

ing Placental Ischemia With Endothelial Dysfunction // Hypertension. 2001; 38 [part 2]: 718-722.

14. Mignini L.E., Villar J., Khan K.S Mapping the theories of preeclampsia: The need for systematic review of mechanisms of the disease. // Am J Obstet Gynecol 2006 Feb; 194 (2): 317-21.

15. Fisher S.J. The placental problem: linking abnormal cytotrophoblast differentiation to the maternal symptoms of preeclampsia. // Reprod Biol Endocrinol 2004 Jul 5;2:53.

Артериальная гипертензия и преэклампсия является состоянием активированного эндотелия. Эндотелиальная дисфункция – это неадекватное образование в эндотелии различных биологических активных веществ, приводящих к изменению гомеостаза в организме.

Arterial hypertension in pregnancy and preeclampsia is a condition of the activated endothelium. Endothelial dysfunction is an inadequate formation of various biologically active substances in the endothelium that results in homeostatic changes in the body.

16. Hulstein J.J. van Runnard Heimeel P.J., Franx A., Lenting P.G., Bruinse H.W., Silence K., DE Groot P.G., Fijnheer R.J. Acute activation of the endothelium results in increased levels of active von Willebrand factor in Hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets (HELLP) syndrome. //Thromb Haemost 2006 Dec;4(12):2569-75.

17. Norwitz E.R., Hsu CD, Repke JT. Acute complication of preeclampsia. // Clin Obstet Gynecol 2002; 45: 308-29.

УДК 618.177

## ОЦЕНКА ФУНКЦИИ ЯИЧНИКОВ ПРИ ТРУБНО-ПЕРИТОНЕАЛЬНОМ БЕСПЛОДИИ (Обзор литературы)

Н.К. Камзаева

АО «Национальный научный центр материнства и детства», г. Астана

У 43% женщин трубно-перитонеальное бесплодие имеет смешанный генез, наряду с воспалением, окклюзией маточных труб в механизмах развития патологии участвует дисгормональный фактор. Мало изучена морфология и функция гонад у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием на фоне хронических длительно текущих воспалительных процессов в придатках матки и персистирующей в яичниках инфекции [8, 9].

Анализ фолликулогенеза в яичниках, баланса процессов пролиферации клеток и апоптоза, экспрессии рецепторов для половых гормонов, оценка овариального резерва, объективная верификация взаимосвязей между гормональными и иммунными процессами является важной задачей современной гинекологии, решение которой определяет новые патогенетически ориентированные направления в лечении трубно-перитонеального бесплодия [10-12].

Ведущим прогностическим признаком при оценке функционального состояния яичников, которые являются не только органом, в котором образуются половые гормоны, но и «банком» пула (запаса) примордиальных фолликулов, а так же критерием успешного лечения бесплодия является способность яичников отвечать на стимуляцию гонадотропинами (ГТ) созреванием адекватного числа фолликулов. Этот ответ со стороны яичника отражает так называемый «овариальный резерв», который в основном зависит от исходной величины пула примордиальных фолликулов [13].

Пул ооцитов в процессе жизни женщины не восполняется и является индивидуальной величиной, достигающей пика к 3-4-му месяцу гестации (около 7 миллионов). Затем происходит сокращение количества примордиальных фолликулов вследствие процессов апоптоза (гибели) от 1 миллиона при рождении девочки до 250 000 – 300 000 в период менархе.

Процесс «истощения» фолликулярного аппарата происходит постоянно, усиливаясь к концу репродуктивного периода - после 37 лет (т.е. за 10 и более лет до наступления менопаузы). К этому моменту в яичниках остается примерно 25 000 фолликулов, а к перименопаузе – всего около 1 000. Лишь 300-400 фолликулов овули-

руют от момента менархе до наступления менопаузы, остальные подвергаются атрезии [14, 15].

При ТБП существует необходимость оценить функциональное состояние репродуктивной системы женщины и потенциал яичников с целью прогнозирования ответа и выбора адекватной схемы лечения [13, 14].

Эта оценка особенно важна при проведении лечения бесплодия у женщин старшего репродуктивного возраста, число которых среди супружеских пар, обращающихся для лечения бесплодия, продолжает увеличиваться [15, 16].

Согласно данным литературы, овариальный резерв определяет способность последних к развитию здорового фолликула с полноценным ооцитом и к адекватному ответу на стимуляцию [13, 14]. Для оценки состояния центральных звеньев репродуктивной системы и яичников предлагается широкий набор тестов, которые можно использовать для прогноза успеха лечения бесплодия у женщин [3]. Однако диагностически значимыми можно считать возраст женщины, уровень ФСГ, объем яичников и число антральных фолликулов в каждом из них, уровень ингибина В [17-18].

Указанные параметры, как правило, коррелируют между собой, представляя достаточно четкую картину репродуктивного потенциала пациентки. Вместе с тем каждый отдельно взятый признак, кроме фатально высокого уровня ФСГ, вряд ли можно считать достоверным в оценке овариального резерва [19].

Исследования последних лет направлены на поиск более точных маркеров, способных оценить индивидуальные особенности старения репродуктивной системы женщины и определить биологический возраст яичников.

В этой связи на современном этапе одним из основных показателей функционального резерва яичника, маркером репродуктивной системы женщины является антимюллеровый гормон или фактор (АМГ), называемый иногда антимюллеровой ингибирующей субстанцией, который является гликопротеином и относится к семейству трансформирующих факторов роста  $\beta$  [10]. В течение фетального периода у плодов мужского пола

АМГ, синтезируемый в клетках Сертоли тестикулов, способствует дегенерации мюллерова протока.

Измерение этого яичникового нестероидного гормона позволяет изучить более глубокие процессы роста и созревания фолликулов и выявить отдельные вопросы патогенеза женского бесплодия.

Впервые он был обнаружен как фактор, вызывающий регрессию мюллеровых протоков у плодов мужского пола [10, 11]. У женщин АМГ известен как мюллеровская ингибиторная субстанция, которая синтезируется клетками гранулы фолликулов [12].

(АМГ) является представителем семейства трансформирующих факторов роста и во внутриутробном периоде у плодов мужского пола вызывает регрессию мюллеровых протоков. У женщин АМГ секретируется клетками гранулы яичниковых фолликулов и «отвечает» за переход примордиальных фолликулов, находящихся в состоянии «покоя», в фазу активного роста, а также, возможно, за выбор чувствительных к ФСГ фолликулов на ранней антральной стадии. Концентрация АМГ прямо коррелирует с объемом яичников и с числом антральных фолликулов и находится в обратной корреляции с концентрацией ФСГ на 2-3 дни менструального цикла.

Учитывая, что АМГ синтезируется исключительно растущими овариальными фолликулами, его уровень в плазме крови может использоваться в качестве маркера овариального резерва [12]. Уровни АМГ в крови отражают число фолликулов в яичниках женщины. Эти фолликулы способны к репродукции, обеспечивая ежемесячную овуляцию. Низкие уровни АМГ в крови связаны с малым количеством фолликулов в яичниках, вследствие чего АМГ все чаще измеряется у женщин, проходящих лечение по поводу бесплодия.

Гормон может оказаться еще более полезным маркером фертильности, чем широко используемый фолликулостимулирующий гормон, потому что в отличие от ФСГ уровни АМГ не меняются в зависимости от менструального цикла. Для определения нижнего порогового значения АМГ в диагностике овариального резерва обычно используют уровень от 0,2 до 0,5 и даже 1,0 нг/мл, для определения верхнего значения обычно используют уровень 11 нг/мл и более высокие значения.

В яичниках плодов АМГ начинает синтезироваться в гранулезных клетках ранних развивающихся фолликулов в начале III триместра беременности. Считается, что АМГ у женщин вырабатывается гранулезой малых антральных и преантральных фолликулов. Этот гормон может быть ответственным за переход покоящихся примордиальных фолликулов в фазу активного роста, а также, возможно, за выбор на ранней антральной стадии чувствительных к ФСГ фолликулов [1, 8].

Предполагается, что уровень АМГ не зависит от гипофизарных гонадотропинов (ГТ), резко не изменяется в течение менструального цикла и, следовательно, отражает процессы, происходящие в самом яичнике [5, 8].

По данным некоторых авторов, АМГ может явиться более точным маркером репродуктивного потенциала женщины [16, 17]. Роль АМГ в регуляции внутрияичниковых взаимоотношений находится в стадии изучения на сегодняшний день, а многие предположения, несмотря на их привлекательность, остаются пока гипотетическими.

Таким образом, учитывая то, что уровень АМГ является более точным показателем репродуктивного потенциала яичников, и может быть использован при различных нарушениях репродуктивной функции для понимания развития различной патологии, в том числе ТБП.

#### Литература:

1. Кулаков В.И., Маргиани Ф.А., Назаренко Т.А. Структура женского бесплодия и прогноз восстановления репродуктивной функции при использовании современных эндоскопических методов // Акушерство и гинекология. - 2001. - № 6. - С. 33-36.
2. Назаренко Т.А., Волков Н.И., Мишиева Н.Г., Соловьева Н.Г. Оценка овариального резерва у женщин репродуктивного возраста и его значение в прогнозировании успеха лечения бесплодия // Журнал Российского общества акушеров и гинекологов. - 2005. - № 1. - С. 36-39.
3. Кудайбергенов Т.К., Молдаханова Ж.А. Состояние репродуктивной системы у больных с бесплодием и единственной маточной трубой // Материалы Международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы акушерства и гинекологии». - Ереван, 2004. - С. 72-75.
4. Медведев Б.И., Зайнетдинова Л.Ф., Голованова Е.С. Экспрессия маркеров пролиферации и регуляции апоптоза клетками яичников у женщин с бесплодием // Материалы научно-практической конференции «Актуальные вопросы акушерства и гинекологии в постдипломном образовании врача» - Челябинск, 2007. - С. 24-25.
5. Медведев Б.И. Зайнетдинова Л.Ф. Нарушение иммунологической защиты у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием на фоне герпетической инфекции // Материалы IV-го съезда акушеров-гинекологов России. - М., 2008. - С.420.
6. Зайнетдинова Л.Ф. Структура генитальной и экстрагенитальной патологии у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием // Материалы Межрегиональной научно-практической конференции Уральского федерального округа, посвященной памяти заслуженного деятеля науки РФ профессора Д.А. Глубокова «Политати в семейной и клинической медицине» - Челябинск. - 2008. - С. 49-51.
7. Зайнетдинова Л.Ф. Анализ гормональной функции, баланса процессов пролиферации и апоптоза у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием // Вестник Южно-Уральского государственного университета. - 2009. - № 20. - С. 114-117.
8. Зайнетдинова Л.Ф. Оценка функции яичников у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием // Вестник Южно-Уральского государственного университета. - 2009. - № 27. - С.97-100.
9. Медведев Б.И. Зайнетдинова Л.Ф. Гормональная функция яичников у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием // Материалы III-го регионального научного форума «Мать и дитя» - Саратов, 2009. - С. 103-104.
10. Молдаханова Ж. А. Состояние эндометрия у пациенток с бесплодием и единственной маточной трубой // Репродуктология и перинатология: современный взгляд на проблему. - Алматы, 2009. - С 313.
11. Молдаханова Ж.А., Кудайбергенов Т.К., Исраилова М.З. Способ прогнозирования развития спаечного процесса у пациенток с бесплодием // Патент РК №22537 от 17 мая 2010 г., бюл. №5.
12. Arango NA, Lovell-Badge R, Behringer RR. Targeted mutagenesis of the endogenous mouse *Mis* gene promoter: in vivo definition of genetic pathways of vertebrate sexual development // Cell:1999;99:409-19.
13. Behringer RR, Finegold MJ, Cate RL. Mullerian-inhibiting substance function during mammalian sexual development // Cell 1995; 79: 415-25.
14. 520 te Vigier B, Picard JY, Tran D et al. Production of anti-Mullerian hormone: another homology between

Sertoli and granulosa cells// Endocrinology 1984; 114: 1315-20.

15. Fancin R, Schonauer LM et al. Serum anti-Mullerian hormone is more strongly related to ovarian follicular status than inhibin B, estradiol, FSH and LH on day 3. Hum Reproduct 2003; 18 (2): 323-7.

16. Luborsky JL, Meyer P et al. Premature menopause in a multiethnic population study of the menopause transition. Hum Reprod 2003; 18: 199-206.

17. Muntz W, Mohamed EH, Seufert R et al. Serum inhibin A, inhibin B, pro-a C and activin A levels in women with idiopathic premature ovarian failure. Fertil Steril 2004 Sep; 82 (3): 760-2.

18. Боярский К.Ю. Роль показателей овариального резерва при лечении бесплодия ЭКО и ПЭ // В кн.: Лечение женского и мужского бесплодия. Вспомогатель-

ные репродуктивные технологии / Под ред. В.И. Кулакова, Б.В. Леонова, Л.Н. Кузьмичева. – М., 2005 – С. 53-61.

19. Назаренко Т.А., Мишиева Н.Г., Фанченко Н.Г. и др. Значение оценки овариального резерва в лечении бесплодия у женщин старшего репродуктивного возраста // Проблемы репродукции. – 2005. - № 2. – С. 5659.

20. Никитин А.И. Некоторые вопросы фолликуло- и оогенеза, оплодотворение при проведении процедуры вспомогательной репродукции // В кн.: Лечение женского и мужского бесплодия. Вспомогательные репродуктивные технологии / Под ред. В.И. Кулакова, Б.В. Леонова, Л.Н. Кузьмичева. – М., 2005. – С. 33-43.

21. Черных В.Б., Курило Л.Ф. Синдром мюллеровых протоков (обзор литературы) // Проблемы репродукции. – 2001. - № 4. – С. 20-23.

### **Түтікті перитонеальды бедеуліктегі аналық безі функциясының бағасы (әдеби көрініс)**

**Н.Қ. Қамзаева**

**Ұлттық ғылыми ана мен бала отралығы, Астана қаласы**

Статьяда әдеби мәліметтерге сүйене отырып ТПБ кезіндегі генеративті функциясының бұзылысына қатысы бар сұрақтармен сараптама жасалды. Болжау жауабы және адекватты емдеу жүйесін таңдау мақсатында ТПБ кезінде міндетті түрде әйелдің репродуктивті жүйесін және аналық безінің жағдайын бағалау керек. АМГ-ның тек қана өсіп келе жатқан овариальды фолликулаларда өнделуін ескере отырып, оның қан плазмалардағы деңгейін овариальды маркері ретінде қолдануға болады.

### **Assessment of ovarian functions at tuboperitoneal infertility (background paper review)**

**N.K. Kamzaeva**

**National research centre for maternal and child health, JSC, Astana city**

The article describes the background paper review related to issues of reproductive function failure as the tuboperitoneal infertility. At tuboperitoneal infertility it's need to assess the functional state of woman's reproductive system and the capacity of the ovary (ovarian reserve) in aim to predict approach and to chose the adequate treatment.

Taking into account, that anti-Mullerian hormone is synthesized by the growing ovarian follicles only, its level in blood plasma can be used as marker of ovarian reserve.

**УДК 618.177+616.4**

## **СОСТОЯНИЕ ЭНДОМЕТРИЯ ПРИ БЕСПЛОДИИ ЭНДОКРИННОГО ГЕНЕЗА**

**(Обзор литературы)**

**Ж.К. Сейдахметова**

**АО «Национальный научный центр материнства и детства», г. Астана**

Несмотря на многолетние исследования, частота бесплодия супружеских пар детородного возраста остается достаточно высокой и достигает по результатам ряда эпидемиологических исследований от 15% до 18% [1-2], что по данным ВОЗ является критическим уровнем воспроизводства. Проблема осложняется тем, что в настоящее время многие женщины откладывают рождение ребенка на возраст старше 30 лет, который менее перспективен в плане восстановления репродукции.

Для оценки состояния эндометрия необходимы гистологический и иммуно-гистохимический методы исследования ткани эндометрия, полученной путем биопсии или выскабливания эндометрия под гистероскопическим контролем в определенные дни менструального цикла.

Наиболее достоверным является гистологический метод исследования эндометрия, ибо морфофункциональное состояние эндометрия определяется действием стероидных гормонов, в частности, эстрогены вызывают пролиферацию, а прогестерон — его секреторные преобразования.

Поскольку эндометрий является наиболее специализированной тканью с особой, биологически обусловленной чувствительностью к стероидным гормонам, то

исследование его необходимо для оценки эндокринного статуса женщины [3-7].

При фракционном выскабливании полости матки необходимо проводить соскобы отдельно: сначала — эндоцервикса, а затем — эндометрия, и материал фиксировать в двух различных емкостях. Хорошо зарекомендовал себя также метод аспирационной биопсии эндометрия, как менее травматичный и позволяющий получать для гистологического исследования минимально поврежденный эндометрий. Однако, учитывая несколько меньшую диагностическую ценность этого метода по сравнению с отдельным кюретажем матки, он реже используется в скрининговых программах, а чаще используется для мониторинга состояния эндометрия на фоне гормональной терапии.

При необходимости изучения влияния на эндометрий гормонов яичников, в том числе при выяснении причин бесплодия у женщин, или для контроля результатов гормонотерапии берутся также штриховые соскобы, или цуги. Необходимо, чтобы в полоску штрихового соскоба попала слизистая сверху донизу. Для исследования достаточно иметь 1-2 полоски эндометрия.

Для формирования правильного гистологического заключения патологоанатом должен быть обязательно