

**ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЕ ОПЛОДОТВОРЕНИЕ: ХАРАКТЕРИСТИКА
ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ДОБАВОК ДНЕА С ДРУГИМИ МЕТОДАМИ ИНДУКЦИИ
ОВУЛЯЦИИ ПРИ СНИЖЕННОЙ АМГ НА ИСХОДЫ ЛЕЧЕНИЯ**

Курбанова Шоирахон Уктамжон кизи
Андижанский государственный институт
Андижан, Узбекистан

Ключевые слова: *Бесплодие, экстракорпоральное оплодотворение, антимюллерова гормон, дигидроэпиандростендион.*

Резюме: ДНЕА является регулятором фолликулярной динамики, действующим на ранней прегонадотропинзависимой стадии рекрутирования и роста начальных примордиальных фолликулов. Применение в комбинированной терапии биодобавки ДНЕА способствует увеличению АМГ у женщин в позднем репродуктивном возрасте

**IVF: A CHARACTERISTIC OF THE INTERACTION OF DHEA SUPPLEMENTS
WITH OTHER METHODS OF OVULATION INDUCTION IN REDUCED AMH ON
TREATMENT OUTCOMES**

Kurbanova Shoirakhon Uktamjon kizi
Andijan State Institute
Andijan, Uzbekistan

Key words: Infertility, in vitro fertilization, anti-Mullerian hormone, dihydroepiandrosterone.

Summary: DHEA is a regulator of follicular dynamics, acting at the early prigonadotropin-dependent stage of recruitment and growth of initial primordial follicles. The use of DHEA supplements in combination therapy contributes to an increase in AMH in women of late reproductive age..

Введение. Бесплодие - одна из наиболее важных проблем современного человечества. Всемирная Организация Здравоохранения определяет бесплодие как болезнь репродуктивной системы, приводящую к неспособности достичь клинической беременности в течение года и более лет при регулярном незащищённом половом акте. Прогрессирующее ухудшение репродуктивного здоровья является проблемой медицинской, социальной, а в ряде стран, где высока частота бесплодия и резко снижены демографические показатели, проблеме придают экономическое значение [1,5,8]. Современные исследования показывают, что около 48,5 млн пар во всем мире бесплодны, из них 19,2 млн не могут родить первого ребенка, а 29,3 - второго [27]. Интересен тот факт, что при таком глобальном росте бесплодия этот показатель в развитых странах не меняется на протяжении последних лет. В основном увеличение количества пар, не способных зачать ребенка, наблюдается в странах Южной Азии и Африки [17]. Экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) - это процедура оплодотворения яйцеклеток вне организма женщины с последующим переносом эмбрионов в полость матки (ПЭ) [13]. Разработка и внедрение в клиническую практику метода ЭКО явились наиболее значимым

достижениями репродуктологии, обеспечившими «прорыв» в решении проблемы бесплодия в последние два десятилетия. Впервые метод ЭКО был апробирован в конце 70-х гг. XX века в Великобритании Патриком Стептоу и Робертом Эдвардсом. В результате этих исследований родилась Луиза Браун - первый ребенок, зачатый «в пробирке». После этого продолжилась активная работа над усовершенствованием методики. В настоящее время ЭКО достаточно широко используется во всем мире, однако эффективность этой программы составляет от 20 до 40 % [14]. Причиной таких цифр в большинстве случаев женского бесплодия является истощения овариального резерва, синдром резистентных яичников, гиперандрогения, дисфункция эндометрия.

Дегидроэпиандростерон (DHEA) впервые был выделен из мочи человека А. Butenandt и Н. Dannenbaum в 1934 г. Спустя 10 лет Р. Munson и соавт. (1944) изолировали сульфат дегидроэпиандростерона (DHEAS), а в 1954 г. С. Migeon и J. Plager идентифицировали его в крови человека. Французский эндокринолог Е.-Е. Baulieu (1960) доказал, что прогормон секретируется надпочечниками [2]. До недавнего времени считалось, что мужские половые гормоны оказывают отрицательное влияние на фолликулогенез, рассматриваются как причина различных метаболических и функциональных нарушений. Наиболее значимым примером негативного эффекта с точки зрения репродукции является синдром поликистозных яичников, при котором гиперандрогения коррелирует с ановуляторным бесплодием, низким качеством ооцитов, нарушениями жирового и углеводного обмена [3]. В течение последних 50 лет практически все внимание в области прикладной репродуктологии направлено на гонадотропинзависимую стадию роста фолликулов. Ранние фазы развития, особенно между примордиальными и малыми антральными фолликулами, как правило, не учитываются. Однако они играют критическую роль в нормальном фолликулогенезе, так как регулируют скорость рекрутирования, число развивающихся яйцеклеток и их качество [4]. Когда фолликулы достигают гонадотропинзависимого периода, их количество и качество уже predetermined. В процессе продукции эстрогенов мужские половые гормоны являются предшественниками, поэтому важны для реализации репродуктивной функции и поддержания гормонального гомеостаза у женщин вне зависимости от возраста. Эстрогены образуются из тестостерона путем ароматизации в фолликулярных эпителиоцитах и текальных эндокриноцитах яичников, а также в периферических тканях. Секретция андрогенов регулируется гипофизом посредством выработки ЛГ и адренкортикотропного гормона. При нормальном менструальном цикле главными мужскими половыми гормонами являются тестостерон и дигидротестостерон. К прогормонам относятся DHEA, DHEAS и андростендион. Их андрогенные свойства проявляются после конверсии в тестостерон. Прогормон DHEA является одним из главных предшественников половых стероидов, синтезируется в сетчатой зоне надпочечников, в тека клетках яичников, а также в печени. В постменопаузе почти все эстрогены и андрогены производятся локально в периферических тканях-мишенях из DHEA. Тестостерон биологически малоактивен и слабо связывается с андрогенными рецепторами. Прежде чем подействовать на них в клетках органов-мишеней, тестостерон должен отделиться от белка—носителя и подвергнуться восстановлению в биологически активную форму — дигидротестостерон. Другим конечным метаболитом тестостерона является эстрадиол, количество которого в несколько раз меньше, чем количество тестостерона. В отличие от мужчин у здоровых женщин фертильного возраста ежедневно

синтезируется в 20 раз меньше тестостерона (0,3 мг/сут). Менопаузальный переход сопровождается резким снижением продукции эстрогенов, в то время как уровень тестостерона и предшественников андрогенов уменьшается с возрастом постепенно. От рождения до середины третьей декады жизни у женщин продукция ДНЕА постепенно увеличивается. В 35 лет концентрация прогормона ~ на 20% ниже, а в 50 лет ~ на половину (50%) ниже таковой в 25 лет. Уменьшение происходит за счет старения: истощения фолликулярного пула в яичниках и инволюции надпочечников. В 70-летнем возрасте у большинства людей определяется не более 10% ДНЕА от максимального уровня в молодом репродуктивном возрасте [8]. Несмотря на то что секреция кортизола не снижается или даже увеличивается с возрастом, дефицит ДНЕА, постепенно возникающий в зрелом возрасте, приводит к клинко-биохимическому синдрому, названному аденопаузой. Аденопауза не имеет гендерной связи, а также не зависит от возраста наступления менопаузы [9].

Цель исследования. Выяснить роль ДНЕА в динамике роста фолликулов в яичниках женщин и изучить взаимодействие добавок ДНЕА с другими методами индукции овуляции, особенно у женщин старшего репродуктивного возраста у которых снижен уровень антимюллера гормона.

Исход программ ВРТ во многом зависит от состояния овариального резерва, а старение гонад является фактором риска «бедного ответа». При «выключении» функции яичников в протоколах ЭКО/ИКСИ снижается количество получаемых ооцитов, формируются эмбрионы худшего качества, что приводит к уменьшению частоты имплантации и живорождения. Высокая доля низкой ответной реакции яичников на экзогенную стимуляцию гонадотропинами (до ¼ всех протоколов) обуславливает поиск новых режимов лечения с включением в схемы разнообразных методов адъювантной терапии [12]. Несмотря на то что воздействие на гонадотропиннезависимую стадию роста фолликулов является перспективным, ни один из методов претритмента (иммунотерапия, вазодилататоры, маточные релаксанты, аспирин, гепарин, гормон роста, натуральные эстрогены) в настоящее время не обладают выраженными преимуществами, чтобы получить статус клинической рекомендации высокого уровня доказательности [15].

Материал и методы исследования. Нами были исследованы группа женщин состоящие из 70 лиц страдающие диагнозом бесплодия по типу снижения уровня антимюллера гормона. Возраст женщин составляет от 38 до 45 лет. Мы разделили женщин на две группы. 1-группу составили женщины которым назначалась биодобавка ДНЕАС в виде капсул в дозе 75мг в сутки . 2-группе назначили ДНЕАС в дозе 75 мг в сутки плюс дополнительные 150 единиц ФСГ в день первые 5 дней менструального цикла. Использовали лабораторные и инструментальные методы исследования. Проверяли анализ крови на уровень АМГ и ДНЕА,эстрадиола до и после терапии, а также делали фолликулометрию в динамике на УЗИ исследовании.

Результаты. ДНЕА является регулятором фолликулярной динамики, действующим на ранней прегонадотропинзависимой стадии рекрутирования и роста начальных примордиальных фолликулов.

Результаты собственных наблюдений были следующими:

у всех 70 женщин был снижен уровень АМГ в сыворотке крови >1,0 нг/мл и наблюдался ановуляторный менструальный цикл в течении 6 циклов подряд. Диаметр антральных фолликулов не достигал 10 мм. Многие из них были согласны на процедуру ЭКО.

После всех клинико-лабораторных анализов мы назначили 1-группе женщин биодобавку ДНЕА в виде капсул по 75 мг каждое утро в течении 2х месяцев с контрольным УЗИ исследованием фолликулов на 9-12-14 дни менструального цикла. Посчитали количества и диаметр фолликул.их количества составило 8-10 штук с диаметром по 8-15 мм, с одним или двум доминантными фолликулами размером 18-20 мм в обоих яичниках. Второй группе женщин мы назначили препарат фоллитоп (ФСГ) 150 ед с первого дня цикла 5 дней внутримышечно наряду с препаратом ДНЕА в виде капсул по 75 мг в сутки каждый день в течении 2х месяцев. На фолликулометрии на 9-12-14 дни цикла количество фолликулов составило 10-15 штук с диаметром по 10-12-16 мм. Определялись доминантные фолликулы размером 20-22 мм в количестве 2 и более в обоих яичниках. Эти данные были сопоставлены с лабораторными данными крови на уровень АМГ. После двух месяцев лечения уровень АМГ значительно возрастало в крови исследуемых женщин в обеих группах (2-3.2 нг\мл).

Обсуждения. Контрацептивы не могут оказывать какого-либо влияния на фолликулярный резерв вообще. Это распространенное заблуждение женщин, принимающих КОК, не только в целях предохранения, но и в целях «сохранения» яйцеклеток. ДНЕАС и ДНЕА свободно и непрерывно взаимопревращаются. Процесс катализируется гидроксистероидной сульфотрансферазой и стероидной сульфатазой. Концентрация ДНЕАС не меняется в течение дня, в то время как секреция ДНЕА имеет суточный ритм, аналогичный секреции кортизола, но в отличие от последней снижается в утренний период [13]. ДНЕАС является циркулирующей гидрофильной формой и более стабильным маркером свободного ДНЕА, так как не связан ни с каким белком и не изменяется в течение менструального цикла. При наличии специфических ферментов в любой клетке ДНЕА трансформируется в андростендион и тестостерон, которые могут превращаться в эстрогены. Гормоны не покидают клетки и не проникают во внеклеточное пространство или общий кровоток. Снижение продукции стероидов с возрастом является общим, связано с уменьшением секреции гормонов гипофиза, надпочечников и гонад. Дефицит андрогенов у женщин характеризуется снижением либидо, плохим самочувствием, депрессией, снижением мышечной массы и длительной беспричинной усталостью, часто сопряжен с низкими значениями общего и свободного тестостерона при нормальном уровне эстрогенов [11].

Выводы. Основываясь на данные собственных наблюдений нами было установлено: Лечение с ДНЕА повысит частоту наступления беременности среди женщин в возрасте от 40 до 45 лет, увеличивает количество антральных фолликулов, приведет к повышению уровня антимюллера (АМГ) гормона. А также лечение с биодобавками ДНЕА увеличивает средний и пиковый уровень эстрадиола в фолликулярной фазе, увеличит количество ооцитов, полученных в циклах ЭКО, по сравнению с плацебо. Два месяца предварительной обработки ДНЕА приведут к:

- увеличению количества антральных фолликулов, увеличению АМГ,
- увеличению среднего и пикового уровня эстрадиола и увеличению производства ооцитов.

Теоретическое обоснование целесообразности применения ДНЕА не вызывает сомнения. Прогормон обеспечивает периферические ткани половыми стероидами в соответствии с местными потребностями и исключает воздействие андрогенов и эстрогенов на другие ткани, сводя к минимуму нежелательные побочные эффекты. К. Lois и соавт. [9] определяют действие ДНЕА как «гормональную оптимизацию». Несмотря на

отсутствие существенных отрицательных побочных эффектов, большинство последних обзоров относительно ДНЕА-заместительной терапии старения не поддерживает его рутинное применение в клинической практике по причине несоответствия высоким критериям доказательной медицины [9]. Опираясь на данные метаанализа М. Zhang и соавт. (2016), применение ДНЕА при недостаточности яичников, вероятно, является единственным исключением. Учитывая известные биохимические эффекты ДНЕА, его хорошую переносимость и невысокую стоимость для оценки безопасности и эффективности при конкретных условиях, необходимы хорошо спланированные экспериментальные и крупные мульти-ориентированные клинические исследования.

Литература.

1. Абдулмеджидова, А.Г. Нарушение женской репродуктивной системы / А.Г. Абдулмеджидова, А.В. Мельниченко, А.С. Цибизов, К.В. Краснопольская, Н.Д. Львов // Российский медицинский журнал. - 2014. - № 4. - С. 26-30.
2. Агаджанова, А. А. Современные методы терапии больных с привычным невынашиванием беременности // Рус. мед. журн. - 2003. - № 1. - С. 3-6.
3. Адамян, Л.В. Патогенетические аспекты эндометриоз-ассоциированного бесплодия / Л.В. Адамян, Д.Ф. Салимова, Л.М. Кондратович // Проблемы репродукции. - 2015. - № 6. - С. 90-96.
4. Возможности неинвазивной оценки состояния ооцита и эмбриона при проведении программ ВРТ по профилю экспрессии мРНК факторов роста в фолликулярной жидкости / В.Ю. Смольникова, Е.А. Калинина, О.Е. Краснощека и др. // Акушерство и гинекология. - 2014. - № 9. - С. 36-43.
5. Горбачева, Т.И. Клинические предикторы родов в программах вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с хроническим эндометритом / Т.И. Горбачева, Е.А. Маркова, Т.А. Кузнецова // Мать и дитя в Кузбассе. -2013. - № 4 (55). - С. 24-30
6. Карр, Б. Руководство по репродуктивной медицине / Б. Карр, Р. Блэку-элл, Р. Азиз; пер. с англ. под общей ред. И. В. Кузнецовой. - М.: Практика, 2015. - 832 с.
7. Краснопольская, К. В. Клинические аспекты лечения бесплодия в браке / К. В. Краснопольская, Т. А. Назаренко. - М.: ГЭОТАР-Медиа. - 2013. - 376 с.
8. рутова, В.А. Причины женского бесплодия: обзор литературы / В.А. Крутова, Б.Г. Ермошенко // Успехи современного естествознания. - 2005. -№ 11. - С. 16-19.
9. Краснопольский, В. И. Влияние инфекций на репродуктивную систему женщин / В.И. Краснопольский, О.Ф. Серова, В.А. Туманова // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2014. - № 5. - С. 12-18.
10. Лысенко, О.В. Характеристика женщин, направленных на ЭКО, причины неудач, медико-социальная характеристика женщин направленных на ЭКО и анализ неудачных попыток / О.В. Лысенко, И.В. Смирнова // Вестник ВГМУ. -2010. - Т. 9, № 2. - С.1-7.
11. Мамедалиева, Н.М. Современные аспекты синдрома поликистозных яичников: обзор литературы / Н.М. Мамедалиева, В. Грушевский, Г.М. Суюмба-ева // Вестник КазНМУ. - 2015. - № 2. - С.23-27.
12. Назаренко, Т.А. Значение оценки овариального резерва в лечении бесплодия у женщин старшего репродуктивного возраста / Т.А. Назаренко // Проблемы репродукции. - 2005. - № 2. - С.
13. Назаренко, Т.А. Стимуляция функции яичников / Т.А. Назаренко. - М.: МЕДпресс, 2015. - 272 с.

14. Сорокина, Т.В. Суррогатное материнство: понятие и критерии его определения / Т.В. Сорокина // Вест. Волгог. Гос. Ун-та. - 2010. - № 2. -С. 214-217.
15. Agacayak, E. Levels of Neopterin and other Inflammatory Markers in Obese and Non-Obese Patients with Polycystic Ovary Syndrome / E. Agacayak, S. Y. Tunc, S. Sak // Med Sci Monit. - 2015. - Voi. 22, N 21. - P. 2446-2455.