., Lindenberg S. In-vitro maturation of human oocytes from regularly menstruating women may be successful without follicle stimulating hormone priming. *Hum Reprod* 1999; 14: 1847–1851.
23. Mikkelsen A.L., Lindenberg S. Benefit of FSH priming of women with PCOS to the in vitro maturation procedure and the outcome: a randomized prospective study. *Reproduction* 2001; 122: 587–592.
24. Mikkelsen A.L., Andersson A.-M., Skakkebaek N.E. et al. Basal concentrations of oestradiol may predict the outcome of in-vitro maturation in regularly menstruating women. *Hum Reprod* 2001; 16: 862–867.
25. Mikkelsen A.L., Høst E., Blaabjerg J., Lindenberg S. Maternal serum supplementation in culture medium benefits maturation of immature human oocytes. *R. B. M. Online* 2001; 3: 112–116.
26. Mikkelsen A.L., Lindenberg S. Influence of the dominant follicle on in-vitro maturation of human oocytes: a prospective non-randomized study. *R. B. M. Online* 2001; 3: 199–204.
27. Mikkelsen A.L., Ravn S.H., Lindenberg S. Evaluation of newborns delivered after in-vitro maturation (IVM). 18, Abstr. Book, July 2003, 19th ESHRE Annual Meeting, Madrid. *Hum Reprod* 2003; 5.
28. Picton H.M., Gosden R.G. In vitro growth of primordial follicles from frozen-banked ovarian tissue. *Mol Cell Endocrinol* 2000; 166: 27–35.
29. Pincus G.P., Enzmann E.V. The comparative behaviour of mammalian eggs in vivo and in vitro. I. The activation of ovarian eggs. *J Exp Med* 1935; 62: 665–675.
30. Roberts R., Franks S., Hardy K. Culture environment modulates maturation and metabolism of human oocytes. *Hum Reprod* 2002; 17: 2950–2956.
31. Russell J.B. Immature oocyte retrieval combined with in-vitro oocyte maturation. *Hum Reprod* 1998; 13: 63–75.
32. Smith S.D., Mikkelsen A.L., Lindenberg S. Development of human oocytes matured in vitro for 28 or 36 hours. *Fertil Steril* 2000; 73: 541–544.
33. Son W.Y., Yoon S.H., Lee S.W. et al. Blastocyst development and pregnancies after IVF of mature oocytes retrieved from unstimulated patients with PCOS after in-vivo HCG priming: Case Report. *Hum Reprod* 2002; 17: 134–136.
34. Steptoe P., Edwards R.G. Birth after the re-implantation of a human embryo (letter). *Lancet* 1978; 2: 366.
35. Suikkari A.M., Tulppala M., Tuuri T., Hovatta O., Barnes F. Luteal phase start of low-dose FSH priming of follicles results in efficient recovery, maturation and fertilization of immature human oocytes. *Hum Reprod* 2000; 15: 747–751.
36. Tan S.L., Child T.J., Gülekli B. In vitro maturation and fertilization of oocytes from unstimulated ovaries: predicting the number of immature oocytes retrieved by early follicular phase ultrasonography. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 684–689.
37. Thompson J.G., Kind K.L., Roberts C.T. et al. Epigenetic risks related to assisted reproductive technologies. Short- and long-term consequences for the health of children conceived through assisted reproduction technology: more reason for caution? *Hum Reprod* 2002; 17: 2783–2786.
38. Trounson A.O., Wood C., Kausche A. In-vitro maturation and the fertilization and developmental competence of oocytes recovered from untreated polycystic ovarian patients. *Fertil Steril* 1994; 62: 353–362.
39. Trounson A., Anderiesz C., Jones G. Maturation of human oocytes in vitro and their developmental competence. *Reproduction* 2001; 121: 51–75.
40. Tucker M.J., Wright G., Morton P.C., Massey J.B. Birth after cryopreservation of immature oocytes with subsequent in vitro maturation. *Fertil Steril* 1998; 70: 578–579.
41. Wynn P., Picton H.M., Krapez J.A. et al. Pretreatment with follicle stimulating hormone promotes the number of human oocytes reaching metaphase II by in-vitro maturation. *Hum Reprod* 1998; 13: 3132–3138.
42. Zheng P., Si W., Bavister B.D., Yang J., Ding, Ji W. 17 β -estradiol and progesterone improve in-vitro cytoplasmic maturation of oocytes from unstimulated prepubertal and adult rhesus monkeys. *Hum Reprod* 2003; 18: 2137–2144.

Возможность сохранения репродуктивной функции у онкологических больных (обзор литературы)

Л.В. АДАМЯН, С.М. БЕЛОБОРОДОВ

Кафедра репродуктивной медицины и хирургии Московского государственного медико-стоматологического университета

В обзоре обсуждаются методы вспомогательной репродукции, разработка и совершенствование которых позволяет сохранить репродуктивную функцию у онкологических больных после лечения злокачественных новообразований.

Ключевые слова: репродукция, онкология, химиотерапия, лучевая терапия, ВРТ.

В последние годы значительно улучшилась выживаемость мужчин и женщин репродуктивного возраста при различных злокачественных заболеваниях в связи с совершенствованием диагностических и лечебных мероприятий. Большая роль в успешности современной онкологии принадлежит широкому применению высокодозной химиотерапии и радиотерапии.

Химио- и радиотерапия онкологических заболеваний у мужчин

Большинство онкологических пациентов еще не полностью удовлетворили потребность в продолжении рода. Приблизительно 75% мужчин, обращающихся по поводу злокачественных заболеваний в репродуктивном возрасте, хотели бы иметь детей в будущем [23]. Пациенты, особенно молодого возраста, пережившие онкологическое заболевание, высоко ценящие все, что дает им жизнь, проявляют себя как более заботливые родители [80]. И только 20–50% пациентов, перенесших комбинированное лечение рака, имеют через 2–3 года показатели сперматогенеза в пределах достаточного для зачатия [14]. Практически невозможно заранее предопределить, у кого из больных сперматогенез будет сохранен, а у кого наступит блок гаметогенеза и азооспермия [23].

Качество спермы у пациентов, перенесших химиотерапию, зависит от ряда факторов: начального качества спермы, локализации и степени распространенности поражения, вида лучевой или химиотерапии, используемых доз, числа курсов лечения [16, 26, 28]. Определенно, шансы сохранить способность к зачатию значительно снижаются в возрасте старше 40 лет, при изначально нарушенных показателях спермы, при

облучении паховой области, при высокодозной и повторных курсах химиотерапии.

Сперматозоиды и сперматиды, образуются из диплоидных сперматогониев, менее зрелых (тип А) и более зрелых (тип В). Последние более чувствительны к облучению, чем сперматогонии типа А [86]. Облучение дозой 1 Гр вызывает гибель всех сперматогониев класса В, в результате из эякулята исчезают сперматоциты на 17 дней, а сперматиды на 30 дней, затем из класса А образуется новая группа класса В, которая восстанавливает сперматогенез [87]. Ионизирующее излучение мало влияет на сперматогонии класса А (стволовые клетки), считается, что лучевая терапия не столь выражено снижает долгосрочные перспективы иметь ребенка [88]. При сохранности стволовых клеток через 60–70 дней в эякуляте снова появляются сперматозоиды. Однако большие дозы облучения, приводящие к лучевой болезни, могут повреждать и сперматогонии класса А.

С другой стороны, все формы сперматогониев, в том числе типа А, высокочувствительны ко всем химиопрепаратам. Алкилирующие препараты поражают стволовые клетки, не оставляя перспективы восстановления сперматогенеза. Известно, что введение в течение курса химиотерапии более 18 г алкилирующих препаратов, это верный путь к азооспермии [15]. Неалкилирующие препараты вызывают азооспермию в 10–70% случаев [2].

Химио- и радиотерапия онкологических заболеваний у женщин

Отрицательный эффект активного применения химио- и радиотерапии у женщин проявляется снижением овариального резерва, запаса ооцитов или атрофией ткани яичника, преждевременной менопаузой, стерилизацией или сниженной способности к зачатию [35]. В настоящее время в мире нет точных данных о том, какая

Адрес для корреспонденции: 125445 Москва, Смольная ул., 24 д., 5 этаж; E-mail: beloborodov@organon.ru

доля пациенток, получавших лечение злокачественных заболеваний, становится бесплодна. Это зависит от возраста, выбранных протоколов лечения (доз радиации и цитостатиков), а также локализации и распространенности опухоли.

Поражение вследствие ионизирующей радиации пропорционально дозе. С возрастом чувствительность ткани яичника к токсическому действию ионизирующей радиации возрастает. Особенно выражен эффект при облучении органов малого таза [35]. Значительное поражение яичников наблюдается при облучении метастазов в паховых и тазовых лимфатических узлах. Приблизительная доза, при которой у женщин погибает половина фолликулов в яичниках, составляет 4 Гр [38]. При этом доза, достаточная для полного поражения яичников, зависит от возраста — от 4–6 Гр у женщин в менопаузе до 20 Гр у женщин в возрасте до 40 лет [39]. Метод общего облучения тела (ТВИ; доза 10–14 Гр) приводит к стерильности у подростков в 50–80% случаев, более 15 Гр приводит к истощению фолликулярного запаса яичников во всех случаях [40, 41].

При воздействии на органы брюшной полости и малого таза в дозах от 20 Гр у женщин через несколько лет наблюдается преждевременная менопауза [42]. От 70 до 90% девочек, которым показано тотальное облучение и пересадка костного мозга, становятся стерильными [41, 48]. У детей, перенесших подобное лечение, кроме бесплодия наблюдается задержка роста и полового созревания. Хотя долгосрочный прогноз часто благоприятен, девочки впоследствии не могут стать матерями [77].

У женщин пул яйцеклеток формируется еще до рождения и затем сохраняется в яичниках в составе первичных (примордиальных) фолликулов. С возрастом число примордиальных фолликулов уменьшается. Ионизирующее излучение вызывает их гибель. Чем более интенсивно излучение, чем старше пациентка, тем больше доля погибших ооцитов и тем драматичнее последствия облучения. При воздействии больших доз радиации наступает стерилизация, при средних дозах — преждевременная менопауза через несколько лет.

Цитостатики, в частности цисплатин, вызывают деструкцию в ядрах клеток гранулы, нарушаются контакты между клетками, а ооцит исчезает. В клетках прегранулы наблюдается апоптоз [53]. Вместе с повышением эффективности комбинированной химиотерапии возрастает токсическое действие.

Бесплодие после химиотерапии у женщин среднего репродуктивного возраста наблюдается в 30–70% случаев [45–47, 51]. При сравнении разных препаратов наибольшее поражающее дей-

ствие оказывали алкилирующие средства (ОР истощения яичников 3,98) и цисплатин (ОР 1,77) [48]. Яичники женщин пременопаузального возраста более подвержены действию химиопрепаратов [44].

В среднем можно рассчитывать, что стерилизация происходит в 50% случаев. При комбинации радио- и химиотерапии — еще чаще. Но это не значит, что у второй половины женщин яичники остаются интактными. Происходит снижение овариального резерва, но не столь критичное, чтобы вызвать аменорею. В яичниках число примордиальных фолликулов резко уменьшается, истощение овариального запаса происходит раньше и наблюдается бесплодие и преждевременное наступление менопаузы. У девушек, получавших алкилирующие препараты и радиотерапию, у которых не наступила аменорея, риск преждевременной менопаузы и бесплодия был в 2,6 раза выше [42].

В связи с возможным токсическим действием химиопрепаратов на ооциты не рекомендуется зачатие ребенка раньше, чем через 6–12 мес после окончания лечения. В течение этих 6–12 мес функция яичников продолжает угасать.

Считается, что из всех онкологических пациентов наибольший риск потери фолликулярного резерва имеется у женщин, получающих лучевую терапию в области органов малого таза, а также алкилирующие препараты в высоких дозах [55].

Онкологические заболевания половых желез создают дополнительные проблемы для сохранения способности к зачатию, так как лечение часто требует радикального оперативного вмешательства.

Рак яичка

Рак яичка в случае своевременной диагностики имеет благоприятный прогноз выживания пациентов, частота излечения достигает 100% при отсутствии метастазов и 70–80% даже при наличии отдаленных метастазов [21]. При раке яичка изначально в 50–70% случаев показатели качества спермы не соответствуют критериям нормы [5]. При семиноме нарушения еще более выражены, вплоть до азооспермии [30].

Следует заметить, что биопсия ткани яичка с целью криоконсервации не должна стать дополнительной инвазивной процедурой, поскольку у больных раком яичка показана биопсия контрлатеральной гонады, так как вероятность обнаружения там рака *in situ* составляет 5% [20]. Методом выбора в диагностике состояния второго яичка считается биопсия [34].

Известно, что в опухолевых клетках высокая нестабильность генома, отмечается высокая час-

тота анеуплоидий. Частота хромосомных анеуплоидий в сперматозоидах и эмбрионах не повышается при раке яичка, так как сперматозоиды развиваются не из раковых клеток, а из высокодифференцированных клеток сперматогенеза [2].

Рак яичников и внутренних половых органов женщин

Хотя рак яичников, шейки матки и эндометрия более характерен для женщин в постменопаузе, он встречается и у молодых пациенток, и наблюдается тенденция к повышению частоты заболеваемости (особенно рака шейки матки [51]) у этой группы. Неэпителиальные злокачественные опухоли яичников, дисгерминомы, часто поражают именно молодых женщин. В частности, от 3 до 17% больных раком яичников имеют возраст моложе 40 лет и в 7–8% случаев рак яичников I стадии обнаруживается у женщин до 35 лет [78].

Сохранение возможности иметь детей у этой группы пациенток, как правило, невозможно без привлечения специальных технологий по причине радикальной хирургической тактики и высокодозного местного облучения. Формы злокачественных опухолей яичника, превышающие Ia стадию, требуют радикального лечения, несовместимого с сохранением яичников [63, 79]. Специалисты онкогинекологии имеют наименьшие перспективы сохранения фертильности репродуктивной функции.

Стимуляция овуляции у таких женщин противопоказана, и получение большого числа яйцеклеток и их последующая криоконсервация невозможны. Единственным способом сохранения возможности иметь ребенка является криоконсервация ткани яичника. После гистерэктомии суррогатное материнство не имеет альтернативы.

Женщинам, перенесшим рак яичника, противопоказано лечение бесплодия с применением индукторов овуляции. Описываются случаи рецидива рака яичника на фоне программы ЭКО, когда в анамнезе лечение рака I стадии было не радикальным [11].

Исследования показывают, что у женщин без онкологических заболеваний репродуктивных органов в анамнезе лечение бесплодия методами вспомогательной репродукции не повышает риск развития рака яичников [27].

Если пациентки заинтересованы в беременности и рождении ребенка — долг лечащего врача информировать ее о негативном действии химио- и радиотерапии и предложить методы сохранения репродуктивной функции. Это прежде всего касается пациенток молодого возраста и детей с онкологическими заболеваниями.

Возможности современных репродуктивных технологий при различных онкологических ситуациях

Методы криоконсервации позволят онкологическим больным в будущем иметь генетически родное потомство без применения донорских гамет.

Некоторые методы криоконсервации позволяют эффективно сохранять клетки, но в настоящее время еще не отработаны методы дальнейшей работы с размороженным биоматериалом.

В помощь пациентам с онкологическими заболеваниями применяют следующие методы ВРТ.

1. *У мужчин, которым предстоит химио- или лучевая терапия или орхэктомия*, возможно проведение криоконсервации сперматозоидов или ткани яичка, или экстренное ЭКО и замораживание эмбрионов.

2. *У женщин, которым предстоит аднексэктомия или химио- или лучевая терапия в связи с гинекологическим раком*, показана криоконсервация или ксенотрансплантация ткани яичника.

3. *Женщинам, которым предстоит химио- или лучевая терапия, не связанная с гормонально-зависимыми опухолями*, возможно проведение криоконсервации ткани яичника или зрелых яйцеклеток, ЭКО и криоконсервации эмбрионов, ксенотрансплантации.

4. *Мужчинам, перенесшим химио- или лучевую терапию и имеющим сниженные параметры спермы*, показано проведение ЭКО с ИКСИ. При отсутствии гамет в эякуляте проводится аспирация или биопсия ткани яичка. При полном отсутствии сперматогенеза возможно оплодотворение донорской спермой.

5. *У женщин, перенесших аднексэктомию или лучевую или химиотерапию*, приведшие к бесплодию, возможно получение беременности путем оплодотворения донорских яйцеклеток.

6. *У женщин, перенесших гистерэктомию*, возможно проведение программы заместительного вынашивания беременности (суррогатное материнство).

7. *Мальчикам, не достигшим половой зрелости и нуждающимся в химиотерапии или орхэктомии*, показана криоконсервация ткани яичка.

8. *Девочкам, которым предстоит химио-, лучевая терапия или аднексэктомия*, показана криоконсервация ткани яичника.

9. *У лиц, носителей онкогенов высокого риска*, показано проведение преимплантационной генетической диагностики с целью предотвращения передачи онкогенов потомству. При показаниях к профилактическому удалению гонад возможна криоконсервация одной из гонад в молодом возрасте.

Право распоряжаться половыми клетками или эмбрионами онкологических больных имеют только супруги.

Возможности ВРТ для онкологических больных мужского пола

Криоконсервация спермы

Криоконсервация спермы является одной из самых простых методик вспомогательной репродукции. Созданы банки спермы. Единственным барьером к активному применению криоконсервации спермы в онкологии является неинформированность пациентов. По данным авторов, имеющих 11-летний опыт криоконсервации спермы в онкологических ситуациях, не было ни одного случая, когда пациент в возрасте до 35 лет отказался бы от возможности провести криоконсервацию спермы. И даже пациенты в возрасте 55 лет находят целесообразным сохранить возможность продолжить род [23]. Самое главное, чтобы врачи общей практики, онкологи, гематологи и сами пациенты были информированы о новых возможностях, которые ВРТ открыли в последние годы [1, 19, 22]. Если пациенты информированы о возможности криоконсервации, то более половины из них выражают желание сохранить сперму, даже если уже имеют нескольких детей, а в среднем, каждый второй из лечившихся от рака впоследствии обращается к медикам с желанием зачать ребенка [69].

Этические проблемы, связанные с криоконсервацией спермы, решаются путем максимальной осведомленности пациента, заключения ряда договоров, в которых оговорено, как полученная сперма может использоваться, что с ней будет в случае летального исхода пациента.

Так, в Великобритании был создан совет клинических онкологов и репродуктологов, которым были разработаны соответствующие рекомендации по сохранению возможности получения генетически родного потомства у пациентов, направляемых на химио- или лучевую терапию [33]. В соответствии с этими рекомендациями, если у мужчины диагностировано злокачественное онкологическое заболевание, он должен как можно скорее быть направлен в центр ВРТ, имеющий банк спермы. При этом важно именно не терять времени, поскольку чем больше образцов спермы до начала химиотерапии успеет сдать пациент, тем больше будет в последующем возможностей для успешного зачатия. Нецелесообразно откладывать начало химиотерапии, как жизненноспасающей процедуры, по причине недостаточного количества полученной спермы.

Сперма пациентов с онкологическими заболеваниями переносит заморозку и оттаивание не хуже, чем сперма доноров [12]. Показано, что ЭКО или ИКСИ оттаявшими сперматозоидами по эффективности (частоте оплодотворения, частоте наступления беременности) не уступает

программам ВРТ со свежими образцами спермы [9, 10].

Следует учесть, что приблизительно 15% мужчин на момент обращения по поводу криоконсервации страдают азооспермией, то есть сперматозоиды отсутствуют в эякуляте [24]. В этой ситуации показана биопсия ткани яичка, ее криоконсервация. После размораживания будет проведено ИКСИ обнаруженными в биоптате единичными сперматозоидами. К настоящему времени в мире опубликованы данные о более 12 беременностей, полученных путем ИКСИ сперматозоидами из оттаявшей ткани яичка, перенесшей криоконсервацию [8, 18, 30, 34]. Такой подход особенно целесообразен при проведении орхидэктомии.

Накопленный опыт реализации репродуктивной функции у пациентов после химио- и лучевой терапии представлен сотнями успешных беременностей, полученных путем инсеминации размороженной спермой [23, 32], многочисленными сообщениями о проведении программ ЭКО и ИКСИ [3, 23]. В целом приблизительно 10% из числа мужчин, сдавших сперму для криоконсервации перед химиотерапией, затем обращаются для проведения ЭКО [23]. Приблизительно в 25% случаев пациенты или родственники обращаются с просьбой не продлевать хранение криоконсервированных образцов. Наиболее частой причиной такого решения становится смерть пациента, твердое желание не иметь больше детей, а также хорошие показатели спермы [13].

Таким образом, всем пациентам репродуктивного возраста (от 14 до 55 лет), которым планируется химио- или лучевая терапия, следует предложить провести криоконсервацию спермы, а также информировать о возможности получения беременности методом ЭКО/ИКСИ, если в последующем возникнут проблемы с зачатием ребенка.

Криоконсервация ткани яичка у мальчиков

Приблизительно один из 650 мальчиков школьного возраста в Великобритании подвергаются химио- или лучевой терапии в связи с обнаруженными злокачественными заболеваниями [83]. Более чем у 60–70% из этих мальчиков удается достичь полного излечения [84], но большинство из них по достижении половозрелости оказываются стерильными [85]. У мальчиков препубертатного возраста невозможно получить гаплоидные гаметы (сперматозоиды и сперматиды), это можно осуществить лишь после наступления пубертата. Таким пациентам целесообразно проведение биопсии ткани яичка и криоконсервация биоптата перед лучевой и химиотерапией [15]. Затем полученная ткань может быть

оттаяна, из нее, возможно, будут получены клетки сперматогенеза, и произведено ИКСИ. Сегодня ИКСИ может быть осуществлено только при обнаружении сперматид или сперматозоидов, что возможно у мальчиков в возрасте, близком к пубертатному. Работа с другими незрелыми формами клеток сперматогенеза в настоящее время неэффективна.

Учитывая стремительное развитие технологии, рекомендуется [91] проводить криоконсервацию ткани яичка у всех мальчиков перед химиотерапией в надежде, что через 20–30 лет, когда для этих пациентов станет актуальным вопрос продолжения рода, зачатие с использованием их незрелых клеток сперматогенеза уже будет решаемым вопросом [89, 90].

Ожидается, что практическая работа с незрелыми сперматогониями будет возможна уже скоро. Перспектива использования замороженной ткани яичка основывается на двух вариантах. Это — созревание клеток *in vitro* и трансплантация ткани. Имеются сообщения об удачном созревании сперматогониев и их дифференцировке в гаплоидные клетки в эксперименте [92]. Также имеются удачные опыты трансплантации ткани яичка (семенников). В эксперименте на мышах это привело к функционированию трансплантата в 70% случаев после переноса другому животному [93], такие же результаты были получены после переноса у животных замороженной и размороженной ткани семенника [94]. Предположительно, трансплантация в некоторых случаях будет возможна и без криоконсервации (например, добровольцу, родственнику — на время проведения химиотерапии мальчику, затем ткань ауто трансплантируется обратно). Пересадка семенника крысы к мыши приводила к сперматогенезу сперматозоидов крысы во всех случаях [95]. Этот факт открывает перспективу использования ксенотрансплантации (от человека к животному) для сохранения стволовых клеток пациента.

В стадии разработки находятся новейшие методы лечения — трансплантация стволовых клеток гаметогенеза [29]. Из ткани яичка могут быть выделены стволовые клетки — сперматогонии, которые в последующем, после криоконсервации и оттаивания, могут быть трансплантированы обратно в ткань яичка. В экспериментах на мышах была показана возможность проведения аспирации клеток герминогенного эпителия яичка, затем их перенос после искусственной химиостерилизации обратно в ткань яичка — сперматогенез был частично восстановлен [6]. Также было показано, что стволовые клетки *in vitro* могут генерировать образование семенных протоков. Трансплантация этих протоков под кожу пациента приводила к развитию небольшого чис-

ла сперматозоидов, достаточного для оплодотворения методом ИКСИ [67]. Это дает шанс надеяться, что у человека можно будет эффективно размораживать и ретрансплантировать тестикулярные клетки.

Сегодня методы трансплантации стволовых клеток находятся на экспериментальной стадии развития, возможно, что через несколько лет они станут рутинными. Так почему бы сегодня не произвести криоконсервацию ткани яичка, чтобы в последующем иметь возможности применить сохраненные ростовые клетки. Особенно если речь идет о лицах молодого возраста, которые доживут до новых методов медицинской науки и практики.

Правда, существуют опасения, что, если имел место рак яичка, вместе с криосохраненными клетками могут быть ретрансплантированы и раковые клетки [29]. Отсюда следуют высокие требования к исследованию образцов тестикулярной ткани на присутствие злокачественных клеток.

Возможности ВРТ при онкологических заболеваниях у женщин

В отличие от мужчин, у которых получение гамет не представляет больших сложностей, сохранение способности к продолжению рода у женщин требует сложных, дорогостоящих и инвазивных методик.

Возможны получение и криоконсервация эмбрионов, яйцеклеток или ткани яичника [37], а также транспозиция ткани яичника перед облучением органов малого таза [35, 36, 43].

Транспозиция яичника

Транспозиция яичника лапаротомическая или лапароскопическая предложена при необходимости радиотерапии в области малого таза. Эта операция снижает дозу облучения органа, но не влияет на степень поражения при химиотерапии. Операция эффективно снижает дозу, получаемую яичником, до приемлемых доз, не приводящих к стерилизации, но не исключает облучение, и вероятность преждевременной менопаузы остается, возможно нарушение кровоснабжения яичника [35]. Еще одним недостатком метода является растяжение и дисфункция маточных труб, что снижает шансы на наступление маточной беременности и создает повышенный риск трубной беременности.

Подавление функции яичников

Замечено, что у женщин репродуктивного возраста химиотерапия оказывает большее воздействие на яичники, чем у пациенток в препубертате. Возможно, это связано с высокой гормональной и овуляторной активностью яич-

ников. С помощью агонистов и антагонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) можно подавить активность гипофиза. В некоторых исследованиях [48, 52] показано, что число гибнущих фолликулов снижается при применении аналогов ГнРГ при химиотерапии, но не меняется при радиотерапии. Аменорея при применении аналогов ГнРГ наблюдалась реже. Но положительный эффект был получен не во всех исследованиях, и механизм защитного действия агонистов ГнРГ не изучен. Применение антагонистов, в отличие от агонистов, не требует предварительного длительного введения и не стимулирует гормонально-зависимые образования.

Криоконсервация зрелых ооцитов

Уже накоплен значительный опыт успешного получения беременностей после размораживания и оплодотворения зрелых ооцитов [71–73]. Единственной сложностью применения этого метода у онкологических больных является противопоказание к ЭКО при новообразованиях, согласно приказу Минздрава РФ [98], противоречивость которого обсуждается ниже. В то же время криоконсервация зрелых ооцитов еще не является ЭКО. Трудности в криоконсервации зрелых яйцеклеток связаны с большим объемом цитоплазмы клетки, высокой концентрацией воды в клетке, нахождением хромосом в метафазе II мейоза, что делает клетку крайне чувствительной к температурному и осмотическому шоку, происходящим при оттаивании [70], и затрудняет широкое применение метода. Получение большого числа зрелых ооцитов требует проведения стимуляции суперовуляции и последующей пункции зрелых фолликулов, что сопровождается большим повышением уровня половых стероидов, нежелательным при гормонально-зависимых онкологических заболеваниях [74]. И, кроме того, получение зрелых ооцитов возможно только у взрослых и недоступно у девочек. Криоконсервация достаточного числа (20–30) ооцитов требует иногда двух или трех циклов стимуляции овуляции, что занимает 2–3 мес и отодвигает начало противоопухолевой терапии. Существуют лишь единичные клиники в мире, которым удается получать беременность после размораживания и оплодотворения ооцитов. Учитывая, что основные трудности метода связаны с этапом размораживания, в некоторых случаях возможно оправданным будет проведение криоконсервации ооцитов в тех клиниках, где успешно применяется криоконсервация эмбрионов, в надежде, что через 5–10 лет развитие метода размораживания ооцитов позволит пациентке продолжить род.

Криоконсервация эмбрионов

Криоконсервация эмбрионов в настоящее время является хорошо отработанной методикой, успешно применяемой во многих клиниках ЭКО для сохранения «лишних» эмбрионов, остающихся после переноса эмбрионов в программе ЭКО. В последующем, если беременность не наступит, эти эмбрионы могут быть разморожены и перенесены в полость матки. Эффективность переноса размороженных эмбрионов на 25–30% ниже, чем не прошедших заморозку. При отсутствии противопоказаний к стимуляции овуляции у онкологических больных обсуждается целесообразность заблаговременной криоконсервации эмбрионов до начала химиотерапии. В одном цикле стимуляции овуляции может быть заморожено около 5–10 эмбрионов.

Недостатком метода криоконсервации эмбрионов у пациенток с онкологическим заболеванием следует признать необходимость иметь постоянного партнера или супруга и его согласие на криоконсервацию, а также необходимость проведения перед ЭКО стимуляции суперовуляции для получения нескольких ооцитов, что абсолютно противопоказано при некоторых гормонально-зависимых новообразованиях и нежелательно при любых злокачественных новообразованиях. В любом случае, должна проводиться «мягкая» стимуляция. (См. ниже.) Консервация достаточного числа (10–20) эмбрионов требует иногда двух или трех циклов стимуляции овуляции, что занимает 2–3 мес и отодвигает начало противоопухолевой терапии.

В то же время криоконсервация эмбрионов является сегодня единственным отработанным и доступным методом сохранения генетического материала при онкологических заболеваниях у женщин.

О возможности проведения стимуляции суперовуляции

Возникает вопрос, не будет ли стимуляция суперовуляции способствовать распространению опухоли?

У пациенток с опухолями репродуктивных органов стимуляция суперовуляции однозначно противопоказана. Речь идет об опухолях яичников, матки, молочных желез, гипофиза и гипоталамуса, а также об опухолях щитовидной железы и надпочечников, что отражено в инструкциях к препаратам гонадотропинов [96]. Препараты кломифена цитрата противопоказаны при любых новообразованиях [96], так как сами обладают канцерогенностью в отношении риска рака яичников [97]. С другой стороны, согласно приказу Минздрава РФ [98], применение ЭКО противопоказано при всех случаях злокачествен-

ных новообразований, в том числе в анамнезе, с чем необходимо считаться. Мы полагаем, что этот вопрос требует изучения.

Подход к пациенткам с онкологическими заболеваниями вне репродуктивной сферы остается открытым. С одной стороны, у пациенток без опухолевых заболеваний стимуляция суперовуляции не повышает риска развития опухоли. Химиотерапия в анамнезе не является противопоказанием для реализации репродуктивной функции. Хотя многие цитостатики, такие как алкилирующие средства, применяемые при раке молочной железы, лимфомах, оказывают тератогенное действие на плод, появления аномалий у эмбрионов не наблюдается [7]. Химиотерапия в анамнезе снижает число получаемых ооцитов, но доля оплодотворенных ооцитов, доля нормально развивающихся эмбрионов не отличаются от таковых у здоровых женщин [11].

С другой стороны, все органы и ткани признаны гормонально-зависимыми, и предсказать реакцию злокачественной ткани на суперфизиологические концентрации эстрадиола и другие факторы невозможно. Пациенткам нельзя запретить иметь менструальный цикл, иметь беременность, но почему запрещается проводить ЭКО, которое возможно с минимальной стимуляцией или в естественном цикле?

Цикл стимуляции суперовуляции отсрочит проведение химиотерапии или лучевой терапии приблизительно на 2–4 нед, что увеличивает вероятность рецидивов [11]. Каждый случай требует отдельного анализа возможных рисков и потребностей пациентки, а также юридической страховки. В таких ситуациях пациентки должны быть максимально информированы, решение должно приниматься исходя из тяжести основного заболевания и из заинтересованности в возможности беременности.

Если принимается решение о стимуляции, у таких пациенток должны применяться протоколы минимальной стимуляции с использованием рекомбинантных препаратов ФСГ и антагонистов ГнРГ, а также агонистов ГнРГ в качестве триггера овуляции. Это обеспечивает самый щадящий и точный на сегодняшний день гормональный стимул при проведении стимуляции суперовуляции. Препараты мочевого ФСГ или содержащие ЛГ нежелательны ввиду достижения более высоких концентраций эстрадиола и яичниковых андрогенов, а также ввиду содержания дополнительных факторов (чХГ, факторы роста и др.), препараты агонистов ГнРГ нежелательны ввиду эффекта стимуляции гипофиза в первую неделю введения препарата. Применение антагонистов ГнРГ с первого дня менструального цикла у таких пациенток представляется перспективным,



Рис. 1. Возможный вариант протокола для онкологических больных.

так как позволяет обеспечить наименьший уровень ЛГ с первых дней стимуляции и избежать гиперсекреции эстрадиола. В качестве триггера овуляции оптимально использование агонистов ГнРГ или рекомбинантного ЛГ, тогда как чХГ за счет длительного периода полувыведения будет оказывать излишнее действие.

Возможный вариант протокола стимуляции для онкологических больных представлен на рис. 1.

Проведение ЭКО возможно и без стимуляции овуляции, в естественном цикле, что целесообразно у молодых пациенток, еще не прошедших лучевой или химиотерапии.

Исследования, посвященные стимуляции суперовуляции у пациенток с онкологическими заболеваниями до лечения, отсутствуют. Женщины, перенесшие системную химиотерапию и проходящие программу ЭКО, обычно нуждаются в применении высоких доз гонадотропинов по причине сниженного овариального резерва, и в целом эффективность ЭКО у них низка, и часто встает вопрос о необходимости донации ооцитов [17]. У пациентов или пациенток программы ЭКО, ранее получавших противоопухолевую терапию, отмечаются значительное снижение гаметогенеза и низкая эффективность лечения бесплодия [11, 16, 28]. Так, если женщине по поводу онкологических заболеваний проводилась химиотерапия, то вероятность наступления у нее беременности в программе ЭКО составила 13%, если же проводилось только хирургическое лечение — 40% [11].

Если не требуется максимально срочное проведение химиотерапии, то целесообразно обсудить с пациенткой возможность получения эмбрионов и их криоконсервации.

Криоконсервация ткани яичника или незрелых ооцитов

Криоконсервация ткани яичника является относительно недавно разработанной ВРТ. Основная цель ее применения — сохранение овариаль-

ной ткани у молодых женщин, а также у девочек, проходящих противоопухолевую терапию [51, 54, 55, 67]. Криоконсервация незрелых ооцитов в составе овариальной ткани не требует, как при заморозке зрелых ооцитов или эмбрионов, стимуляции овуляции, наличия постоянного партнера зрелого репродуктивного возраста, отсрочки начала противоопухолевого лечения.

Незрелые ооциты находятся в примордиальных фолликулах в профазе I первого деления мейоза, их цитоплазма недифференцирована, ядерный аппарат заблокирован и компактен, поэтому клетки лучше переносят криоконсервацию. Число примордиальных фолликулов в кортикальном отделе яичника, особенно у девочек, очень велико [70, 75, 76].

Получение ткани яичника может быть отдельным оперативным вмешательством или проводиться в комплексе с операцией по поводу основного заболевания. По сложности и затратам операция сопоставима с обычным лапароскопическим вмешательством [70].

Технология криоконсервации овариальной ткани развивается с 50-х годов прошлого века, когда впервые было показано, что ткань яичника должна медленно замораживаться, но быстро оттаивать, причем шансы выжить имеют только примордиальные фолликулы, выживало лишь 5% примордиальных фолликулов [56]. В 1960 г. была получена первая беременность у мышей [57]. Но из-за низкой эффективности и нецелесообразности (излечения от рака были крайне редкими) эта технология перестала развиваться до начала 90-х годов прошлого века. С появлением эффективных криопротектантов эксперименты с тканью яичника человека показали, что выживаемость фолликулов составляет около 70%, но по-прежнему выживали лишь примордиальные фолликулы [58]. Для оплодотворения эти фолликулы должны пройти еще стадию созревания, что возможно достичь тремя способами.

1. *Аутотрансплантация*, т.е. пересадка ткани яичника обратно пациентке. В настоящее время только аутотрансплантация является методом получения зрелых фолликулов, опробованным на людях [62]. Пересадка возможна обратно в яичники (ортотопическая), где фолликулы будут развиваться, и имеется вероятность наступления беременности естественным путем. Таким образом были получены беременности у животных [59]. Также овариальная ткань может быть подсажена в другой орган (гетеротопически), что потребует проведения экстракорпорального оплодотворения для получения беременности. Таким путем уже были получены развивающиеся эмбрионы [59].

2. *Проведение экстракорпорального созревания фолликулов*, что было бы идеальным решением, но пока технология *IVFM* (in-vitro follicular maturation) находится на этапе экспериментальных исследований [60].

3. *Ксенотрансплантация* — перенос размороженной яичниковой ткани животному.

При криоконсервации ткани яичника нужно учитывать, что значительная доля фолликулов не выживает. Поэтому при изначально бедном фолликулярном резерве после криоконсервации может выжить недостаточное число фолликулов. В связи с этим считается нецелесообразным подвергать криоконсервации ткани яичников женщин старше 40 лет, сомнительна эффективность процедуры после 35 лет [51].

При первой криоконсервации ткани яичника у большой группы онкологических больных было показано, что при среднем возрасте 25 лет у 10% пациенток не было обнаружено примордиальных фолликулов, наибольшее их число (15–50 на 1 мм²) отмечено у девочек препубертатного возраста, у женщин среднего репродуктивного возраста оно колебалось от 0,3 до 14 на 1 мм² биоптата. Фолликулярный потенциал каждой женщины индивидуален и трудно прогнозируем [70]. Нецелесообразно проводить овариэктомию с целью криоконсервации у пациенток, уже получавших курс высокодозной радиотерапии, — в их яичниках число примордиальных фолликулов ничтожно мало, тогда как низкодозная радиотерапия в анамнезе оставляет возможность для криоконсервации. Минимальный объем кортикальной овариальной ткани, достаточный для криоконсервации 1000 примордиальных фолликулов, составляет 3 мм³ у девочек до 10 лет, 15 мм³ в возрасте 10–15 лет, 50 мм³ в возрасте от 15 до 34 лет [70]. Точно число фолликулов, которые нужно замораживать, пока не известно, так как не получено беременностей и неизвестна эффективность метода.

К клиническим ситуациям, когда оправдана эта методика, следует отнести:

а) овариэктомию (с обязательным патоморфологическим исследованием и выделением здоровых участков ткани, участием морфолога в выборе образцов для криоконсервации. При поражении опухолью яичников аутотрансплантации следует избегать);

б) химиотерапию (учитывая индивидуальные различия в чувствительности к химиопрепаратам и сохранение вероятности спонтанной беременности, рекомендуется криоконсервация ткани одного яичника или у девочек только половины одного яичника);

в) лучевую терапию в области малого таза (криоконсервация может быть альтернативой или

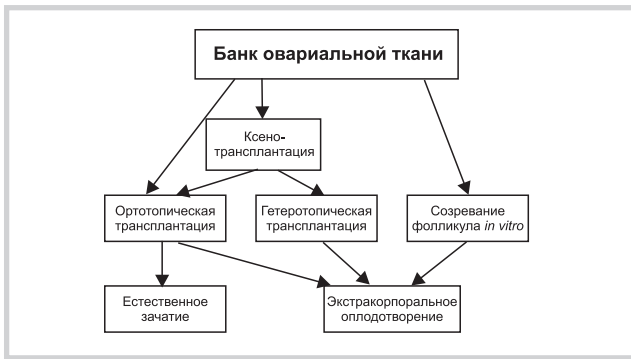


Рис. 2. Варианты использования криоконсервированной ткани яичника.

дополнением к транспозиции яичника — один яичник выносится за пределы таза, другой криоконсервируется, при сочетании с химиотерапией возможна только криоконсервация).

Беременность у людей методом криоконсервации овариальной ткани еще не получена. Но после замораживания ткани могут храниться десятилетиями, и можно надеяться, что через несколько лет успешная беременность станет возможной.

Даже при онкологических заболеваниях, требующих гистерэктомии, криоконсервация яичниковой ткани целесообразна, поскольку позволяет иметь генетически родного ребенка, выношенного суррогатной матерью.

При раке яичника, некоторых гематологических заболеваниях не исключено, что в сохраненной, замороженной ткани яичника могут быть метастазы. В эксперименте на животных показано, что метастазы после оттаивания хорошо выживают и могут быть причиной рецидива опухоли. В таких случаях оправдано проведение либо *IVFM*, либо ксенотрансплантации (без аутооттрансплантации).

Носительство некоторых генетических мутаций, таких как *BRCA 1* и *BRCA 2*, мутации гена фактора супрессии опухолевого роста является выраженным маркером онкологического риска, в частности для рака яичников и молочной железы [64, 65].

При носительстве мутации *BRCA* рекомендуются профилактическая двусторонняя мастэктомия и овариэктомия в возрасте после 35 лет [66]. Ткани удаленных яичников этих пациенток могут быть использованы для криоконсервации, если женщина заинтересована в будущей беременности. Но поскольку криоконсервация тем эффективнее, чем моложе пациентка, то предлагается удалять один яичник до 20 лет, заморозить его для сохранения фолликулов, второй яичник будет обеспечивать менструальную функцию

и возможность зачатия и будет удален в связи с онкологическим риском только после 35 лет [51]. Если пациентка захочет иметь ребенка позднее, то ткань «20-летнего» яичника будет разморожена. Этот подход может показаться агрессивным, но он обеспечивает наиболее благоприятные шансы как для выживаемости пациентки, так и для ее способности к зачатию.

Ксенотрансплантация

Альтернативой криоконсервации яичников может стать разрабатываемая в настоящее время технология ксенотрансплантации ткани яичника. Суть в том, что перед началом противоопухолевого лечения берут несколько участков ткани яичника и пересаживают их животному, во время лечения сохраняется в организме иммуносупрессированного хозяина, а затем пересаживается обратно. Также техника ксенотрансплантации может использоваться после размораживания овариальной ткани у женщин. Перед переносом ткани пациентке необходимо удостовериться в отсутствии метастазов в замороженной ткани, для этого она также может быть предварительно трансплантирована животному.

В эксперименте мышам подкожно переносили 15—20 образцов ткани яичника человека и наблюдали удовлетворительное приживание и даже развитие преовуляторных фолликулов до стадии 5—6 мм в диаметре [49, 58, 61].

Возможности преимплантационной генетической диагностики для онкологических больных

Особенно интересно применение современных методов преимплантационной генетической диагностики для профилактики передачи генов онкориска потомству. Носительство некоторых известных генетических мутаций является выраженным маркером онкологического риска, в частности для рака яичников и молочной железы [64, 65, 68]. Носительство таких мутантных генов, как *BRCA 1* и *BRCA 2*, сопряжено практически с гарантированным развитием рака молочной железы и яичников. Мутации гена фактора супрессии опухолевого роста *p53* вызывают предрасположенность к «семейным» злокачественным заболеваниям желудочно-кишечного тракта, ретинобластоме, опухолям нервной системы и др. По мужской линии может передаваться риск развития рака яичка [2, 82].

Применяя ДНК-зонды для определения присутствия мутантных генов, можно отобрать для переноса в полость матки эмбрионы, свободные от носительства патологии. Имеется успешный опыт проведения преимплантационной диагностики в связи с онконаследственностью, и у ро-

жденных детей этих генов не было [68]. В связи с недавним применением метода преимплантационной диагностики пока отсутствуют данные о развитии у этих детей онкологических заболеваний.

У пациентов со злокачественными новообразованиями различной локализации имеется повышенная нестабильность генома, не связанная с проводимым лечением. Это ведет к высокой частоте хромосомных aberrаций [81]. При раке яичка отмечается высокая частота хромосомных аномалий в сперматозоидах. После терапии рака яичка для получения беременности может потребоваться ИКСИ, что повышает вероятность переноса в яйцеклетку патологического сперматозоида [2]. Поэтому больные с онкологическими заболеваниями в анамнезе входят в группу риска по рождению детей с врожденными аномалиями. Больные должны быть информированы о риске и, по возможности, проходить программу пренатального скрининга. Наиболее эффективным методом профилактики наследственных заболеваний является преимплантационная генетическая диагностика.

Заключение

Прогресс как в онкологии, так и в репродуктивной медицине привел к тому, что, с одной стороны, появилась проблема сохранения репродуктивной функции у пациентов и пациенток, направляемых на химио- и лучевую терапию. С другой стороны, появились возможности для криоконсервации спермы, тестикулярной ткани, эмбрионов, проведения программ ЭКО и ИКСИ. Бурно развиваются перспективные методы генетической диагностики, крио-

консервации ооцитов и овариальной ткани, репродуктивная трансплантология. Информирование пациента о риске бесплодия после противоопухолевого лечения и о возможностях современной вспомогательной репродукции является задачей врачей всех специальностей, сталкивающихся в своей практике с онкологическими больными. Только тесная кооперация может привести к реализации эффективных программ сохранения возможности продолжения рода и предупреждения развития наследуемых онкологических заболеваний.

Невозможность неприменения методов ВРТ у онкологических больных обоснована при таких ситуациях, как интактность репродуктивных органов, некурабельность заболевания, нежелание в будущем иметь детей или дополнительный значительный риск для здоровья. Во всех других случаях пациенты должны быть информированы о сохранении возможности иметь детей и даже избавить их от груза генетической онконаследственности, что, безусловно, улучшит моральное состояние больных и поможет им преодолеть травму, связанную с диагнозом злокачественной опухоли.

Технология криоконсервации спермы, ооцитов, эмбрионов, уже активно применяющаяся, а также развивающиеся методы сохранения тестикулярной и яичниковой ткани должны использоваться как можно шире и с минимумом противопоказаний, так как длительное хранение позволяет разморозить материал через несколько лет и даже десятилетий, когда многие проблемы сегодняшней репродукции окажутся решены и станет возможным получить беременность, даже если сейчас это кажется нереальным.

ЛИТЕРАТУРА

1. Agarwal A. et al. Fertilisation and pregnancy of cryopreserved spermatozoa from patients with cancer. ASRM and CFAS Annual meeting, Toronto, Canada 1999; 175.
2. Alvarez R., Tusell L., Genescà A. et al. Absence of chromosomal instability in spermatozoa of men affected by testicular cancer. Hum Reprod 1999; 14(1): 247–251.
3. Audrins P., Holden C.A., McLachlan R.I., Kovacs G.T. Semen storage for special purposes at Monash IVF from 1977 to 1997. Fertil Steril 1999; 72: 179–181.
4. Belker A. Case of successful pregnancy after IVF-ICSI-TESA for survivor. Hum Reprod 2001; 11: 439–441.
5. Botchan A., Hauser R., Yogev L. Testicular cancer and spermatogenesis. Hum Reprod 1997; 12: 755–758.
6. Brinster R.L., Zimmerman I.W. Spermatogenesis following male germ-cell transplantation. Proc Natl Acad Sci USA 1999; 91: 11298–11302.
7. Chen W.Y., Yang J.G., Huang S.H., Li P.S. Effects of cyclophosphamide on maturation and subsequent fertilizing capacity of pig oocytes in vitro. Clin J Physiol 1998; 41: 75–83.
8. Devroey P. Clinical application of new micromanipulative technologies to treat the male. Global trends in assisted human reproduction. Hum Reprod 1998; Suppl 3: 112–126.
9. Fidler S., Raziel A., Soffer Y. Intracytoplasmic injection of fresh and cryopreserved testicular spermatozoa in patients with non-obstructive azoospermia — a comparative study. Fertil Steril 1997; 68: 892–897.
10. Gil-Salmon M., Romeo J., Mingues Y. Pregnancies after intracytoplasmic sperm injection with cryopreserved testicular spermatozoa. Hum Reprod 1996; 11: 1309–1313.
11. Ginsburg E.S., Yanushpolsky E.H., Jackson K.V. In vitro fertilization for cancer patients and survivors. Fertil Steril 2001; 75(4): 705–710.

12. *Hallak J. et al.* Sperm cryopreservation in patients with testicular cancer. *Urology* 1999; 54: 894—899.
13. *Hallak J. et al.* Why cancer patients request disposal of cryopreserved semen specimens posttherapy: a retrospective study. *Fertil Steril* 1998; 69: 889—893.
14. *Hartmann J.T. et al.* Long-term effects on sexual function and fertility after treatment of testicular cancer. *Br J Cancer* 1999; 80: 801—807.
15. *Hovatta O.* Cryopreservation of testicular tissue in young cancer patients. *Hum Reprod Update* 2001; 7(4): 378—383.
16. *Jallak B.N., Hendin A.J., Thomas Jr., Agarwal A.* Investigation of fertilizing capacity of cryopreserved spermatozoa from patients with cancer. *J Urol* 1998; 159: 1217—1220.
17. *Jackson H., Wood A., Taylor P.R. et al.* Early high dose chemotherapy intensification with autologous bone marrow transplantation in lymphoma associated with retention of fertility and normal pregnancies in females. *Leuk Lymphoma* 1997; 28: 127—132.
18. *Khalifeh F.A., Sarraf M., Dabit S.T.* Full-term delivery following ICSI with spermatozoa extracted from frozen-thawed testicular tissue. *Hum Reprod* 1997; 12: 87—88.
19. *Kliesch S., Behre H.M., Jurgens H., Nieschlag E.* Cryopreservation of semen from adolescent patients with malignancies. *Med Pediatr Oncol* 1996; 26: 20—27.
20. *Kliesch S., Bergmann M., Hertle L.* Semen parameters and testicular pathology in men with testicular cancer and contralateral carcinoma in situ or bilateral testicular malignancies. *Hum Reprod* 1997; 12: 2830—2835.
21. *Kova V.* Rak testisov. *Onkologija. Ljubljana* 1994; 277—283.
22. *Lass A. et al.* Cancer patients should be offered semen cryopreservation. *Br Med J* 1999; 318: 1556.
23. *Lass A.* Sperm banking and assisted reproduction treatment for couples following cancer treatment of the male partner. *Hum Reprod Update* 2001; 7(4): 370—377.
24. *Lass A., Burnley A., Brinsden P.* Sperm cryopreservation for cancer patients. *Fertil Steril* 2000; 72: 418.
25. *Mansour R.* Intracytoplasmic sperm injection: a state of the art technique. *Hum Reprod Update* 1998; 4(1): 43—56.
26. *Meirow D., Schenker J.G.* Cancer and male fertility. *Hum Reprod* 1995; 10: 2017—2022.
27. *Mosgaard B.J., Lidegaard O., Kjaer S.K., Schou G., Andersen A.N.* Infertility, fertility drugs and invasive ovarian cancer: a case-control study. *Fertil Steril* 1997; 67: 1005—1012.
28. *Pont J., Albrecht W.* Fertility after chemotherapy for testicular cancer. *Fertil Steril* 1997; 68: 1—5.
29. *Radford J.A., Shalet S.M., Liberman B.A.* Fertility after treatment for cancer. Question remain over after preserving ovarian and testicular tissue. *Br Med J* 1999; 319: 935—36.
30. *Res U., Res P., Kastelic D. et al.* Birth after treatment of a male with seminoma and azoospermia with cryopreserved—thawed testicular tissue: Case report. *Hum Reprod* 2000; 15(4): 861—864.
31. *Rossing M.A., Daling J.R., Weiss N.S., Moore D.E., Self S.G.* Risk of breast cancer in a cohort in infertile women. *Gynecol Oncol* 1996; 60: 3—7.
32. *Sanger W.G., Olson G.H., Sherman J.K.* Cryobanking for man with cancer — criteria change. *Fertil Steril* 1992; 58: 1024—27.
33. Working Party of the Joint Council for Clinical Oncology. Management of Gonadal Toxicity Resulting from Treatment of Adult Cancer. London 1998.
34. *Yavetz H., Hauser R., Botchan A.* Pregnancy resulting from frozen-thawed embryos achieved by intracytoplasmic injection of cryopreserved sperm cells extracted from an orchidectomized, seminoma-bearing testis, causing obstructive azoospermia. *Hum Reprod* 1997; 12: 2836—2838.
35. *Meirow D., Nugent D.* The effect of radiotherapy and chemotherapy on female reproduction. *Hum Reprod Update* 2001; 7(6): 535—543.
36. *Nugent D., Meirow D., Brook P.F. et al.* Transplantation in reproductive medicine: previous experience, present knowledge and future prospects. *Hum Reprod Update* 1997; 2: 103—117.
37. *Williams R.S., Littell R.D., Mendenhall N.P.* Laparoscopic oophorectomy and ovarian function in the treatment of Hodgkin disease. *Cancer* 1999; 15: 2138—2142.
38. *Wallace W.H.B., Shalet S.M., Hendry J.H.* Ovarian failure following ovarian irradiation in childhood. *Br J Radiol* 1989; 62: 995—998.
39. *Lashbaugh C.C., Casarett G.W.* The effects of gonadal irradiation in clinical radiation therapy: a review. *Cancer* 1976; 37: 1111—1125.
40. *Bath L.E., Critchley H.O., Chambers S.E.* Ovarian and uterine characteristics after total body irradiation in childhood and adolescence: response to sex steroid replacement. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106: 1265—1272.
41. *Thibaud E., Rodrigues-Macias K., Trivin C. et al.* Ovarian function after bone marrow transplantation during childhood. *Bone Marrow Transpl* 1998; 21: 287—290.
42. *Chiarelli A.M., Marrett L.D., Darlingron G.* Early menopause and infertility in females after treatment for childhood cancer diagnosed in 1964—1988 in Ontario. *Am J Epidemiol* 1999; 150: 245—254.
43. *Hadar H., Loven D. et al.* An evaluation of lateral and medial transposition of the ovaries out of radiation fields. *Cancer* 1994; 74: 774—779.
44. *Moore H.C.* Following treatment for breast cancer. The incidence of treatment-related amenorrhea is related to patient age and to the treatment regimen. *Curr Oncol Rep* 2000; 2: 587—593.
45. *Lower E.E., Blau R., Gazder P., Tummala R.* The risk of premature menopause induced by chemotherapy for early breast cancer. *L Womens Health Gend Based Med* 1999; 8: 949—954.
46. *Bines J., Oleske D., Cobleigh M.A.* Ovarian function in premenopausal women treated with adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1718—1729.
47. *Howell S., Shalet S.* Gonadal damage from chemotherapy and radiotherapy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27: 927—943.
48. *Meirow D.* Ovarian injury and modern option to preserve fertility in female cancer patients treated with high dose radiochemotherapy. *Leuk Lymphoma* 1999; 33: 65—76.
49. *Casper R.F.* Xenotransplantation of ovarian tissue: a reality for future infertility therapies. 3th FEMOM, Moscow 2003; 18—19.
50. *Meirow D., Epstein M., Lewis H. et al.* Administration of cyclophosphamide at different stages of follicular maturation in mice: effect on reproductive performance and fetal malformations. *Hum Reprod* 2001; 16: 632—637.
51. *Aubard Y., Piver P., Pech J.C., Galinat S., Teissier M.-P.* Ovarian tissue cryopreservation and gynecologic oncology: a review. *Eur J Obstet Gyn* 2001; 91: 5—14.
52. *Blumenfeld Z.* Ovarian rescue/protection from chemotherapeutic agents. *J Soc Gynecol Invest* 2001; 8: 60—64.

53. *Meirow D., Nugent D., Epstein M.* An in-vivo study of the effect of chemotherapy on human primordial follicles. *Hum Reprod* 1998; 13.
54. *Newton H.* The cryopreservation of ovarian tissue as a strategy for preserving the fertility of cancer patients. *Hum Reprod Update* 1998; 4: 237–247.
55. *Donnez J., Bassil S.* Indications for cryopreservation of ovarian tissue. *Hum Reprod Update* 1998; 4: 248–259.
56. *Parkes A.S.* Factors affecting the viability of frozen ovarian tissue. *J Endocrinol* 1958; 17: 337–340.
57. *Parrott D.M.V.* The fertility of mice with orthotopic ovarian graft derived from frozen tissue. *J Reprod Fertil* 1960; 1: 230–241.
58. *Newton H., Aubard Y., Rutherford A., Sharma V., Gosden R.G.* Extraovarian production of mature oocytes from frozen primary follicle. *Hum Reprod* 1996; 11: 1487–1491.
59. *Aubard Y., Piver P., Cognie Y., Fermeaux V., Poulin N., Driancourt M.A.* Orthotopic and heterotopic autografts of frozen-thawed ovarian cortex in sheep. *Hum Reprod* 1999; 14: 2149–2154.
60. *Smits J.* Oocyte in vitro maturation and follicle culture: current clinical achievement and future directions. *Hum Reprod* 1999; 14(1): 145–161.
61. *Weissman A., Gottlieb L., Colgan T., Jurisicova A., Greenblatt E.M., Casper R.F.* Preliminary experience with subcutaneous ovarian cortex transplantation in the NOD-SCID mouse. *Biol Reprod* 1999; 60: 1462–1467.
62. *Oktay K., Karlikaya G., Aydin B.A.* Ovarian transplantation now a reality? In: Intern Symp on Storing Reproduction, Bologna 1999; O23.
63. *Munnell E.* Is conservative surgery ever justified in Ia stage ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1969; 103: 641–653.
64. *Ford D., Easton D.F., Boshop T., Narod S.A., Goldgar D.A.* Risk of cancer in BRCA1 mutation carriers. *Lancet* 1994; 343: 692–695.
65. *Lynch H.T.* Genetic risk in ovarian cancer (editorial). *Gynecol Oncol* 1992; 46: 1–3.
66. National Institute of Health Consensus Development Conference Statement. Ovarian cancer: screening, treatment and follow-up. *Gynecol Oncol* 1994; 55: 4–14.
67. *Gosden R., Nagano M.* Preservation of fertility in nature and ART. *Reproduction* 2002; 123(1): 3–11.
68. *Rechitsky S., Verlinsky O., Chistokhina A. et al.* Preimplantation genetic diagnosis for cancer predisposition. *Reprod Biomed Online* 2002; 5(2): 148–155.
69. *Schover L.R., Brey K., Lichin A.* Knowledge and experience regarding cancer, infertility and sperm banking in younger male survivors. *Hum Reprod* 2000; 12: 3244–3248.
70. *Poirot C., Vacher-Lavenu M.-C., Helardot P. et al.* Human ovarian tissue cryopreservation: indications and feasibility. *Hum Reprod* 2002; 17(6): 1447–1452.
71. *Fabbri R., Porcu E., Marsella T. et al.* Human oocyte cryopreservation: new perspectives regarding oocyte survival. *Hum Reprod* 2001; 16: 411–416.
72. *Porcu E., Fabbri R., Seracchioli R. et al.* Birth of healthy female after ICSI of cryopreserved human oocytes. *Fertil Steril* 1997; 68: 724–726.
73. *Chen C.* Pregnancy after human oocyte cryopreservation. *Lancet* 1986; 19: 884–886.
74. *Tavani A., La Vecchia C.* The adverse effects of hormone replacement therapy. *Drugs Aging* 1999; 14: 347–357.
75. *Oktay K.* Ovarian tissue cryopreservation and transplantation: preliminary findings and implications for cancer patients. *Hum Reprod Update* 2001; 7: 526–534.
76. *Radford J.A., Lieberman B.A., Brison D.R. et al.* Orthotopic re-implantation of cryopreserved ovarian cortical strips after high-dose chemotherapy for Hodgkin lymphoma. *Lancet* 2001; 357: 1172–1175.
77. *Teinturier C., Hartmann O.* Ovarian function after autologous bone marrow transplantation in childhood: high-dose busulfan is a major cause of ovarian failure. *Bone Marrow Transpl* 1998; 22: 989–994.
78. *Duska L.R., Chang Y.C., Flynn C.E. et al.* Epithelial ovarian carcinoma in the reproductive age group. *Cancer* 1999; 85: 2623–2629.
79. *Baykal C., Atakan Al, Aygül Demrol, Gürkan Bozda, Al Ayhan.* Twin pregnancy after ICSI in a patient with ovarian cancer complicated with maternal hepatitis C: case report. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; 102 (1): 96–97.
80. *Schover R., Rybicki L.A., Martin B.A., Bringelsen K.A.* Having children after cancer: a pilot survey of survivor's attitudes and experiences. *Cancer* 1999; 86: 697–709.
81. *Tlsty T.D., Briot A., Gualberto A.* Genomic instability and cancer. *Mutat Res* 1995; 337: 1–7.
82. *Bosl G.J., Sheinfeld J., Bajorin D.F., Motzer R.J.* Cancer of the testis. In: *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. V.T. De Vita, S. Hellman, S.A. Rosenberg (eds). Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers 1997; 1397–1421.
83. *Stiller C.A., Allen M.B., Eatock E.M.* Childhood cancer in Britain: the national registry of childhood tumours and incidence rates 1978–1987. *Eur J Cancer* 1995; 31A: 2028–2034.
84. *Robison L.L.* Methodologic issues in the study of second malignant neoplasms and pregnancy outcomes. *Med Pediatr Oncol* 1996; Suppl 1: 41–44.
85. *Sherins R.J.* Gonadal dysfunction. In: *Cancer: Principles and Practice of Pediatric Oncology*. V.T. De Vita, S. Hellman, S.A. Rosenberg (eds). Philadelphia: J.B. Lippincott 1993; 2395–2406.
86. *Rowley M.J., Leach D.R., Warner G.A., Heller C.G.* Effect of graded doses of ionising radiation on the human testis. *Radiat Res* 1974; 59: 665–678.
87. *De Rooij D.G., van Alphen M.M., van de Kant H.J.* Duration of the cycle of the seminiferous epithelium and its stages in the rhesus monkey (*Macaca mulatta*). *Biol Reprod* 1986; 35: 587–591.
88. *Dunn C.D.R.* The chemical and biological properties of busulfan (myleran). *Exp Hematol* 1974; 2: 101–117.
89. *Tesarik J., Bahceci M., Ozcan C.* Restoration of fertility by in-vitro spermatogenesis. *Lancet* 1999; 353: 555–556.
90. *Hovatta O., Foudila T., Sieberg R. et al.* Pregnancy resulting from intracytoplasmic injection of spermatozoa from a frozen-thawed testicular biopsy specimen. *Hum Reprod* 1996; 11: 2472–2473.
91. *Karrow A.M., Crister J.K.* Reproductive Tissue Banking: Scientific Principles. San Diego: Academic Press 1997.
92. *Hue D., Staub C., Perrard-Sapori M.H.* Meiotic differentiation of germinal cells in three-week culture of whole cell population from rat seminiferous tubules. *Biol Reprod* 1998; 59: 379–387.
93. *Brinster R.L., Avarbock M.R.* Germ line transmission of donor haplotype following spermatogonial transplantation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 11303–11307.

94. *Avarbock M.R., Brinster C.J., Brinster R.L.* Reconstitution of spermatogenesis from frozen spermatogonial stem cells. *Nature Med* 1996; 2: 693–696.
95. *Clouthier D., Avarbock M.R., Malika S.D.* Rat spermatogenesis in mouse testis. *Nature* 1996; 381: 418–421.
96. Видадь (справочник) 2003. Клостилбегит (кломифена цитрат). Пурегон (фоллитропин альфа). Инструкция к применению.
97. *Rossing M.A. et al.* Ovarian tumors in a cohort of infertile women. *N Engl J Med* 1994; 331: 771–776.
98. О применении вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) в терапии женского и мужского бесплодия. Приказ Минздрава РФ №67 от 26 февраля 2003 г.

Репродуктологи всех стран — объединяйтесь!

Дорогие коллеги, если вы обнаружили какие-либо ошибки или у вас изменился адрес, сообщите нам, пожалуйста.

- Абляева** Эльмира Шавкатовна — врач акушер-гинеколог, центр планирования семьи №2, Москва
dilia@cityline.ru
- Айзикович** Ирина Валентиновна — гинеколог-эндокринолог, медицинский центр «Авиценна», Новосибирск
avicennaltd@hotmail.com
- Аншина** Маргарита Бениаминовна — главный редактор журнала «Проблемы репродукции»
ansh@corbina.ru
- Баранов** Николай Алексеевич — зав. Саратовским межобластным центром микрохирургии ММУ «1-я Городская клиническая больница»
bna@utg.gazprom.ru
- Батюхов** Александр Михайлович — директор компании «БиоХимМак»
info@biochemmak.ru
- Бахарев** Владимир Анатольевич — руководитель отдела генетики, НЦАГиП РАМН, Москва
bakharev@pregnancy.ru
- Бибнева** Тамара Николаевна — консультант кабинета «Экстренной контрацепции» НЦАГиП РАМН и компании «Гедеон Рихтер», Москва
tamnb@yahoo.com
- Бронештер** Давид Семенович — главный врач Американского медицинского центра, Сочи
intermed@sochi.ru
- Бутенко** Владимир Людвигович — врач акушер-гинеколог, Институт репродуктивной генетики, Киев, *Украина*
irg@irg.kiev.ua
- Верлинский** Юрий Семенович — генетик, директор Института репродуктивной генетики, Чикаго, *США*
rgi@flash.net
- Галимов** Шамиль Нариманович — Башкирский государственный медицинский университет, Уфа
centreles@bsmu.anrb.ru
Sgalim@hotmail.ru
- Гоголевский** Петр Анатольевич — генетик-эмбриолог, сотрудник Московского центра по лечению бесплодия «ЭКО», Москва
rosnil@cityline.ru

Продолжение на с. 52

Подготовка эндометрия у реципиентов в программе «Донорство ооцитов» (обзор литературы)

Э.В. ИСАКОВА

Международный центр репродуктивной медицины; Институт акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта, РАМН, Санкт-Петербург

Освещены различные подходы к заместительной гормональной терапии для прегравидной подготовки эндометрия у реципиентов в программе «Донорство ооцитов».

Ключевые слова: донор ооцитов, реципиент, заместительная гормональная терапия, вспомогательные репродуктивные технологии, эндометрий.

Программа «Донорство ооцитов» является одним из направлений вспомогательных репродуктивных технологий. В этой программе нуждаются две группы пациентов:

- женщины без овариальной функции;
- женщины с функционирующими яичниками, у которых, однако, в результате различных схем индукции суперовуляции не удается получить качественные яйцеклетки, или яичники этих пациенток недоступны для пункции.

Процесс имплантации до конца неясен и, вероятно, определяется двумя основными факторами: рецептивностью (восприимчивостью) эндометрия и синхронностью развития эмбриона и эндометрия. В программе «Донорство ооцитов» события гормональной стимуляции яичников донора и искусственной подготовки эндометрия реципиентки полностью разделены. Поэтому лечение бесплодия с использованием донорских ооцитов, особенно у пациенток без овариальной функции, представляет собой уникальную модель, которая могла ответить на неразрешенные вопросы физиологии репродукции. Например, какова роль эстрадиола и прогестерона в прегравидной трансформации эндометрия? Как манипуляции с эстрадиолом и прогестероном могут повлиять на процесс имплантации и сохранение беременности на ранних сроках развития? Очевидно, что от ответов на эти вопросы зависят вариант заместительной гормональной терапии (ЗГТ) и успех лечения.

Донорство ооцитов у пациенток без овариальной функции

P. Lutjien и соавт. [29] сообщили о первой беременности после донации ооцитов у 25-летней больной с преждевременным истощением яичников. Для ЗГТ авторы использовали эстрадиола валерат (прогинова, “Schering”, Австрия) и све-

чи с микронизированным прогестероном вагинально (утрожестан, “Piette”, Бельгия).

Сегодня существует множество препаратов и схем ЗГТ, которые применяются в программе «Донорство ооцитов».

Эстрогены

Эстрогены существуют в форме таблеток, трансдермальных пластырей и влагалищных колец. Таблетированный эстрадиола валерат подвергается воздействию в желудочно-кишечном тракте, где превращается в эстрон [44]. Затем через портальную систему эстрон попадает в печень, где превращается в эстриол. В результате этих процессов теряется не менее 30% биоактивности циркулирующих в крови эстрогенов вследствие превращения их в эстрон-3-глюкуронид [7], который является неактивной формой и не воспринимается рецепторами органов-мишеней.

Эстрадиола валерат в таблетках широко используется для ЗГТ. Наиболее известным режимом применения эстрогензаместительной терапии является использование эстрадиола валерата (прогинова, “Schering”, Австрия) в изменяющихся концентрациях в зависимости от дня менструального цикла [1, 13, 19, 29, 33]:

1—5-й день — 1 мг; 6—9-й день — 2 мг; 10—13-й день — 6 мг; 14—17-й день — 2 мг; 18—26-й день — 4 мг; 27—28-й день — 1 мг.

Кроме того, существует так называемый «Norfolk’s протокол», при котором эстрадиола валерат используют в виде таблеток по следующей схеме: 2 мг в 1—5-й день цикла, затем доза увеличивается до 4 мг на 10—13-й день цикла и опять снижается до 1 мг на 14—28-й день цикла [42].

Эстрадиола валерат в виде трансдермальных пластырей минует желудочно-кишечный тракт и поэтому не подвергается метаболизму в нем. Пластыри по 50 и 100 мг обеспечивают концентра-

ции эстрадиола в крови 40 и 80 пг/мл соответственно [8, 25]. Эстрогензаместительная терапия с помощью трансдермальных пластырей на нижнюю часть живота со сменой каждые 3 дня включает в себя:

- 1 пластырь по 50 мг с 1-го по 6-й день цикла;
- 1 пластырь по 100 мг с 7-го по 9-й день цикла;
- 2 пластыря по 100 мг (общая доза 200 мг) с 10-го по 11-й день цикла;
- 4 пластыря по 100 мг (общая доза 400 мг) с 12-го по 14-й день цикла;
- 1 пластырь по 100 мг с 15-го по 17-й день цикла;
- 2 пластыря по 100 мг (общая доза 200 мг) с 18-го по 28-й день цикла.

По данным М. Powers и соавт. [40], применение трансдермальной формы обеспечивает соотношение эстрадиол/эстрон, равное 1,25, которое соответствует этому показателю в естественном менструальном цикле. В то же время назначение таблетированных форм приводит к нефизиологическому соотношению эстрадиол/эстрон, равному 0,2 [40]. Вместе с тем авторы отмечают, что при использовании пластырей имеется определенная неустойчивость концентраций эстрогенов в крови. К существенным преимуществам трансдермальной формы перед таблетированной является отсутствие повышения уровня липопротеидов крови и каких-либо изменений в свертывающей системе крови [40]. Однако частота наступления беременности при применении трансдермальной и таблетированной форм не имеет существенных различий [43, 45].

Еще одна лекарственная форма эстрадиола валерата — влагалищные кольца — позволяет достичь концентрации эстрадиола в крови до 60 пг/мл. Одно кольцо при условии постоянного нахождения во влагалище поддерживает эту концентрацию в течение 3 мес [50]. Очевидно, что эта форма не позволяет имитировать физиологические колебания концентраций. Кроме того, существуют данные литературы о том, что одновременное назначение вагинальных форм прогестерона подавляет абсорбцию эстрадиола валерата из влагалища [42].

Считается, что адекватная продолжительность терапии эстрогенами необходима для достижения в последующем нормальной секреторной трансформации эндометрия.

Прогестерон

Натуральный прогестерон выпускается в виде таблеток, влагалищных свечей, геля или колец, а также в виде раствора для внутримышечных инъекций. Таблетированное применение микронизированного прогестерона приводит к неэф-

фективной абсорбции в результате метаболизма в печени и формированию прегнандиол-3-глюкуронида. Элиминация при пероральном приеме составляет 95% [49]. Р. Devroey и соавт. [16] показали, что применение таблетированного прогестерона неприемлемо для адекватной подготовки эндометрия к имплантации, так как при этом пути введения уровень прогестерона в крови очень низкий, что, по мнению авторов, является причиной обнаруженного ими несоответствия эндометрия дню менструального цикла. К. Nahoul и соавт. [31] нашли, что после вагинального введения 100 мг микронизированного прогестерона концентрация прогестерона в крови достигает 4—5 нг/мл и сохраняется неизменной более чем 24 ч. В то же время после приема внутрь тех же 100 мг микронизированного прогестерона его уровень в крови быстро повышается (до 1,5 нг/мл), однако уже через 6 ч снижается (менее 0,5 нг/мл). В результате нескольких рандомизированных исследований [20, 27] было продемонстрировано, что применение таблетированных форм прогестерона приводит к значительно более низкой частоте наступления беременности и имплантации и более высокой частоте невынашивания беременности по сравнению с применением прогестерона в виде внутримышечных инъекций или влагалищных свечей. Преимущество использования вагинальных форм перед пероральным микронизированным прогестероном было подтверждено и рядом других исследований [5, 9].

Кроме того, при применении таблетированных форм прогестерона формируются метаболиты прогестерона (прегнандиол глюкуронид, прегненалон), оказывающие седативное и транквилизирующее действие, сравнимое с эффектом после приема бензодиазепинов [2]. Поэтому попытки увеличивать дозу препарата для достижения более высоких концентраций его в крови приводят к нежелательным побочным эффектам — повышенной сонливости. J. Pouly и соавт. [39] в рандомизированном исследовании показали, что седативный эффект при применении пероральных форм прогестерона значительно выше, чем при влагалищном пути введения.

Считается, что адекватная секреторная трансформация эндометрия может быть достигнута только при интравагинальном или внутримышечном способе введения. Р. Lutjien и соавт. [29] использовали влагалищные свечи прогестерона по 25 мг в сутки с 15-го дня индуцированного менструального цикла, затем дозу увеличивали до 50 мг в сутки на 16-й день цикла и затем до 100 мг в сутки с 17-го по 26-й день цикла. D. Navot и соавт. [33] использовали внутримышечные инъекции прогестерона. Они назначали его по 25 мг на 15-й и 16-й дни менструального цикла, затем

доза увеличивалась до 50 мг на 17—26-й день цикла, а потом снижалась опять до 25 мг в сутки на 27—28-й день цикла.

Некоторые авторы считают, что вагинальный путь введения прогестерона наиболее приемлем, так как позволяет добиться секреторной трансформации эндометрия, подобной естественному менструальному циклу [5]. Р. Devgoue и соавт. [5, 36] с целью уточнения влияния разных способов применения прогестерона на состояние эндометрия на фоне ЗГТ провели исследование у 43 пациенток с первичной яичниковой недостаточностью. Реципиентки были разделены на 4 группы, которые получали с 14-го по 28-й день менструального цикла натуральный прогестерон:

- внутримышечно по 100 мг 2 раза в день;
- внутрь по 100 мг каждые 8 ч;
- вагинально по 100 мг каждые 8 ч;
- вагинально по 200 мг каждые 8 ч.

Авторы продемонстрировали, что созревание эндометрия после внутримышечного введения прогестерона было гетерогенным и только в 43% случаев эндометрий соответствовал фазе цикла (эндометрий был «in phase»), в то время как при вагинальном пути использования эндометрий соответствовал фазе цикла в 80% случаев. При пероральном применении соответствия эндометрия дню цикла не обнаружено ни в одном случае. Примечательно, что достичь нормального синхронного развития эндометрия при интравагинальном применении прогестерона удалось при низкой концентрации прогестерона в крови, сравнимой с таковой при применении таблетированных форм. Частота наступления беременности после применения внутримышечного и вагинального путей введения прогестерона была одинакова (22,5 и 20% соответственно), несмотря на более высокую концентрацию прогестерона в крови после внутримышечных инъекций. При использовании различных доз влагалищных свечей микронизированного прогестерона (по 100 мг 3 раза в сутки или по 200 мг 3 раза в сутки) авторы [5, 36] не получили значительных различий ни в сывороточной концентрации прогестерона, ни в морфологическом состоянии эндометрия.

На основании этих результатов сначала было выдвинуто предположение, а затем доказано, что при вагинальном применении микронизированного прогестерона максимальная концентрация препарата создается в органе-мишени (матке), а не в системе циркуляции [6, 11, 17]. Несколько механизмов способствуют такому эффекту: пассивная диффузия, транспорт по венозной, артериальной и лимфатической системам [11].

Кроме того, вагинальный путь введения прогестерона прост для пациентов, не приводит к

таким побочным эффектам, как повреждение седалищного нерва [24], образование олеом из-за введения масляного раствора, и другим побочным реакциям, связанным с инъекцией.

При сравнении эффективности различных лекарственных форм микронизированного прогестерона для вагинального введения существенных различий не получено: 90 мг 8% геля (кринон) соответствует 600 мг прогестерона в форме вагинальных капсул (утрожестан) [22]. Несмотря на низкую концентрацию прогестерона в крови (6 нг/мл) в результате использования вагинального крема, эндометрий при гистологическом исследовании в 100% случаев соответствовал фазе цикла, в то время как при внутримышечном введении такое соответствие было получено в 95,5% случаев [23].

Микронизированный прогестерон может назначаться вагинально и в виде влагалищных колец [55]. Однако концентрация прогестерона, которая достигается с помощью колец и поддерживается постоянной в течение 3 мес, по абсолютным значениям существенно ниже, чем в естественных овуляторных циклах.

Дегидропрогестерон, который является ретропрогестероном, также использовался в виде таблеток для подготовки эндометрия у больных с преждевременным истощением яичников [38]. Однако при биопсии у 37,5% этих больных был обнаружен неадекватный эндометрий и содержание белков в нем было значительно ниже ($p < 0,05$), чем при внутримышечном введении прогестерона.

Режимы (протоколы) ЗГТ

В настоящее время существует разнообразие не только в гормональных препаратах, но и в режимах применения эстрогенов и прогестерона для искусственной подготовки эндометрия к имплантации эмбриона.

Ряд авторов считают, что для нормального созревания эндометрия режим ЗГТ должен точно имитировать гормональные изменения в естественном менструальном цикле. Так, Р. Lutjien и соавт. [29] и D. Navot и соавт. [33] успешно применили меняющиеся дозы препаратов в течение индуцируемого менструального цикла, используя эстрогены в возрастающем режиме в создаваемую фолликулярную фазу цикла с поздним фолликулярным пиком, постовуляторным падением и среднелютеиновым повторным подъемом. Введение прогестерона они начинали на 15-й день цикла (день взятия ооцитов у донора), увеличивая дозу к 17-му дню и снижая ее опять к 27-му дню цикла реципиентки. В своих работах эти авторы продемонстрировали, что такое последовательное применение эстрадиола и прогестерона приводит к формированию физиологическо-

го уровня этих гормонов в крови и, как следствие, к нормальному созреванию эндометрия, что было доказано с помощью световой и электронной микроскопии.

P. Serhal и I. Craft [48] для подготовки эндометрия у реципиенток использовали фиксированные дозы стероидных препаратов. Продолжительность фолликулярной фазы колебалась и зависела от готовности донора ооцитов. Авторы назначали фиксированную дозу микронизированного эстрадиола (4 мг в сутки) в течение 2—4 нед до получения ооцитов у донора; доза эстрогенов (4 мг в сутки) не изменялась и после переноса эмбрионов, когда добавляли прогестерон 50 мг в сутки, внутримышечно. Этот простой протокол продемонстрировал адекватные изменения эндометрия. При ретроспективном анализе собственных данных J. Leeton и соавт. [26] не обнаружили различий в частоте наступления беременности при фиксированном и гибком протоколах ЗГТ.

Продолжительность фолликулярной фазы

В естественном менструальном цикле короткая (менее 11 дней) фолликулярная фаза встречается с частотой 7%, а длинная (более 20 дней) — с частотой 5% [52].

D. Navot и соавт. [32] обследовали 12 женщин с яичниковой недостаточностью. У 6 пациенток с помощью эстрогензаместительной терапии была создана короткая (6 дней) фолликулярная фаза в течение 13 циклов и у других шести — длинная (у 3 больных — 21 день и у 3 — 35 дней) в течение 6 циклов. Контрольную группу составили 9 пациенток, которые получали эстрогензаместительную терапию на протяжении 14 дней в течение 18 циклов. В среднюю и позднюю лютеиновые фазы цикла у пациенток проводили биопсию эндометрия. Никаких различий в морфологических показателях между контрольной и тремя другими группами найдено не было.

Однако J. Younis и соавт. [53], которые ретроспективно проанализировали 51 цикл донации ооцитов, обнаружили, что частота наступления беременности зависит от продолжительности подготовки эндометрия эстрогенами. Так, частота наступления беременности составила 7,7, 52 и 7,7% после короткой (4—11 дней), средней (12—19 дней) и длинной (20—29 дней) фолликулярной фазы соответственно.

Таким образом, можно сделать вывод, что, хотя продолжительность фолликулярной фазы отрицательно не влияет на морфологическое состояние эндометрия, рецептивность последнего выше, если она составляет 12—19 дней.

Донорство ооцитов у пациенток с сохраненной овариальной функцией

У пациенток с сохраненной овариальной функцией синхронизация с донорским менструальным циклом является особой проблемой. Неконтролируемый пик ЛГ у реципиентки может провоцировать ранние секреторные изменения эндометрия, влияя на процесс имплантации [42, 54]. Чтобы получение ооцитов у донора проводилось как можно ближе к пику ЛГ реципиентки, необходим тщательный гормональный и ультразвуковой мониторинг. Кроме того, проводится криоконсервация донорских эмбрионов [14, 35] или десенситизация гипофиза [12, 47].

Криоконсервация донорских эмбрионов

Первое сообщение об успешном применении криоконсервации и донации было сделано A. Van Steirteghem и соавт. [51]. Однако недостатком такого подхода является меньшая частота наступления беременности после переноса замороженных/размороженных эмбрионов по сравнению с переносом свежих эмбрионов. По данным P. Devroey и G. Pados [15], только 32,3% размороженных эмбрионов были достаточно морфологически качественными и пригодными для переноса реципиентке. Эти проблемы заставляют более широко использовать другой метод синхронизации циклов.

Подавление овариальной функции

У пациенток с сохраненной овариальной функцией назначение препаратов а-ГнРГ с целью подавления гонадотропной функции гипофиза является одним из методов синхронизации циклов донора и реципиентки. С целью десенситизации гипофиза часть авторов применяли бусерелин интраназально (ежедневно 6 впрыскиваний в носовые ходы по 100 мг) [12] или лупрон (1 мг в сутки) подкожно [30] в течение по меньшей мере 14 дней и в случае необходимости пролонгировали введение а-ГнРГ. После достижения десенситизации гипофиза проводилась гормональная заместительная терапия по такой же схеме, что и у пациенток с отсутствием овариальной функции. Ряд авторов [4, 18, 35] показали, что после применения препаратов а-ГнРГ частота имплантации и наступления беременности у женщин с функционирующими яичниками и с отсутствием овариальной функции одинакова.

I. Ben-Nun и A. Shulman [3] сообщили о полной десенситизации гипофиза после назначения подкожных имплантов 17β-эстрадиола и инъекций прогестерона. J. Romohi и соавт. [41], а также I. Ben-Nun и A. Shulman [3] показали, что

назначение эстрогенов *per os* реципиенткам с сохраненной функцией яичников часто сочетается с неконтролируемым пиком ЛГ и преждевременной лютеинизацией. В результате в большинстве биоптатов, полученных в подготовительном (предварительном) менструальном цикле, были обнаружены секреторные изменения эндометрия до назначения препаратов прогестерона. Наоборот, у всех 10 пациенток, получавших лечение с помощью подкожного имплантата 17 β -эстрадиола, неконтролируемые секреторные изменения эндометрия в подготовительном цикле не встретились ни разу, что, по мнению авторов, обеспечило в лечебном цикле наступление беременности в 33,3% случаев и частоту имплантации 10,5%.

В 1988 г. P. Patton и соавт. [37] предложили для десенситизации гипофиза в циклах стандартного ЭКО использовать оральные контрацептивы. Также Y. Gonen и соавт. [21] продемонстрировали, что в циклах обычного ЭКО спонтанный пик ЛГ не наблюдался ни в одном случае стимуляции суперовуляции после предварительной десенситизации гонадотропной функции гипофиза с помощью оральных контрацептивов в отличие от обычного короткого протокола без десенситизации гипофиза, в котором это осложнение встречалось с частотой 19,5%. На основании собственных данных они сделали вывод, что оральные контрацептивы могут использоваться для предотвращения спонтанного пика ЛГ. Кроме того, S. Lindheim и соавт. [28] с успехом применяли оральные контрацептивы в течение 3 недель десенситизации гипофиза у больных с недостаточным ответом яичников и обнаружили, что частота наступления беременности у этих пациенток значительно выше чем при использовании длинного протокола (30 и 6% соответственно; $p=0,05$). Авторы сделали вывод, что лучший исход после применения оральных контрацептивов может быть связан с изменениями в локальной продукции яичниками фактора роста и/или изменениями в эндометриальной экспрессии.

Нам не удалось найти ссылок на использование оральных контрацептивов в программе «Донорства яйцеклеток». Однако в своей практической работе мы с 1995 г. успешно используем однофазные оральные контрацептивы с целью десенситизации гипофиза и синхронизации менструальных циклов донора и реципиента.

Заключение

Обобщая данные литературы, можно сделать вывод, что состоянием и функцией эндометрия можно манипулировать. Прегравидной трансформации эндометрия и имплантации эмбриона удастся добиться в результате последовательного применения эстрогенов и прогестерона, т.е. в результате проведения ЗГТ. Упрощенный подход к подготовке эндометрия продемонстрировал, что нет необходимости подвергать эндометрий физиологически возрастающим дозам стероидных гормонов, поскольку фиксированные дозы последовательного использования эстрогенов и прогестерона не оказывают неблагоприятного влияния на рецептивность эндометрия.

Наилучшую рецептивность эндометрия удастся достичь, когда длительность фолликулярной фазы цикла колеблется от 12 до 19 дней. Влияние короткой и пролонгированной фолликулярной фазы цикла на клинический исход ЭКО остается неясным. Хотя есть работы, указывающие на отрицательное действие изменения продолжительности фолликулярной фазы цикла на рецептивность эндометрия.

Адекватная секреторная трансформация эндометрия может быть достигнута только при интравагинальном или внутримышечном пути введения прогестерона. Частота наступления беременности в этих случаях одинакова, несмотря на более низкую концентрацию прогестерона в крови после влагалищного применения микронизированного прогестерона. Этот феномен объясняется тем, что при вагинальном применении прогестерона максимальная концентрация препарата создается в органе-мишени (матке), а не в системе циркуляции. В связи с высокой эффективностью, удобством применения и отсутствием ряда побочных эффектов препаратом выбора для обеспечения адекватной секреторной трансформации и наступления беременности у реципиенток в программе «Донорство ооцитов», очевидно, следует считать микронизированный прогестерон для вагинального применения.

У реципиенток с сохраненной овариальной функцией неконтролируемый пик ЛГ может провоцировать ранние секреторные изменения эндометрия, влияя на процесс имплантации. С целью подавления гонадотропной функции гипофиза в лечебных циклах у этих пациенток успешно могут использоваться эстроген-гестагенные препараты и агонисты ГнРГ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Antinori S., Versaci C., Hossein Gholami G. et al. Oocyte donation in menopausal women. *Hum Reprod* 1993; 9: 1487—1490.
2. Arafat E., Hargrove J., Maxson W. et al. Sedative and hypnotic effects of oral administration of micronized P4 may be medi-

- ated through its metabolites. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159: 1203—1209.
3. *Ben-Nun I., Shulman A.* Induction of artificial endometrial cycles with sc oestrogen implants and injectable progesterone in in-vitro fertilization treatment with donated oocytes: a preliminary report. *Hum Reprod* 1997; 10: 2267—2270.
 4. *Borini A., Violini F., Bianchi L. et al.* Improvement of pregnancy and implantation rates in cyclic women undergoing oocyte donation after long-term down-regulation. *Hum Reprod* 1995; 11: 3018—3021.
 5. *Bourgain C., Devroey P., Van Waesberghe L. et al.* Effects of natural progesterone on the morphology of the endometrium in patients with primary ovarian failure. *Hum Reprod* 1990; 5: 537—543.
 6. *Bulletti C., de Ziegler D., Flamigni C. et al.* Targeted drug delivery in gynaecology: the first uterine pass effect. *Hum Reprod* 1997; 12: 1073—1079.
 7. *Campbell S., Whitehead M.* Potency and hepato-cellular effects of oestrogens after oral, percutaneous and subcutaneous administration. *Lancaster* 1982.
 8. *Chetkowski R., Meldrum D., Steingold K.* Biologic effects of transdermal estradiol. *N Engl J Med* 1986; 314: 1615—1619.
 9. *Chillik C., Agoti G., Borghi M. et al.* Randomized study on the use of vaginal is intramuscular progesterone in ICSI. *Contracept Fertil Sex* 1995; 23: 61.
 10. *Cicinelli E., de Ziegler D.* Transvaginal progesterone: evidence for a new functional “portal system” flowing from the vaginal to the uterus. *Hum Reprod Update* 1999; 5: 365—372.
 11. *Cicinelli E., de Ziegler D., Bulletti C. et al.* Direct transport of progesterone from vagina to uterus. *J Obstet Gynecol* 2000; 95: 403—406.
 12. *Devroey P., Smits J., Camus M. et al.* Synchronization of donor's and recipient's cycles with GnRH analogues in an oocyte donation programme. *Hum Reprod* 1989; 4: 274—279.
 13. *Devroey P., Breackmans P., Camus M. et al.* Pregnancies after replacement of fresh and frozen-thawed embryos in a donation program. In: *Future aspect of human in vitro fertilization*. Berlin: Feichtinger W., Kemeter P. (eds), Springer-Verlag 1987.
 14. *Devroey P., Camus M., Van den Abeell E. et al.* Establishment of 22 pregnancies after oocyte and embryo donation. *Br J Obstet Gynecol* 1989; 96: 900—906.
 15. *Devroey P., Pados G.* Preparation of endometrium for egg donation. *Hum Reprod* 1998; 6: 856—861.
 16. *Devroey P., Palermo G., Bourgain C. et al.* Progesterone administration in patients with absent ovaries. *Int J Fertil* 1989; 34: 188—193.
 17. *Fanchin R., de Ziegler D., Bergeron C. et al.* Transvaginal administration of progesterone. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 396—401.
 18. *Flamingi C., Borini A., Violini F. et al.* Oocyte donation: comparison between recipients from different age groups. *Hum Reprod* 1993; 8: 2088—2092.
 19. *Formigli L., Roccio C., Bellotti G. et al.* Oocyte donation by gamete intra-Fallopian transfer to amenorrhoeic and cycling patients given replacement steroids. *Hum Reprod* 1989; 7: 772—776.
 20. *Friedler S., Raziel A., Schachter M. et al.* Luteal support with micronized progesterone following in-vitro fertilization using a down-regulation protocol with gonadotrophin-releasing hormone agonist: a comparative study between vaginal and oral administration. *Hum Reprod* 1999; 14: 1944—1948.
 21. *Gonen Y., Jacobson W., Casper R.F.* Gonadotropin suppression with oral contraceptives before in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1990; 53: 282—287.
 22. *Gibbons W.E., Toner J.P., Hamacher P. et al.* Experience with a novel vaginal progesterone preparation in a donor oocyte program. *Fertil Steril* 1998; 69: 96—101.
 23. *Jobanputra K., Toner J., Denoncourt R. et al.* Crinone 8% (90 mg) given once daily for progesterone replacement therapy in donor egg cycles. *Fertil Steril* 2000; 73: 1067—1069.
 24. *Kline D.G., Kjm D., Midha R. et al.* Management and results of sciatic nerve injuries: a 24-year experience. *J Neurosurg* 1998; 89: 13—23.
 25. *Laufer L., DeFazio J., Lu J. et al.* Estrogen replacement therapy by transdermal estradiol administration. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 146: 533—538.
 26. *Leeton J., Rogers P., King C. et al.* A comparison of pregnancy rates for 131 donor oocyte transfers using either a sequential or fixed regime of steroid replacement therapy. *Hum Reprod* 1991; 6: 299—301.
 27. *Licciardi F.L., Kwiatkowski A., Noyes N.L. et al.* Oral versus intramuscular progesterone for in vitro fertilization: a prospective randomized study. *Fertil Steril* 1999; 71: 614—618.
 28. *Lindheim S.R., Barad D.H., Witt B. et al.* Short-term gonadotropin suppression with oral contraceptives benefits poor responders prior to controlled ovarian hyperstimulation. *J Assist Reprod Genet* 1996; 13: 745—777.
 29. *Lutjien P., Trounson A., Leeton J. et al.* The establishment and maintenance of pregnancy using in vitro fertilization and embryo donation in a patient with primary ovarian failure. *Nature* 1984; 307: 174—175.
 30. *Meldrum D., Wisot A., Hamilton F. et al.* Artificial agonadism and hormone replacement for oocyte donation. *Fertil Steril* 1985; 52: 509—511.
 31. *Nahoul K., Dehennin L., Jondet M., Roger M.* Profiles of plasma estrogens, progesterone and their metabolites after oral or vaginal administration of estradiol or progesterone. *Maturitas* 1993; 16: 185—202.
 32. *Navot D., Anderson T., Drosch K. et al.* Hormonal manipulation of endometrial maturation. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68: 801—807.
 33. *Navot D., Laufer N., Kopolovic J. et al.* Artificially induced endometrial cycles and establishment of pregnancies in the absence of ovaries. *N Engl J Med* 1986; 314: 806—811.
 34. *Pados G., Camus M., Van Steirteghem A. et al.* The evolution and outcome of pregnancies from oocyte donation. *Hum Reprod* 1994; 3: 538—542.
 35. *Pados G., Camus M., Van Waesberghe L. et al.* Oocyte and embryo donation: evaluation of 412 consecutive trials. *Hum Reprod* 1992; 7: 1111—1117.
 36. *Pados G., Devroey P.* Luteal phase support. *Assist Reprod Rev* 1992; 3: 148—153.
 37. *Patton P., Burry K., Wolf D. et al.* The use of oral contraceptives to regulate oocyte retrieval. *Fertil Steril* 1988; 49: 716—718.
 38. *Pellicer A., Mattalin P., Miro F. et al.* Progesterone versus dehydroprogesterone as replacement therapy in women with premature ovarian failure. *Hum Reprod* 1989; 4: 777—781.
 39. *Pouly J., Bassil S., Frydman R. et al.* Luteal support after in vitro fertilization: Crinone 8%, a sustained release vaginal progesterone gel, versus Utrogestan, an oral micronized progesterone. *Hum Reprod* 1996; 11: 2085—2089.
 40. *Powers M., Schenkel L., Darby P. et al.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics with transdermal dosage forms of 17 β -estradiol: comparison with conventional oral estrogens used for hormone replacement. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 152: 1099—1103.
 41. *Romohi J., Vidal A., Pellicer A.* Oocyte donation in low responders to conventional ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1993; 59: 1208—1215.
 42. *Rosenwaks Z.* Donor eggs: their application in modern reproductive technologies. *Fertil Steril* 1987; 47: 895—909.
 43. *Rosenwaks J., Navot D., Veeck J. et al.* Oocyte donation: the Norfolk Program. *Ann NY Acad Sci* 1988; 541: 728—741.

44. Ryan K., Engel L. The interconversion of oestrone and estradiol by human tissue slices. *Endocrinology* 1953; 52: 287–291.
45. Schmidt C., De Ziegler D., Gagliandi C. et al. Transfer of cryo-preserved-thawed embryos: the natural cycle versus controlled preparation of the endometrium with gonadotropin-releasing hormone agonist and exogenous estradiol and progesterone. *Fertil Steril* 1989; 52: 609–617.
46. Schoolcraft W., Hesla J., Gee M. et al. In a highly successful IVF program, progesterone administered from single daily IM injection or vaginal progesterone gel application is equally effective at providing luteal support. Presented at the 55th Annual Meeting of the American Society for Reproductive Medicine; Sept. 25–30, Toronto, Canada. Abstract 1999.
47. Serhal P. Oocyte donation and surrogacy. *Br Med Bull* 1990; 46: 796–812.
48. Serhal P., Craft I. Simplified treatment for ovum donation. *Lancet* 1987; 1: 687–688.
49. Simon A., Robinson D., Andrews C. The absorption of oral micronised progesterone: the effect of food, dose proportionality, and comparison with intramuscular progesterone. *Fertil Steril* 1993; 60: 26–33.
50. Stumpf P., Maruca J., Santen R. Development of a vaginal ring for achieving physiologic levels of 17 β -estradiol in hypogonadotropic women. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54: 208–211.
51. Van Steirteghem A., Van den Abbeel E., Braeckmans P. et al. Pregnancy with a frozen-thawed embryo in a woman with primary ovarian failure. *N Engl J Med* 1987; 317: 313–317.
52. World Health Organization. A prospective multicentre trial of the ovulation method of natural family planning. II. Characteristics of the menstrual cycle and of the fertile phase. *Fertil Steril* 40: 773–778.
53. Younis J., Mordel N., Lewin A. et al. Artificial endometrial preparation for oocyte donation: the effect of estrogen stimulation on clinical outcome. *J Assist Reprod Genet* 1992; 9: 222–227.
54. Younis J., Simon A., Laufer N. Endometrium preparation: lessons from oocyte donation. *Fertil Steril* 1996; 66: 873–885.
55. Zegers-Hochschild F., Croxatto H., Allam V. et al. Endometrial histology and progesterone concentration in women with ovarian failure supplemented with a progesterone vaginal ring: report on six pregnancy cycles after oocyte donation. *Hum Reprod* 1996; 11: Abstr 113.

Нормализация акросомальной реакции сперматозоидов в результате комплексной терапии карнитином, фруктозой и лимонной кислотой

В.А. БОЖЕДОМОВ, М.А. НИКОЛАЕВА, О.В. ТЕОДОРОВИЧ

Кафедра эндоскопической урологии Российской медицинской академии последипломного образования, Центральная клиническая больница МПС РФ, Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, Москва

Представлены результаты лечения комплексом *L*- и ацетилкарнитинов, фруктозы и лимонной кислоты (3 г/сут) 49 мужчин из бесплодных пар с различными формами патоспермии. Показано, что при терапии беременность у женщин наступила в 23% случаев. Эффект в первые 3 месяца лечения обусловлен преимущественно нормализацией акросомальной реакции сперматозоидов.

Ключевые слова: бесплодие, мужской фактор, лечение, беременность, карнитин.

Известно, что созревание сперматозоидов происходит под влиянием секретов вспомогательных половых желез: придатков яичек (эпидидимиса), предстательной железы, семенных пузырьков [1–6]. Нарушение функции этих органов способно приводить к снижению количественных и функциональных показателей эякулята: концентрации, подвижности, морфологии сперматозоидов, нарушению акросомальной реакции (АР), образованию антиспермальных антител (АСАТ). Принято считать [7], что биохимическим маркером функции придатков являются *L*-карнитин и нейтральная α -гликозидаза, предстательной железы — цинк, лимонная кислота и кислая фосфатаза, семенных пузырьков — фруктоза. Заместительная терапия карнитинами, фруктозой, цитратами и цинком давно применяется при лечении мужского бесплодия [6, 8–16]. Однако данные литературы противоречивы и описывают, главным образом, их влияние на показатели спермограммы, а не на функциональные характеристики сперматозоидов.

Цель настоящего исследования — выяснить влияние комплекса карнитинов, цитрата и фруктозы на функциональные характеристики сперматозоидов и реальную фертильность мужчин из бесплодных пар.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследуемую группу вошли 48 мужчин из бесплодных пар. Критериями включения в группу служили:

- отсутствие беременности в браке (более 12 мес половой жизни без контрацепции);
- отсутствие инфекций репродуктивного тракта (*Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyti-*

cum, *Mycoplasma hominis*, *Trichomonas vaginalis*), диагностированных методом полимеразной цепной реакции;

- отсутствие клинических и лабораторных признаков воспалительного процесса дополнительных половых желез;

- отсутствие аутоиммунных реакций против сперматозоидов, сопровождающихся выработкой АСАТ;

- концентрация сперматозоидов не менее 10 млн/мл;

- отсутствие эякуляторных нарушений;

- отсутствие выраженной соматической патологии.

Пациенты получали *L*-карнитин фумарат (1 г), ацетил-*L*-карнитин (0,5 г), фруктозу (2 г) дважды в сутки (препарат спермактин перорально).

Исследование спермы до и во время лечения проводили в соответствии с требованиями ВОЗ [7]: определяли концентрацию, подвижность и долю нормальных форм, методом MAR определяли процент сперматозоидов, покрытых АСАТ. Для оценки спонтанной и индуцированной ионофором А23187 АР использовали способ двойного флюоресцентного окрашивания сперматозоидов с использованием ФИТЦ-меченного лектина *P. sativum* и ТРИЦ-меченного лектина *A. hypogaea* [17]. Нарушениями АР считали спонтанную АР >20%, индуцируемость АР <15% [18].

В дальнейшем из исследуемой группы были исключены данные 26 пациентов, у жен которых в процессе обследования были установлены очевидные факторы женского бесплодия: непроходимость маточных труб, нарушения овуляции, распространенный эндометриоз и др. У 22 мужчин, вошедших в анализируемую группу, имели

место различные формы патоспермии (олигозоо-, астенозоо-, тератозооспермия и различные нарушения АР — изолированно или в сочетании).

Полученные лабораторные данные обрабатывали методами вариационной статистики при помощи *t*-критерия Стьюдента для независимых и парных значений, χ^2 и критерия знаков.

РЕЗУЛЬТАТЫ

За 3 мес лечения, что соответствует продолжительности цикла сперматогенеза, беременность наступила у жен 5 (23%) пациентов.

Анализ стандартных показателей спермограммы показал, что статистически значимого увеличения концентрации, подвижности и доли морфологически нормальных форм сперматозоидов за этот период не произошло (рис. 1). Не обнаружено различий и в частоте случаев улучшения данных показателей в исследованной группе (рис. 2).

Оценка АР показала, что процент спонтанно (преждевременно) прореагировавших сперматозоидов не изменился (рис. 3, А). Но процент сперматозоидов с индуцированной ионофором АР увеличился в 2 раза ($p < 0,001$; рис. 3, Б), а индуцируемость — различие между величиной инду-

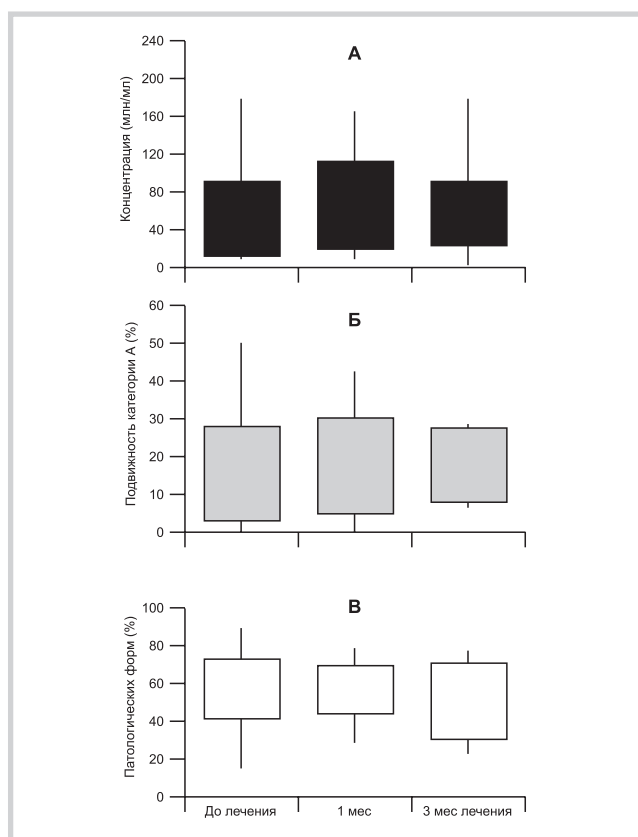


Рис. 1. Показатели спермограммы на фоне лечения. А — концентрация; Б — подвижность; В — морфология сперматозоидов ($M \pm S$, *min—max*).

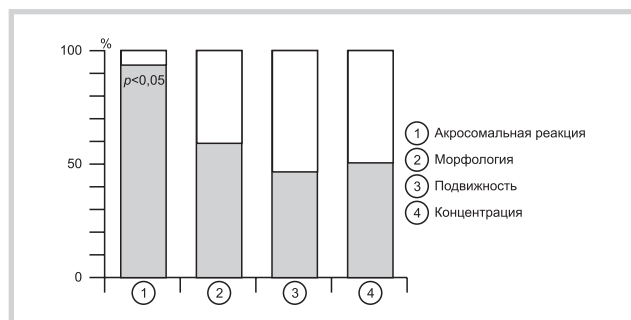


Рис. 2. Доля (в %) пациентов, у которых на фоне лечения препаратом произошло улучшение показателей спермограммы.

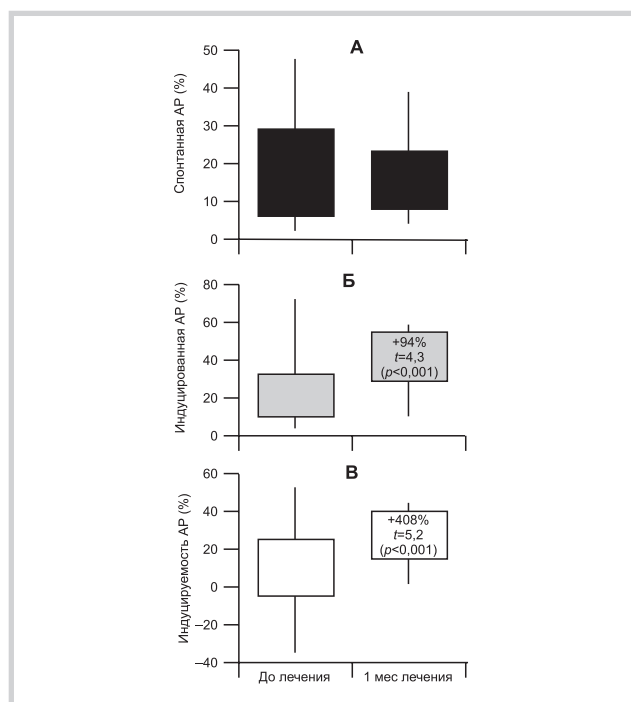


Рис. 3. АР сперматозоидов на фоне лечения. А — спонтанная; Б — индуцированная; В — индуцируемость ($M \pm S$, *min—max*).

цированной и спонтанной АР — в 4 раза ($p < 0,001$; рис. 3, В). У 21 (95%) из 22 пациентов происходило увеличение индуцируемости ($p < 0,01$; см. рис. 2). Причем данные изменения наблюдались уже через месяц лечения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Функциональное созревание сперматозоида, этапами которого являются капацитация и АР, — абсолютно необходимое условие для успешного оплодотворения у всех видов млекопитающих, включая человека [19]. Капацитация спермы — это серия биохимических и функциональных изменений сперматозоида, предшествующих АР. В настоящее время под АР понимают процесс экзоцитоза комплекса специальных фермен-

тов (гиалуронидаза, акрозин и др.), происходящий после прикрепления сперматозоида к прозрачной оболочке ооцита, что предшествует пентрации сперматозоидом ооцита и его фертилизации [7]. Считается, что в норме АР происходит в результате взаимодействия определенных рецепторов сперматозоидов со специфическими антигенами *zona pellucida* (ZP3 и др.), их агрегации и последующего поступления кальция в цитоплазму мужской гаметы. В модельных условиях *in vitro* способность капацированных сперматозоидов вступать в АР достигается с использованием веществ, транспортирующих кальций, например ионофора A23187 [18].

Полученные нами данные убедительно свидетельствуют, что наступление беременности на фоне лечения с применением L- и ацетилкарнитин, фруктозы и лимонной кислоты обусловлено, главным образом, их влиянием на функциональные характеристики сперматозоидов, поскольку концентрация, подвижность и морфология сперматозоидов в этот период изменились несущественно. Наиболее наглядны при этом изменения индуцируемости АР — показателя, представляющего собой разницу между процентом сперматозоидов, спонтанно (преждевременно) утративших акросому, и процентов сперматозоидов, претерпевших АР после действия ионофора (действие ионофора симулирует контакт сперматозоида с яйцеклеткой). Именно показатель индуцируемости АР характеризует количество сперматозоидов, которые реально способны преодолеть *zona pellucida* и оплодотворить яйцеклетку.

Одновременно, полученные данные подчеркивают роль функциональных нарушений сперматозоидов в патогенезе бесплодия и необходимость оценки АР при обследовании мужчин из бесплодных пар.

Полученные результаты легко объяснить, имея в виду давно известные данные о том [21, 22], что сперматозоиды приобретают оплодотворяющую способность только после 12—14-дневного продвижения через придаток и «дозревания» в семенных пузырьках. Причем в настоящее время не вызывает сомнения, что придаток является не пассивным спермопроводом, а важным биологическим органом с активной ролью в увеличении оплодотворяющей способности сперматозоидов [23]. Есть основания считать, что дефицит специфических компонентов, таких как карнитины, нарушает капацитацию, а добавление их при лечении способно восстановить утраченные функции сперматозоидов.

ВЫВОДЫ

1. Прием комплекса L- и ацетилкарнитин, фруктозы и лимонной кислоты (препарат спермактин) восстанавливает нарушенную индуцируемость АР.

2. Эффект терапии проявляется уже через месяц приема препарата.

3. При субнормальных количественных показателях спермограммы ожидаемая вероятность беременности составляет около 25% за трехмесячный курс лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Jeulin C., Lewin L.M.* Role of free L-carnitine and acetyl-L-carnitine in post-gonadal maturation of mammalian spermatozoa. *Hum Reprod Update* 1996; 2(2): 87—102.
2. *Vitali G., Parente R., Melotti C.* Carnitine supplementation in human idiopathic asthenospermia: clinical results. *Drugs Exp Clin Res* 1995; 1(4): 157—159.
3. *Loumbakis P., Anezinis P., Evangeliou A., Delakas D., Sbyrakis N., Cranidis A.* Effect of L-carnitine in patients with asthenospermia. *Eur Urol* 1996; 30 (S2): 255. Abstract 954.
4. *Golan R., Shalev D.P., Wisserzug O., Weissenburg R., Lewin L.M.* Influence of various substrates on the acetylcarnitine: carnitine ratio in motile and immotile human spermatozoa. *J Reprod Fertil* 1986; 78(1): 287—293.
5. *Moncada M.L., Vicari E., Cimino C., Calogero A.E., Mongioi A., D'Agata R.* Effect of acetylcarnitine treatment in oligoasthenospermic patients. *Acta Eur Fertil* 1992; 23(5): 221—224.
6. *Costa M., Canale D., Filicori M.D., Iddio S., Lenzi A.* L-carnitine in idiopathic asthenozoospermia: a multicenter study. *Andrologia* 1994; 26(3): 155—159.
7. WHO laboratory manual for the examination of human sperm and semen-cervical mucus interaction. WHO, 4 edition. Cambridge: University Press 1999; 128.
8. *Vicari E., Calogero A.E.* Effects of treatment with carnitines in infertile patients with prostatic-vesiculo-epididymis. *Hum Reprod* 2001; 16 (11): 2338—2342.
9. *Campaniello E., Petrarolo N., Merigliola M.C., Valdiserri A., Pareschi A., Ucci N., Flamigni C., Filicori M.* Carnitine administration in asthenospermia. IV Inter. Congress Andrology. Firenze 1989; 14—18(5).
10. *Muller-Tyl E., Lohninger A., Fischl F., Legenstein E., Staniek H., Kaiser E.* Effects of carnitine on sperm count and motility. *Fertilitat* 1988; 4(1): 1—4.
11. *Micic S., Mladenovic I., Genbacev O.* Does L-carnitine administered in vivo improve sperm motility? *ARTA* 1995; 7: 127—130.
12. *Micic S.* Effects of L-carnitine on sperm motility and number in infertile men [abstract]. 16th World Congress on Fertility and Sterility. San Francisco, Oct 4 1998.
13. *Vicari E.* Effectiveness of short-term and-oxidant high-dose therapy on IVF program outcome in infertile male patients with previous excessive sperm radical oxygen species production persistent even following antimicrobials administered for epididymitis: preliminary results. Bologna: Monduzzi Editore 1997; 93—97.
14. *Vicari E., Cerri L., Cataldo T. et al.* Effectiveness of single and combined antioxidant therapy in patients with asthenospermia from non-bacterial epididymitis: effects after acetyl-

- L-carnitine or levocarnitine. Italian Andrology Association, 12th National Conference. Copanello (CZ) 1999; 9–12.
15. *Vicari E., Cataldo T., Cerri L. et al.* Production of oxygen free radicals in varicocele: pre- and post-treatment evaluation and observations after pharmacological trial. Italian Andrology Association, 12th National Conference. Copanello (CZ) 1999; 9–12.
 16. *Micic S., Lalic N., Bojanic N., Nale D.J.* Carnitine therapy of oligospermic men. 25th Annual Meeting program and abstracts, 7–11.05.2000. Boston: American Society of Andrology 2000; 68.
 17. *Nikolaeva M.A., Golubeva E.L., Kulakov V.I., Sukhikh G.T.* Evaluation of stimulus-induced acrosome n flow cytometric analysis. *Mol Hum Reprod* 1998; 4(3): 243–250.
 18. *Tesarik J.* Acrosome reaction testing. Report of the consensus workshop on advanced diagnostic andrology techniques. ES-HRE, Andrology Special Interest Group. *Hum Reprod* 1996; 11: 1463–1479.
 19. *Chang M.C.* The meaning of sperm capacitation: A historical perspective. *J Androl* 1984; 5: 45–50.
 20. *Spark R.F.* The infertile male: The clinicans guide to diagnosis and treatment 1988; 332.
 21. *Tournade A.* Difference de motilite des spermatozoides prelevés dans les clivers segments de lepididyme. *CR Soc Biol* 1913; 74: 738.
 22. *Young W.C.* A study of the function of epididymis. III. Functional changes undergone by spermatozoa during their passage through the epididymis and vas deferens in the guinea-pig. *J Exp Biol* 1931; 8: 151–162.
 23. *Turner T.T.* On the epididymis and its function. *Invest Urol* 1979; 16: 311–321.

Репродуктологи всех стран — объединяйтесь!

(Продолжение; начало на с. 41)

Дахно Федор Власович — директор Института репродуктивной медицины, Киев, *Украина*
dakhno@irm.kiev.ua

Дендеберов Евгений Станиславович — врач-уролог, Москва
dend.urol@mtu-net.ru

Дощечкин Владимир Владимирович — директор центра «ЭКО», Одесса, *Украина*
remedi@tm.odessa.ua

Ефименко Анатолий Федорович — зав. отделением оперативной гинекологии клиники «Медиком», Киев, *Украина*
medikom@gu.kiev.ua

Здановский Валерий Мстиславович — директор Московского центра по лечению бесплодия «ЭКО», Москва
rosnil@dol.ru

Иванушко Павел Николаевич — врач акушер-гинеколог, генеральный директор страховой медицинской компании «Отечество», Москва
assist@matrix.ru
www.otechestvo.ru

Исакова Эльвира Валентиновна — врач акушер-гинеколог, Международный центр репродуктивной медицины, Санкт-Петербург
isakova@bk3298.spb.edu

Каменецкий Борис Александрович — врач акушер-гинеколог, Международный центр репродуктивной медицины, Санкт-Петербург
boris@bk3298.spb.edu

Карнаух Владимир Игоревич — врач акушер-гинеколог, директор Медицинской компании ИДК, Самара
repromed@mail.radiant.ru

Кауфман Александр Семенович — сервис-инженер, Институт медицинского приборостроения, Москва
alexkauf@mtu-net.ru

Кирсанов Андрей Адольфович — врач акушер-гинеколог, Международный центр репродуктивной медицины, Санкт-Петербург
akirs@mail.ru

Кипрский центр ЭКО и репродуктивной генетики
ivfpgd@zenon.logos.cy.net

Клебанов Дмитрий Михайлович — генеральный менеджер Московского сервис-офиса «Корнинг-Костар»
cosmos@orc.ru

Корнилов Николай Валерьевич — врач акушер-гинеколог, «АВАПЕТЕР», Санкт-Петербург
kornilov@neva.spb.ru

Корсак Владислав Станиславович — руководитель Международного центра репродуктивной медицины, Санкт-Петербург
korsak@bk3298.spb.edu

Продолжение на с. 72

Несколько слов в пользу дезогестрела, или к вопросу об идеальном комбинированном пероральном контрацептиве

С.В. НИКИТИН

Клиника репродуктивной медицины «Андромеда», Санкт-Петербург

Отсутствие прогрессивной политики в области предоставления информации (которая не всегда является научно обоснованной и, порой, в большей степени отражает интересы компаний производителей) в отношении клинической эффективности большого количества применяемых лекарственных средств на сегодняшний день диктует необходимость рассматривать эти вопросы в специальной литературе. Настоящая статья является попыткой объективно дать сравнительную характеристику современных комбинированных пероральных контрацептивных препаратов.

Ключевые слова: контрацепция, овуляция, прогестагены.

История комбинированных пероральных контрацептивов (КПК) насчитывает более 40 лет. В начале двадцатого столетия Людвигом Хаберландтом было обнаружено, что желтое тело у млекопитающих требуется для развития секреторных изменений эндометрия, внедрения оплодотворенного плодного яйца в слизистую матки, сохранения беременности и подавляет овуляцию. Ответственный за этот эффект гормон, которому было дано название «прогестерон», был выделен в 1934 г. А. Вutenandt и соавт., за что они в 1935 г. были удостоены Нобелевской премии. Большой интерес к прогестерону, вызванный его способностью подавлять овуляцию, привел к созданию противозачаточных таблеток (Г. Пинкус, 1959). Низкая биодоступность прогестерона (при пероральном приеме около 99% прогестерона метаболизируется прежде чем достигает органов-мишеней) послужила основанием для поиска более активных и высокоселективных синтетических его аналогов (альтернативно названных прогестинами или прогестагенами).

Предложена [11, 12, 16] следующая классификация КПК: первого поколения — содержащие ≥ 50 мкг этинилэстрадиола и прогестаген; второго поколения — содержащие ≤ 35 мкг этинилэстрадиола и прогестаген, включая норгестимат, но не гестоден и не дезогестрел; третьего поколения — содержащие 20—30 мкг этинилэстрадиола и гестоден или дезогестрел.

В сочетании с простотой использования и быстрой обратимостью контрацептивного действия положительные неконтрацептивные эффекты КПК (контроль менструального цикла; снижение числа случаев мено- и метроррагий, анемий функционального характера; положительное влияние на вегетосудистые и психоэмоциональные реакции; коррекция предмен-

струального синдрома; профилактика и лечение миомы матки и эндометриоза; профилактика и редукция функциональных кист яичников; антиандрогенный эффект) делают их особенно привлекательными для молодых нерожавших, планирующих беременность женщин. Учитывая выраженное антиандрогенное действие современных КПК (которые подавляют секрецию гонадотропинов, стимулируют синтез связывающего половые стероиды глобулина и снижают активность 5α -редуктазы), рекомендуется их использование для лечения кожных проявлений гиперандрогении.

В настоящее время широко обсуждается возможное антиатерогенное действие современных КПК. Имеются данные о том, что содержащие современные прогестагены КПК не увеличивают риск развития инфаркта миокарда. В результате многоцентровых исследований, проведенных ВОЗ, было показано, что применение КПК снижает риск возникновения рака матки и яичников, причем степень снижения зависит от времени приема препарата: если длительность превышает 5 лет, то риск возникновения снижается на 50%, а протективное действие длится более 10—15 лет со времени прекращения приема КПК. Гормональные контрацептивы оказывают антирезорбтивное действие на костную ткань у женщин в перименопаузе, снижая риск остеопороза в 3 раза. В перименопаузе на фоне снижения продукции стероидных гормонов в костной ткани преобладают процессы резорбции и снижения костной массы, что впоследствии приводит к увеличению числа переломов у женщин в возрасте 45—64 лет. Применение контрацептивов в любом возрастном периоде способствует увеличению костной массы и является средством профилактики остеопороза.

Пристальное внимание исследователей обращено на изменение показателей системы гемостаза на фоне приема пероральных контрацептивов. В исследованиях по изучению связи дозы эстрогенов и типа прогестагенов в КПК с риском венозного тромбоза MediPlus UK (R. Farmer и соавт., 1997), New MediPlus UK (J. Todd и соавт., 1999), заключительном Транснациональном исследовании [16] показано, что прием только содержащих 50 мкг и более этинилэстрадиола КПК ассоциируется с высоким риском развития венозного тромбоза. Риск венозного тромбоза зависит от дозы эстрогенов и не связан с типом прогестагена (наиболее низкий при приеме КПК с 20 мкг этинилэстрадиола).

КПК содержат синтетические эстрогены и близкие по структуре к натуральным прогестагены. Этинилэстрадиол является основным эстрогенным компонентом КПК. Всасываясь в верхней части тонкой кишки, этинилэстрадиол подвергается конъюгированию с сульфатами и через портальную вену попадает в печень, где уже его основной связанной формой являются глюкурониды. Инактивированный водорастворимый этинилэстрадиол не способен связываться с транспортными белками и выделяется с желчью в кишечник, где происходит его деконъюгация облигатными анаэробными бактериями (в основном *Clostridia* и *Bacteroides species*, лактозоферментирующими колиформными бактериями и некоторыми *Staphylococci*), и активный гормон повторно всасывается. В крови эстрогены и прогестагены связываются с глобулинами, переносящими стероиды: эстрогены — с тестостеронсвязывающим белком или глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПС), прогестагены — с кортизолсвязывающим белком (КСГ). Половые стероиды имеют различную степень сродства к связывающим глобулинам (табл. 1). Скорость мета-

болического клиренса половых стероидов находится в обратной зависимости от их сродства к гормонсвязывающему белку. Уровень ГСПГ повышается под влиянием эстрогенов. Увеличение содержания индуцированных эстрогенами связывающих белков приводит к снижению свободных андрогенов и прогестагенов (имеющих определенное значение в патогенезе акне). Многочисленные исследования показали, что прием 20—30 мкг этинилэстрадиола приводит, как минимум, к двух- и трехкратному увеличению уровня ГСПГ.

Основным отличием современных прогестагенов является их высокая селективность и низкая андрогенная активность, которые в совокупности позволили свести к минимуму влияние на метаболические показатели и число побочных эффектов (головная боль, тошнота, нагрубание молочных желез и др.). Это привело к широкому распространению и использованию современных прогестагенов в контрацепции, гормонозаместительной терапии, лечении гинекологических и некоторых раковых заболеваний. Современные прогестагены в значительной степени отличаются по фармакокинетике. Все они являются производными 19-нортестостерона и характеризуются следующими особенностями химического строения — отсутствие в положении 19 метильной группы и наличие при C₁₇ этинильной (гонаны — 17 α -этинильные гонаны) либо метильной группы (эстраны — 17 α -метилвые гонаны), которыми и объясняется выраженное антигонадотропное и прогестагенное действие. Все производные 19-нортестостерона в большей или меньшей степени обладают остаточной андрогенной и анаболической активностью, фактически определяющей частоту возникновения побочных эффектов.

Из современных прогестагенов особый интерес представляет дезогестрел (активный метаболит 3-кетодезогестрел). Дезогестрел получен в 1981 г. в Нидерландах фармацевтической компанией «Органон» и является первым современным прогестагеном. Дезогестрел является прогормоном и имеет низкое сродство к прогестероновым рецепторам. Посредством гидроксирования и дегидрогенирования в слизистой кишечника и паренхиме печени дезогестрел превращается в 3-кетодезогестрел. Биодоступность дезогестрела (табл. 2) составляет 62—81% [3, 17]. После приема максимальная концентрация достигается между 1-м и 3-м часом. При ежедневном приеме 150 мкг дезогестрела в комбинации с 20 или 30 мкг этинилэстрадиола концентрация 3-кетодезогестрела увеличивается с 1—2 мкг/л (в 1-й день приема) до 3—4 мкг/л [8]. Период полувыведения составляет 15 ч при однократном прие-

Таблица 1. Чувствительность различных прогестагенов к глобулинам, переносящим половые стероиды (Kuhl H., 1996)

Прогестаген	Чувствительность к ГСПС	Чувствительность к КСГ
Дезогестрел	0	0
3-кетодезогестрел	15	0
Гестоден	40	0
Норгестимат	0	0
Левоноргестрел-3-оксим	0	0
Левоноргестрел	50	0
Левоноргестрел-17 β -ацетат	0	0
Диеногест	0	0

Таблица 2. Основные фармакокинетические характеристики современных прогестагенов

Прогестаген	Биодоступность, %	C_{max} , мкг/л	T_{max} , ч	$t_{1/2}$, ч
Дезогестрел	62–81	3–4	1–3	24–30
Гестоден	100	2,9	1,0	17–20
Норгестимат	47	3–4	1,5	16–71
Диеногест	95	53	1–2	9,1

Примечание. C_{max} — максимальная концентрация прогестагена в плазме крови; T_{max} — время, необходимое для достижения C_{max} ; $t_{1/2}$ — период полувыведения.

ме и 24–30 ч — при приеме в контрацептивном режиме [2, 3, 17]. Клиренс 3-кетодезогестрела — 5,0–8,7 л/ч [3, 17]. Дезогестрел и его метаболиты выводятся с мочой и желчью в соотношении 1,5:1 [19]. В результате последних исследований было показано, что 3-кетодезогестрел имеет выраженное антигонадотропное действие и самую высокую прогестагенную активность (табл. 3). Относительный аффинитет связывания с рецепторами к прогестерону для 3-кетодезогестрела составил 260%, несколько выше — 350% он для гестодена и значительно ниже — 135% для левоноргестрела [7]. Чувствительность к рецепторам тестостерона для 3-кетодезогестрела составила 6,5%, гестодена — 13,4% и для левоноргестрела — 15,3%. Глюкокортикоидное и минералокортикоидное действие 3-кетодезогестрела сопоставимо с действием натурального прогестерона. Показано, что 3-кетодезогестрел обладает самым низким сродством к ГСПГ и даже в высоких концентрациях не вытесняет из связи с ним андрогены. Степень сродства 3-кетодезогестрела к ГСПС составляет 15% таковой для дигидротестостерона (что значительно ниже, чем у левоноргестрела и гестодена). Около 32% 3-кетодезогестрела связывается с ГСПС, 66% — с альбуминами и 2% находится в свободном состоянии [6]. Сочетание этинилэстрадиола и дезогестрела не препятствует индуцированному этинилэстрадиолом

повышению уровня ГСПГ, которое связано со снижением концентрации в сыворотке крови активных андрогенов. Способность дезогестрелсодержащих КПК повышать уровень ГСПГ и снижать содержание свободного тестостерона объясняет их лечебное действие в отношении кожных заболеваний гиперандрогенного характера. Показана самая высокая биологическая активность 3-кетодезогестрела среди всех производных 19-нортестостерона. В дозе 60 мкг 3-кетодезогестрел надежно подавляет овуляцию. Для полной трансформации эндометрия достаточно 2 мкг 3-кетодезогестрела на цикл (табл. 4). Дезогестрел оказывает благоприятное действие на эндометрий. Утеротропный индекс (отношение ингибирующей овуляцию дозы прогестагена к вызывающей трансформацию эндометрия) для дезогестрела составляет 3 (табл. 5).

Данные относительно фармакокинетики норгестимата, появившегося в Германии и Великобритании в 1986 г. (фармацевтическая компания «Силаг»), и его метаболитов недостаточны. Основным активным метаболитом норгестимата является левоноргестрел-3-оксим, максимальная концентрация которого при однократном приеме норгестимата в сочетании с этинилэстрадиолом составляет 3,6 мкг/л через 1,5 ч (быстро после этого снижается), при приеме в течение 4–10 дней — 4,4 мкг/л [13]. Конечным метаболитом является левоноргестрел, пиковая его концентрация 0,5 мкг/л достигается через 1,8 ч после приема [10]. Период полувыведения норгестимата составляет 16–71 ч [13]. Противоречивы данные о сродстве норгестимата и его метаболитов к рецепторам прогестерона. Самую высокую из активных метаболитов норгестимата чувствительность к рецепторам прогестерона имеет левоноргестрел-17 β -ацетат, но количество его незначительно. При ежедневном приеме норгестимата происходит накопление левоноргестрел-3-оксима в сыворотке крови. Это, вероятно, вызвано некоторым снижением активности ответственных за его метаболизм ферментов. Андрогенное дейст-

Таблица 3. Чувствительность различных прогестагенов к рецепторам стероидов (Kuhl H. и соавт. 1991)

Прогестаген	Чувствительность к рецепторам				
	прогестерона	андрогеновым рецепторам (метриболон 100%)	эстрогеновым рецепторам (эстрадиол 100)	глюкокортикоидным рецепторам (дексаметазон 100)	минералокортикоидным рецепторам (альдостерон 100)
Прогестерон	50	0	0	10	100
3-кетодезогестрел	150	20	0	14	0
Гестоден	90	100	0	27	350
Норгестимат	5	0	0	1	0
Левоноргестрел	150	45	0	2	70
Диеногест	5	10	0	1	0

Таблица 4. Прогестагенная активность некоторых современных прогестагенов (Kuhl H., 1991)

Прогестаген	Доза, необходимая для трансформации эндометрия, мг	Доза, необходимая для подавления овуляции, мг/сут
3-кетодезогестрел	2	0,06
Гестоден	3	0,04
Норгестимат	7	0,20
Левоноргестрел	4	0,06
Диеногест	6	1,00

Таблица 5. Утеротропный индекс современных прогестагенов

Прогестаген	Утеротропный индекс
3-кетодезогестрел	3
Гестоден	1,3
Норгестимат	2,9
Левоноргестрел	1,5
Диеногест	16,7

вие незначительно в присутствии этинилэстрадиола. Норгестимат, левоноргестрел-3-оксим и левоноргестрел-17 β -ацетат не связываются с ГСПС [1].

Гестоден (1987, “Шеринг”, Германия) является активным и наиболее сильным прогестагеном, не подвергается первичному метаболизму. Биодоступность гестодена составляет 100%. После однократного приема гестодена в дозе 75 мкг максимальная концентрация в сыворотке крови 3,5 мкг/л достигается через 0,5 ч и уменьшается к концу первых суток до 0,4 мкг/л. При приеме 75 мкг гестодена в течение 21 дня максимальная концентрация 2,9 мкг/л достигается через 1 ч. По сравнению с однократным приемом гестодена 21-дневный прием сопровождается сокращением периода полувыведения с 14,9 до 12,3 ч, а при использовании гестодена с этинилэстрадиолом — увеличением с 17 до 20 ч [4, 9]. Около 86% гестодена связывается с ГСПС, 13% — с альбуминами и около 1% гестодена находится в свободном состоянии [4]. Гестоден имеет самую высокую из всех современных прогестагенов степень сродства к рецепторам ГСПС (40% таковой для дигидротестостерона). Клинические исследования показали, что гестоден проявляет сильное прогестагенное, антиэстрогенное и антигонадотропное действие. В используемой с контрацептивной целью дозе в комбинации с этинилэстрадиолом андрогенное действие гестодена незначительно. В дозе 40 мкг/сут гестоден подавляет овуляцию. Трансформирую-

щей эндометрий дозой является 3 мкг/сут. Прогестагенную активность гестодена связывают не столько с высоким аффинитетом к рецепторам прогестерона (на 40% ниже, чем у левоноргестрела), сколько с замедлением метаболизма и экскреции, связанным с высоким аффинитетом к ГСПС и снижением активности ферментных систем. Гестоден заметно связывается с глюкокортикоидными рецепторами и с рецепторами к альдостерону, проявляя слабые глюкокортикоидные и антиминералокортикоидные эффекты.

В последнее время в отечественной и зарубежной литературе все чаще обсуждаются особенности нового «гибридного» (структурно связанного с прогестероном и тестостероном) прогестагена диеногест. Диеногест — последний по времени появления прогестаген (1991, Германия). После приема внутрь быстро всасывается. Биодоступность диеногеста составляет 95%. Максимальная концентрация в плазме крови достигается в течение 1—2 ч после приема. Период полувыведения 9,1 ч. В отличие от других современных прогестагенов, производных 19-нортестостерона, диеногест не связывается с ГСПС. Наличием цианометильной группы (вместо этинильной) у 17 атома углерода и дополнительной двойной связи между C₉ и C₁₀ объясняют отсутствие андрогенных и антиандрогенных свойств диеногеста. Согласно последним исследованиям Н. Kuhl и соавт. (1991), из всех синтетических 17 α -замещенных 19-норгестагенов диеногест обладает наименьшей прогестагенной активностью, занимая последнее место в ряду 3-кетодезогестрел > левоноргестрел > гестоден > прогестерон > норгестимат > диеногест. Указывается на достаточно выраженный антиандрогенный эффект, составляющий около 30% от активности ципротерона ацетата (т.е. сопоставимый с антиандрогенным эффектом дезогестрела). Около 90% диеногеста находится в связанном с альбуминами состоянии и 10% — в свободном. В отличие от других прогестагенов большая часть диеногеста выводится с мочой. Еще одно отличие диеногеста — он не ингибирует цитохром-*P*450 ферментативную активность (табл. 6). Блокирующая овуляцию доза для диеногеста составляет 1000 мкг/сут. E. Schleusner и соавт. (1995) предполагают, что подавление овуляции диеногестом не связано с подавлением частоты пульсации ЛГ и уровнем ФСГ, а, вероятно, обусловлено его периферическим действием на яичники. КПК, содержащие 30 мкг этинилэстрадиола и диеногест, оказывают выраженное антигонадотропное действие. Диеногест вызывает адекватную трансформацию эндометрия в дозе 6 мг/цикл (3-кетодезогестрел — 2 мг/цикл, гестоден — 3 мг/цикл, левонорге-

Таблица 6. Влияние прогестагенов на цитохром-Р450 ферментативную активность печени

Прогестаген	Подавление (в %) активности 5 α -редуктазы		Подавление активности монооксидазы (IC_{50}), мкмоль/л
	0,1 мкмоль/л	1 мкмоль/л	
3-кетодезогестрел	5,7	34,9	24
Гестоден	14,5	45,9	5
Норгестимат	3,0	10,3	
Левоноргестрел	2,8	18,5	32
Диенгест	0	5,0	

стрел — 4 мг/цикл, ципротерона ацетат — 20 мг/цикл).

Для сравнительной характеристики синтетических прогестагенов был представлен индекс селективности — степень отношения его максимальной концентрации, при которой прогестаген начинает проявлять свои андрогенные свойства, к минимальному количеству, необходимому для прогестагенного ответа. Чем выше селективность прогестагена, тем меньше связанных с андрогенностью препарата побочных эффектов. В исследовании [7] индекс селективности, представленный как отношение концентрации прогестагена, необходимой для вытеснения лиганда из связи с рецепторами к прогестагенам и тестостерону, составило для 3-кетодезогестрела 40, для гестодена — 25, для левоноргестрела — 8,8. Трудно не согласиться, что в таком виде индекс селективности едва ли подходит для оценки клинической эффективности прогестагенов. Делаются попытки связать прогестагенную активность с дозами, подавляющими овуляцию и/или трансформирующими эндометрий (что, возможно, более оправдано). Однако не обнаружено связи между рецепторными характеристиками прогестагенов и подавляющей овуляцию дозой, как и между подавляющими овуляцию и трансформирующими эндометрий дозами. Все же, несмотря на все утверждения о сомнительности рецепторных характеристик прогестагенов, они широко используются при обосновании их свойств (в том числе и авторами, высказывающими такие сомнения).

Очевидно, что дезогестрелсодержащие КПК выгодно отличаются от других современных КПК:

— дезогестрел имеет самую высокую прогестагенную активность и оказывает выраженное антигонадотропное действие;

— относительный аффинитет связывания с рецепторами к прогестерону для 3-кетодезогестрела один из самых высоких среди всех современных прогестагенов (несколько выше он для гестодена, который, к сожалению, при этом имеет более высокую чувствительность к андрогеновым рецепторам — в 5 раз);

— дезогестрел имеет самую низкую чувствительность к рецепторам тестостерона;

— глюкокортикоидное и минералокортикоидное действие 3-кетодезогестрела сопоставимо с действием натурального прогестерона;

— дезогестрел обладает самым низким сродством к ГСПГ (степень сродства 3-кетодезогестрела к ГСПС составляет 15% таковой для дигидротестостерона, что значительно ниже, чем у гестодена) и даже в высоких концентрациях не вытесняет из связи с ним андрогены;

— сочетание этинилэстрадиола и дезогестрела не препятствует индуцированному этинилэстрадиолом повышению уровня ГСПГ, связанному со снижением концентрации в сыворотке крови активных андрогенов;

— показана самая высокая биологическая активность 3-кетодезогестрела среди всех производных 19-нортестостерона;

— дезогестрел оказывает благоприятное действие на эндометрий.

Это позволило создать на основе дезогестрела ряд контрацептивов, отвечающих различным потребностям женщин.

ЛИТЕРАТУРА

1. Alton K.B., Heytei N.S., Shaw C., Patrick J.E. Biotransformation of norgestimate in women. *Contraception* 1984; 29: 19—29.
2. Archer D.F., Timmer C.J., Lammers P. Pharmacokinetics of a triphasic oral contraceptive containing desogestrel and ethinyl estradiol. *Fertil Steril* 1994; 61: 645—651.
3. Back D.J., Ward S., Onne M.L.E. Recent pharmacokinetic studies of low-dose oral contraceptives. *Adv Contracept* 1991; 7: Suppl 3: 164—179.
4. Dibbelt L., Knuppen R., Kuhnz W., Jutting G. Pharmacokinetics and protein binding of gestodene under treatment with a low-dose combination oral contraceptive for three months. *Arueim Forsch* 1992; 42: 1146—1152.
5. Hammond G.L., Bocchinfuso W.P., Orava M. et al. Serum distribution and pharmacokinetics of two contraceptive progestins: 3-ketodesogestrel and gestodene. *Contraception* 1994; 50: 301—308.

6. Hammond G.L., Langley M.S., Robinson P.A. et al. Serum steroid binding protein concentrations, distribution of progestogens, and bioavailability of testosterone during treatment with contraceptives containing desogestrel or levonorgestrel. *Fertil Steril* 1984; 42: 444–445.
7. Kloosterboer H.J., Vonk-Noordegraaf C.A., Turpijn E.W. Selectivity in progesterone and androgen receptor binding of progestagens used in oral contraceptives. *Contraception* 1988; 39: 325–332.
8. Kuhl H., Jung-Hoffmann C., Heidt F. Alterations in the serum levels of gestodene and SHBG during 12 cycles of treatment with 30 mkg ethinylestradiol and 75 mkg gestodene. *Contraception* 1988; 38: 477–486.
9. Kuhl H., Jung-Hoffmann C., Heidt F. Serum levels of 3-ketodesogestrel and SHBG during 12 cycles of treatment with 30 ng ethinylestradiol and 150 ng desogestrel. *Contraception* 1988; 38: 381–390.
10. Kuhnz W., Blood H., Mahler M. Systemic availability of levonorgestrel after single oral administration of a norgestimate-containing combination oral contraceptive to 12 young women. *Contraception* 1994; 49: 255–263.
11. Lewis M.A., MacRae K.D., Kuhl-Hadich D. et al. The differential risk of oral contraceptives: The impact of full exposure history. *Hum Reprod* 1999; 14: 1493–1499.
12. Lidegaard O., Edstrom B., Kreiner S. Oral contraceptives and venous thromboembolism, a case-control study. *Contraception* 1998; 57: 291–301.
13. McGuire J.L., Phillips A., Harm D.W. et al. Pharmacologic and pharmacokinetic characteristics of norgestimate and its metabolites. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 2127–2131.
14. Phillips A., Demarest K., Hahn D.W. et al. Progestational and androgenic receptor binding affinities and in vivo activities of norgestimate and other progestins. *Contraception* 1990; 41: 399–410.
15. Pollow K., Juchem M. Gestoden: a novel synthetic progestin-characterization of binding to receptor and serum proteins. *Contraception* 1989; 40: 325–341.
16. Spitzer W.O., Lewis M.A., Heinemann L.A. et al. Third generation oral contraceptives and risk of venous thromboembolic disorders: An international case-control study. *Br Med J* 1996; 312: 83–88.
17. Timmer C.J., Apter D., Voortman G. Pharmacokinetics of 3-ketodesogestrel and ethinylestradiol released from different types of contraceptive vaginal rings. *Contraception* 1990; 42: 629–642.
18. Upmalis D., Phillips A. Receptor binding and in vivo activities of the new progestins. *J Soc Obstet Gynecol Can* 1991; 13: Suppl. 35–39.
19. Viinikka L., Ylikorkala O., Vihko R. et al. Metabolism of a new synthetic progestagen. *Org* 2969, in female volunteers. *Acta Endocrinol* 1980; 93: 375–379.

Эпокрин в лечении железодефицитной анемии у больных миомой матки после гистерэктомии (сообщение 2)

В.А. БУРЛЕВ, А.С. ГАСПАРОВ, Е.Н. КОНОВОДОВА, О.Э. БАРАБАНОВА, Л.П. КОРОБИЦЫН

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, Москва

Представлены результаты применения рекомбинантного эритропоэтина в послеоперационном периоде у пациенток с миомой матки и железодефицитной анемией различной степени тяжести. Проведен сравнительный анализ гематологических показателей и уровня эритропоэтина в сыворотке у пациенток до и после гистерэктомии.

Ключевые слова: миома матки, гистерэктомия, анемия, эритропоэтин, гемоглобин.

Гистерэктомия занимает второе место среди всех операций у женщин в перименопаузальном периоде. Одной из причин удаления матки являются хроническая кровопотеря и анемия. Кроме того, гистерэктомия и миомэктомия могут вызывать значительные кровопотери, усугубляющие анемию [15].

Известно, что анемия является тем патологическим фоном, на котором возникают послеоперационные осложнения, поэтому ее коррекция — важная профилактическая задача. Кроме того, симптомы, развивающиеся при анемии, значительно ухудшают качество жизни пациенток и способность переносить нагрузки, связанные с социальной и семейной жизнью [12].

На выраженность анемии в послеоперационном периоде влияют кровосберегающие методы при выполнении оперативного вмешательства, гемотрансфузии, назначение препаратов железа и фолиевой кислоты и лечение рекомбинантным человеческим эритропоэтином (РЭПО) [15].

Эритропоэтин (ЭПО) — почечный гормон гликопротеиновой природы. Он является физиологическим регулятором продукции эритроцитов и играет ключевую роль в приспособлении этой продукции к метаболическим потребностям в кислороде. Стимулом к увеличению синтеза ЭПО служит тканевая гипоксия [17].

В настоящее время высказывается мнение, что развитие железодефицитной анемии (ЖДА) у женщин, в частности при миоме матки, может быть связано не только с патологической кровопотерей, но и с нарушением продукции ЭПО [7].

Накоплен опыт применения РЭПО с хорошими результатами у пациентов с анемией при хронической почечной недостаточности (ХПН) и гемодиализе, в акушерской практике при лечении ЖДА у беременных и родильниц, в педи-

атрии у недоношенных новорожденных, в хирургической практике при подготовке пациентов к обширным хирургическим вмешательствам, а также в онкогематологии [2, 8—10, 13, 14, 16].

В настоящее время существует препарат человеческого РЭПО российского производства эпокрин, не уступающий по качеству зарубежным аналогам. В России есть успешный опыт по применению этого препарата у беременных, родильниц и недоношенных детей.

Цель исследования — клиничко-лабораторная оценка эффективности РЭПО (эпокрин) в лечении анемии у больных миомой матки после гистерэктомии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 63 женщины в возрасте от 39 до 56 лет с диагнозом миомы матки и ЖДА, готовящихся к удалению матки путем лапароскопии или лапаротомии. Средний возраст пациенток составил $44 \pm 0,7$ года. Всем пациенткам было проведено динамическое клиничко-лабораторное обследование, включавшее определение гематологических (ретикулоциты, эритроциты, гемоглобин, гематокрит, тромбоциты) и феррокинетиических показателей (сывороточное железо, трансферрин, коэффициент насыщения трансферрина железом), уровень ЭПО в сыворотке. Критериями отбора пациенток в группы явились концентрация гемоглобина 110 г/л и ниже, сывороточного железа 15 мкмоль/л и ниже.

В предоперационном и послеоперационном периодах всем пациенткам проводилось лечение ЖДА препаратами железа (тардиферон, ферроплекс, феррум-лек). В зависимости от способа лечения анемии больные были разделены на 2 группы. В 1-ю группу включены 25 женщин, по-

лучавших в послеоперационном периоде помимо препаратов железа РЭПО (эпокрин, “Протеиновый контур”, Санкт-Петербург); во 2-ю — 38 больных, принимавших только препараты железа перорально. Длительность предоперационной подготовки в обеих группах составила 2—3 нед, послеоперационного лечения — 2 нед. Степень тяжести анемии оценивали по А.А. Митереву [1].

Основанием к назначению РЭПО у больных миомой матки в послеоперационном периоде явились наличие длительно текущей ЖДА, усугубившейся острой кровопотерей во время операции, не поддающейся лечению препаратами железа, при уровне гемоглобина <100 г/л и величине гематокрита <30%, а также необходимость устранения ЖДА после операции за короткий срок с целью избежания гемотрансфузии и послеоперационных осложнений.

Эпокрин назначался из расчета 50 ед. на 1 кг массы тела, подкожно, 3 раза в неделю. В ходе лечения проводился контроль за скоростью повышения показателей гематокрита и гемоглобина. При повышении величины гематокрита менее 0,5% в неделю доза увеличивалась на 25 ед./кг через каждые две инъекции. При достижении терапевтического эффекта доза оставалась неизменной до выписки.

Определение гематологических показателей в крови, уровня ЭПО и феррокинетических показателей в сыворотке у всех больных проводили до операции, после операции (до начала лечения), через 7—10 дней на фоне лечения и при выписке.

Определение гематологических параметров выполняли на приборе Дигисел-800 (Швейцария), концентрации сывороточного железа и трансферрина — на биохимическом анализаторе Копе Ultra (Финляндия) с использованием стандартных реактивов. Концентрацию ЭПО в сыворотке больных определяли методом иммуноферментного анализа на аппарате FP-901 (“Labsystems”, Финляндия) с использованием набора Pro Con EPO (Санкт-Петербург).

Коэффициент насыщения трансферрина железом (КНТрЖ), отражающий процент насыщения трансферрина железом, определялся по формуле [1]:

$$\text{КНТрЖ} = \frac{\text{Сывороточное железо (мкг/дл)}}{\text{Трансферрин (мг/дл)} \cdot 1,41} \cdot 100\%.$$

Статистическая обработка полученных результатов выполнялась с использованием пакета прикладных программ для статистической обработки Excel, версия 7.0. Различия между сравниваемыми величинами признавали статистически достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У пациенток 1-й и 2-й групп анемия легкой степени выявлена у 12 (48%) и 20 (52,6%) соответственно, анемия средней тяжести — у 7 (28%) и 17 (44,7%), тяжелой степени — у 6 (24%) и 1 (2,7%). Подслизистая локализация узла встречалась соответственно у 48,5 и 40% женщин, межмышечные узлы — у 16,2 и 25%, межмышечно-подслизистые — у 29,7 и 26,5%, подбрюшинные узлы — у 2 и 5,5%, подбрюшинно-межмышечные — у 1,5 и 3%. Средняя кровопотеря во время операции у больных 1-й и 2-й групп при лапаротомии составила 300 ± 50 мл, при лапароскопии — 100 ± 50 мл.

Обильные длительные кровотечения продолжительностью до 1 года имели 42% всех обследованных, менее 1 года — 51%; отсутствие метрорагий отмечали 7% женщин.

В табл. 1 и 2 представлена динамика гематологических и феррокинетических показателей у больных обеих групп после операции (до начала лечения), через 7—10 дней на фоне лечения и при выписке. Как видно, в результате послеоперационного лечения эпокрином в сочетании с препаратами железа у всех больных 1-й группы независимо от степени тяжести анемии произошел достоверный рост уровня гемоглобина, количества ретикулоцитов, эритроцитов, величины гематокрита, сывороточного железа и КНТрЖ ($p < 0,0001$ и $p < 0,03$ по отношению к исходным значениям). Кроме того, у больных с анемией легкой степени тяжести достоверно снизился уровень трансферрина в сыворотке по отношению к исходным значениям ($p < 0,05$; см. табл. 2).

При сравнении уровня ЭПО в сыворотке после операции у больных обеих групп не выявлено достоверных различий в зависимости от степени тяжести анемии ($p > 0,05$; табл. 3). Обращает на себя внимание низкий уровень ЭПО в сыворотке после операции у больных с легкой степенью анемии по сравнению с таковым до операции: $19,0 \pm 4,6$ и $36,6 \pm 6,1$ мМЕ/мл соответственно ($p < 0,03$; см. табл. 3).

Уровень ЭПО в сыворотке на фоне лечения эпокрином достоверно увеличился по отношению к исходному у всех больных 1-й группы ($p < 0,05$ и $p < 0,04$ соответственно у больных с легкой и средней + тяжелой степенью анемии). Необходимо отметить, что у больных со средней и тяжелой степенью анемии при выписке концентрация ЭПО в сыворотке была выше, чем у больных с анемией легкой степени: $47,2 \pm 4,9$ и $31,6 \pm 4,7$ мМЕ/мл соответственно ($p < 0,05$).

Следует подчеркнуть, что применение РЭПО практически не вызывало побочных реакций (за исключением одной пациентки с гипертонией в

Таблица 1. Динамика гематологических, феррокинетических показателей у больных миомой матки с анемией легкой степени, леченных эпокрином и железом (1-я группа; $n=12$) и только железом (2-я группа; $n=20$) после операции ($M\pm m$)

Показатель	После операции		На фоне лечения		При выписке		p
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	
	1	2	3	4	5	6	
Гемоглобин, г/л	99±2,2	101±1,7	113±3,4	103±1,4	122±2,1	101±1,4	1,3<0,003; 1,5<0,0001
Ретикулоциты, ‰	7±0,2	6,9±0,5	8,8±0,7	6,4±0,4	9,7±0,6	6,5±0,4	1,5<0,004
Эритроциты, $10^{12}/л$	3,2±0,07	3,2±0,1	3,5±0,1	3,2±0,09	3,8±0,05	3,2±0,07	1,3<0,02; 1,5<0,0001
Гематокрит, %	30,3±0,8	29±1,3	34,8±1,0	30,2±1,1	33,4±0,9	29±1,2	1,3; 1,5<0,03;
Тромбоциты, 10^9	198±9	194±10	206±8	208±10	217±10	207±10	>0,05
Сывороточное железо, мкмоль/л	9±0,7	10,1±1,5	13,7±1,9	9,3±1,0	12,1±0,5	9,2±0,7	1,5<0,01
Трансферрин, г/л	3±0,2	3,4±0,2	2,4±0,4	3,0±0,3	2,3±0,2	3,0±0,3	1,5<0,05
КНТрЖ, %	11,9±1,2	13,8±1,6	25,3±4	15±1,4	22,3±2,6	17,9±2	1,5<0,0006

Таблица 2. Сравнительная динамика гематологических, феррокинетических показателей у больных миомой матки с анемией средней и тяжелой степени, леченных эпокрином и железом (1-я группа, $n=13$) и только железом (2-я группа, $n=18$) после операции ($M\pm m$)

Показатель	После операции		На фоне лечения		При выписке		p
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	
	1	2	3	4	5	6	
Гемоглобин, г/л	78±3	88±3,4	102±3,2	87±3,0	120±2,2	89±2,1	1,3; 3,5<0,0001
Ретикулоциты, ‰	7,5±0,6	7±0,7	7,3±0,6	6,5±0,7	10,6±0,7	7±0,4	1,5<0,02
Эритроциты, $10^{12}/л$	2,8±0,1	2,9±0,1	3,5±0,1	3,2±0,09	4,1±0,09	3,0±0,08	1,3<0,006; 1,5<0,0001
Гематокрит, %	25,2±0,9	25±1,9	29,6±1,2	26±0,9	34,9±1,2	28±0,9	1,3; 1,5<0,0001
Тромбоциты, 10^9	204±12	205±10	214±11	208±6	229±12	200±6	>0,05
Сывороточное железо, мкмоль/л	9,9±0,7	10,4±1	11,1±2,4	11,2±1,4	13,5±1,3	9,9±0,9	1,5<0,03
Трансферрин, г/л	2,6±0,2	3,1±0,3	3,3±0,2	3,0±0,5	2,5±0,2	2,6±0,2	>0,05
КНТрЖ, %	14,8±1,0	14,9±1,4	16,2±5,6	15,5±1,5	20,2±2,4	16,6±2	1,5<0,03

Таблица 3. Уровень ЭПО в сыворотке (в мМЕ/мл) у больных миомой матки, получавших лечение эпокрином и железом после операции ($M\pm m$)

Показатель	До операции		После операции		При выписке		p
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	
	1	2	3	4	5	6	
<i>Степень тяжести анемии</i>							
Легкая	38,1±5,8	39,2±6,0	19,0±4,6	22,1±5,3	31,6±4,7	29,1±7,5	1,3<0,03; 2,4; 3,5<0,05
Средняя + тяжелая	21±3,5*	21,7±3,2*	27,6±6,1	18,9±6,3	47,2±4,9*	21,3±4,6	3,5<0,04; 1,5<0,05

Примечание. * — достоверные различия ($p<0,05$) между легкой и средней + тяжелой степенью анемии.

Таблица 4. Особенности течения послеоперационного периода у пациенток 1-й и 2-й групп, получавших эпокрин и железо после операции

Показатель	1-я группа, n=25	2-я группа, n=38
Послеоперационный койко-день, сут	9±2,5	12±2,5
Гемотрансфузии, абс.(%)	1(5)	4 (10,7)
Восстановление двигательной активности, сут	1,8±0,5	3,0±0,5
Послеоперационные осложнения, абс.(%)		
раневая инфекция	1 (5)	3 (7,8)
перитонит	—	—
кишечная непроходимость	—	1

анамнезе, у которой на введение эпокрин (отмечалось повышение артериального давления). После введения гипотензивных средств артериальное давление у пациентки нормализовалось.

В табл. 4 представлены некоторые особенности течения послеоперационного периода у больных 1-й и 2-й групп. Как видно, в группе больных с анемией (получавших в послеоперационном периоде РЭПО) не было гнойно-септических осложнений и гемотрансфузий. Восстановление двигательной активности наступало раньше и послеоперационный койко-день был меньше в отличие от пациенток 2-й группы (получавших только препараты железа).

ОБСУЖДЕНИЕ

С 1987 г. РЭПО применяют в качестве эффективного и безопасного препарата для лечения нефрогенной анемии у пациентов в стадии преддиализа и при проведении курса перитонеального и гемодиализа. В настоящее время показания к применению РЭПО значительно расширились. Он стал альтернативой гемотрансфузиям не только в нефрологии, но также в хирургии, онкогематологии и педиатрии для лечения и профилактики ряда анемий с недостаточной продукцией эндогенного гормона [6]. РЭПО с успехом используют для лечения анемии у недоношенных детей, родильниц, беременных, для лечения и профилактики анемии при злокачественных новообразованиях, а также при некоторых хирургических ситуациях (для стимуляции эритропоэза в предоперационном периоде с целью аутодонорства, послеоперационном периоде и при термических ожогах). Также появились работы, указывающие на успешное применение РЭПО в предоперационной подготовке женщин с анемией к гинекологическим операциям [11].

Целью исследования явился сравнительный анализ эффективности лечения анемии у больных миомой матки после операции только препаратами железа и препаратами железа в сочетании с эпокрином.

У находившихся под наблюдением больных миомой средние значения содержания гемоглобина, сывороточного железа, КНТрЖ (см. табл. 1 и 2) и клинические симптомы соответствовали критериям, характеризующим ЖДА, следовательно, у всех пациенток обеих групп анемия носила железодефицитный характер.

В настоящем исследовании лечение анемии только препаратами железа в течение 2 нед до операции и 2 нед после операции оказалось неэффективным, что, по-видимому, связано с продолжающимися у некоторых больных кровотечениями до гистерэктомии и интраоперационной кровопотерей. В то же время применение в послеоперационном периоде РЭПО (эпокрин) в сочетании с препаратами железа у больных миомой матки и ЖДА явилось быстрым и эффективным способом лечения ЖДА, что проявилось достоверным увеличением содержания гемоглобина крови, количества эритроцитов и ретикулоцитов, показателя гематокрита, КНТрЖ, уровня сывороточного железа, исчезновением клинических симптомов анемии. Кроме того, в группе пациенток, получавших РЭПО, не было послеоперационных гнойно-септических осложнений, удалось избежать гемотрансфузий во время и после операций и послеоперационный койко-день был меньше по сравнению с больными 2-й группы, получавшими только препараты железа.

Для оценки адекватности продукции ЭПО у больных миомой и с ЖДА изучался уровень ЭПО в сыворотке до операции, после операции (до начала лечения РЭПО), на фоне лечения и перед выпиской. Уровень ЭПО должен оцениваться в отношении степени анемии, в связи с чем пациентки и были разделены на группы в зависимости от степени тяжести анемии.

При наличии нормального ЭПО-образующего аппарата в почках уровень ЭПО в сыворотке должен повышаться экспоненциально уменьшению величины гематокрита (или гемоглобина). Это обратное отношение между уменьшением концентрации гемоглобина и увеличением содержания ЭПО действительно существует при апластических анемиях, анемиях, обусловленных гемолизом, острой потерей крови. В таких случаях почечная продукция ЭПО в ответ на гипоксию, вызванную анемией, является адекватной. Термин “синдром неадекватной продукции ЭПО на анемию” основывается на сравнении между величиной ЭПО в сыворотке у данного пациента и

эталонными величинами сывороточного ЭПО для той же степени анемии.

При неадекватной реакции ЭПО на анемию происходит ослабление зависимости уровня ЭПО в сыворотке от величины гематокрита (гемоглобина) относительно “эталонных” пациентов с адекватной реакцией ЭПО [6].

До операции у обследованных больных миомой среднее значение гематокрита и концентрации ЭПО в сыворотке при анемии легкой степени составил соответственно 30% и 36,6 мМЕ/мл, при анемии средней и тяжелой степени — 28% и 20,6 мМЕ/мл. Сравнение этих данных с эталонными величинами концентрации ЭПО в сыворотке для той же степени анемии показывает, что у находившихся под наблюдением больных миомой матки и анемией “в среднем” почечная продукция ЭПО в ответ на анемию до операции была неадекватной. При этом “неадекватность” была более выражена у больных со средней и тяжелой степенью анемии по сравнению с больными легкой степенью анемии.

После операции (до начала лечения РЭПО) выработка ЭПО у женщин со средней и тяжелой степенью анемии осталась такой же неадекватной, как и до операции (уровень ЭПО в сыворотке достоверно не изменился). В то же время у пациенток с легкой степенью анемии концентрация ЭПО в сыворотке после операции достоверно снизилась относительно таковой до операции. При этом важно подчеркнуть, что снижение концентрации ЭПО в сыворотке у больных с анемией легкой степени достигло значений, соответствующих таковым при средней и тяжелой степени анемии.

Отсутствие повышения уровня ЭПО в сыворотке в первые несколько суток после операции у больных миомой и анемией является несколько неожиданным. Так как известно, что операционный стресс, как и любой другой, приводит к активации симпатической нервной системы и повышению концентрации ряда гормонов в сыворотке [4, 6]. В эксперименте показано, что активация симпатической нервной системы в условиях стресса может вызвать значительное увеличение уровня ЭПО в сыворотке [6]. Ранее нами было показано, что в результате родового стресса

и стресса, вызванного кесаревым сечением, у родильниц в норме происходит повышение уровня ЭПО в сыворотке [3, 5].

Больные миомой матки и анемией, страдающие повторяющимися менометроррагиями, многие годы живут в условиях хронического стресса, вследствие чего у них утрачивается физиологическая способность ЭПО-образующего аппарата почек реагировать усиленной продукцией ЭПО в ответ на стимуляцию. Последнее подтверждается данными литературы, из которых следует, что введение больших доз адrenoблокаторов на протяжении нескольких месяцев не вызывало у пациентов сколько-нибудь выраженных изменений эритропоэза [6].

В результате лечения РЭПО уровень ЭПО в сыворотке у пациенток с легкой, средней и тяжелой степенью анемии повысился, т.е. в результате лечения анемии уменьшилась “неадекватность” продукции ЭПО.

ВЫВОДЫ

1. У больных миомой матки и ЖДА развивается “синдром неадекватной продукции ЭПО” в ответ на анемию, выраженность которого до операции прямо пропорциональна степени тяжести анемии.

2. Степень выраженности синдрома неадекватной продукции ЭПО усугубляется после операции. При этом уровень ЭПО в сыворотке у больных с анемией легкой степени достигает значений, соответствующих таковым при средней и тяжелой степени анемии.

3. Применение РЭПО после гистерэктомии для лечения легкой, средней и тяжелой степени ЖДА патогенетически обосновано и является эффективным способом терапии анемии, что подтверждается достоверным увеличением уровня ЭПО, нормализацией гематологических показателей, исчезновением клинических симптомов анемии.

4. Проведение комплексной антианемической терапии с использованием препарата эпокрин в послеоперационном периоде позволяет снизить потребность в геотрансфузиях на 50%, уменьшить число послеоперационных осложнений и послеоперационный койко-день в 1,5 раза.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Аркадьева Г.В.* Диагностика и лечение железодефицитных анемий. М 1999;58.
2. *Бурлев В.А., Коноводова Е.Н., Мурашко Л.Е. и др.* Клиническое значение депонированного железа у беременных с анемией на фоне лечения эритропоэтином. Пробл репрод 2001;1:41—46.
3. *Бурлев В.А., Коноводова Е.Н., Нерсесян Р.А. и др.* Эритропоэтин у родильниц с анемией. Пробл репрод 2002;5:53—56.
4. *Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Кузьменко Т.С.* Антистрессорные реакции и активационная теория. М 1998;655.
5. *Коноводова Е.Н.* Анемия после кесарева сечения. Материалы IV Российского форума “Мать и дитя”. М 2002;1:330—332.
6. *Румянцев А.Г., Морщакова Е.Ф., Павлов А.Д.* Эритропоэтин-биологические свойства, возрастная регуляция эритропоэза, клиническое применение. М: ГЭОТАР-МЕД 2002;400.

7. Синюхин В.Н., Стецюк Е.А., Ловчинский Е.В. и др. Фармакокинетика рекомбинантного человеческого эритропоэтина. Тер арх 1994;66:8:60—62.
8. Bachmann G.A. Epoetin alfa use in gynecology. Past, present and future. J Reprod Med 2001;46:Suppl 5:539—544.
9. Beguin Y., Lipscei G., Oris R. et al. Serum immunoreactive erythropoietin during pregnancy and in the early postpartum. Br J Haematol Oncol Cl North Am 1994;72:6:3—10.
10. Besarab A., Ross R.P., Nasca T.J. The use of recombinant human erythropoietin in predialysis patients. Curr Opin Nephrol Hypertens 1995; 4:2:155—161.
11. Larson B., Bremme K., Clyne N., Nördstrom L. Preoperative treatment of anemic women with epoetin beta. Acta Obstet Gynecol Scand 2001;80:559—562.
12. Ludwig H., Strasser K. Symptomatology of anemia. Semin Oncol 2001;28:2:Suppl 8:7—14.
13. Mercuriali F. The role of human recombinant erythropoietin in oncologic surgery. Tumori 1997;83:4:Suppl 2:S16—S19.
14. Rauh M.A., Bayers-Thering M., LaButti R.S., Krackow K.A. Preoperative administration of epoetin alfa to total joint arthroplasty patients. Orthopedics 2002;25:3:317—320.
15. Rock W.A.Jr., Meeks G.R. Managing anemia and blood loss in elective gynecologic surgery patients. J Reprod Med 2001;46:Suppl 5:507—514.
16. Rohling R.G., Zimmermann A.P., Breyman C. Intravenous versus oral iron supplementation for preoperative stimulation of hemoglobin synthesis using recombinant human erythropoietin. J Hematother Stem Cell Res 2000;9:4:497—500.
17. Spivak J.L. Serum immunoreactive erythropoietin administered in health and disease. J Perinat Med 1995;23:13—17.

Перевод Н. Зыряевой

ИТОГ ДЕБАТОВ ПО ИССЛЕДОВАНИЮ ЗДОРОВЬЯ ЖЕНЩИН. НЕЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ ЭСТРОГЕНАМИ И ПРОГЕСТИНАМИ В ОТНОШЕНИИ СНИЖЕНИЯ РИСКА РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

T. Luukkainen, Финляндия

По результатам нескольких исследований в США выявлено, что риск рака молочной железы (РМЖ) увеличивается на фоне заместительной гормональной терапии (ЗГТ) в большей степени, чем на фоне терапии только эстрогенами (ЭЗТ). В Европе получены аналогичные результаты. В Инициативном исследовании здоровья женщин (исследование ИЗД) повышенный риск РМЖ был достоверно выше только у женщин, принимавших ЗГТ в течение нескольких лет перед началом исследования. На результаты могло повлиять большее количество маммографий у женщин, получавших ЗГТ. Результаты исследования ИЗД не поддерживают тенденцию относить эстрогенсодержащие препараты к канцерогенам. Выявлено, что ЗГТ повышает риск инсульта и эмболии сосудов легких, но иммобилизация женщин, получающих ЗГТ, более опасна, чем сама ЗГТ. Прогестины следует использовать для защиты эндометрия с наименьшим влиянием на молочные железы: оптимальна левоноргестрелвысвобождающая внутриматочная система. Высоких концентраций эстрогенов в печени можно избежать с помощью трансдермального введения. У здоровых женщин в менопаузе время начала ЗГТ — между 45 и 55 годами. (1559—61)

ИТОГ ДЕБАТОВ ПО ИНИЦИАТИВЕ ЗДОРОВЬЯ ЖЕНЩИН. ЭСТРОГЕНЫ: ИНСТРУМЕНТ ИЛИ ДИРИЖЕР ОРКЕСТРА?

J. Vudis и соавт., Венгрия

Противоречия в объяснении результатов исследований применения заместительной гормональной терапии (ЗГТ) для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) можно устранить, если анализировать не только роль эстрогенов, но и широкий спектр других факторов, приводящих к ССЗ. Предполагаем, что гемореологические изменения у женщин в перименопаузе (повышенное артериальное давление, плотность плазмы, показатель гематокрита и уровень фибриногена) главным образом ответственны за повышенную смертность женщин в постменопау-

зальный период. Полагаем, что циклическая ЗГТ оказывает благоприятное влияние на состояние гемореологии, и последовательное введение эстрогенов дает защитный эффект у женщин в постменопаузе. Уверены, что циклическая ЗГТ, здоровый образ жизни и программы по снижению риска занимают важное место в профилактике ССЗ. (1561—63)

ГИПЕРГОНАДОТРОПИНЕМΙΑ И СНИЖЕННЫЙ ОБЪЕМ МАТКИ И ЯИЧНИКОВ У ЖЕНЩИН, ЧЬЕ РАЗВИТИЕ ПРИ РОЖДЕНИИ ОТСТАВАЛО ОТ ГЕСТАЦИОННОГО ВОЗРАСТА

L. Ibáñez и соавт., Испания—Бельгия

Уровень ФСГ в плазме крови был выше у девочек, чье развитие при рождении отставало от гестационного возраста (ОГВ), чем у девочек, чье развитие при рождении соответствовало гестационному возрасту (СГВ), в возрасте 4 и 12 мес и у девушек 14 и 18 лет. По данным УЗИ, отмечено увеличение размеров матки в подростковом возрасте, более выраженное у девушек группы СГВ. Объем яичников оставался таким же в обеих группах. В возрасте 18 лет отмечено уменьшение объема матки и объема яичников у девушек группы ОГВ, повышение уровня ФСГ, ЛГ и инсулина натощак, а также наличие избытка абдоминального жира. (1565—9)

ПОВЫШЕННЫЙ УРОВЕНЬ БАЗАЛЬНОГО ФСГ У НОРМАЛЬНО МЕНСТРУИРУЮЩИХ ЖЕНЩИН СВЯЗАН С НЕБЛАГОПРИЯТНЫМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ ЛИПИДНОГО СПЕКТРА И ПОВЫШЕННЫМ РИСКОМ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ (ССЗ)

M. Chu и соавт., США

Обследованы 40 женщин 29—49 лет. У женщин в пременопаузе с уровнем ФСГ на 3-й день цикла 7 МЕ/л выявлен достоверно более высокий уровень общего холестерина и ЛПНП по сравнению с таковым у женщин с уровнем ФСГ <7 МЕ/л. Это различие не зависело от возраста. Не выявлено различий между двумя группами по уровню ЛПВП и триглицеридов. Снижение функции яичников еще до возникновения недостаточности эстрогенов может являться фактором риска ССЗ. Пременопаузальный яичник может быть источником кардиопротективных субстанций помимо эстрадиола. (1570—3)

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИНФИЦИРОВАНИЕ ЯИЧЕК
ВЗРОСЛЫХ КРЫС ВИРУСОМ SENDAI: ВЛИЯНИЕ
НА МОРФОЛОГИЮ ТЕСТИКУЛ И ПОПУЛЯЦИЮ
ЛЕЙКОЦИТОВ**

N. Melaine и соавт., Франция

Вирусная инфекция тестикул взрослых крыс вызывает воспаление, включая быструю миграцию лейкоцитов. Представленные эксперименты обеспечивают модель для дальнейших исследований этиологии и патологии вирусного орхита, в частности, вызываемого вирусом эпидемического паротита. (1574—9)

**ОТДАЛЕННОЕ ДЕЙСТВИЕ ПОЗДНЕГО НАСТУПЛЕНИЯ
БЕРЕМЕННОСТИ У МЫШЕЙ НА ПОСТНАТАЛЬНОЕ
РАЗВИТИЕ И ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ
ПОТОМСТВА**

J. Tarnn и соавт., Испания

На модели у мышей показано, что более старший возраст матерей при зачатии потомства может негативно влиять на развитие потомства в период лактации и на способности к обучению у потомства во взрослом возрасте. (1580—7)

**ИНГИБИРОВАНИЕ АРОМАТАЗЫ УМЕНЬШАЕТ
НЕОБХОДИМУЮ ДОЗУ ГОНАДОТРОПИНОВ
ПРИ КОНТРОЛИРУЕМОЙ СТИМУЛЯЦИИ ОВУЛЯЦИИ (КОС)
У ЖЕНЩИН С НЕОБЪЯСНИМЫМ БЕСПЛОДИЕМ**

M. Mitwally, R. Casper, Канада — США

Проводили КОС и внутриматочную инсеминацию в трех группах. Необходимая доза ФСГ достоверно ниже в группах летрозол + ФСГ и кломифенцитрат (КЦ)+ФСГ по сравнению с группой только ФСГ при одинаковом количестве фолликулов >18 мм. Частота наступления беременности (ЧНБ) составила 19,1% в группе летрозол + ФСГ, 10,5% — в группе КЦ + ФСГ и 18,7% — в группе только ФСГ. ЧНБ и толщина эндометрия достоверно меньше в группе КЦ + ФСГ по сравнению с двумя другими группами. Уровень эстрадиола достоверно ниже в группе летрозол + ФСГ по сравнению с двумя другими группами. Применение летрозола снижает необходимую дозу ФСГ при КОС и не дает антиэстрогенного эффекта. (1588—97)

**АКТИВНОСТЬ ОВАРИАЛЬНЫХ МОДУЛЯТОРОВ
11-ГИДРОКСИСТЕРОИДДЕГИДРОГЕНАЗЫ (11-ГСД)
1-ГО ТИПА И ИНТРАФолликулярное ОТНОШЕНИЕ
КОРТИЗОЛ/КОРТИЗОН КОРРЕЛИРУЮТ С КЛИНИЧЕСКИМИ
РЕЗУЛЬТАТАМИ ЭКО**

L. Thurston и соавт., Великобритания

В циклах ЭКО, в которых произошло зачатие (наступила клиническая беременность), выявлено повышенное интрафолликулярное отношение кортизол/кортизон, которое отражает низкий

уровень овариальных стимуляторов и/или высокий уровень овариальных ингибиторов 11-ГСД 1-го типа. (1603—12)

**КОРТИЗОЛ И КОРТИЗОН В ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ
ЖИДКОСТИ (ФЖ) И ПЛАЗМЕ КРОВИ ЧЕЛОВЕКА
И РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКО**

S. Lewicka и соавт., Германия

В циклах ЭКО, в которых наступила клиническая беременность, выявлены достоверно более низкий уровень кортизона в ФЖ и более высокое отношение кортизол/кортизон. Отношения кортизона и кортизола плазмы к кортизону и кортизолу ФЖ были достоверно выше у тех женщин, у которых наступила беременность. Полагаем, что концентрация глюкокортикоидов в ФЖ является следствием состояния в общей циркуляции, и интрафолликулярная конверсия кортизола в кортизон имеет значение для результата ЭКО. (1613—7)

**ПИОГЛИТАЗОН И МЕТФОРМИН У ЖЕНЩИН
С ОЖИРЕНИЕМ И СПКЯ, НЕ ОПТИМАЛЬНО
ОТВЕЧАЮЩИХ НА ТЕРАПИЮ МЕТФОРМИНОМ**

C. Glueck и соавт., США

Проспективно амбулаторно 39 пациенткам (13 не оптимально отвечающим и 26 отвечающим на метформин и диету) на постоянной диете назначили метформин (2,55 г/сут) в течение 12 мес, затем 13 не оптимально отвечающим на метформин пациенткам добавили пиоглитазон (45 мг/сут) в течение 10 мес. У пациенток, не оптимально отвечающих на терапию метформином, при добавлении пиоглитазона отмечено снижение уровня инсулина, глюкозы, инсулинорезистентности, секреции инсулина и ДГЭА-С и повышение уровня холестерина ЛПВП и гормона, связывающего половые стероиды, появление регулярности менструального цикла, не наблюдалось побочных эффектов. (1618—25)

**СРАВНИТЕЛЬНОЕ РАНДОМИЗИРОВАННОЕ
МУЛЬТИЦЕНТРОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПО СРАВНЕНИЮ
ПОВЫШАЮЩЕГО И ПОНИЖАЮЩЕГО ПРОТОКОЛОВ
ПРИ СПКЯ**

*S. Christin-Maitre, J. Hugues и члены Группы
по изучению рекомбинантного ФСГ, Франция*

Повышающий протокол с использованием рекФСГ (Пурегон) более эффективен для получения монофолликулярного ответа и овуляции, чем понижающий протокол, у женщин с поликистозными яичниками, резистентными к кломифенцитрату. И хотя продолжительность стимуляции больше, частота гиперстимуляции яичников намного ниже при использовании повышающего протокола. Кумулятивная частота наступ-

ления клинической беременности не различалась — 38,6% на повышающем и 30,8% на понижающем протоколе. (1626—31)

КОМБИНАЦИЯ ФСГ И ЧХГ ДЛЯ СОЗРЕВАНИЯ ООЦИТОВ ЧЕЛОВЕКА *IN VITRO* (IVM)

Y.-H. Lin и соавт., Тайвань

У 60 женщин с СПКЯ проведено 68 циклов *IVM* (+ИКСИ): в 35 циклах назначали рекФСГ в течение 6 дней, в 33 — нет; во всех циклах вводили чХГ 10 000 МЕ за 36 ч перед пункцией. Количество ооцитов и толщина эндометрия были одинаковы в обеих группах. Уровень эстрадиола в день введения чХГ был достоверно выше в группе ФСГ. Частота созревания, оплодотворения и наступления беременности составила 76,5, 75,8 и 31,4% в группе с ФСГ и 71,9, 69,5 и 36,4% в группе без ФСГ (различия недостоверны). Применение программы *IVM* возможно для лечения бесплодия у женщин с СПКЯ. Добавление ФСГ в качестве подготовки не оказывает дополнительного благоприятного эффекта на созревание ооцитов *in vitro*. (1632—6)

ПРЕМУТАЦИЯ ХРУПКОЙ X-ХРОМОСОМЫ У ЖЕНЩИН СО СПОРАДИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО ИСТОЩЕНИЯ ЯИЧНИКОВ (СПИЯ) В СЛОВЕНИИ

K. Gersak, H. Meden-Vrtovec, B. Peterlin, Словения

Премутация в локусе *FRAXA* найдена у 4 (4,8%) из 83 обследованных женщин со спорадическим СПИЯ. Частота распространения (1 из 21) достоверно выше, чем у женщин в кавказской популяции. Подтверждена связь между премутацией в локусе *FRAXA* и патогенезом СПИЯ. Этот результат имеет практическое значение для генетического консультирования и лечения бесплодия. (1637—40)

ПЕРЕКРУТ ЯИЧНИКА, ВЫЗВАННЫЙ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКОЙ, В ЦИКЛЕ ПОСЛЕ ИНДУКЦИИ ОВУЛЯЦИИ ГОНАДОТРОПИНАМИ: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

E. Littman, J. Rydfors, A. Milki, США

Описан случай перекрута яичника с персистирующей кистой, спровоцированный физическими упражнениями, в цикле после неудачной индукции овуляции и внутриматочной инсеминации. Рекомендуется ограничивать физическую активность пациенток после циклов индукции овуляции, особенно если размеры яичников не уменьшились. Следует помнить о возможности перекрута яичника при дифференциальном диагнозе у пациенток с абдоминальной болью, имевших недавно индукцию овуляции. (1641—2)

АВТОМАТИЗИРОВАННЫЙ АНАЛИЗ СПЕРМЫ: ПОКАЗАТЕЛИ МОРФОМЕТРИИ СПЕРМАТОЗОИДОВ И СКОРОСТИ ПРЯМОЛИНЕЙНОГО ИХ ДВИЖЕНИЯ КОРРЕЛИРУЮТ С ЧАСТОТОЙ НАСТУПЛЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ У ПАР СО СНИЖЕННОЙ ФЕРТИЛЬНОСТЬЮ

C. Garrett и соавт., Австралия

Процент сперматозоидов с признаками, характеризующими способность сперматозоидов связываться с *zona pellucida* ооцита человека (%Z), средняя скорость прямолинейного движения сперматозоидов (СПД) и возраст женщины имеют независимую достоверную связь с частотой наступления беременности по данным регрессионного анализа *Cox*. Данные параметры автоматизированного анализа спермы (%Z и СПД) следует использовать клиницистам для прогнозирования наступления беременности естественным путем у пар со сниженной фертильностью. Эффективные автоматизированные методы должны заменить традиционный анализ качества спермы. (1643—9)

ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ ЦИТОХРОМ P-450 АРОМАТАЗЫ В ЭЯКУЛИРОВАННЫХ СПЕРМАТОЗОИДАХ ЧЕЛОВЕКА

S. Aquila и соавт., Италия

Показано, что, по-видимому, существует связь между локально продуцируемым эстрадиолом (в эякулированных сперматозоидах человека), капациацией сперматозоидов и акросомальной реакцией. Индукция обоих событий ароматизируемыми андрогенами в отсутствие экзогенных медиаторов предполагает, что биосинтез эстрогенов в эякулированных сперматозоидах является процессом, который может повлиять на внутреннюю способность сперматозоидов к оплодотворению. (1650—9)

ПОЛУЧЕНИЕ СПЕРМАТОЗОИДОВ У МУЖЧИН С МИКРОДЕЛЕЦИЯМИ В РЕГИОНАХ *AZFa*, *AZFb* И *AZFc* Y-ХРОМОСОМЫ

C. Hopps и соавт., США

Результаты анализа спермы и диагностической биопсии яичек или экстракции сперматозоидов из яичка (*TESE*) коррелировали с наличием специфических делеций *AZF* региона. Микроделеции в регионах *AZFa* или *AZFb* Y-хромосомы обуславливают исключительно плохой прогноз для получения сперматозоидов, тогда как у большинства мужчин с микроделециями в регионе *AZFc* обнаруживают в сперме или яичке сперматозоиды, пригодные для использования в программе ЭКО или ИКСИ. (1660—5)

ПРЕДВАРИТЕЛЬНОЕ ДОКАЗАТЕЛЬСТВО БЕЗОПАСНОСТИ ИКСИ ТЕСТИКУЛЯРНЫМ СПЕРМАТОЗОИДОМ ОТ HCV-ИНФИЦИРОВАННОГО МУЖЧИНЫ: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

M. Manfro и соавт., Италия

Сообщается о беременности у HCV-негативной женщины после переноса эмбрионов, полученных методом *TESA-ICSI* от HCV-позитивного мужчины. В культуральной среде эмбриона результаты ПЦР на РНК HCV были отрицательными, антитела к HCV у матери в 12 и 24 нед гестации были отрицательными. Беременность закончилась внутриутробной смертью плода на 39-й неделе гестации, у плода не найдено пороков развития и патологии печени. Сейчас проводится второй цикл *TESA-ICSI*. Требуются исследования для выяснения, способны ли методы ВРТ снизить риск горизонтальной и вертикальной передачи HCV по сравнению с естественным зачатием в случае наличия HCV только у мужчины. (1666—8)

ФОРМИРОВАНИЕ БЛАСТОЦИСТЫ И КОЛИЧЕСТВО КЛЕТОК В ЗАМОРОЖЕННЫХ-ОТТАЯННЫХ ЭМБРИОНАХ ЧЕЛОВЕКА ПОСЛЕ ПРОЛОНГИРОВАННОГО КУЛЬТИВИРОВАНИЯ

J. Archer и соавт., Австралия

Культивировали замороженные-оттаянные эмбрионы человека до стадии бластоцисты. Потеря blastomeres после криоконсервации эмбрионов нарушает преимплантационное развитие и приводит к сниженному количеству клеток на преимплантационных станциях. Эмбрионы, полученные методом ИКСИ, обладают сниженным потенциалом развития *in vitro* после криоконсервации и оттаивания. (1669—73)

УРОВЕНЬ СОСУДИСТОГО ЭНДОТЕЛИАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА (СЭФР) В ПЛАЗМЕ КРОВИ ПАЦИЕНТОК С ЭНДОМЕТРИОЗОМ

D. Gagné и соавт., Канада

Уровень СЭФР в плазме крови не коррелировал со стадией эндометриоза и наличием доброкачественных образований. Выявлена корреляция между уровнем СЭФР в плазме крови и индексом массы тела. Несмотря на то что СЭФР играет роль локально в имплантации и развитии очагов эндометриоза, наличие эндометриоза не связано с достоверными изменениями уровня циркулирующего СЭФР. (1674—80)

УРОВЕНЬ ИНТЕРЛЕЙКИНА (ИЛ)-6, ИЛ-8 И ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛИ (ФНО)- α В ПЛАЗМЕ КРОВИ И В ЖИДКОСТИ ИЗ КИСТ У ЖЕНЩИН С ЭНДОМЕТРИОМАМИ И ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫМИ И ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ КИСТОЗНЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ЯИЧНИКА

E. Daraï и соавт., Франция

При наличии эндометриомы уровень ФНО- α в плазме крови аналогичен таковому при раке

яичника, в то время как уровень ИЛ-6 в плазме крови и уровень ИЛ-8 в жидкости из кист находятся между соответствующими величинами, наблюдаемыми при доброкачественных и злокачественных образованиях яичника. (1681—5)

ПРИМЕНЕНИЕ ТРАНСВАГИНАЛЬНОЙ УЛЬТРАСОНОГРАФИИ (ТВУ) И РЕКТАЛЬНОЙ УЛЬТРАСОНОГРАФИИ ВО ВРЕМЯ ЭНДОСКОПИИ (РУЭ) ДЛЯ ОЦЕНКИ ЭНДОМЕТРИОЗА МАЛОГО ТАЗА: ПРЕДВАРИТЕЛЬНОЕ СРАВНЕНИЕ

M. Bazot и соавт., Франция

При диагностике эндометриоза маточно-крестцовых связок чувствительность, специфичность и положительное и отрицательное прогностическое значение ТВУ и РУЭ составили 75 и 75%, 83 и 67%, 95 и 90%, 45 и 40% соответственно, а при диагностике эндометриоза прямой и сигмовидной кишки — 95 и 82%, 100 и 88%, 100 и 95%, 89 и 64% соответственно. Результаты предполагают, что ТВУ настолько же эффективна, как и РУЭ, для выявления эндометриоза малого таза и должна использоваться при первичной диагностике. (1686—92)

ПРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ С ЦЕЛЬЮ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ДОЗЫ ТЕРМОЭНЕРГИИ, НЕОБХОДИМОЙ ДЛЯ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ ДИАТЕРМОКОАГУЛЯЦИИ (ЛАТК) ЯИЧНИКОВ ПРИ СПКЯ

S. Amer, T. Li, I. Cooke, Великобритания

В разных группах женщин с СПКЯ делали разное количество отверстий в яичнике со стандартной дозой энергии 150 Дж на одно отверстие. Овуляция отмечена у 67, 44, 33 и 33% женщин с нанесенными 4, 3, 2 и 1 отверстиями на яичник соответственно. Частота наступления беременности составила соответственно 67, 56, 17 и 0%. Снижение индекса свободных андрогенов и концентрации тестостерона и андростендиона в плазме крови после ЛДТК отмечено только у женщин с нанесенными 3 или 4 отверстиями на яичник. Клинический ответ на ЛДТК зависит от дозы: отмечено увеличение частоты овуляции и зачатия с увеличением дозы термоэнергии до 600 Дж на яичник. (1693—8)

УСПЕШНАЯ МИОМЭКТОМИЯ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

D. Lolis и соавт., Греция

Частота миомы матки у беременных женщин составила 3,9%. Всего у 2,1% беременных женщин с миомой матки потребовалось хирургическое вмешательство, у 92% была успешно выполнена миомэктомия, и далее беременность прогрессировала без осложнений и завершилась родами в срок. Миомэктомия во время беремен-

ности может быть успешно выполнена у тщательно отобранных пациенток. (1699—702)

ПРИМЕНЕНИЕ МЕЛАТОНИНА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ОБРАЗОВАНИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ СРАЩЕНИЙ НА ПРИМЕРЕ МОДЕЛИ ОБРАЗОВАНИЯ СРАЩЕНИЙ У КРЫС НА РОГЕ МАТКИ

B. Özçelik и соавт., Турция

Оценивали образование спаек у крыс после нанесения повреждения на серозный покров без применения мелатонина, с применением одной дозы мелатонина (10 мг/кг) интраперитонеально непосредственно после нанесения повреждения или за 30 мин до него или с ежедневным применением в течение последующих 5 дней. Отмечено достоверное снижение образования спаек во всех группах с применением мелатонина. Показано, что даже одна доза мелатонина эффективна для предотвращения образования послеоперационных интраперитонеальных сращений. (1703—6)

ВЫСОКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ НА ЭНДОМЕТРИЙ КРЫС ПОСЛЕ СИСТЕМНОГО ВВЕДЕНИЯ ВЕРТЕПОРФИНА

P. Mhawech и соавт., Швейцария

Оценивали влияние фотодинамической терапии с применением вертепорфина на эндометрий крыс и определяли оптимальную концентрацию препарата для абляции эндометрия. Применение вертепорфина эффективно для абляции эндометрия, адекватные дозы составляют 0,5—0,125 мг/кг. Это наблюдение следует учесть при клиническом применении метода. (1707—11)

ТОЧНОСТЬ РЕКТОВАГИНАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПАТОЛОГИИ ПРЯМОКИШЕЧНО-МАТОЧНОГО УГЛУБЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОК ПОД ОБЩЕЙ АНЕСТЕЗИЕЙ

K. Dragisic, L. Padilla, M. Milad, США

Отмечено, что ректовагинальное исследование для определения патологии прямокишечно-маточного углубления (узелки на крестцово-маточных связках и компрессия прямой кишки) имеет ограничения, несмотря на наличие контроля посредством операции, общей анестезии, опорожненного мочевого пузыря и идеального положения пациентки. Специфичность ректального исследования высока из-за небольшой встречаемости патологии. Чувствительность ректовагинального исследования очень низка, что ограничивает его применение в качестве скрининга. (1712—5)

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПОСЛЕ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОГО ТРАНСАБДОМИНАЛЬНОГО НАЛОЖЕНИЯ ИСТМИКО-ЦЕРВИКАЛЬНОГО ШВА: СЕРИЯ НАБЛЮДЕНИЙ

M. Mingione и соавт., США

Представлены результаты после коррекции недостаточности шейки матки, невыполнимой с помощью обычной трансвагинальной операции, посредством лапароскопического трансабдоминального наложения истмико-цервикального шва у 11 пациенток. Описаны клиническое течение, осложнения и исходы наступивших беременностей. Результаты лапароскопической трансабдоминальной коррекции аналогичны таковым после лапаротомии. (1716—9)

РИСК СПОНТАННОГО ВЫКИДЫША ПРИ ОДНОПЛОДНЫХ БЕРЕМЕННОСТЯХ И БЕРЕМЕННОСТЯХ ДВОЙНЕЙ ПОСЛЕ ЭКО/ИКСИ

P. Tummers, P. De Sutter, M. Dhont, Бельгия

Представленные данные дают оценку вероятности прерывания беременности или гибели плода в любой период времени в течение I триместра при одноплодной беременности и беременности двойней. Беременности двойней после ЭКО имеют лучший потенциал выживания, чем одноплодные. (1720—3)

ЭМБРИОСКОПИЧЕСКИЙ И ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ 233 НЕРАЗВИВАЮЩИХСЯ БЕРЕМЕННОСТЕЙ: ФАКТОРЫ, ВОВЛЕЧЕННЫЕ В ПАТОГЕНЕЗ НАРУШЕНИЙ РАЗВИТИЯ БЕРЕМЕННОСТЕЙ НА РАННИХ СРОКАХ

T. Philipp и соавт., Австрия—Канада

Всего у 75% абортусов от неразвивающихся беременностей обнаружен аномальный кариотип, 18% имели морфологические дефекты при нормальном кариотипе, в то время как ни хромосомных аномалий, ни аномалий эмбриона не было выявлено в 7%. Корреляция морфологических и цитогенетических признаков у абортусов от спонтанно прервавшихся беременностей может дать ценную информацию для генетического консультирования и пренатальной подготовки при последующих беременностях у пар с привычным невынашиванием беременности. (1724—32)

КИНЕТИКА ПОЯВЛЕНИЯ ФЕТАЛЬНОГО ГЕНА SRY В КРОВИ МАТЕРИ: ОПРЕДЕЛЕНИЕ С ПОМОЩЬЮ ПЦР В РЕАЛЬНОМ ВРЕМЕНИ ПРИ РАННЕЙ БЕРЕМЕННОСТИ ПОСЛЕ ВРТ

J. Guibert и соавт., Франция

Выявлено, что ген *SRY* определяется уже через 18 дней после переноса эмбриона (в 1 случае) и через 37 дней (у остальных 9 пациенток). Фетальная ДНК обнаружена в крови матери даже

в сроки до установления фетальной циркуляции крови, что говорит о появлении ее, по крайней мере частично, из трофобласта. Определение фетальной ДНК в материнской крови на очень ранних сроках беременности может иметь клиническое применение, например, при ведении беременных женщин с риском врожденной гиперплазии коры надпочечников у плода. (1733—6)

ВЛИЯНИЕ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ДЛЯ ПОСТМЕНОПАУЗЫ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ НА МИНЕРАЛЬНУЮ ПЛОТНОСТЬ КОСТНОЙ ТКАНИ (МПКТ) У ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗЕ: МЕТА-АНАЛИЗ

M. Dören, J.-A. Nilsson, O. Johnell, Германия—Швеция

На основании анализа 39 рандомизированных проспективных контролируемых двухгодич-

ных исследований не выявлено различий по благоприятному влиянию на МПКТ тиболона и исследуемых эстрогенов у женщин в постменопаузе. (1737—46)

КОНСТИТУЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ВО ВРЕМЯ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ В ПОСТМЕНОПАУЗЕ: ДВУХГОДИЧНОЕ ПРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

A. Arabi и соавт., Франция

Масса жировой ткани и масса тела влияют на минеральную плотность костной ткани (МПКТ) у женщин в постменопаузе, отмечена наиболее тесная связь МПКТ с массой тела. Во время терапии эстрадиолом + норэтистерона ацетатом и тиболоном выявлено увеличение массы тела и изменение распределения жировой ткани. (1747—52)

FERTILITY AND STERILITY 2003; 79: 2

Перевод Я. Корниловой

**ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ И ОПЕРАТИВНАЯ
МИКРОГИСТЕРОСКОПИЯ С СИСТЕМОЙ
КОАКСИАЛЬНЫХ БИПОЛЯРНЫХ ЭЛЕКТРОДОВ***Vivek Marwah, Индия*

Проанализирован опыт применения микрогистероскопии: с диагностической целью проведено 94 вмешательства, в 11 случаях — рассечение синехий, 18 удалений полипов, 3 резекции субмукозных узлов, 7 канюлирований маточных труб, 13 иссечений перегородок матки и 5 аблаций эндометрия. (413—7)

**СРАВНЕНИЕ ДИОКСИДА УГЛЕРОДА
И ФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО РАСТВОРА
ДЛЯ ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ВАГИНОСКОПИЧЕСКОЙ
ГИСТЕРОСКОПИИ ПРИ БЕСПЛОДИИ***Massimiliano Pellicano, Италия*

В проспективном рандомизированном многоцентровом исследовании ($n=189$) установлены преимущества диоксида углерода для гистероскопии: меньшая интенсивность болевого синдрома, потребность в анальгетиках и длительность процедуры. (418—21)

**ГИПЕРИНСУЛИНЕМИЯ, ВЫЗВАННАЯ
АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИЕЙ У ПАЦИЕНТКИ
С СПКЯ И ВИЧ***Alessandra Viganò и соавт., Италия*

Через 34 мес антиретровирусной терапии у ВИЧ-инфицированной пациентки 14 лет возникли липодистрофия, центральное ожирение и инсулинорезистентность. В течение дальнейших 56 недель лечения эти симптомы прогрессировали, появились акне, гирсутизм, аменорея и ультразвуковые признаки поликистозных изменений яичников. По мнению авторов, СПКЯ следует считать осложнением антиретровирусной терапии. (422—3)

**РОЖДЕНИЕ ДИЗИГОТНОЙ ДВОЙНИ ПОСЛЕ ЭКО
И ПЕРЕНОСА БЛАСТОЦИСТ, КРИОКОНСЕРВИРОВАННЫХ
В ДЕНЬ 6 И 7***E. Scott Sills, США*

Впервые сообщается об успешной беременности после криоконсервации бластоцист в день 6 и 7. (424—7)

**УСПЕШНАЯ РЕЗЕКЦИЯ ПЛОДНОГО ЯЙЦА
ПРИ ГЕТЕРОТОПИЧЕСКОЙ БЕРЕМЕННОСТИ
ПОСЛЕ ИКСИ***Esra Aksoy Jozwiak и соавт., Турция*

Приведена история пациентки 37 лет с гетеротопической маточно-шеечной беременностью после ИКСИ. Эктопическое плодное яйцо удалось выделить из шейки матки с помощью резектоскопа. Маточная беременность прогрессировала и завершилась срочными родами. (428—30)

**ВОССТАНОВЛЕНИЕ ФЕРТИЛЬНОСТИ ПРИ ВРОЖДЕННОЙ
АТРЕЗИИ АМПУЛЯРНОГО ОТДЕЛА МАТОЧНЫХ ТРУБ***Abigail C. Johnston и соавт., Канада*

Шести пациенткам с бесплодием, вызванным врожденной атрезией ампулярного отдела маточных труб, провели сальпингостомию и сближение фимбрий. В 4 случаях наступила маточная беременность. (431—3)

**ИЗОЛИРОВАННЫЙ ДЕФИЦИТ ФСГ ПРИ ОТСУТСТВИИ
МУТАЦИЙ ГЕНА ФСГ β У ЮНОШИ С НОРМАЛЬНОЙ
ВИРИЛИЗАЦИЕЙ***Giovanna Mantovani и соавт., Италия*

Приведена история пациента 19 лет с нормальной вирилизацией, азооспермией и изолированным дефицитом ФСГ. (434—6)

**ПЕРЕКРУТ ПРИДАТКОВ У ПАЦИЕНТКИ
С ГИДРОСАЛЬПИНГСАМИ***Julie LaCombe и соавт., США*

Сообщается о случае перекрута придатков у пациентки 43 лет с гидросальпингсами. (437—8)

**БЕРЕМЕННОСТИ ПОСЛЕ ТЕРАПИИ
ПЕНТОКСИФИЛЛИНОМ С ТОКОФЕРОЛОМ
У ПАЦИЕНТОК С ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫМ ИСТОЩЕНИЕМ
ЯИЧНИКОВ, РЕЗИСТЕНТНЫХ К ЗГТ***Hélène Letur-Konirsch, Франция*

Три женщины с синдромом преждевременного истощения яичников (возраст 36 ± 2 года), резистентных к ЗГТ, в течение 9 мес получали пентоксифиллин 800 мг/сут и токоферол 1000 МЕ. Средняя толщина эндометрия возросла с 4,9 до 7,4 мм. Перенос криоконсервированных эмбрионов завершился наступлением двух беременностей. (439—41)

**ГИПОГОНАДОТРОПНЫЙ ГИПОГОНАДИЗМ,
ВЫЗВАННЫЙ МУТАЦИЕЙ ГЕНА РЕЦЕПТОРА ГНРГ**

Slavomir Wolczynski, Польша

Описана новая мутация гена рецептора ГНРГ, обусловившая полный гипогонадотропный гипогонадизм без аносмии. (442—4)

**АНАЛИЗ МУТАЦИЙ ГЕНОВ *BrCA1*, *BrCA2* И *p53*
ПРИ СЕМЕЙНОМ ЭНДОМЕТРИОЗЕ**

Anastasia G. Goumenou и соавт., Греция

При обследовании 7 родственниц с семейным эндометриозом выявили мутацию гена *BrCA1*. (445—8)

Репродуктологи всех стран — объединяйтесь!

(Продолжение; начало на с. 41, 52)

- Литвинов** Владимир Валентинович — врач акушер-гинеколог, Центр планирования семьи, Симферополь, *Украина*
lvv@comd.crimea.ua
- Мгалоблишвили** Иван Бидзинович — врач акушер-гинеколог, Тбилиси, *Грузия*
juno@ti.net.ge
- Никитин** Анатолий Илларионович — директор Балтийского института репродуктивной медицины, Санкт-Петербург
bir@mail.wplus.net
- Нидакон** (среды для культивирования) — Марина Данилова, менеджер
jane@nidacon.com
- Попенко** Елена Васильевна — медицинский директор Международного центра репродуктивной медицины «Меркурий», Тюмень
mercury@tmn.ru
- Попов** Григорий Дмитриевич — врач акушер-гинеколог, отделение ЭКО, клиника акушерства и гинекологии ММА им. И.М. Сеченова, Москва
ivanchick@hotmail.com
- Полумисков** Вадим Евгеньевич — врач акушер-гинеколог, зав. Центром ЭКО, Алматы, Республика *Казахстан*
polumiskov_v@mail.ru
- Светлаков** Анатолий Васильевич — директор центра ЭКО, Красноярск
ivf@scn.ru
- Семенов** Андрей Владимирович — врач акушер-гинеколог, Сочи
semenov@globis.ru
- Смирнова** Анна Анатольевна — врач акушер-гинеколог, НЦАГиП, Москва
a-smirnova@mtu-net.ru
- Тодоров** Пламен — эмбриолог, Центр вспомогательной репродукции, София, *Болгария*
plamen.todorov.bg@yahoo.com
- Фишман** Яков Григорьевич — врач акушер-гинеколог
yakov@rusmedserv.com
Сервер <http://www.rusmedserv.com>
- Хархаров** Арсен Гаджиевич — главный врач Республиканского центра планирования семьи и репродукции, Махачкала
repro@datacom.ru
- Хилькевич** Людмила Викторовна — врач-эмбриолог Центра по лечению бесплодия, Москва
hilkevich@usa.net
- Циновой** Вадим Шаевич — врач, Центр репродуктивной медицины, Вологда
tsinovoy@vologda.ru
<http://www.vologda.ru/~tsinovoy>
- Юзько** Александр Михайлович — руководитель Центра репродуктивной медицины Буковинской государственной медицинской академии, Черновцы, *Украина*
Irm@cv.ukrtel.net
- Zech** Herbert — директор Института репродуктивной медицины и эндокринологии, Брегенц, *Австрия*
zechh@zech.vol.at

ТЕЗИСЫ КОНГРЕССА ESHRE (Мадрид, 29 июня–2 июля 2003 г.)

Перевод Т. Чечуровой

О-004 Показано, что дополнительное введение рекомбинантного ЛГ в циклах с использованием антагонистов ГнРГ не приводит к увеличению частоты ооцитов и эмбрионов.

О-005 Отсроченное введение овуляторной дозы ХГ (через 2 дня после достижения 3 доминантных фолликулов размером 17 мм) приводит к более низкой частоте имплантации по сравнению с введением ХГ при достижении 3 доминантных фолликулов размером 17 мм в циклах с использованием антагонистов ГнРГ и рекомбинантного ФСГ в программе ЭКО/ИКСИ.

О-007 Введение $17\beta-E_2$ (4 мг/сут) с 20 по 2 день цикла подготовки к программе ЭКО приводит к синхронизации роста фолликулов к 8-му дню стимуляции, что повышает количество зрелых фолликулов, ооцитов и эмбрионов в циклах с использованием рекомбинантного ФСГ и антагонистов ГнРГ.

О-011 Показана меньшая частота созревания ооцитов на стадии *GV*, меньшая способность к оплодотворению в циклах ЭКО, а также снижение качества эмбрионов, полученных при пункции мелких фолликулов (менее 10 мм) по сравнению с большими фолликулами (более 10 мм).

О-014 Дети, рожденные в результате применения программы *IVM*, не отличаются от детей в популяции.

О-015 Перенос одного эмбриона вместо двух не уменьшает шансов для наступления беременности. Перенос двух эмбрионов пациенткам старше 38 лет увеличивает риск многоплодной беременности.

О-019 Ультразвуковой контроль при переносе эмбрионов достоверно повышает частоту наступления клинической беременности и имплантации.

О-021 Продукты перекисного окисления липидов в семенной жидкости негативно влияют на большинство параметров сперматозоидов и способность к оплодотворению у пациентов в программе ИКСИ, тогда как количество антиоксидантов оказывает положительное влияние.

Таким образом, терапия антиоксидантами перед проведением программы ИКСИ может улучшать фертильность сперматозоидов.

О-022 Существует взаимосвязь между структурной интеграцией спермального хроматина и морфологией сперматозоидов. Возможна оценка фертильности сперматозоидов по степени фрагментации ДНК.

О-029 Изучена экспрессия генов в эмбрионах на различных стадиях развития. Установлено, что отклонения от нормальной экспрессии генов коррелируют с нарушением морфологии. Эмбрионы, экспрессирующие гены в соответствии со стадией развития, имеют наибольшую способность к имплантации. Это является основанием для создания новых тестов преимплантационной генетической диагностики и выбора эмбрионов с наибольшим потенциалом развития.

О-030 На эмбрионах мыши и человека было показано, что ингибирование процесса апоптоза не приводит к аккумуляции клеток с нарушением хромосомного состава, что доказывает существование дополнительных механизмов, с помощью которых происходит элиминация патологических клеток.

О-031 Показано, что морфология и расположение пронуклеусов в ряде случаев ассоциируется с наличием анеуплоидии. Морфология пронуклеусов может являться показателем для проведения пренатальной генетической диагностики.

О-032 Не отмечено различий в качестве эмбрионов после ЭКО и ИКСИ. Не подтвердились данные о негативном влиянии ИКСИ на формирование и качество бластоцист.

О-033 В группе криоконсервированных эмбрионов отмечена высокая частота мозаицизма.

О-034 Авторы сообщают о рождении здоровых детей после проведения преимплантационной диагностики на 3-й день с последующей криоконсервацией на стадии бластоцисты. Частота клинических беременностей составила 27 и 30% при переносе криоконсервированных бластоцист

после преимплантационной диагностики и без таковой соответственно.

O-035 Авторы сообщают о рождении 2 детей после биопсии бластоцисты и проведения преимплантационной диагностики. Отмечены преимущества биопсии бластоцисты: 1) возможность оценки 3—5 клеток; 2) снижение риска потери аллелей при проведении *PCR* или сомнительного результата при проведении *FISH*; 3) возможность дополнительного тестирования и 4) проведение преимплантационной диагностики криоконсервированных бластоцист.

O-036 Показано, что эмбрионы с дефектом одного гена развиваются так же, как и здоровые. Тем не менее эмбрионы, сбалансированные по хромосомному составу, развиваются лучше и имеют лучшую морфологию, чем несбалансированные. Однако тот факт, что 13% хромосомно несбалансированных эмбрионов развиваются до стадии бластоцисты, доказывает, что стадия развития эмбриона не является признаком нормального генетического статуса эмбриона.

O-037 Показано, что наличие в анамнезе эмбриона с трисомией у молодых женщин не является случайным. Репродуктивный возраст и яичники у таких пациенток старше своего хронологического возраста. Женщинам молодого возраста с наличием в анамнезе эмбриона с трисомией показано проведение преимплантационной диагностики.

O-038 Авторы сообщают о возможности проведения преимплантационной диагностики с помощью биопсии полярного тельца. Частота наступления клинической беременности составила 24,5%, частота имплантации на перенос — 16,5%.

O-039 Предварительные исследования показали, что гемопоэтические клетки пуповинной крови являются полипотентными, способными дифференцироваться в различные ткани, что открывает возможность их использования в терапевтических целях и отказаться от использования эмбриональных клеток человека.

O-040 Первое полярное тельце является плохим прогностическим признаком локализации веретена деления. Эмбрионы, полученные из ооцитов с наличием веретена деления, имеют лучшую морфологию по сравнению с группой контроля. Во время проведения ИКСИ и инъекции сперматозоида в зависимости от расположения веретена деления возможно получение эмбрионов лучшего качества.

O-050 Представлены первые данные об эффективности и безопасности применения рекомбинантного человеческого лейкоингибирующего фактора (*rhLIF*), повышающего вероятность наступления беременности. В группе женщин, получавших *rhLIF*, частота наступления беременности составила 28%, тогда как в группе плацебо не отмечено беременностей. В группе *rhLIF* родились 9 здоровых детей.

O-053 В исследовании показано, что использование криоконсервированных зигот на стадии пронуклеусов в программе донации ооцитов не снижает частоту имплантации и беременностей, но упрощает проведение и организацию процедуры. В 118 циклах процент выживания зигот составил 75%, частота наступления беременности — 22%, частота имплантации — 16%, в 3 случаях произошло прерывание беременности.

O-055 Отмечена достоверная корреляция между размерами бластомеров, стадией дробления, степенью фрагментации и наличием многоядерности. Сделан вывод, что размеры бластомеров могут служить объективным прогностическим признаком качества эмбрионов.

O-057 Показано, что раннее дробление является независимым благоприятным прогностическим фактором наступления беременности и развития бластоцисты, который необходимо учитывать при оценке качества для выбора эмбриона с максимальной способностью к имплантации.

O-058 Показано, что нарушение морфологии ооцитов коррелирует с частотой хромосомных аномалий у эмбрионов 3-го дня. Отмечена достоверная корреляция между наличием плотных/преломляющихся телец в цитоплазме и хромосомными нарушениями у эмбриона, такие эмбрионы по возможности переносить не следует.

O-060 Сделан вывод, что наличие веретена деления, определяемое с помощью Polscope, является более точным показателем зрелости ооцитов, чем первое полярное тельце. В исследовании более зрелые ооциты были получены через 38 ч после введения ХГ. Таким образом, авторы сделали вывод, что процедура ИКСИ должна проводиться через 38—42 ч после введения ХГ.

O-062 Уровень сывороточного АМН может являться дополнительным прогностическим маркером числа ооцитов в программе ЭКО.

О-063 Не отмечено достоверных различий в ответе яичников, однако показана зависимость между количеством ампул ФСГ на цикл с количеством ооцитов и генотипом рецепторов ФСГ, что может быть связано с различием в функциональной активности клеток гранулезы.

О-064 Несмотря на снижение частоты имплантации при использовании замороженных тестикулярных сперматозоидов и частоты клинических беременностей при использовании замороженных эпидидимальных сперматозоидов в циклах ИКСИ у мужчин с азооспермией, не отмечено различий в частоте родов при использовании свежих и замороженных сперматозоидов.

О-065 Показана возможность аутотрансплантации тестикулярных криоконсервированных клеток у пациентов после химиотерапии, приводящая к их колонизации в тестикулах и образованию сперматозоидов в количестве, достаточном для осуществления ВРТ.

О-066 Показано, что у пациентов с изолированной делецией *AZFc* возможно хирургическое получение сперматозоидов в 56% случаев. Пациенты с делециями *AZFa* и *AZFb* имеют неблагоприятный прогноз для получения сперматозоидов хирургическим путем.

О-069 Отмечено, что объем спермы достоверно коррелирует с продолжительностью воздержания, тогда как подвижность сперматозоидов достоверно и негативно коррелирует с продолжительностью воздержания только у мужчин с олигозооспермией. Наблюдается достоверная обратная зависимость процентного соотношения нормальных форм от продолжительности воздержания у мужчин с нормальной спермой и умеренной олигоспермией. У пациентов с олигоспермией максимальное воздержание перед процедурой внутриматочной инсеминации должно составлять не более 2 дней.

О-086 С помощью балльной оценки комплекса кумулюс-ооцит (СОС) с высокой степенью достоверности можно прогнозировать способность ооцитов к оплодотворению и качество эмбрионов в циклах ЭКО и ИКСИ. СОС является не только признаком полноценного мейоза, но и зрелости цитоплазмы.

О-087 Отмечено, что отсроченный перенос бластоцисты до решения вопроса о замораживании эмбрионов дает возможность более длительного наблюдения за пациентами, находящимися в группе риска по развитию синдрома гиперстимуляции яичников, а также повышает процент переноса свежих эмбрионов. Кроме того, отсроченный перенос снижает частоту развития СГЯ, возможно, благодаря отсроченному действию эмбрион-индуцированного ХГ.

О-088 Предполагается, что основная роль в инициации роста фолликулов принадлежит не только ФСГ, но и местным факторам роста: трансформирующему фактору роста фибробластов- α , основному фактору роста фибробластов; нейропептидам: вазоактивному интестинальному пептиду, пептиду, активирующему гипофизарную аденилатциклазу; нейротропинам: нейрональному фактору роста, мозговому нейрональному фактору роста, нейтрофину-4. Эти молекулы действуют, возможно, на уровне клеток гранулезы.

О-091 В ряде исследований было показано, что метформин улучшает метаболический профиль у больных с СПКЯ: снижает гиперинсулинемию и инсулинрезистентность. Метформин снижает уровень андрогенов, способствует восстановлению овуляции, снижает риск развития гестационного и сахарного диабета второго типа. В настоящее время проводятся клинические испытания инсулинснижающих препаратов роглиптазона и пиоглиптазона.

О-100 Показано, что у пациенток с СГЯ наблюдается повышение сосудистого эндотелиального кадгерина в плазме крови. Авторы предполагают, что этому фактору принадлежит ключевая роль в повышении сосудистой проницаемости при СГЯ.

О-103 Показано, что незрелые очищенные ооциты на стадии *GV* лучше созревают в средах *IVF20* и *ССМ*, тогда как созревание ооцитов до стадии *MI* не зависит от типа среды.

О-108 Представлена новая форма рекомбинантного ФСГ (Гонал-Ф 600 МЕ/мл), простая в применении и хорошо переносимая.

О-109 Эффективность нового высокоочищенного мочевого ФСГ Фостимона сопоставима с применяемыми препаратами высокоочищенных мочевых ФСГ Фертинорм/Метродин НР.

О-111 У пациенток с количеством антральных фолликулов менее 5 неэффективно повышение стартовой дозы гонадотропинов. Количество антральных фолликулов является хорошим прогностическим признаком плохого ответа в программе ЭКО.

О-112 Терапия низкими дозами аспирина не улучшает овариальный ответ, качество ооцитов, количество беременностей и имплантации у пациенток в программе ЭКО.

О-115 Пациентки с интрамуральными миомами в программе ЭКО составляют группу риска невынашивания беременности, который особенно высок при наличии 3 и более миом.

О-116 Достоверное изменение кровотока после инъекции ХГ наблюдалось только в яичниковой артерии. Индекс V_{max} является хорошим показателем прогнозирования овуляции.

О-117 Новая форма препарата Гонал-Ф *FbM* для индукции овуляции обладает сопоставимой эффективностью с препаратом Гонал-Ф по частоте овуляции и количеству беременностей, но на курс лечения требуется достоверно меньшее количество дней (меньше на 3,2 дня) и меньшее количество препарата (на 29%).

О-118 В циклах с применением рФСГ и гнреликса отмечались более низкие концентрации ЛГ и прогестерона в день введения ХГ по сравнению со стандартной схемой. Не получено статистически достоверных отличий по количеству беременностей между двумя группами.

О-119 Избыток антральных фолликулов 2–5 мм при СПКЯ является следствием избыточной продукции андрогенов, диагностируется при ультразвуковом исследовании и по количеству антимюллерова гормона. Авторы предполагают, что антимюллеров гормон является основной причиной остановки роста фолликулов.

О-120 Не отмечено статистически достоверных различий по количеству и качеству эмбрионов, наступлению беременностей у пациенток, применявших метформин, и пациенток контрольной группы.

О-121 Розиглитазон в дозозависимом режиме повышает чувствительность к инсулину, снижает метаболическую инсулинемию, уровень плазменного E_2 -селектина и С-реактивного белка. Розиглитазон восстанавливает овуляцию в 46% случаев, не влияя на количество сывороточного тестостерона.

О-123 При СПКЯ базальный сывороточный уровень андрогенов и способность к яичниковой секреции андрогенов увеличиваются на протяжении всего репродуктивного периода, а снижения овариальной эндокринной функции яични-

ков, наблюдаемой у здоровых женщин после 30 лет, не происходит у больных с СПКЯ. Секреция E_2 у больных с СПКЯ не изменяется.

О-124 Наблюдается повышение частоты гомоцистеина в плазме у больных с СПКЯ независимо от массы тела.

О-130 Снижение антимюллеровского гормона и ингибина *B* являются более достоверными, чем ФСГ, прогностическими маркерами старения репродуктивной системы и развития нарушений менструального цикла.

О-146 Показано, что протокол однократного (3 мг) введения цетротрида также эффективен и безопасен, как и протокол множественного введения (0,25 мг), однако более удобен из-за единичной инъекции у большинства пациенток. В протоколе с однократной инъекцией цетротрида получено больше ооцитов, однако количество эмбрионов оказалось сопоставимым. Частота беременностей из расчета на перенос составила 27 и 28% в протоколах множественной и единичной доз соответственно.

О-147 Преждевременная лютеинизация фолликулов в циклах с применением антагонистов ГнРГ не влияет на качество эмбрионов, но влияет на исходы циклов: наступление беременности и частота имплантации достоверно ниже в группе с преждевременной лютеинизацией фолликулов (28 и 56%; 14,29 и 33,3% соответственно).

О-148 Не отмечено корреляции между уровнем ЛГ на протяжении стимулированного цикла и количеством имплантации и частотой наступления беременности. Глубокая супрессия ЛГ после применения антагонистов не влияет на исход цикла.

О-149 Представлен новый протокол применения короткого курса агонистов ГнРГ в раннюю фолликулярную фазу с последующими высокими дозами рФСГ и антагонистами в позднюю фолликулярную фазу у пациенток старшей возрастной группы с ранее плохим ответом, эффективность составила 22,7% беременностей на цикл и 35,7% — из расчета на женщину.

О-150 Отмечено достоверное снижение частоты имплантации у реципиенток при переносе эмбрионов от доноров в циклах с применением антагонистов ГнРГ по сравнению с агонистами ГнРГ.

О-151 Показано, что угол отклонения первого полярного тельца от плоскости веретена

деления больше 90° является прогностическим признаком нарушения оплодотворения, однако, если произошло нормальное оплодотворение, то последующее деление эмбрионов не нарушено.

О-152 Показана обратная зависимость между количеством клеток с апоптозом в кумулюсе и качеством ооцитов.

О-162 Показано увеличение частоты аномалий половых хромосом в группе ИКСИ, которая может быть связана с повышением частоты анеуплоидии в сперматозоидах мужчин, страдающих бесплодием.

О-163 Показано, что женщины, родившие первого ребенка мужского пола, имеют повышенный риск привычного невынашивания беременности в последующем. Авторы предполагают, что это связано с иммунизацией к специфическому мужскому антигену *HY*.

О-165 В строго рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании показано, что прием гепарина/аспирина в I триместре у женщин с наличием антител к фосфолипидам и привычным невынашиванием не влияет на течение беременности.

О-166 Определены 5 генов, которые высокоспецифичны для эмбриональных стволовых клеток человека, а также показано, что в процессе дифференцировки стволовых клеток экспрессируются эмбриональные гены, характерные для определенной стадии развития.

О-167 Показано, что эмбрионы высокого качества обладают способностью к интеграции донорских бластомеров. Трансплантацию бластомеров можно применять в качестве метода терапии дефекта единичных генов.

О-183 Отмечена тенденция к увеличению частоты наступления беременности у женщин старшей возрастной группы (>40 лет) в программе ЭКО, у которых наблюдалось увеличение толщины эндометрия (>14 мм).

О-184 Экспозиция спермы с тромбоцит-активирующим фактором (*PAF*) достоверно повышает процент наступления беременности при внутриматочной инсеминации и снижает количество циклов, необходимых для наступления беременности, однако это наблюдается только у мужчин с нормальными показателями спермы.

О-185 Показано, что процентное соотношение ионофорезной акросомной реакции (*ARIC*) достоверно выше в фертильных циклах. Показатель *ARIC* 10% имеет чувствительность 85,3% и специфичность 85,5%. Положительное и отрицательное прогностическое значение 64,2 и 96,6% соответственно, ложнопозитивный и ложноотрицательный результаты — 14,7 и 14,5% соответственно.

О-187 В исследовании не отмечена необходимость использования стимуляции суперовуляции яичников у пар с шеечным фактором бесплодия в первые четыре цикла.

О-205 Показано, что наличие вируса гепатита *C* в крови и фолликулярной жидкости не влияет на процессы дробления и оплодотворения, а также частоту имплантации и наступления беременности.

О-206 В группе пациенток в программе ЭКО значительную долю (66,7%) составляют женщины, у которых имеются маркеры тромбофилии и иммунологических заболеваний без признаков клинически активного процесса. В этой группе отмечена тенденция к снижению частоты наступления беременностей в программе ЭКО. Дальнейшие исследования, возможно, помогут выработать стратегию применения низких доз гепарина, аспирина и/или преднизолона для повышения эффективности программы ЭКО.

О-209 Наличие интерлейкина-18 в маточном секрете в день переноса эмбрионов является простым и неинвазивным методом диагностики адекватности рецепторного аппарата эндометрия независимо от качества эмбрионов.

О-210 Показано, что ооциты с патологией пронуклеусов обладают очень низкой потенцией к развитию независимо от условий *in vitro*. Форма патологии оплодотворенных ооцитов влияет на дробление *in vitro* и имплантацию, такие ооциты не способны к дальнейшему развитию.

О-211 Отмечено, что избыточная или недостаточная супрессия уровня ЛГ и Прог при повышении или снижении дозы антагонистов ГнРГ приводит к нарушению имплантации. Необходимы дальнейшие исследования по изучению дозового режима введения антагонистов ГнРГ в зависимости от уровня ЛГ.

О-212 Применение PolScope, позволяющим проводить активную селекцию ооцитов, является ценным инструментом для улучшения клини-

ческих результатов циклов ИКСИ. Нарушение или отсутствие визуализации веретена деления МП, возможно, является показателем нарушения сегрегации хромосом и приводит к снижению способности к дальнейшему развитию эмбрионов.

О-213 Показано, что степень дробления, число blastomeres с визуализируемым единичным ядром и разнообразие размеров blastomeres являются независимыми прогностическими факторами имплантации, в то время как степень фрагментации и симметричность деления сами по себе не оказывают независимого влияния на имплантацию.

О-214 Показано, что ооциты, полученные в нестимулированном цикле, способны дозревать в условиях *in vitro*, оплодотворяться, имплантироваться и приводить к рождению здоровых детей, что является перспективным методом для пациенток с СПКЯ. Частота клинических беременностей в естественных и “замороженных” циклах составила 28,6 и 15,4% соответственно; частота прерывания беременности 50,0 и 50,0% соответственно; частота имплантации 13,2 и 10,7% соответственно.

О-215 В исследовании не выявлено связи между проведением микроманипуляций и рождением монозиготной двойни, которая, видимо, является следствием влияния экзогенных факторов и условий культивирования. В среднем частота рождения монозиготной двойни составляет 0,5% циклов ЭКО/ИКСИ при переносе эмбрионов 2—3-го дня.

О-216 Предварительные исследования показали, что культивирование эмбрионов в присутствии инсулиноподобного фактора роста-1 (*IGF-1*) не повышает частоту хромосомных аномалий.

О-217 Показано, что пороговым значением эффективности внутриматочной инсеминации является число нормально подвижных сперматозоидов $2,75 \times 10$ млн.

О-218 В рандомизированных исследованиях не показано, что мягкий катетер обладает преимуществом перед жестким по частоте наступления беременности в программе внутриматочной инсеминации.

О-219 Представлен первый случай рождения потомства после аутодонорства витрифицированной половины яичника у крупных животных.

О-224 Не показано статистически достоверных преимуществ химического или лазерного

хетчинга по сравнению с группой контроля в программе криоконсервации.

О-233 Показано, что женщины с эндометриозом имеют повышенный риск развития рака яичника, неходжкинских лимфом, злокачественных новообразований эндокринной системы и мозга, сниженный риск рака шейки матки по сравнению с популяцией.

О-235 Показано, что диагноз эндометриоза I/II стадии не влияет на успех лечения бесплодия. Пациенткам с диагнозом эндометриоза III/IV стадии чаще требовалось проведение ЭКО, что не влияло на общий успех лечения бесплодия. При необъяснимом бесплодии частота восстановления фертильности не зависела от наличия или отсутствия эндометриоза I/II степени.

О-236 Показано, что наступление беременности в программе ЭКО у пациенток с распространенным эндометриозом и предшествующим хирургическим лечением достоверно ниже по сравнению с трубно-перитонеальными формами бесплодия, поэтому первой линией терапии у таких пациенток должно быть проведение программы ЭКО.

О-237 Показано, что наличие гена *Cyr16* является маркером эндометриоза, который может играть роль в развитии заболевания.

О-258 Показано, что рекомбинантный ХГ и рекомбинантный ЛГ обладают одинаковой эффективностью для созревания ооцитов в программе ИМ. Естественные циклы и циклы с минимальной стимуляцией являются одинаково эффективными.

О-259 Показано, что рекомбинантный ЛГ и чМГ обладают одинаковой способностью для выборки когорты фолликулов у женщин старше 38 лет. Отмечено недостоверное увеличение частоты фолликулов в когорте в группе чМГ, однако качество эмбрионов, частота имплантации и количество беременностей было выше в группе рЛГ. Сделан вывод, что именно ЛГ влияет на выборку когорты фолликулов.

О-260 Показано достоверное повышение эффективности длинного протокола с применением рФСГ у женщин с ранее бедным ответом при добавлении рЛГ в дозе 150 МЕ/сут с 8-го дня стимуляции.

О-261 Не показано корреляции между наличием мелких (менее 7 см) субсерозных или ин-

трамуральных миом матки, не деформирующих полость, и эффективностью программы ЭКО-ИКСИ. В этой группе пациенток миомэктомия не повышает эффективность программы.

О-264 Показано, что десенситизация гипоталамо-гипофизарной системы перед проведением цикла переноса замороженных эмбрионов приводит к повышению эффективности программы.

О-268 Установлено, что в эндометрии человека экспрессируются рецепторы к тиреотропному гормону. Появление этих рецепторов с формированием пиноподий у здоровых женщин и снижение их частоты у женщин с необъяснимым бесплодием свидетельствует о том, что рецепторы к тиреотропному гормону необходимы для имплантации.

О-277 Разработан новый биохимический маркер, названный коэффициентом ХГ, вычисляемый по формуле: $\beta\text{ХГ} 48\text{ч}/\beta\text{ХГ} 0\text{ ч}$. Коэффициент был протестирован на 196 беременностях. Величина коэффициента менее 0,8 свидетельствовала о тенденции к неразвивающейся беременности; больше 0,8 и меньше 1,66 — эктопической бере-

менности; больше 1,66 — о маточной беременности.

О-279 После введения мифепристона наблюдается снижение экспрессии рецепторов глюкокортикоидных гормонов, что может являться одним из механизмов индуцированного аборта. Мифепристон не влияет на экспрессию рецепторов к прогестерону, эстрогенам и андрогенам в плаценте и децидуальной ткани.

О-280 Показано достоверное снижение дифференцировки экстраворсинчатого трофобласта у пациенток с антифосфолипидным синдромом по сравнению с контрольной группой. В пробах *in vitro* очищенные антикардиолипидные антитела приводили к торможению дифференцировки трофобласта. Сделан вывод, что антикардиолипидные антитела тормозят развитие экстраворсинчатого трофобласта в период ранней имплантации.

О-285 Пятилетние наблюдения за детьми, рожденными в программе ИКСИ, показали, что дети из одноплодных беременностей не отличаются от детей в программе ЭКО и незначительно отличаются от детей, рожденных естественным путем.

Издательство МЕДИА СФЕРА

лицензия на издательскую деятельность ИД № 02132
127238 Москва, Дмитровское ш., 46, корп. 2, этаж 4.
Отдел подписки и распространения: Тел.: (095) 488-6637
Отдел рекламы: Тел.: (095) 488-6000 Факс: (095) 482-4312
E-mail: mediasph@mediasphera.ru; <http://www.mediasphera.ru>
Адрес для корреспонденции: 127238 Москва, а/я 54

Оригинал-макет журнала **“Проблемы репродукции”** изготовлен Издательством МЕДИА СФЕРА

Компьютерный набор и верстка: С.В. Олефир, М.Л. Калужнин
Редактор Л.П. Поленова. Корректоры Е.А. Папоян, В.Ю. Глазунова

“Проблемы репродукции” — научно-практический журнал. Основан в 1995 г.
Problemi reprodukcii (**Russian journal of human reproduction**) is published
6 times a year by Media Sphera Publishing Group. Founded in 1995.

Отпечатано в “Информполиграф”
Формат 60×90 1/8 Усл. печ. л. 10,0 Заказ