

Международный научно-практический журнал

РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ

2025, том 15, № 1

Восточная
Европа

Reproductive Health Eastern Europe
International Scientific Journal

2025 Volume 15 Number 1

Букет цветов на подоконнике. Ок. 1620. Работа кисти Амброзиуса Босхарта Старшего (1573–1621). Этот фламандский художник прославился своими натуралистичными цветочными натюрмортами. Характерная черта его картин – изображенные рядом с букетом насекомые и/или ракушки, а также цветы, тронутые увяданием, как напоминание о бренности бытия.




ISSN 2226-3276 (print)
ISSN 2414-3634 (online)



9 772226 327001



ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ
ИЗДАНИЯ



эстеретта

Эстерол 15 мг + Дроспиренон 3 мг

Контрацепция без компромиссов

**Иновация
в гормональной
контрацепции**

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ.

Реклама. Имеются противопоказания и нежелательные реакции.
Противопоказан при беременности и кормлении грудью.



ГЕДЕОН РИХТЕР



ДЮФАСТОН® – ТЕРАПИЯ ТАЗОВОЙ БОЛИ И ЭНДОМЕТРИОЗА С ДОКАЗАННОЙ ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ*

- Значимо снижает выраженность эндометриоз-ассоциированной боли¹
- Высокоселективен к прогестероновым рецепторам, что снижает риск побочных эффектов, связанных с другими рецепторами²⁻⁴
- Не подавляет овуляцию*^{1,2,5}

ЭНДОМЕТРИОЗ:
Дюфастон®
10-30 мг в сутки

* в терапевтических дозах

Эндометриоз: Дюфастон® 10–30 мг в сутки⁴

Непрерывный режим⁶ ИЛИ С 5-го по 25-й день менструального цикла⁶

Дидрогестерон продемонстрировал хорошую переносимость в исследовании ORHIDEA¹



ИСТОЧНИКИ

1. Sukhikh GT, Adaman LV, Dubrovina SO, et al. Prolonged cyclical and continuous regimens of dydrogesterone are effective for reducing chronic pelvic pain in women with endometriosis: results of the ORHIDEA study. *Fertil Steril.* 2021;116(6):1568-1577.
2. Schindler AE. Progestational effects of dydrogesterone in vitro, in vivo and on the human endometrium. *Maturitas.* 2009;65 Suppl 1:53-511.
3. Schindler AE, Campagnoli C, Druckmann R, et al. Classification and pharmacology of progestins. *Maturitas.* 2008;65(1-2):171-180.
4. Kuhl H. Pharmacology of progestagens. *J Reproductive Med Endocrinol.* 2011;8 (Sonderheft1):357-377.
5. Schweppe KW. The place of dydrogesterone in the treatment of endometriosis and adenomyosis. *Maturitas.* 2009;65 Suppl 1:23-527.
6. Инструкция по медицинскому применению препарата Дюфастон®

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕПАРАТЕ ДЮФАСТОН®

Регистрационное удостоверение МЗ Республики Беларусь: № 3895/99/03/04/06/09/11/13/14/16/19, действительно бессрочно.
Международное непатентованное название: Дидрогестерон. Состав: 1 таблетка содержит 10 мг дидрогестерона, вспомогательные вещества – лактозы моногидрат, титана диоксид (E-171) и др.
Лекарственная форма. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг, №20. Показания. Регулирование менструального цикла; эндометриоз; дисменорея; бесплодие, обусловленное лютеиновой недостаточностью; уржающийся и привычный выкидыш вследствие дефицита прогестерона. Поддержка лютеиновой фазы при применении вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Дюфастон® может быть использован в циклическом режиме, в дополнение к терапии эстрогенами у женщин с интактной маткой: для профилактики гиперплазии эндометрия в период постменопаузы; при дисфункциональных маточных кровотечениях; при вторичной аменоре. Противопоказания. Вагинальные кровотечения, причина которых не установлена; лечение с целью поддержки лютеиновой фазы при применении вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) следует прекратить, если диагностирован аборт/выкидыш/наличие тяжелых заболеваний печени или тяжелых заболеваний печени в анамнезе (до нормализации лабораторных показателей функции печени); противопоказания к применению эстрогенов в сочетании с прогестагенами, такими как дидрогестерон, для комбинированной гормональной терапии; установленная гиперчувствительность к дидрогестерону или другим компонентам препарата; известные или подозреваемые злокачественные опухоли, которые являются зависимыми от половых гормонов. Способ применения и дозы. Регуляция менструального цикла – продолжительность цикла 28 дней может быть достигнута путем назначения 1 таблетки Дюфастона в сутки с 11-го по 25-й день цикла. Эндометриоз – от 1 до 3 таблетки Дюфастона в сутки с 5-го по 25-й день цикла или в течение всего цикла. Дозы, кратные 10 мг/сут, следует распределить равномерно в течение дня. Дисменорея – от 1 до 2 таблеток Дюфастона в сутки с 5-го по 25-й день цикла. Бесплодие, обусловленное лютеиновой недостаточностью – 1 таблетка Дюфастона в сутки с 14-го по 25-й день цикла. Это лечение следует продолжать в течение минимум 6 последовательных циклов. Рекомендуется продолжить терапию в течение первого месяца беременности в тех же дозах, что и для привычного выкидыша. Уржающийся выкидыш вследствие дефицита прогестерона – начальная доза: 4 таблетки Дюфастона однократно, затем – по 1 таблетке каждые 8 ч. Рекомендуется назначить наименьшую дозу на начальном этапе лечения. Если симптомы не исчезают или вновь появляются во время лечения, дозу необходимо повысить на 1 таблетку Дюфастона каждые 8 ч. После того, как симптомы исчезают, эффективную дозу необходимо сохранить в течение 1 недели, после чего ее можно постепенно снизить. Если симптомы появляются вновь, лечение должно быть немедленно остановлено с дозировкой, которая оказалась эффективной. Привычный выкидыш вследствие дефицита прогестерона. 1 таблетка Дюфастона в сутки до 20-й недели беременности, с последующим постепенным снижением дозы. Лечение должно быть начато до зачатия. Если симптомы угрозы прерывания беременности появляются во время лечения, то лечение следует продолжать, как это рекомендовано в случае угрожающего выкидыша. Поддержка лютеиновой фазы при применении вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ): 1 таблетка Дюфастона три раза в день (30 мг в сутки). Лечение начинают со дня забора ооцитов и продолжают в течение 10 недель, если беременность подтверждается. Дисфункциональные маточные кровотечения – для остановки дисфункционального маточного кровотечения назначают 2 таблетки Дюфастона в течение 5-7 дней. Кровотечение значительно снижается в течение нескольких дней. По прошествии нескольких дней после окончания такого лечения появится кровотечение отмены, о котором необходимо предупредить пациентку. С целью профилактики дальнейшего возникновения кровотечения Дюфастон назначают по 1 таблетке в сутки с 11-го по 25-й день цикла, при необходимости в сочетании с эстрогенами, на протяжении 2-3 циклов. Вторичная аменорея – по 1 или 2 таблетки Дюфастона в сутки с 11-го по 25-й день цикла. Профилактика гиперплазии эндометрия в период постменопаузы. Для каждого 28-дневного цикла терапии эстрогенами в течение первых 14 дней принимают только эстроген, а в течение следующих 14 дней, дополнительно к терапии эстрогенами один раз в день, принимают 1 или 2 таблетки, содержащие 10 мг дидрогестерона. Кровотечение отмены обычно наступает во время приема дидрогестерона. Побочные действия. Нежелательные побочные реакции, о которых сообщалось наиболее часто во время клинических испытаний у пациенток при использовании дидрогестерона по показаниям без применения эстрогена, были следующими: мигрень, болезненность молочных желез, мигрень/головная боль*. (Полный перечень побочных реакций см. в полной инструкции по медицинскому применению от 27.06.19 г.) Меры предосторожности при медицинском применении. Перед началом лечения дидрогестероном дисфункциональных маточных кровотечений необходимо исключить органическую причину кровотечения. При наличии любого из указанных ниже заболеваний в данный момент или их ухудшении во время применения лекарственного препарата Дюфастон®, следует рассмотреть вопрос о прекращении лечения: непрерывная сильная головная боль, мигрень или симптомы, которые могут предполагать ишемию головного мозга; значительное повышение кровяного давления; возникновение венозной тромбоэмболии. В случае привычного или угрожающего выкидыша, во время лечения следует контролировать жизнеспособность эмбриона или плода, чтобы подтвердить прогрессирование беременности. Состояния, при которых необходимо наблюдение. Известно, что на следующие редкие состояния могут влиять половые гормоны и эти состояния могут возникать или ухудшаться во время беременности или предшествующего гормонального лечения: холестатическая желтуха, герпес беременных, сильный зуд, отосклероз или порфирия. Пациенты с эпизодами депрессии в анамнезе должны находиться под тщательным наблюдением врача. При рецидиве тяжелой формы депрессии лечение дидрогестероном следует прекратить. Применение при беременности и в период грудного вскармливания. Дидрогестерон можно использовать во время беременности, если имеются показания к его применению. Дидрогестерон не следует принимать в период кормления грудью. Фертильность. Данные о влиянии дидрогестерона на снижение фертильности отсутствуют. Взаимодействие с другими лекарственными средствами. Данные in vitro указывают на то, что основной путь метаболизма приводит к образованию основного фармакологически активного метаболита – 20α-дигидродидрогестерона (ДГД) который катализирует альдо-кeto редуктаза 1С (AKR 1C) a) цитозольное человека. Следующее метаболическое превращение осуществляется с помощью изоферментов системы цитохрома P450 (CYP), практически исключительно изоферментом CYP3A4, приводя к образованию различных незначительных метаболитов. Главный активный метаболит ДГД является субстратом для метаболической трансформации изоферментом CYP3A4. Следовательно, метаболиты дидрогестерона и ДГД могут ускоряться при одновременном назначении веществ, являющихся индукторами ферментов системы цитохрома 450, таких как противосудорожные средства (например, фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин), противогрибковые средства (например, рифампицин, рифабутин, неvirалин, эфавиренз) и растительные препараты, содержащие зверобой «пролонгированной» (Hypericum perforatum), шафалей или гинкго билоба®. Ритонавир и неvirалин, хотя и известны как ингибиторы микросомального изофермента, могут играть роль индукторов при одновременном приеме со стероидными гормонами. Клинически усиленный метаболизм дидрогестерона может приводить к снижению клинической эффективности терапии и изменению характера маточного кровотечения. Исследования in vitro демонстрируют, что ДГД не ингибирует и не индуцирует CYP энзимы, которые метаболизируют препараты. Условия отпуска из аптек. По рецепту.

Производитель: Эбботт Биолоджикалз Б.В., Нидерланды.

Полная информация о препарате находится в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Дюфастон® от 27.06.2019 г.

За дополнительной информацией Вы можете обратиться: Представительство ООО «Abbott Laboratories GmbH» (Швейцарская Конфедерация), Республика Беларусь, 220073, г. Минск, 1-й Загородный пер., д. 20, офис 1503, тел.: +375 17 259 12 95, тел.: +375 17 202 22 96, e-mail: pv.belarus@abbott.com.

Для публикации в специализированных печатных изданиях, рассчитанных на медицинских и фармацевтических работников. На правах рекламы.

UMB2278067



ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ.

Реклама. Имеются противопоказания и нежелательные реакции. Можно использовать во время беременности.

Производитель: Эбботт Биолоджикалз Б.В., Нидерланды.

Полная информация о препарате находится в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Дюфастон® от 27.06.2019 г.

За дополнительной информацией Вы можете обратиться: Представительство ООО «Abbott Laboratories GmbH» (Швейцарская Конфедерация), Республика Беларусь, 220073, г. Минск, 1-й Загородный пер., д. 20, офис 1503, тел.: +375 17 259 12 95, тел.: +375 17 202 22 96, e-mail: pv.belarus@abbott.com.

Для публикации в специализированных печатных изданиях, рассчитанных на медицинских и фармацевтических работников. На правах рекламы. Имеются противопоказания и нежелательные реакции. Дидрогестерон можно использовать во время беременности, если имеются показания к его применению.

2025

ДЛЯ ЭФФЕКТИВНОГО ОБЩЕНИЯ С ПАЦИЕНТОМ

01 январь

пн	вт	ср	чт	пт	сб	вс
		1	2	3	4	5
6	7	8	9	10	11	12
13	14	15	16	17	18	19
20	21	22	23	24	25	26
27	28	29	30	31		

02 февраль

пн	вт	ср	чт	пт	сб	вс
					1	2
3	4	5	6	7	8	9
10	11	12	13	14	15	16
17	18	19	20	21	22	23
24	25	26	27	28		

03 март

пн	вт	ср	чт	пт	сб	вс
				1	2	
3	4	5	6	7	8	9
10	11	12	13	14	15	16
17	18	19	20	21	22	23
24	25	26	27	28	29	30
31						

04 апрель

пн	вт	ср	чт	пт	сб	вс
	1	2	3	4	5	6
7	8	9	10	11	12	13
14	15	16	17	18	19	20
21	22	23	24	25	26	27
28	29	30				

05 май

пн	вт	ср	чт	пт	сб	вс
		1	2	3	4	
5	6	7	8	9	10	11
12	13	14	15	16	17	18
19	20	21	22	23	24	25
26	27	28	29	30	31	

06 июнь

пн	вт	ср	чт	пт	сб	вс
						1
2	3	4	5	6	7	8
9	10	11	12	13	14	15
16	17	18	19	20	21	22
23	24	25	26	27	28	29
30						

07 июль

пн	вт	ср	чт	пт	сб	вс
	1	2	3	4	5	6
7	8	9	10	11	12	13
14	15	16	17	18	19	20
21	22	23	24	25	26	27
28	29	30	31			

08 август

пн	вт	ср	чт	пт	сб	вс
					1	2
3	4	5	6	7	8	9
10	11	12	13	14	15	16
17	18	19	20	21	22	23
24	25	26	27	28	29	30
31						

09 сентябрь

пн	вт	ср	чт	пт	сб	вс
1	2	3	4	5	6	7
8	9	10	11	12	13	14
15	16	17	18	19	20	21
22	23	24	25	26	27	28
29	30					

10 октябрь

пн	вт	ср	чт	пт	сб	вс
	1	2	3	4	5	
6	7	8	9	10	11	12
13	14	15	16	17	18	19
20	21	22	23	24	25	26
27	28	29	30	31		

11 ноябрь

пн	вт	ср	чт	пт	сб	вс
				1	2	
3	4	5	6	7	8	9
10	11	12	13	14	15	16
17	18	19	20	21	22	23
24	25	26	27	28	29	30

12 декабрь

пн	вт	ср	чт	пт	сб	вс
	1	2	3	4	5	6
7	8	9	10	11	12	13
14	15	16	17	18	19	20
21	22	23	24	25	26	27
28	29	30	31			



Книги можно скачать на сайте издательства www.recipe.by
Viber / WhatsApp / Telegram по тел. +375 (29) 633 01 37

**ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ
ИЗДАНИЯ**

Международный научно-практический журнал

РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ

Восточная
Европа

International Scientific Journal

Reproductive health Eastern Europe

REPRODUKTIVNOE ZDOROV'E VOSTOCHNAJA EVROPA

rz.recipe.by

2025, том 15, № 1

2025 Volume 15 Number 1

Основан в 2011 г.

Founded in 2011

Беларусь

Беларусь

Журнал зарегистрирован

Министерством информации Республики Беларусь
Регистрационное свидетельство № 457 от 16.12.2011 г.

Учредители:

УП «Профессиональные издания»,
БелНПО «Ассоциация акушеров-гинекологов и неонатологов»

Редакция:

Директор Л.А. Евтушенко

Выпускающий редактор Ю.В. Дроздов

Руководитель службы рекламы и маркетинга М.А. Коваль

Технический редактор С.В. Каулькин

Адрес:

220035, Республика Беларусь, г. Минск,
ул. Тимирязева, 67, офис 1103, п/я 5
Тел.: +375 17 322-16-59, 322-16-76
e-mail: rz@recipe.by

Подписка

В каталоге РУП «Белпочта»: индивидуальный индекс – 01235;
ведомственный индекс – 012352

В электронных каталогах на сайтах агентств:
ООО «Прессинформ», ООО «Криэтив Сервис Бэнд»,
ООО «Екатеринбург-ОПТ», ООО «Глобалпресс»

Электронная версия журнала доступна на сайте rz.recipe.by,
в Научной электронной библиотеке eLibrary.ru, в базе данных East
View, в электронной библиотечной системе IPRbooks

По вопросам приобретения журнала обращайтесь в редакцию
Журнал выходит 1 раз в 2 месяца
Цена свободная

Подписано в печать: 14.02.2025
Формат 70x100 ¹/₁₆ (165x240 мм)
Печать офсетная
Тираж 1 500 экз.
Заказ №

Отпечатано в типографии

Производственное дочернее унитарное предприятие
«Типография Федерации профсоюзов Беларуси».
Свидетельство о государственной регистрации издателя,
изготовителя, распространителя печатных изданий
№2/18 от 26.11.2013.
пл. Свободы, 23-94, г. Минск. ЛП №3820000006490 от 12.08.2013.

© «Репродуктивное здоровье Восточная Европа»

Авторские права защищены. Любое воспроизведение материалов
издания возможно только с обязательной ссылкой на источник.

© УП «Профессиональные издания», 2025

© Оформление и дизайн УП «Профессиональные издания», 2025

Belarus

The journal is registered

by the Ministry of information of the Republic of Belarus
Registration certificate № 457 December 12, 2011

Founders:

UE «Professional Editions»,
Belarusian Association of Obstetricians, Gynecologists and
Neonatologists

Editorial office:

Director L. Evtushenko

Commissioning editor Yu. Drozdov

Head of advertising and marketing department M. Koval

Technical editor S. Kaulkin

Address:

67 Timiryazev st., office 1103, Minsk,
220035, Republic of Belarus, P.O. box 5
Phones: +375 17 322-16-59, 322-16-76
e-mail: rz@recipe.by

Subscription

In the catalogue of the Republican Unitary Enterprise "Belposhta":
individual index – 01235; departmental index – 012352

In the electronic catalogs on web-sites of agencies:
LLC "Pressinform", LLC "Krieditiv Servis Bend", LLC "Ekaterinburg-OPT",
LLC "Globalpress"

The electronic version of the journal is available on rz.recipe.by,
on the Scientific electronic library eLibrary.ru, in the East View
database, in the electronic library system IPRbooks

For information about purchasing please contact of our office
The frequency of journal is 1 time in 2 months
The price is not fixed

Sent for the press 14.02.2025
Format 70x100 ¹/₁₆ (165x240 mm)
Litho
Circulation is 1 500 copies
Order №

Printed in printing house

© "Reproductive health Eastern Europe"

Copyright is protected. Any reproduction of materials of the
edition is possible only with an obligatory reference to the source.

© UE "Professional Editions", 2025

© Design and decor of UE "Professional Editions", 2025

Беларусь

Главный редактор:

Можеiko Людмила Федоровна, доктор медицинских наук, профессор, Белорусский государственный медицинский университет (Минск, Беларусь)

Редакционная коллегия:

Барановская Е.И., д.м.н., профессор, Белорусский государственный медицинский университет (Минск, Беларусь)
Гутикова Л.В., д.м.н., профессор, Гродненский государственный медицинский университет (Гродно, Беларусь)
Занько С.Н., д.м.н., профессор, Белорусское медицинское общественное объединение «Репродуктивное здоровье» (Витебск, Беларусь)
Захаренкова Т.Н., к.м.н., доцент, Гомельский государственный медицинский университет (Гомель, Беларусь)
Зверко В.Л., к.м.н., доцент, Гродненский областной клинический перинатальный центр (Гродно, Беларусь)
Киселева Н.И., д.м.н., профессор, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет (Витебск, Беларусь)
Курлович И.В., к.м.н., Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя» (Минск, Беларусь)
Мавричев С.А., д.м.н., Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова (Минск, Беларусь)
Мицкевич Е.А., к.м.н., доцент, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет (Витебск, Беларусь)
Небышинец Л.М., к.м.н., доцент, Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения УО «Белорусский государственный медицинский университет» (Минск, Беларусь)
Ниткин Д.М., д.м.н., профессор, Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения УО «Белорусский государственный медицинский университет» (Минск, Беларусь)
Пересада О.А., д.м.н., профессор, Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения УО «Белорусский государственный медицинский университет» (Минск, Беларусь)
Плоцкий А.Р., к.м.н., доцент, Гродненский государственный медицинский университет (Гродно, Беларусь)
Прибушена О.В., д.м.н., профессор, Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения УО «Белорусский государственный медицинский университет» (Минск, Беларусь)
Строцкий А.В., д.м.н., профессор, Белорусский государственный медицинский университет (Минск, Беларусь)
Уварова Е.В., д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Москва, Россия)
Устинович Ю.А., д.м.н., профессор, Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя» (Минск, Беларусь)
Чуканов А.Н., д.м.н., доцент, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет (Витебск, Беларусь)
Шишко Г.А., д.м.н., профессор, Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения УО «Белорусский государственный медицинский университет» (Минск, Беларусь)

Россия

Главный редактор:

Ульрих Елена Александровна, доктор медицинских наук, профессор, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия)

Редакционная коллегия:

Говоров И.Е., секретарь, к.м.н., PhD, Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия)
Зазерская И.Е., д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия)
Киселева М.В., д.м.н., профессор, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии (Москва, Россия)
Паяниди Ю.Г., д.м.н., профессор, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
Рухляда Н.Н., д.м.н., профессор, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет (Санкт-Петербург, Россия)
Урманчева А.Ф., д.м.н., профессор, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия)

Рецензируемое издание

Журнал включен в международные базы SCOPUS, PИHЦ, EBSCO, Ulrich's Periodicals Directory, CNKI.

Входит в Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования результатов диссертационных исследований. Решение коллегии ВАК от 12.06.2009 (протокол №11/6).

Ответственность за точность приведенных фактов, цитат, собственных имен и прочих сведений, а также за разглашение закрытой информации несут авторы.

Редакция может публиковать статьи в порядке обсуждения, не разделяя точки зрения автора.

Ответственность за содержание рекламных материалов и публикаций с пометкой «На правах рекламы» несут рекламодатели.

Международный научно-практический журнал

РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ

Восточная
Европа

International Scientific Journal

Reproductive health Eastern Europe

REPRODUKTIVNOE ZDOROV'E VOSTOCHNAJA EVROPA

rz.recipe-russia.ru

2025, том 15, № 1

2025 Volume 15 Number 1

Основан в 2011 г.

Founded in 2011

Россия

Журнал зарегистрирован

Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)
18 декабря 2015 г.
Свидетельство ПИ № ФС77-64064

Учредитель и издатель

ООО «Вилин – Профессиональные издания»

Редакция:

Директор А.В. Сакмаров
Главный редактор Е.А. Ульрих

Адрес редакции и издателя:

214522, Смоленская обл., Смоленский р-н,
с.п. Катинское, п. Авторемзавод, д. 1А, пом. 413
Тел.: +7 4812 51-59-23
e-mail: rz@recipe.by

Подписка

В электронных каталогах на сайтах агентств:
ООО «Прессинформ», ООО «Кризитив Сервис Бэнд»,
ООО «Екатеринбург-ОПТ», ООО «Глобалпресс».

Электронная версия журнала доступна на сайте rz.recipe-russia.ru,
в Научной электронной библиотеке elibrary.ru, в базе данных
East View, в электронной библиотечной системе IPRbooks

Подписано в печать: 14.02.2025
Дата выхода в свет: 24.02.2025
Формат 70x100 1/16 (165x240 mm)
Печать офсетная
Тираж 3 000 экз.
Заказ №
16+

Отпечатано в типографии

Производственное дочернее унитарное предприятие
«Типография Федерации профсоюзов Беларуси».
Свидетельство о государственной регистрации издателя,
изготовителя, распространителя печатных изданий
№2/18 от 26.11.2013.
пл. Свободы, 23-94, г. Минск. ЛП №3820000006490 от 12.08.2013.

Журнал выходит 1 раз в 2 месяца
Цена свободная

© «Репродуктивное здоровье Восточная Европа»
Авторские права защищены. Любое воспроизведение материалов
издания возможно только с обязательной ссылкой на источник.
© ООО «Вилин – Профессиональные издания», 2025

Russia

The journal is registered

by the Federal Service for Supervision of Communications, Information
Technology and Mass Media (Roskomnadzor)
December 18, 2015
Certificate ПИ № ФС77-64064

Founder and Publisher

LLC "Vilin – Professional Editions"

Editorial office:

Director A. Sakmarov
Editor-in-Chief E. Ulrikh

Editorial and publisher address:

214522, Smolensk region, Smolensk district,
rural settlement Katynskoye,
Avtoremzavod village, 1A, office 413
phone: +7 4812 51-59-23
e-mail: rz@recipe.by

Subscription

In the electronic catalogs on web-sites of agencies:
LLC "Pressinform", LLC "Krieditiv Servis Bend", LLC "Ekaterinburg-OPT",
LLC "Globalpress"

The electronic version of the journal is available on rz.recipe-russia.ru,
on the Scientific electronic library elibrary.ru,
in the East View database, in the electronic library system IPRbooks

Sent for the press 14.02.2025
Release date: 24.02.2025
Format 70x100 1/16 (165x240 mm)
Litho
Circulation is 3 000 copies
Order №
16+

Printed in printing house

The frequency of journal is 1 time in 2 months
The price is not fixed

© "Reproductive health Eastern Europe"

Copyright is protected. Any reproduction of materials of the edition is
possible only with an obligatory reference to the source.
© LLC "Vilin – Professional Editions", 2025

Belarus

Editor-in-Chief:

Ludmila F. Mozheyko, Doctor of Medical Sciences, Professor, Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)

Editorial Board:

Elena I. Baranovskaya, Doctor of Medical Sciences, Professor, Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)

Alexey N. Chukanov, Doctor of Medical Sciences, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University (Vitebsk, Belarus)

Ludmila V. Gutikova, Doctor of Medical Sciences, Professor,

Grodno State Medical University (Grodno, Belarus)

Natalia I. Kiseleva, Doctor of Medical Sciences, Professor, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University (Vitebsk, Belarus)

Ivan V. Kurlovich, Candidate of Medical Sciences, Republican Scientific and Practical Center «Mother and child» (Minsk, Belarus)

Sergey A. Mavrichhev, Doctor of Medical Sciences, National Scientific and Practical Center of Oncology and Medical Radiology Named after N. N. Alexandrov (Minsk, Belarus)

Ekaterina A. Mitskevich, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University (Vitebsk, Belarus)

Larisa M. Nebyshinets, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Institute for Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the El «Belarusian State Medical University» (Minsk, Belarus)

Dmitry M. Nitkin, Doctor of Medical Sciences, Professor, Institute for Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the El «Belarusian State Medical University» (Minsk, Belarus)

Olga A. Peresada, Doctor of Medical Sciences, Professor, Institute for Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the El «Belarusian State Medical University» (Minsk, Belarus)

Andrey R. Plotsky, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Grodno State Medical University (Grodno, Belarus)

Olga V. Pribushenya, Doctor of Medical Sciences, Professor, Institute for Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the El «Belarusian State Medical University» (Minsk, Belarus)

Georgy A. Shishko, Doctor of Medical Sciences, Professor Institute for Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the El «Belarusian State Medical University» (Minsk, Belarus)

Aleksandr V. Strotsky, Doctor of Medical Sciences, Professor, Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)

Yuri A. Ustinovich, Doctor of Medical Sciences, Professor, Republican Scientific and Practical Center «Mother and child» (Minsk, Belarus)

Elena V. Uvarova, Doctor of Medical Sciences, Professor, First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov (Moscow, Russia)

Tatiana N. Zakharenkova, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Gomel State Medical University (Gomel, Belarus)

Sergei N. Zanko, Doctor of Medical Sciences, Professor, Belarusian Medical Public Association «Reproductive Health» (Vitebsk, Belarus)

Vladimir I. Zverko, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Grodno Regional Perinatal Centre (Grodno, Belarus)

Russia

Editor-in-Chief:

Elena A. Ulrikh, Doctor of Medical Sciences, Professor, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St. Petersburg, Russia)

Editorial Board:

Igor E. Govorov, secretary, Candidate of Medical Sciences, PhD, Almazov National Medical Research Center (St. Petersburg, Russia)

Marina V. Kiseleva, Doctor of Medical Sciences, Professor, A. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Centre (Moscow, Russia)

Julia G. Pajanidi, Doctor of Medical Sciences, Professor, Russian National Research Medical University named after. N.I. Pirogov (Moscow, Russia)

Nikolay N. Ruhlada, Doctor of Medical Sciences, Professor, St. Petersburg State Pediatric Medical University (St. Petersburg, Russia)

Adel F. Urmancheeva, Doctor of Medical Sciences, Professor, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St. Petersburg, Russia)

Irina E. Zazerskaya, Doctor of Medical Sciences, Professor, Almazov National Medical Research Center (St. Petersburg, Russia)

Peer-reviewed edition

The journal is included into an international scientific databases, SCOPUS, RSCI, EBSCO, Ulrich's Periodicals Directory, CNKI.

The journal is included into a List of scientific publications of the Republic of Belarus for the publication of the results of the dissertation research. HCC board decision of 12.06.2009 (protocol № 11/6).

Responsibility for the accuracy of the given facts, quotes, own names and other data, and also for disclosure of the classified information authors bear. Editorial staff can publish articles as discussion, without sharing the point of view of the author.

Responsibility for the content of advertising materials and publications with the mark "On the Rights of Advertising" are advertisers.

Акушерство и гинекология.

Оригинальные исследования

*Виктор С.А., Ващилина Т.П.,
Зубовская Е.Т., Прилуцкая В.А.*
Морфометрические показатели
тромбоцитов и их связь
с гипертензивными расстройствами
во время беременности 9

Бурлев В.А.
Полиубиквитинирование
в эутопическом и эктопическом
эндометрии при эндометриозе
опосредованно через
влияние гломулина
на белки комплекса
SCF и подавление апоптоза 17

Ибрагимов А., Газыев А.
Клинико-патологические исходы
и результаты выживаемости
при минимально инвазивном
и открытом хирургическом
вмешательстве при карциноме
эндометрия 33

*Кухарчик Ю.В., Гутикова Л.В.,
Павловская М.А.*
Лечение миомы матки
и эндометриоза у женщин,
планирующих беременность 41

*Гаджизаде Г.Г., Джавадова Г.Р.,
Сираджлы У.М., Агакишиева Л.Г.*
Особенности распределения
и ультраструктуры тучных клеток
в матке на протяжении нормального
менструального цикла 52

Неонатология.

Оригинальные исследования

Мантар А.А., Мохаммед Х.Дж.
Изменения магния
при неонатальной
гипербилирубинемии
после фототерапии 59

Урология/Андрология.

Оригинальные исследования

Ниткин Д.М.
Липосомальные нанотехнологии
в лечении заболеваний
предстательной железы 66

*Маркович А.О., Ниткин Д.М.,
Батуревич Л.В., Алехнович Л.И.*
Сравнительная морфологическая
оценка структурных элементов
эякулята при использовании
различных методов окрашивания
микроскопических препаратов 75

*Нашивочникова Н.А., Крупин В.Н.,
Крупин А.В., Леанович В.Е.*
Роль антиоксидантов в комплексном
лечении больных хроническим
простатитом 80

Лекции и обзоры

Гутикова Л.В.
Эстетрол – новая парадигма
гормональной контрацепции 91

Ганчар Е.П., Кажина М.В., Зуховицкая Е.В.
Ацетилсалициловая кислота
в профилактике плацента-
ассоциированных осложнений 103

Иванишкина-Кудина О.Л., Сопич И.В.
На вершине пирамиды: центральные
гормональные нарушения
как провокатор нарушений
менструального цикла и патологии
молочной железы 112

Применение лекарственных средств

Бурьяк Д.В., Силява В.Л.
Фитотерапия диффузной кистозной
мастопатии: можно ли рассчитывать
на антипролиферативный эффект? 123

Камлюк А.М.
Фертильность и нутриативные
особенности 129

Obstetrics and Gynecology.

Original Research

Viktor S., Vashchilina T., Zubovskaya E., Prylutskaya V.
Morphometric Parameters of Platelets and Their Relation to Hypertensive Disorders During Pregnancy 10

Burlev V.
Protein Degradation Accents in Eutopic and Ectopic Endometrium of Patients with Endometriosis through Activation of Ubiquitin Ligase and Accumulation of Conjugated Ubiquitin 18

Akbar Ibrahimov, Abuzar Gaziyev
Clinicopathological and Survival Outcomes Between Minimally Invasive and Open Surgery in Endometrial Carcinoma 32

Yuliya V. Kukharchyk, Ludmila V. Gutikova, Marya A. Pavlovskaya
Treatment of Uterine Fibroids and Endometriosis in Women Planning Pregnancy 42

Hajizade G., Javadova G., Sirajly U., Agakishieva L.
Features of Distribution and Ultrastructure of Mast Cells in the Uterus During the Normal Menstrual Cycle 53

Neonatology. Original Research

Aida Abdulkareem Manthar, Hussein Jasim Mohammed
Magnesium Changes in Neonatal Hyperbilirubinemia Treated with Phototherapy 58

Urology/Andrology. Original Research

Nitkin D.
Liposomal Nanotechnology in the Treatment of Prostate Diseases 66

Alexandra O. Markovich, Dmitry M. Nitkin, Lyudmila V. Baturevich, Larisa I. Alekhovich
Comparative Morphological Evaluation of Structural Elements of Ejaculate Using Different Methods of Staining Microscopic Preparations 76

Nashivochnikova N., Krupin V., Krupin A., Leanovich V.
The Role of Antioxidants in the Complex Treatment of Patients with Chronic Prostatitis 81

Lectures and Reviews

Gutikova L.
Estetrol – a New Paradigm of Hormonal Contraception 92

Ganchar E., Kazhina M., Zukhovitskaya E.
Acetylsalicylic Acid in the Prevention of Placenta-associated Complications 103

Ivaniskina-Kudina O., Sopich I.
At the Top of the Pyramid: Central Hormonal Disorders as a Catalyst for Menstrual Cycle Disorders and Breast Pathology 113

The Use of Medicines

Buryak D., Silyava V.
Phytotherapy of Diffuse Cystic Mastopathy: Can We Expect Antiproliferative Effects? 124

Kamlyk A.
Fertility and Nutritional Characteristics 129

Дорогие читатели!

С радостью приветствую вас на страницах нового выпуска журнала «Репродуктивное здоровье. Восточная Европа». В это особенное время, когда мы отметили День белорусской науки, хочется подчеркнуть важность научных исследований и их влияние на репродуктивное здоровье и благополучие населения, от чего напрямую зависит демографическая безопасность Республики Беларусь.

В условиях современных вызовов, связанных с демографическими изменениями, важно продолжать проводить научные исследования, направленные на улучшение здоровья матери и ребенка, а также на решение проблем бесплодного брака и других репродуктивных нарушений. Научные достижения в области репродуктивного здоровья открывают новые горизонты для лечения и профилактики заболеваний, повышения качества жизни и обеспечения безопасного материнства. Успехи в этой области, несомненно, будут способствовать улучшению качества жизни населения, снижению уровня заболеваемости и, как следствие, повышению рождаемости.

Неизменная помощь государства, которое выделяет немалые средства на научные исследования в области медицины, играет ключевую роль в достижении демографической безопасности и устойчивого развития страны. Неслучайно в мировом рейтинге самых комфортных для материнства стран Республика Беларусь находится на 25-й позиции из 179 государств и на 35-м месте в рейтинге стран счастливого детства из 170 стран. Также наша страна вошла в топ-50 лучших стран мира по ведению беременности и организации родов. Следовательно, государственную поддержку белорусской науки, особенно в сфере здравоохранения, следует рассматривать как стратегический приоритет для будущего нашей страны.

В наступившем году нас ждет много важных событий – это международные и республиканские научно-практические конференции, семинары и симпозиумы, издание новых



клинических протоколов и, конечно же, свежих номеров нашего журнала, на страницах которого вы почерпнете актуальную и полезную информацию для практического применения в системе охраны материнства и детства.


Пользуясь случаем, приглашаю всех заинтересованных специалистов и врачей к участию!

С уважением,
Л.Ф. Можейко,
главный редактор журнала,
доктор мед. наук, профессор,
зав. кафедрой акушерства и гинекологии
с курсом повышения квалификации
и переподготовки
УО «Белорусский государственный
медицинский университет»



<https://doi.org/10.34883/PI.2025.15.1.001>
УДК 618.2-06:[616.12-008.331.1-07:616.155.2



Виктор С.А.¹ , Ващилина Т.П.¹, Зубовская Е.Т.¹, Прилуцкая В.А.²

¹ Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», Минск, Беларусь

² Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Морфометрические показатели тромбоцитов и их связь с гипертензивными расстройствами во время беременности

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Виктор С.А. – концепция и дизайн исследования, редактирование, сбор материала, обработка, написание текста; Ващилина Т.П., Зубовская Е.Т., Прилуцкая В.А. – концепция и дизайн исследования, редактирование.

Подана: 20.01.2025

Принята: 27.01.2025

Контакты: wiktorsvetlana@mail.ru

Резюме

Цель. Оценить возможность использования морфометрических показателей тромбоцитов для прогнозирования гипертензивных расстройств во время беременности.

Материалы и методы. 103 женщины с гипертензивными расстройствами во время беременности и 27 женщин с физиологически протекающей беременностью.

Результаты. Морфометрические показатели тромбоцитов (MPV $\geq 10,8$ фл (Se 75,0%, Sp 88,9%), P-LCR $\geq 40,0\%$ (Se 57,1%, Sp 96,3%) и PLT/MPV $\leq 18,6$ (Se 71,4%, Sp 92,6%)) могут быть дополнительными маркерами в прогнозировании и ранней диагностике поздней преэклампсии.

Заключение. Морфометрические показатели тромбоцитов являются полезными, доступными и статистически значимыми предикторами поздней преэклампсии, даже при отсутствии тромбоцитопении.

Ключевые слова: беременность, преэклампсия, гипертензивные расстройства во время беременности, тромбоциты, морфометрические показатели

Viktor S.¹ ✉, Vashchilina T.¹, Zubovskaya E.¹, Prylutsкая V.²

¹ Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child", Minsk, Belarus

² Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Morphometric Parameters of Platelets and Their Relation to Hypertensive Disorders During Pregnancy

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Viktor S. – the concept and design of research, editing, collecting material, processing, writing text; Vashchilina T., Zubovskaya E., Prylutsкая V. – the concept and design of research, editing.

Submitted: 20.01.2025

Accepted: 27.01.2025

Contacts: viktor.svetlana@mail.ru

Abstract

Purpose. To evaluate the possibility of using platelet morphometric parameters to predict hypertensive disorders during pregnancy.

Materials and methods. 103 women with hypertensive disorders during pregnancy and 27 women with physiologically occurring pregnancy.

Results. Morphometric parameters of platelets (MPV $\geq 10.8\%$ (Se 75.0%, Sp 88.9%), P-LCR $\geq 40.0\%$ (Se 57.1%, Sp 96.3%) and PLT/MPV ≤ 18.6 (Se 71.4%, Sp 92.6%)) may be additional markers in the prognosis and early diagnosis of late preeclampsia.

Conclusion. Platelet morphometric parameters are useful, accessible and statistically significant predictors of late preeclampsia, even in the absence of thrombocytopenia.

Keywords: pregnancy, preeclampsia, hypertensive disorders during pregnancy, platelets, morphometric parameters

■ ВВЕДЕНИЕ

Проблема гипертензивных расстройств во время беременности остается актуальной, так как является одной из главных причин акушерской и перинатальной заболеваемости и отрицательно влияет на отдаленный прогноз для женщины и новорожденного [1]. Частота гипертензивных состояний у беременных колеблется от 10% до 20% [2], в Республике Беларусь, по данным Государственной статистической отчетности, данный показатель в 2023 г. составил 16,0%. Преэклампсия осложняет течение беременности в 3–8% случаев [3].

В основе патогенетического механизма преэклампсии лежит эндотелиальная дисфункция, повышенная проницаемость сосудистой стенки и плацентарная ишемия. Это способствует нарушению микроциркуляции с активацией тромбоцитов и увеличению их потребления на формирование тромбоцитарных микротромбов, что приводит к уменьшению количества тромбоцитов в периферической крови и усиленному тромбоцитопозу в костном мозге с выбросом в периферический кровоток реактивных, более функциональных тромбоцитов с повышенным протромботическим потенциалом [4]. Тромбоцитопения как симптом преэклампсии встречается не всегда. По данным Wawore S.G. et al. (2021), из 60 женщин с преэклампсией тромбоцитопения (количество тромбоцитов менее $150 \times 10^9/\text{л}$) отмечалась в 33% случаев [5].

Поэтому использование абсолютного количества тромбоцитов без учета их функциональных особенностей в качестве патогномичного маркера преэклампсии ограничено.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить возможность использования морфометрических показателей тромбоцитов для прогнозирования гипертензивных расстройств во время беременности.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В проспективное исследование было включено 130 беременных женщин, получавших медицинскую помощь в государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр "Мать и дитя"»: 103 женщины с гипертензивными расстройствами во время беременности (основная группа) и 27 женщин группы сравнения. Беременные женщины основной группы были разделены на 3 подгруппы:

- подгруппа 1 – беременные женщины с существовавшей ранее артериальной гипертензией (ХАГ) (n=43);
- подгруппа 2 – беременные женщины с гипертензией, вызванной беременностью (ГАГ) (n=36);
- подгруппа 3 – беременные женщины с поздней преэклампсией (ПЭ) (n=24).

Характеристика беременных женщин из групп исследования представлена в табл. 1.

Таблица 1
Характеристика беременных женщин из групп исследования, Me (Q₁–Q₃) или абс. число (%)
Table 1

Characteristics of pregnant women in the study groups, Me (Q₁–Q₃) or absolute number (%)

Показатель	Основная группа	Группа сравнения	p
Возраст, лет	33 (28–37)	34 (29–37)	0,954
Рост, см	165 (161–168)	165 (164–171)	0,128
Прегавидарная масса тела, кг	76 (63–97)	61 (56–67)	<0,001
Прегавидарный индекс массы тела (ИМТ) до беременности, кг/м ²	29,0 (23,1–34,8)	22,0 (20,4–24,8)	<0,001
Беременность: – первая – вторая – третья и более	40 (38,8) 32 (31,1) 31 (30,1)	9 (33,3) 7 (25,9) 11 (40,7)	0,574
Роды: – первые – вторые – третья и более	52 (50,5) 35 (34,0) 16 (15,5)	11 (40,7) 9 (33,3) 7 (25,9)	0,422
Прерывания беременности (медицинский аборт, самопроизвольный выкидыш, неразвивающаяся беременность)	35 (34,0)	8 (29,6)	0,669
Гестационная прибавка массы тела, кг	12 (8–16)	14 (9–17)	0,130
Срок родоразрешения, дней	271 (265–277)	277 (271–281)	<0,001
Преждевременные роды	7 (6,8)	0	0,344
Метод родоразрешения: – через естественные родовые пути – кесарево сечение	39 (37,9) 64 (62,1)	14 (51,9) 13 (48,1)	0,188

Беременные женщины из групп исследования были сопоставимы по возрасту и росту ($p > 0,05$). Для беременных женщин с гипертензивными расстройствами были характерны более высокие значения прегравидарных массы тела ($p < 0,001$) и ИМТ ($p < 0,001$), чем в группе сравнения. При анализе акушерского анамнеза не было выявлено различий между исследуемыми группами по количеству беременностей, родов и прерываний беременности. Срок родоразрешения был больше в группе сравнения ($p < 0,001$); кесарево сечение несколько чаще выполнялось у женщин с гипертензивными расстройствами, однако статистически значимых различий выявлено не было.

Проведено исследование общего анализа крови на гематологическом анализаторе JumiZen H5000T (производства ABX Horiba, Франция) с оценкой количества тромбоцитов (PLT, platelet, $\times 10^9/\text{л}$) и их морфометрических показателей [6]:

- средний объем тромбоцитов (mean platelet volume – MPV, фл);
- ширина распределения (platelet distribution width – PDW, фл);
- тромбоцитокрит (platelet crit – PCT, %);
- количество макроформ (platelet larger cells – P-LCC, $\times 10^9/\text{л}$);
- соотношение макроформ и нормальных по размеру тромбоцитов (platelet large cell ratio – P-LCR, %).

Учитывая наличие обратной корреляционной связи между количеством тромбоцитов и их объемом, рассчитывали показатель PLT/MPV.

Статистическую обработку материала выполняли с использованием статистической программы Statistica 10. Количественные показатели представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Ме (Q_1 – Q_3)); качественные показатели – в виде абсолютного значения и доли (n (%)). Использовали непараметрические методы статистики (критерии Манна – Уитни (U) и Краскела – Уоллиса (H), критерий χ^2 Пирсона), так как распределение признаков в подгруппах исследования было отличное от нормального. Диагностический порог морфометрических показателей тромбоцитов определяли ROC-анализом, данные представляли в виде AUC (площадь под кривой), ее 95% доверительного интервала (ДИ); рассчитывали отношение шансов (ОШ (95% ДИ)), чувствительность (Se, %) и специфичность (Sp, %), точность диагностического теста, прогностическую ценность положительного и отрицательного результатов, отношения правдоподобия положительного и отрицательного результатов теста (LR+ и LR–). Статистически значимыми принимали различия при $p < 0,05$ [7, 8].

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В табл. 2 представлены значения количества тромбоцитов и их морфометрических показателей, определенных в III триместре беременности у женщин исследуемых подгрупп.

Наименьшее количество тромбоцитов отмечалось у женщин с ПЭ – 188 (165–223) $\times 10^9/\text{л}$, при этом тромбоцитопения у беременных женщин с ПЭ была диагностирована только в 5 (20,8%) случаях.

У беременных женщин с ПЭ по сравнению с другими подгруппами был статистически значимо больше средний объем тромбоцитов (MPV 11,2 (10,8–11,9) фл, $p < 0,001$), повышено соотношение макроформ и нормальных по размеру тромбоцитов (P-LCR 41,4 (35,8–45,9) %, $p < 0,001$) и снижено значение отношения PLT/MPV (16,5 (14,3–20,3),

Таблица 2

Количество тромбоцитов и их морфометрические показатели у беременных женщин исследуемых подгрупп, Ме (Q₁-Q₃)

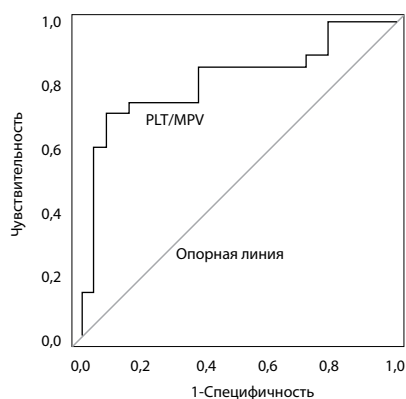
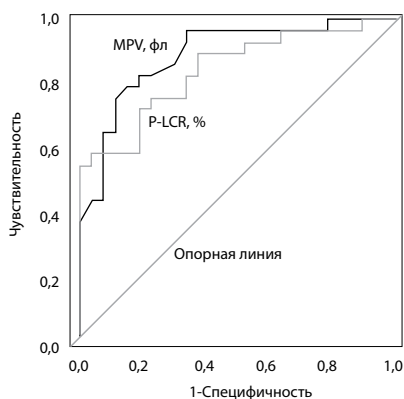
Table 2

The number of platelets and their morphometric parameters in pregnant women of the studied subgroups, Me (Q₁-Q₃)

Показатели	Основная группа			Группа сравнения	Статистическая значимость различий
	ХАГ	ГАГ	ПЭ		
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	248 (213–279)	220 (191–254)	188 (165–223)	232 (195–260)	p<0,001 p ₃₋₁ <0,001
PCT, %	0,24 (0,20–0,27)	0,20 (0,18–0,25)	0,20 (0,17–0,25)	0,21 (0,18–0,26)	p=0,170
MPV, фл	9,8 (9,1–10,5)	10,1 (9,5–11,1)	11,2 (10,8–11,9)	9,5 (8,8–10,2)	p<0,001 p ₃₋₁ <0,001 p ₃₋₂ =0,005 p ₃₋₄ <0,001
PDW, фл	14,8 (12,4–16,7)	16,4 (13,8–18,4)	16,6 (14,0–21,9)	15,4 (13,4–17,3)	p=0,033 p ₃₋₁ =0,043
P-LCC, ×10 ⁹ /л	72,0 (57,0–82,0)	70,5 (54,0–84,0)	71,0 (61,5–84,5)	67,0 (53,0–78,0)	p=0,671
P-LCR, %	31,1 (26,0–35,9)	35,0 (31,9–38,4)	41,4 (35,8–45,9)	31,6 (25,3–36,0)	p<0,001 p ₃₋₁ <0,001 p ₃₋₂ =0,049 p ₃₋₄ <0,001
PLT/MPV	24,0 (21,6–27,7)	21,0 (18,9–25,0)	16,5 (14,3–20,3)	23,4 (20,5–26,4)	p<0,001 p ₃₋₁ <0,001 p ₃₋₂ =0,029 p ₃₋₄ <0,001

p<0,001). Статистически значимых различий между подгруппами беременных женщин с ХАГ и ГАГ и группой сравнения выявлено не было.

Полученные нами данные подтверждают патогенетические аспекты ПЭ: потребление тромбоцитов с уменьшением их абсолютного количества у женщин с ПЭ по



ROC-кривые оценки информативности морфометрических показателей тромбоцитов в прогнозировании поздней преэклампсии

ROC curves for assessing the informativeness of platelet morphometric parameters in predicting late preeclampsia

Таблица 3
Информативность морфометрических показателей тромбоцитов в прогнозировании поздней преэклампсии на основе ROC-анализа
Table 3
Informative value of platelet morphometric parameters in predicting late preeclampsia based on ROC analysis

Показатели	Морфометрические показатели тромбоцитов		
	MPV	P-LCR	PLT/MPV
AUC (95% ДИ)	0,89 (0,80–0,98)	0,84 (0,74–0,95)	0,82 (0,71–0,94)
Пороговое значение	10,8 фл и более	40,0% и более	18,6 и менее
Se	75,0%	57,1%	71,4%
Sp	88,9%	96,3%	92,6%
Точность диагностического теста	81,8%	76,4%	81,8%
ППР	87,5%	94,1%	90,9%
ПОР	77,4%	68,4%	75,8
LR+	6,75	15,43	9,64
LR–	0,28	0,45	0,31
ОШ (95% ДИ)	24,0 (5,5–104,8)	34,7 (4,1–292,6)	31,25 (5,96–163,92)

типу отрицательной обратной связи вызывает усиленный тромбоцитопоз в костном мозге с продукцией незрелых форм тромбоцитов с высоким MPV и P-LCR.

Для оценки информативности морфометрических показателей тромбоцитов в прогнозировании поздней преэклампсии проведен ROC-анализ, данные представлены на рисунке и в табл. 3.

Полученные пороговые значения морфометрических показателей тромбоцитов (MPV 10,8 фл и более, P-LCR 40,0% и более и PLT/MPV 18,6 и менее) обладают высокой специфичностью (88,9%, 96,3% и 92,6% соответственно) в прогнозировании поздней преэклампсии, а учитывая полученные значения LR+ (более 5) и LR– (менее 0,5), установленные предикторы могут быть оценены как полезные для прогнозирования ПЭ в клинической практике.

Для сравнения рассчитанных нами тромбоцитарных предикторов преэклампсии с зарубежными данными был проведен обзор литературы. Данные представлены в табл. 4.

По данным литературы, пороговое значение количества тромбоцитов при преэклампсии составило от $179 \times 10^9/\text{л}$ до $248 \times 10^9/\text{л}$ и во всех анализируемых исследованиях было выше значения, установленного как тромбоцитопения ($150 \times 10^9/\text{л}$).

Значение среднего объема тромбоцитов составило от 8,55 фл до 10,95 фл (Se 65–86% и Sp 75–97%), что согласуется с полученными нами данными MPV 10,8 фл и более с Se 75,0% и Sp 88,9%.

По данным литературы, значение ширины распределения тромбоцитов (PDW) также определено статистически значимым предиктором ПЭ с установленными пороговыми значениями в широком диапазоне от 11,8 фл до 21,3 фл. В нашем исследовании среднее значение PDW при ПЭ составило 16,6 (14,0–21,9) фл и статистически значимо не отличалось от показателя группы сравнения. Аналогичные данные были получены и для тромбоцитокрита, пороговые значения которого составили, по данным литературы, от 0,14% до 0,19% с низкой чувствительностью или

Таблица 4

Сравнительный анализ количества тромбоцитов и их морфометрических показателей в прогнозировании преэклампсии по данным обзора литературы

Table 4

Comparative analysis of platelet count and their morphometric parameters in predicting preeclampsia based on literature review data

Исследование, год [ссылка], группы исследования	Полученные результаты
Wawore S.G. et al. (2021) [5]. 60 беременных женщин с преэклампсией и 120 женщин с физиологически протекающей беременностью	Предикторы преэклампсии: PLT $224 \times 10^9/\text{л}$ и менее (AUC 0,86 (95% ДИ 0,80–0,92), Se 88,3%, Sp 64,2%); MPV 8,55 фл и более (AUC 0,95 (95% ДИ 0,92–0,98), Se 86,6%, Sp 89,2%); PDW 15,45 фл и более (AUC 0,99 (95% ДИ 0,97–1,00), Se 98,3%, Sp 91,7%); PCT 0,19% и менее (AUC 0,78 (95% ДИ 0,71–0,85), Se 83,3%, Sp 52,5%)
Udeh P.I. et al. (2024) [9]. 648 беременных женщин в сроке 14–18 недель беременности. Частота ранней ПЭ составила 5,9%	Предикторы ранней преэклампсии средней тяжести: PLT $211,5 \times 10^9/\text{л}$ и менее (AUC 0,83 (95% ДИ 0,72–0,94), Se 96,6%, Sp 65,6%); MPV 9,4 и более (AUC 0,91 (95% ДИ 0,83–0,99), Se 79,3%, Sp 97,7%); PDW 21,3 и более (AUC 0,89 (95% ДИ 0,81–0,97), Se 82,8%, Sp 96,1%). Предикторы тяжелой ранней преэклампсии: PLT $185 \times 10^9/\text{л}$ и менее (AUC 0,98 (95% ДИ 0,96–1,00), Se 96,6%, Sp 65,6%); MPV 10,7 фл и более (AUC 0,99 (95% ДИ 0,99–1,00), Se 100%, Sp 99,4%); PDW 28,3 фл и более (AUC 0,99 (95% ДИ 0,99–1,00), Se 100%, Sp 99,8%)
Alshaya M.A. et al. (2016) [4]. 60 беременных женщин с преэклампсией, 30 женщин с физиологически протекающей беременностью	Предикторы преэклампсии: PLT $\leq 248 \times 10^9/\text{л}$ (AUC 62,4%, $p=0,019$, ОШ 2,2 (95% ДИ (1,1–4,6))); PLT/MPV $\leq 31,2$ (AUC 62,2%, $p=0,035$)
Singh A. et al. (2018) [10]. 36 беременных женщин с преэклампсией, 42 женщины с физиологически протекающей беременностью	Предикторы преэклампсии: PLT $179,5 \times 10^9/\text{л}$ и менее (Se 65%, Sp 78%); MPV 8,85 фл и более (Se 65%, Sp 78%); PDW 17,45 фл и более (Se 46%, Sp 80%); PCT 0,14 и менее (Se 5%, Sp 83%)
Reddy S.G. et al. (2019) [11]. 120 беременных женщин с тяжелой преэклампсией, 203 женщины с физиологически протекающей беременностью	Предикторы тяжелой преэклампсии: MPV 10,95 фл и более (AUC 0,78 (95% ДИ 0,72–0,84), Se 80%, Sp 75%); PDW 17,75 фл и более (AUC 0,74 (95% ДИ 0,67–0,81), Se 66%, Sp 62%)
Li Y. et al. (2021) [12]. 92 беременные женщины с преэклампсией, 178 женщин с физиологически протекающей беременностью	Предикторы преэклампсии в сроке беременности 20–24 недели: PLT $217 \times 10^9/\text{л}$ и менее (AUC 0,74 (95% ДИ 0,69–0,80), Se 73,9%, Sp 80,6%); MPV 10,5 и более (AUC 0,83 (95% ДИ 0,77–0,91), Se 83,7%, Sp 86,2%); PDW 11,8 и более (AUC 0,66 (95% ДИ 0,57–0,75), Se 71,5%, Sp 61,4%); PLT/MPV 24,2 и менее (AUC 0,63 (95% ДИ 0,56–0,69), Se 78,3%, Sp 52,0%)
Doğan K. et al. (2015) [13]. 119 беременных женщин с преэклампсией (49 с ПЭ средней тяжести, 70 с тяжелой ПЭ), 165 женщин с физиологически протекающей беременностью	Предикторы преэклампсии: PLT $190 \times 10^9/\text{л}$ и менее, ОШ 1,93; MPV 9,0 фл и более, ОШ 2,00; PLT/MPV 19,9 и менее, ОШ 2,42

специфичностью, при этом в нашем исследовании среднее значение было несколько выше (0,20 (0,17–0,25) %) и не отличалось от группы сравнения.

Данных о соотношении макроформ и нормальных по размеру тромбоцитов (P-LCR) в анализируемой нами литературе выявлено не было. Описанное в литературе соотношение PLT/MPV (пороговые значения от 19,9 до 31,2) было несколько выше по сравнению с полученными нами данными (18,6 и менее с Se 71,4% и Sp 92,6%).

■ ВЫВОДЫ

1. Морфометрические показатели тромбоцитов являются полезными, доступными для использования в клинической практике и статистически значимыми предикторами для прогнозирования поздней преэклампсии, даже при отсутствии тромбоцитопении.
2. Средний объем тромбоцитов (MPV), соотношение макроформ и нормальных по размеру тромбоцитов (P-LCR) и отношение количества тромбоцитов к среднему объему тромбоцитов (PLT/MPV) являются чувствительными лабораторными маркерами активации тромбоцитарного гемостаза у беременных с преэклампсией.
3. Антенатальная оценка морфометрических показателей тромбоцитов (MPV 10,8 фл и более, P-LCR 40,0% и более и PLT/MPV 18,6 и менее) в III триместре беременности может быть рекомендована к использованию в клинической практике как дополнительный инструмент в прогнозировании и ранней диагностике поздней преэклампсии. Учитывая высокую специфичность (88,9%, 96,3% и 92,6% соответственно) данных показателей с низким уровнем ложноположительных результатов, их использование в клинической практике может способствовать снижению досрочного родоразрешения по причине преэклампсии.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Sadv R.I., Baev T.O., Panova I.A., et al. Features of Morphometric Changes in Platelets and Red Blood Cells in Women with Various Forms of Hypertensive Disorders in the Third Trimester of Pregnancy. *Acta Biomedica Scientifica*. 2020;5(5):31–38. (In Russ.) <https://doi.org/10.29413/ABS.2020-5.5.4>
2. Say L., Chou D., Gemmill A., et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *Lancet Glob Health*. 2014;2(6):e323–e333. doi: 10.1016/S2214-109X(14)70227-X/
3. Luef B.M., Andersen L.B., Renault K.M., et al. Validation of hospital discharge diagnoses for hypertensive disorders of pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2016;95(11):1288–1294. doi: 10.1111/aogs.13006
4. Alshaya M.A., Alaboudi R.S., Alghasham M.A., et al. Platelet count and platelet indices in women with preeclampsia. *Vasc Health Risk Manag*. 2016;12:477–480. doi: 10.2147/VHRM.S120944
5. Bawore S.G., Adissu W., Niguse B., et al. A pattern of platelet indices as a potential marker for prediction of pre-eclampsia among pregnant women attending a Tertiary Hospital, Ethiopia: A case-control study. *PLoS One*. 2021;16(11):e0259543. doi: 10.1371/journal.pone.0259543
6. Zubovskaya E.T., et al. (2021) *Diagnostic value of laboratory parameters. Features of parameters in childhood: practical manual*. Minsk: BSUPC.
7. Korneenkov A.A., Ryazantsev S.V., Vyazemskaya E.E. Calculation and interpretation of indicators of information content of diagnostic medical technologies. *Med. council*. 2019;20:41–47.
8. Petri A., Sabin K. (2015) *Visual medical statistics*. M.: GEOTAR-Media.
9. Udeh P.I., Olumodeji A.M., Kuye-Kuku T.O., et al. Evaluating mean platelet volume and platelet distribution width as predictors of early-onset pre-eclampsia: a prospective cohort study. *Matern Health Neonatal Perinatol*. 2024;10(1):5. doi: 10.1186/s40748-024-00174-8
10. Singh A., Varma R. Role of Platelet Distribution Width (PDW) and Plateletcrit in the Assessment of Nonthrombocytopenic Preeclampsia and Eclampsia. *J Obstet Gynaecol India*. 2018;68(4):289–293. doi: 10.1007/s13224-017-1036-x
11. Reddy S.G., Rajendra Prasad C.S.B. Significance of platelet indices as severity marker in nonthrombocytopenic preeclampsia cases. *J Lab Physicians*. 2019;11(3):186–191. doi: 10.4103/JLP.JLP_161_18
12. Li Y., Sun L., Zheng X., et al. The clinical value of platelet parameters combined with sFlt-1/PlGF in predicting preeclampsia. *Ann Palliat Med*. 2021;10(7):7619–7626. doi: 10.21037/apm-21-1244
13. Doğan K., Guraslan H., Senturk M.B., et al. Can Platelet Count and Platelet Indices Predict the Risk and the Prognosis of Preeclampsia? *Hypertens Pregnancy*. 2015;34(4):434–442. doi: 10.3109/10641955.2015.1060244

<https://doi.org/10.34883/PI.2025.15.1.002>



Бурлев В.А.

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика
В.И. Кулакова, Москва, Россия

Департамент охраны здоровья женщин и детей, Университет Уппсалы, Уппсала,
Швеция

Полиубиквитинирование в эутопическом и эктопическом эндометрии при эндометриозе опосредованно через влияние гломулина на белки комплекса SCF и подавление апоптоза

Конфликт интересов: не заявлен.

Благодарности. Выражаем благодарность за участие, обсуждение и поддержку honorary professor M. Olovsson, PhD Th. Kunovac Kallak, E. Davey Department of Women's and Children's Health, Uppsala University, Uppsala, Sweden и consultant, Master Hristo Petrov, Republic of Bulgaria. Работа выполнена на основании соглашения между Department of Women's and Children's Health, Uppsala University, Uppsala, Sweden и Федеральным государственным бюджетным учреждением «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, по теме "Study of the relationship between endometrial proteasome markers and inflammation in eutopic and ectopic endometrium in women with endometriosis". Научное и финансовое содействие осуществлялось ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, Шведской королевской академией наук, Шведским медицинским исследовательским советом, Фондом планирования семьи в Уппсале, Университетом Уппсалы, Швеция, Rudbeck laboratory in Uppsala, The Human Protein Atlas and Atlas Antibody in Uppsala, Akademiska sjukhuset i Uppsala.

Подана: 20.11.2024

Принята: 27.01.2025

Контакты: vbourlev@mail.ru

Резюме

Введение. Не установлена роль полиубиквитинирования в эутопическом и эктопическом эндометрии при эндометриозе, наличия боли и бесплодия через влияние гломулина на белки комплекса SCF и подавление апоптоза. В доступной научной литературе исследований, связанных с изучением влияния гломулина на белки комплекса SCF и подавление апоптоза в эндометрии, не проводились, а причина остается неустановленной.

Цель. Идентифицировать накопление гломулина в эутопическом и эктопическом эндометрии активирующего образование aberrантных форм комплекса SCF (Cullin1, RBX1, Skp1, F-box) и полиубиквитинирования у женщин с перитонеальной формой эндометриоза, хронической тазовой болью и бесплодием для разработки терапии, основанной на восстановлении активных форм SCF.

Материалы и методы. Проведен анализ 69 женщин в возрасте 27–37 лет с перитонеальной формой эндометриоза, подтвержденного при проведении лапароскопии, хронической тазовой болью и бесплодием. Для качественных различий в клеточных структурах и количественной оценки экспрессии белков GLMN, RBX1, Ubq, Cullin1 в эутопическом и эктопическом эндометрии использовались иммуногистохимический анализ и вестерн-блот анализ. Для оценки экспрессии генов применялся метод количественной полимеразной цепной реакции в реальном времени. Все результаты исследований сопоставлялись как между собой и с хронической тазовой болью, так и по отношению к контрольной группе.

Результаты. При перитонеальной форме эндометриоза и наличии хронической тазовой боли в эутопическом и эктопическом эндометрии наблюдается увеличение экспрессии гломулина, что связано с накоплением aberrantных форм комплексов SCF (RBX1, Cullin1, Skp1, F-box). Это доказано результатами количественной полимеразной цепной реакции в реальном времени, иммуногистохимическим анализом и вестерн-блоттинг анализом у женщин контрольной группы и у пациенток с эндометриозом в эутопическом и эктопическом эндометрии. Нарушение убиквитинирования белков при эндометриозе сочетается с накоплением aberrantных форм комплексов SCF.

Выводы. Комплексный анализ экспрессии GLM, RBX1, Ubc, Cullin1 комплекса SCF и регуляторов апоптоза Bcl2, Bax, Bak и Bcl-x в эутопическом и эктопическом эндометрии при эндометриозе позволяет верифицировать изменения на тканевом уровне системы убиквитин-протеосомальной деградации белков, наличия хромосомной нестабильности и подавления апоптоза, что наиболее выражено у женщин при наличии боли. Образование aberrantных форм комплексов SCF под действием GLM способствует выживанию клеток в эктопическом эндометрии за счет накопления полиубиквитинированных белков и снижения апоптоза.

Ключевые слова: эндометриоз, гломулин, комплекс SCF, aberrantные формы, эутопический и эктопический эндометрий, деградация белков

Burlev V.

Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia

Department of Women's and Children's Health, Uppsala University, Uppsala, Sweden

Protein Degradation Accents in Eutopic and Ectopic Endometrium of Patients with Endometriosis through Activation of Ubiquitin Ligase and Accumulation of Conjugated Ubiquitin

Conflict of interest: nothing to declare.

Acknowledgments. We would like to thank honorary professor M. Olovsson, PhD Th. Kunovac Kallak, E. Davey Department of Women's and Children's Health, Uppsala University, Uppsala, Sweden and consultant, Master Hristo Petrov, Republic of Bulgaria for participation, discussion and support. The work was carried out on the basis of an agreement between the Department of Women's and Children's Health, Uppsala University, Uppsala, Sweden and the Federal State Budgetary Institution Scientific Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow on the agreement "Study of the relationship between endometrial proteasome markers and inflammation in eutopic and ectopic endometrium in women with endometriosis". Scientific and financial support was provided by the Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after V.I. Kulakov" of the Ministry of Health of the Russian Federation, the Royal Swedish Academy of Sciences, the Swedish Medical Research Council, the Family Planning Foundation in Uppsala, Uppsala University, Sweden, Rudbeck laboratory in Uppsala, The Human Protein Atlas and Atlas Antibody in Uppsala, Akademiska sjukhuset i Uppsala.

Submitted: 20.11.2024

Accepted: 27.01.2025

Contacts: vbourlev@mail.ru

Abstract

Introduction. The role of polyubiquitination in the eutopic and ectopic endometrium in endometriosis, the presence of pain and infertility through the influence of glomulin

on the proteins of the SCF complex and the suppression of apoptosis has not been established. In the available scientific literature, studies related to the study of the effect of glomulin on the proteins of the SCF complex and the suppression of apoptosis in the endometrium have not been carried out, and the reason remains unknown.

Purpose. To determine the accumulation of glomulin in the eutopic and ectopic endometrium of the active formation of aberrant forms of the SCF complex (Cullin1, RBX1, Skp1, F-box) and polyubiquitination in women with the peritoneal form of endometriosis, the occurrence of pelvic pain and infertility for the development of therapy based on the restoration of active forms SCF.

Materials and methods. 69 women aged 27–37 years with peritoneal endometriosis, chronic pelvic pain and laparoscopy-confirmed infertility were analyzed. Immunohistochemical analysis and Western blot analysis were used for qualitative differences in cellular structures and quantitative assessment of the expression of proteins GLMN, RBX1, Ubq, Cullin1 in the eutopic and ectopic endometrium. Real-time quantitative polymerase chain reaction was used to assess gene expression. All study results were compared with each other and with chronic pelvic pain, as well as in relation to the control group.

Results. In the peritoneal form of endometriosis and the presence of chronic pelvic pain, an increase in glomulin expression is observed in the eutopic and ectopic endometrium, which is associated with the accumulation of aberrant forms of SCF complexes (RBX1, Cullin1, Skp1, F-box). This was proven by the results of quantitative real-time polymerase chain reaction, immunohistochemical analysis and Western blot analysis in women of the control group and in patients with endometriosis in eutopic and ectopic endometrium. Impaired ubiquitination of proteins in endometriosis is combined with the accumulation of aberrant forms of SCF complexes.

Conclusions. Comprehensive analysis of the expression of GLM, RBX1, Ubq, Cullin1 of the SCF complex and apoptosis regulators Bcl2, Bax, Bak and Bcl-x in the eutopic and ectopic endometrium in endometriosis according to immunohistochemical analysis, Western blot analysis, quantitative real-time polymerase chain reaction allows us to verify changes in the ubiquitin-proteasomal protein degradation system, the presence of chromosomal instability and suppression of apoptosis at the tissue level, which is most pronounced in women with pain. The formation of aberrant forms of SCF complexes under the influence of GLM promotes cell survival in the ectopic endometrium due to the accumulation of polyubiquitinated proteins and a decrease in apoptosis.

Keywords: endometriosis, glomulin, SCF complex, aberrant forms, eutopic and ectopic endometrium, protein degradation

■ ВВЕДЕНИЕ

Разработка эффективных способов лечения эндометриоза требует новых подходов к пониманию природы этого хронического заболевания. К числу таких направлений следует отнести участие комплекса SCF (Cullin1, RBX1, Skp1, F-box) в регуляции процессов клеточной специфической протеасомной деградации белков в эутопическом и эктопическом эндометрии при эндометриозе для сохранения протеостаза. Очевидно, на изменение активности комплекса SCF влияет белок гломулин (GLM). Кроме этого, было установлено перmissive действие гломулина, когда он не

вызывал физиологического эффекта, но создавал условия для реакции на действие других факторов [1].

Ген гломулина был описан в 2002 г. как играющий роль в нормальной дифференцировке гладкой мускулатуры большей части стенок кровеносных сосудов. Мутации в этом гене отвечают за наличие измененных гладкомышечных клеток в сосудах, в результате чего и возникают наследственные «гломангиомы». Гломулин – это белок, который у человека кодируется геном GLM, а его фосфорилированная форма является членом комплекса Skp1-Cullin-F-box. Белок гломулина принимает участие в нормальном развитии сосудистой системы. Мутации в гене GLM связаны с патологией сосудов в коже, почках, головном мозге и являются мальформацией, или гломангиомой. Были описаны альтернативные сплайсированные варианты GLM, которые кодируют разные изоформы белка. Однако это открытие не позволило охарактеризовать функциональные свойства гломулина как в сосудистом морфогенезе, так и в сосудистой патологии [2].

Мутации гена гломулина являются основной причиной гломувенозных мальформаций, хотя лежащий в основе механизм остается неясным и до настоящего времени [3]. Последующие исследования показали, что гломулин следует отнести к числу факторов, определяющих регуляцию комплекса Skp1-Cullin-F-box через E3-лигазу, которая определяет белки для протеасомной деградации [4]. Структура комплекса GLM-RBX1-CUL1 обеспечивает обоснование для понимания последствий мутаций, связанных с гломувенозной мальформацией и аномалиями развития [5]. В настоящее время миссенс-мутаций (переключение кодона на кодирование другой аминокислоты) не обнаружено. Вместо этого было выявлено, что большинство мутаций при гломувенозной мальформации приводят к изменениям, которые удаляют всю область связывания гломулина с RBX1. Это объясняет факты, почему RBX1 не может связываться даже с мутантным гломулином, имеющим самые минимальные изменения. Следовательно, даже единственная делеция, например Asn393, может привести к дестабилизации гломулина и тем самым нарушить связывание с RBX1 [6].

Гломулин связывается с комплексом SCF путем обратимого интеркалирования и выключает молекулы или группы молекул между Cul1 и RBX1. Вследствие этого GLM маскирует поверхность взаимодействия RBX1 по отношению к убиквитин-конъюгирующему E2 ферменту, что приводит к ингибированию активности лигазы [6].

GLM является регулятором функции лигазы, что позволяет предотвращать чрезмерную реакцию убиквитинирования, которая опосредуется RBX1-связывающими куллинами. Это подтверждено кристаллической структурой комплекса GLM-Cul1. Установлено взаимодействие GLM с клеточными ингибиторами апоптоза (cIAP1 и cIAP2), регулируемыми E3-лигазы [7].

Регулятором куллина 1 и основным компонентом убиквитинлигазы в комплексе SCF (Skp1-Cullins-F-box) E3 является RBX1, который нацелен на различные белки для протеасом-опосредованной деградации. Показано, что молчание RBX1 запускает реакцию на повреждение ДНК, приводящую к аресту G(2)-M, старению и апоптозу. В раковых клетках человека замалчивание RBX1 вызывает накопление белков репликации ДНК, что приводит к двухцепочечным разрывам ДНК, остановке G(2) и в конечном итоге к анеуплоидии. Сайленсинг RBX1 также вызывает летальность во время развития эмбрионов и во взрослом состоянии. Следовательно, активность лигазы RBX1 E3 необходима для поддержания целостности генома млекопитающих [8].

Неизвестно влияние гломулина на RBX1, входящий в состав комплекса SCF, при эндометриозе, а именно на процессы апоптоза в эктопическом эндометрии для оценки причины пролиферативной активности в гетеротопиях. Участие апоптоза в процессах пролиферации в эктопическом эндометрии у пациентов с перитонеальной формой эндометриоза в зависимости от активной или неактивной формы было показано нами в 2012 г. Экспрессия белков, связанных с пролиферацией и апоптозом, в эктопическом эндометрии приводит к избыточному накоплению разнонаправленных сигналов, регулирующих эти функции, что изменяет его течение и реализуется в активной форме заболевания, способствуя прогрессированию и отягощению. Разграничение двух форм перитонеального эндометриоза с учетом пролиферативной и антиапоптотической активности могло способствовать как обоснованному прогнозу заболевания, так и выбору тактики лечения с учетом избирательной модуляции апоптоза или хирургической ее составляющей. К сожалению, в то время установить и объяснить причины этих изменений не представлялось возможным [9]. В подтверждение этих данных была проанализирована связь клеточных и эндосомальных профилей маркеров гликолиза, митохондриального биогенеза, апоптоза, аутофагии и передачи сигналов эстрогена при перитонеальном эндометриозе. Показано, что наряду с высокими уровнями молекул, связанными с пролиферацией (ER β), гликолизом (MCT2, PDK1, Glut1, Hex2, TGF β и Hif-1 α), митохондриальным биогенезом (OPA1, DRP1) и аутофагией (P38, Beclin1 и Vnp3), наблюдалось снижение уровня маркеров апоптоза (Bcl2/Bax) и подавление апоптоза в перитонеальных эндометриоидных очагах [10]. Однако в представленных данных не доказана специфичность установленных изменений для эндометриоза, и, следовательно, результаты носят только информативный характер. Тем более что снижение апоптоза в эктопическом эндометрии при перитонеальной форме эндометриоза было описано в нашей работе в 2012 г. [9].

Исследования, связанные с установлением роли полиубиквитинирования в эктопическом и эндометриозе при эндометриозе и наличии боли через влияние гломулина на белки комплекса SCF и подавление апоптоза, в доступной научной литературе не проводились. Расшифровка роли гломулина в патогенезе эндометриоза может оказать воздействие на разработку новых направлений лечения этого заболевания.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Идентифицировать накопление гломулина в эктопическом и эндометрии активирующего образование aberrantных форм комплекса SCF (Cullin1, RBX1, Skp1, F-box) у пациентов с перитонеальной формой эндометриоза, хронической тазовой болью и бесплодием для разработки терапии, основанной на восстановлении активных форм SCF.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В основной группе под наблюдением находились 69 женщин в возрасте 27–37 лет с перитонеальной формой эндометриоза I–III стадии согласно классификации Американского общества репродуктивной медицины (rASRM), подтвержденного во время проведения лапароскопии, с хронической тазовой болью и бесплодием, как это описано нами ранее [11, 12]. После тщательного клинико-лабораторного обследования женщин их распределили в 2 группы: без клинических проявлений

хронической тазовой боли (34 женщины) и с клиническими проявлениями хронической тазовой боли (35 женщин) методом подбора пар.

Контрольная группа – 25 пациенток без нарушения репродуктивной функции, которым произведена стерилизация с использованием лапароскопического доступа. Эндометриоз у пациенток этой группы исключали после тщательного исследования висцеральной и париетальной брюшины на наличие гетеротопических эндометриоидных очагов, как это описано ранее [11].

Проведено ретроспективное одномоментное исследование на основании решения регионального этического комитета. Информированное согласие на использование крови, перитонеальной жидкости и ткани эндометрия получено у всех пациенток, как и на участие в исследовании. Клиническая характеристика пациенток и дизайн исследования были представлены нами ранее [13].

Характеристика образцов ткани, сыворотки крови и перитонеальной жидкости. Образцы эутопического и эктопического эндометрия, перитонеальной жидкости получены во время лапароскопии, как это описано нами ранее [11]. В Академической больнице г. Уппсала, Швеция (Akademiska sjukhuset i Uppsala) проведена верификация гистологических диагнозов в эутопическом и эктопическом эндометрии. Все экспериментальные исследования проведены совместно с Department of Women's and Children's Health, Uppsala University, Uppsala, Sweden, на территории Rudbeck laboratory, Uppsala, Sweden и в тесном контакте с The Human Protein Atlas и Atlas Antibody Uppsala, Sweden.

Обозначение обследованных групп для исследования тканей: ЭУК/Б– – эутопический эндометрий, контрольная группа, без боли; ЭУЭ/Б– – эутопический эндометрий, эндометриоз, без боли; ЭУЭ/Б+ – эутопический эндометрий, эндометриоз, с болью; ЭКЭ/Б– – эктопический эндометрий, эндометриоз, без боли; ЭКЭ/Б+ – эктопический эндометрий, эндометриоз, с болью.

Иммуногистохимический анализ (Immunohistochemistry, ИHC) экспрессии GLM, RBX1, Ubq и Cullin1 в эутопическом и эктопическом эндометрии. Проведение иммуногистохимического анализа осуществлялось так, как это было описано нами ранее [11]. С целью визуализации, клеточной идентификации и локализации GLM, RBX1, Ubq и Cullin1 в рамках стандартного протокола использовали: anti-GLM антитела мышиные моноклональные (Glomulin (YY-Z): sc-100752, Santa Cruz Biotechnology или anti-GLMN WH0011146M1, Sigma) или кроличьи поликлональные (GLM Antibody NBP2-14055, Bio-Techne Ltd., или polyclonal anti-GLM antibody HPA031448, HPA, Merck); anti-RBX1 (HPA003038, Sigma); anti-Ubq Human Ubiquitin/Ubiquitin+1 Antibody (MAB701, R&D); anti-Cullin1 (EPR3103Y, ab75817, Abcam). Все антитела рекомендованы в качестве первичных антител Human Protein Atlas и Atlas Antibody. Визуализацию RBX1 осуществляли системой EnVision G/2 System/AP, Permanent Red (Dako, Agilent Technologies). Для Ubq, GLM, Cullin1 применяли систему DAB (Dako, Agilent Technologies). В работе использовался микроскоп высокого разрешения Carl Zeiss microscopy, ZEISS Axio Observer z1 с программным обеспечением ZEN 3.0 (blue edition).

Иммуногистохимический анализ (Immunohistochemistry, ИHC) экспрессии регуляторов апоптоза Bcl2, Bax, Bak и Bcl-x в эутопическом и эктопическом эндометрии. В качестве первичных антител были использованы мышиные anti-Bcl2 (Clone 124, No M0887, Dako, Glostrup, Дания), кроличьи anti-Bax (d21,sc-6236),

кроличьи anti-Bak (G-23: sc-832) и кроличьи anti-Bcl-x (S-18: sc-634, Santa Cruz Biotechnology, США) [9]. Для Bcl2, Bax, Bak и Bcl-x применяли систему DAB (Dako, Agilent Technologies). Позитивным контролем для окрашивания Bcl2, Bcl-x, Bax и Bak являлись криообразцы аденокарциномы яичника. Группы контроля положительно-го результата показали ожидаемые окрашивания. В работе использовался микроскоп высокого разрешения Carl Zeiss microscope, ZEISS Axio Observer z1 с программным обеспечением ZEN 3.0 (blue edition).

Вестерн-блот анализ (Western blot, WB) для GLM, RBX1, cUbq и Cullin1 в эутопическом и эктопическом эндометрии. Проведение вестерн-блоттинг анализа осуществляли так, как это описано нами ранее в рамках стандартного протокола и с учетом молекулярных характеристик GLM, RBX1, cUbq и Cullin1 RBX1 [11]. Для визуализации и идентификации GLM, RBX1, cUbq и Cullin1 в рамках стандартного протокола использовали: anti-GLM антитела мышиные моноклональные (Glomulin (YY-Z): sc-100752, Santa Cruz biotechnology или anti-GLMN WH0011146M1, Sigma) или кроличьи поликлональные (GLM Antibody NBP2-14055, Bio-Techne Ltd., или polyclonal anti-GLM antibody HPA031448, HPA, Merck); anti-RBX1 (HPA003038, Sigma); anti-Ubq Human Ubiquitin/Ubiquitin+1 Antibody (MAB701, R&D); anti-Cullin1 (EPR3103Y, ab75817, Abcam), anti- β -actin (C4) мышиные моноклональные антитела (sc-47778, Santa Cruz Biotechnology). Антитела рекомендованы в качестве первичных антител Human Protein Atlas и Atlas Antibody. Учитывали белок RBX1 с молекулярной массой 15 kDa и белок конъюгированного убиквитина (cUbq) с молекулярной массой более 21 kDa. Для контроля – лизат A549 whole cell lysate (ab 7910, AbCam) или Ubiquitin (h) 293T lysate sc-111402, лизат трансфицированного Ubq человека из 293T клеток (Santa Cruz Biotechnology, Inc.). Все данные были нормализованы по отношению к β -актину. Для проведения вестерн-блот анализа использовали оборудование Fisher Scientific.

Извлечение матричной РНК и проведение количественной полимеразной цепной реакции в реальном времени (real-time polymerase chain reaction, RT-qPCR) для GLM, RBX1, Ubq и Cullin1 в эутопическом и эктопическом эндометрии. Проведение количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени осуществляли так, как это описано нами ранее [11]. Все образцы выделенных РНК соответствовали качеству Thermo Fisher Scientific для проведения ПЦР. Использовались праймеры Thermo Fisher Scientific для: GLM Hs00369640_m1; RBX1 Hs00360274_m1; Ubq Hs00704312_s1; Cullin1 Hs01118950_m1; человеческого β -актина, ACTB, 4326315E. Все данные были нормализованы по отношению к β -актину. Относительные изменения экспрессии генов анализированы методом 2- $\Delta\Delta$ T. Для проведения ПЦР использовали оборудование Fisher Scientific.

Статистический анализ. Для анализа и построения графиков применяли статистические компьютерные программы IBM SPSS Statistics 20 и GraphPad Prism 10. Для определения нормальности распределения использовали одновыборочный тест Колмогорова – Смирнова. Сравнение параметрических количественных данных в 2 независимых группах по одному признаку осуществляли с применением t-критерия Стьюдента. Параметрические количественные данные представлены как среднее значение и стандартное отклонение ($M \pm SD$). В зависимости от конкретных условий применялись: ANOVA, критерий Вилкоксона, U-критерий Манна – Уитни, критерий Краскела – Уоллиса. Значение $p < 0,05$ считалось показателем статистической значимости между группами [11].

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Бесплодие, метроррагии, диспареуния установлены у всех 69 обследованных женщин. Из них 34 женщины были без клинических проявлений хронической тазовой боли и 35 женщин с клиническими проявлениями хронической тазовой боли. Эти результаты были получены на основании анализа анамнестических и клинических данных, которые показали наличие характерных признаков эндометриоза и были подтверждены при лапароскопии. На брюшине наблюдались гетеротопии различной локализации. Хроническая тазовая боль статистически значимо установлена у пациентов с болью (0,0 vs 5,2 по шкале ВАШ). Клиническая характеристика пациентов соответствовала ранее представленным данным [11, 12].

Экспрессия гломулина (GLM) по данным иммуногистохимического анализа (ИНС), вестерн-блот анализа (WB) и количественной полимеразной цепной реакции в реальном времени (RT-qPCR) в эутопическом и эктопическом эндометрии. Как следует из приведенных на рис. 1 данных, экспрессия GLM была наименьшей в группе ЭУК/Б- и наибольшей в группе ЭКЭ/Б+ при наличии боли для всех методов анализа (ИНС в эпителии желез, WB, RT-qPCR). Наибольшие отличия отмечались для WB и RT-qPCR, и связано это с суммарной экспрессией GLM в тканях по отношению к данным ИНС в эпителии желез. В эутопическом эндометрии статистически значимые изменения в сторону увеличения установлены для группы ЭУЭ/Б+, а в эктопическом эндометрии – для группы ЭКЭ/Б+. Группы эутопического и эктопического эндометрия не сравнивались между собой ввиду принципиального отличия

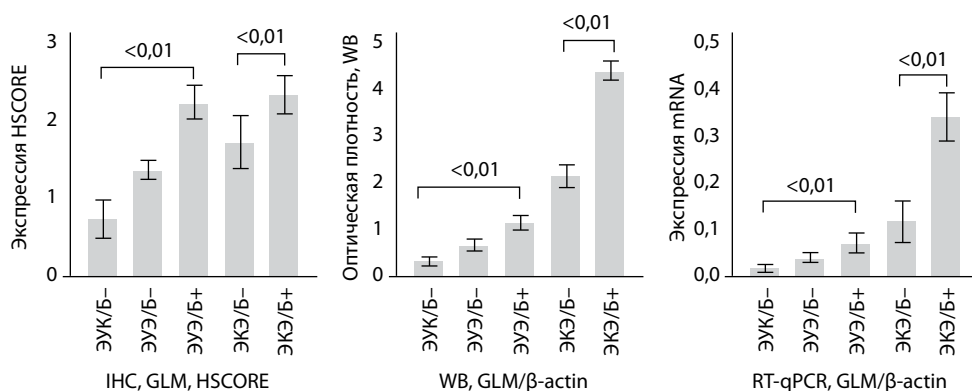


Рис. 1. Экспрессия гломулина (GLM) по данным иммуногистохимического анализа (ИНС) в эпителии желез, вестерн-блот анализа (WB) и количественной полимеразной цепной реакции в реальном времени (RT-qPCR) у женщин контрольной группы и у пациенток с эндометриозом в эутопическом и эктопическом эндометрии

Fig. 1. Expression of glomulin (GLM) according to immunohistochemical analysis (IHC) in the epithelium of the glands, Western blot analysis (WB) and quantitative real-time polymerase chain reaction (RT-qPCR) in women of the control group and in patients with endometriosis in eutopic and ectopic endometrium

Примечания: данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения, $M \pm SD$. Различия определяли с помощью критерия Манна – Уитни. GLM – гломулин; ЭУК/Б- – эутопический эндометрий, контрольная группа, без боли; ЭУЭ/Б- – эутопический эндометрий, эндометриоз, без боли; ЭУЭ/Б+ – эутопический эндометрий, эндометриоз, с болью; ЭКЭ/Б- – эктопический эндометрий, эндометриоз, без боли; ЭКЭ/Б+ – эктопический эндометрий, эндометриоз, с болью; ИНС – иммуногистохимия; HSCORE – шкала иммуногистохимии; WB – вестерн-блот; RT-qPCR – количественная полимеразная цепная реакция в реальном времени.

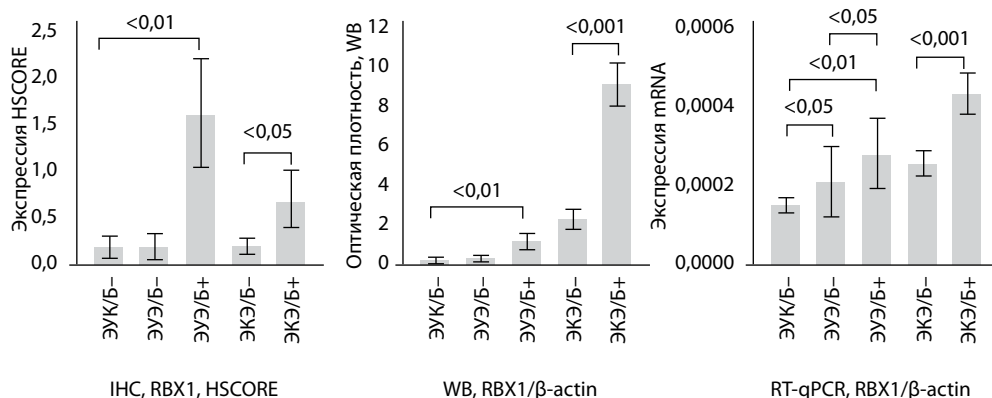


Рис. 2. Экспрессия убиквитинлигазы (RBX1) по данным иммуногистохимического анализа (ИHC) в эпителии желез, вестерн-блот анализа (WB) и количественной полимеразной цепной реакции в реальном времени (RT-qPCR) у женщин контрольной группы и у пациенток с эндометриозом в эутопическом и эктопическом эндометрии

Fig. 2. Expression of ubiquitin ligase (RBX1) according to immunohistochemical analysis (IHC) in the glandular epithelium, Western blot analysis (WB) and real-time quantitative polymerase chain reaction (RT-qPCR) in women of the control group and in patients with endometriosis in eutopic and ectopic endometrium

Примечания: данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения, $M \pm SD$. Различия определяли с помощью критерия Манна – Уитни. RBX1 – убиквитинлигаза; ЭУК/Б– – эутопический эндометрий, контрольная группа, без боли; ЭУЭ/Б– – эутопический эндометрий, эндометриоз, без боли; ЭУЭ/Б+ – эутопический эндометрий, эндометриоз, с болью; ЭКЭ/Б– – эктопический эндометрий, эндометриоз, без боли; ЭКЭ/Б+ – эктопический эндометрий, эндометриоз, с болью; ИHC – иммуногистохимия; HSCORE – шкала иммуногистохимии; WB – вестерн-блот; optical density – оптическая плотность; RT-qPCR – количественная полимеразная цепная реакция в реальном времени.

функциональных и тканевых характеристик. Наличие однотипных изменений в распределении GLM при применении различных методов исследования, таких как ИHC, WB и RT-qPCR, доказывает их высокую степень прецизионности для установленных отличий.

При оценке состояния сосудов в эутопическом и эктопическом эндометрии по данным ИHC были отмечены выраженные аномальные скопления и образования сосудистых полостей, что было расценено как проявления их мальформации. Эти мальформации чаще встречались в эктопическом эндометрии по сравнению с эутопическим – в 3–5 раз. Наблюдаемое окрашивание гломулина отмечалось в сосудистых мальформациях и носило интенсивный характер, локализовалось в эндотелии в артериолах и венулах и в мышечном слое в артериолах.

Экспрессия убиквитинлигазы (RBX1) по данным иммуногистохимического анализа (ИHC), вестерн-блот анализа (WB) и количественной полимеразной цепной реакции в реальном времени (RT-qPCR) в эутопическом и эктопическом эндометрии. Наибольшая экспрессия RBX1 по данным ИHC установлена в эпителии желез с локализацией активного окрашивания в ядрах клеток и умеренного окрашивания в цитоплазме, прилегающей к ядрам. Из приведенных результатов (рис. 2) следует, что наименьшая экспрессия RBX1 отмечалась в группе ЭУК/Б– без боли, а наибольшая – в группе ЭКЭ/Б+ при наличии боли для всех методов анализа (ИHC в эпителии желез, WB, RT-qPCR). Анализ данных показал наличие наибольших результатов

всегда в группах при наличии боли. Следовательно, наблюдалось увеличение экспрессии RBX1 в зависимости от наличия боли.

Экспрессия убиквитина (Ubq) по данным иммуногистохимического анализа (ИНС), конъюгированного убиквитина (cUbq) по данным вестерн-блот анализа (WB) и убиквитина (Ubq) по данным количественной полимеразной цепной реакции в реальном времени (RT-qPCR) в эутопическом и эктопическом эндометрии. Как следует из приведенных на рис. 3 данных, экспрессия Ubq была наименьшей в группах эутопического эндометрия ЭУК/Б– и ЭУЭ/Б– без боли и наибольшей в группе ЭУЭ/Б+ при наличии боли для всех методов анализа (ИНС в эпителии желез, WB, RT-qPCR). В эктопическом эндометрии увеличение экспрессии установлено в группе ЭКЭ/Б+ также для всех методов анализа ИНС, WB, RT-qPCR. Следовательно, в случае наличия боли в эутопическом и эктопическом эндометрии отмечается статистически значимое увеличение экспрессии убиквитина.

Экспрессия куллин 1 (Cullin1) по данным иммуногистохимического анализа (ИНС), вестерн-блот анализа (WB) и количественной полимеразной цепной реакции в реальном времени (RT-qPCR) в эутопическом и эктопическом эндометрии. Из приведенных на рис. 4 результатов следует, что наименьшая экспрессия Cullin1 отмечалась в группе ЭУК/Б– без боли, а наибольшая – в группе ЭКЭ/Б+ при наличии боли для всех методов анализа (ИНС в эпителии желез, WB, RT-qPCR). Анализ данных показал наличие наибольших результатов всегда в группах при наличии

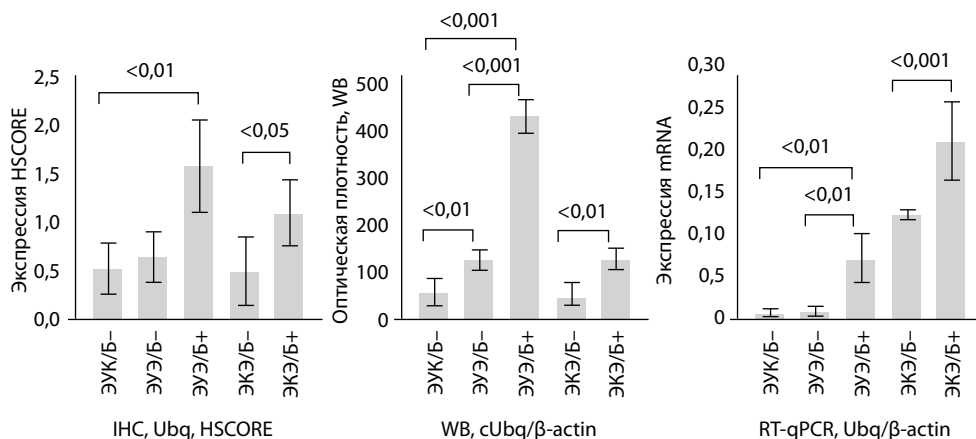


Рис. 3. Экспрессия убиквитина (Ubq) по данным иммуногистохимического анализа (ИНС) в эпителии желез, cUbq по данным вестерн-блот анализа (WB) и Ubq по данным количественной полимеразной цепной реакции в реальном времени (RT-qPCR) у женщин контрольной группы и у пациенток с эндометриозом в эутопическом и эктопическом эндометрии
Fig. 3. Expression of ubiquitin (Ubq) according to immunohistochemical analysis (IHC) in the epithelium of glands, cUbq according to Western blot analysis (WB) and Ubq according to quantitative real-time polymerase chain reaction (RT-qPCR) in women of the control group and in patients with endometriosis in eutopic and ectopic endometrium

Примечания: данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения, $M \pm SD$. Различия определяли с помощью критерия Манна – Уитни. Ubq – убиквитин; ЭУК/Б– – эутопический эндометрий, контрольная группа, без боли; ЭУЭ/Б– – эутопический эндометрий, эндометриоз, без боли; ЭУЭ/Б+ – эутопический эндометрий, эндометриоз, с болью; ЭКЭ/Б– – эктопический эндометрий, эндометриоз, без боли; ЭКЭ/Б+ – эктопический эндометрий, эндометриоз, с болью; ИНС – иммуногистохимия; HSCORE – шкала иммуногистохимии; WB – вестерн-блот; optical density – оптическая плотность; RT-qPCR – количественная полимеразная цепная реакция в реальном времени.

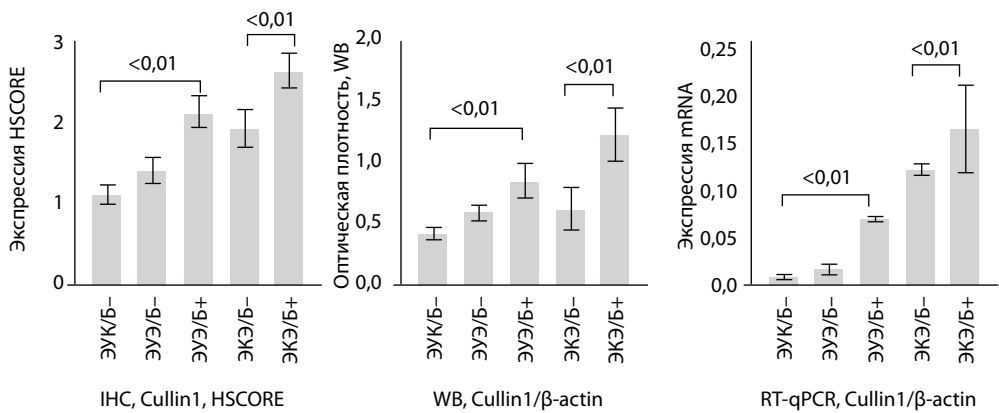


Рис. 4. Экспрессия куллин 1 (Cullin1) по данным иммуногистохимического анализа (ИХ) в эпителии желез, вестерн-блот анализа (WB) и количественной полимеразной цепной реакции (RT-qPCR) у женщин контрольной группы и у пациенток с эндометриозом в эутопическом и эктопическом эндометрии

Fig. 4. Expression of cullin 1 (Cullin1) according to immunohistochemical analysis (IHC) in the epithelium of the glands, Western blot analysis (WB) and quantitative real-time polymerase chain reaction (RT-qPCR) in women of the control group and in patients with endometriosis in eutopic and ectopic endometrium

Примечания: данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения, $M \pm SD$. Различия определяли с помощью критерия Манна – Уитни. Cullin1 – куллин 1; ЭУК/Б- – эутопический эндометрий, контрольная группа, без боли; ЭУЭ/Б- – эутопический эндометрий, эндометриоз, без боли; ЭУЭ/Б+ – эутопический эндометрий, эндометриоз, с болью; ЭКЭ/Б- – эктопический эндометрий, эндометриоз, без боли; ЭКЭ/Б+ – эктопический эндометрий, эндометриоз, с болью; ИХ – иммуногистохимия; HSCORE – шкала иммуногистохимии; WB – вестерн-блот; optical density – оптическая плотность; RT-qPCR – количественная полимеразная цепная реакция в реальном времени.

боли. Следовательно, наблюдалось увеличение экспрессии Cullin1 в зависимости от наличия боли.

Экспрессия регуляторов апоптоза Bcl2, Bax, Bak и Bcl-x по данным иммуногистохимического анализа (ИХ) в эутопическом и эктопическом эндометрии.

Оценка экспрессии протеинов группы Bcl2 в эпителии желез эутопического и эктопического эндометрия у пациенток с перитонеальной формой эндометриоза показала выраженные изменения. Так, экспрессия активаторов апоптоза Bax и Bax была статистически достоверно снижена в эпителии эктопического эндометрия в группе ЭКЭ/Б+ (эндометриоз с болью), а экспрессия ингибиторов апоптоза Bcl2 и Bcl-x была статистически значимо выше. Эти результаты позволили рассчитать соотношение Bcl2/Bax отдельно для эутопического и эктопического эндометрия и установить статистически достоверное снижение в 2,6 раза этого показателя в эктопическом эндометрии по отношению к клеткам эутопического эндометрия. Представленные сравнения считали правомерными за счет использования соотношения показателей, а не фактических значений. Результаты свидетельствуют об увеличении антиапоптотических белков Bcl2 и Bcl-x и относительном снижении проапоптотических белков Bax и Bax и, следовательно, усилении пролиферации и выживаемости клеток, как это и было показано нами ранее [9].

■ ОБСУЖДЕНИЕ

В патогенезе развития эндометриоза определенную роль играют эстрогены. Показано, что нарушение регуляции эстрогенами при эндометриозе не только опосредует рекрутирование макрофагов в ответ на хемокины из периферических нервов, но и способствует нейрогенезу в микроокружении путем воздействия на макрофаги. Измененные взаимодействия между макрофагами и нервными волокнами могут происходить из-за аберрантного уровня эстрогенов и тем самым обосновывать гипотезу возникновения боли при эндометриозе. Эстрогены не только опосредуют выделение провоспалительных цитокинов из макрофагов для активации ноцицепторов, но и увеличивают экспрессию ноцицепторов на периферических нервных волокнах, которые в конечном итоге обостряют локальное воспаление и вызывают периферическую гиперчувствительность [14]. Кроме того, показано, что 17- β -эстрадиол (E2) и родственные ему стероидные гормоны вызывают апоптоз путем связывания фосфодиэстеразы 3A, которая в свою очередь рекрутирует и стабилизирует белок SLFN12, представляя собой одну из частей врожденной иммунной системы многоклеточных живых существ. Этот пептид распознает нетипичные для человека молекулы транспортной РНК, переносящие аминокислоты, и уничтожает их. Повышенный уровень SLFN12 связывается с рибосомами, исключая привлечение частицы распознавания сигналов SRP и тем самым блокируя непрерывную трансляцию белков. Сигналузующая частица SRP – это цитоплазматическая молекула, которая участвует в котрансляционном транспорте белков. Она состоит из белков и молекул 7S РНК. Функция SRP заключается в доставке рибосом, которые синтезируют секреторные или мембранные белки, к мембране эндоплазматического ретикула для котрансляционного транспорта белков. Эти белки включают BclA2 и Mcl-1, которые в результате и запускают снижение апоптоза [15, 16].

Многие регуляторные белки апоптоза были идентифицированы как целевые субстраты для убиквитинирования. Помимо того, что они являются мишенями для убиквитинирования, некоторые из них проявляют активность убиквитинлигазы (RBX). Устойчивость к апоптозу является одним из основных препятствий в лечении эндометриоза и рака, а подавление апоптоза является отличительной чертой эндометриоза и рака. Молекулы, включающие представителей семейства Bcl2, участвуют в апоптозе и были идентифицированы как субстраты и мишени для деградации протеасом, приводящие к устойчивости к апоптозу. Изменение стабильности этих белков, регулируемых убиквитином и протеасомой, обычно способствует устойчивости к апоптозу при эндометриозе. Так, TRAIL является лигандом домена смерти (DR)-4 и членом суперсемейства рецепторов фактора некроза опухоли (TNFRsF). Он способен через убиквитинирование регулировать передачу сигналов апоптоза за счет усиления активности антиапоптозных сигнальных путей [17].

Задачи определения тактики в проведении исследований в области разработки терапевтических способов лечения эндометриоза на основе снижения воздействия гломулина на комплекс SCF и полиубиквитинирования белков для исключения ингибирования апоптоза являются весьма перспективными, но находятся на первоначальном этапе. Первая попытка использовать антитела была предпринята Fujimuro M., Yokosawa H. (2005), которые опубликовали статью и описали способ получения моноклональных антител против цепей полиубиквитина, 2 из которых были обозначены как FK1 и FK2 и были тщательно охарактеризованы. Антитела как

FK1, так и FK2 распознают полиубиквитиновую часть, но не свободный убиквитин, тогда как антитело FK2, но не антитело FK1, может распознавать моноубиквитинированные белки. Эти 2 антитела полезны для выделения белков, меченных полиубиквитиновой цепью, и для исследования белков, которые модифицированы посредством полиубиквитинирования или моноубиквитинирования в различных клетках и тканях в физиологических и патологических условиях. Реагенты FK1 и FK2 могут найти применение в выявлении полиубиквитинирования при различной патологии, например в эндометрии при эндометриозе. Авторы не смогли предложить этот способ для получения лекарственных средств и лечения патологических состояний, связанных с полиубиквитинированием, например рака [18]. В последующем Diksit V., Kelli R.F., Matsumoto M.I. получили патент на разработку фармацевтического состава, содержащего антитела к полиубиквитинированным белкам, для лечения заболеваний или нарушений, включая рак, дегенерацию мышц и нейродегенеративные заболевания [19].

Таким образом, накопление в клетках эутопического и эктопического эндометрия полиубиквитиновых белковых конъюгатов является одним из механизмов ингибирования индукции апоптоза. На рис. 5 представлены 2 формы комплекса SCF без участия гломулина и с его участием.

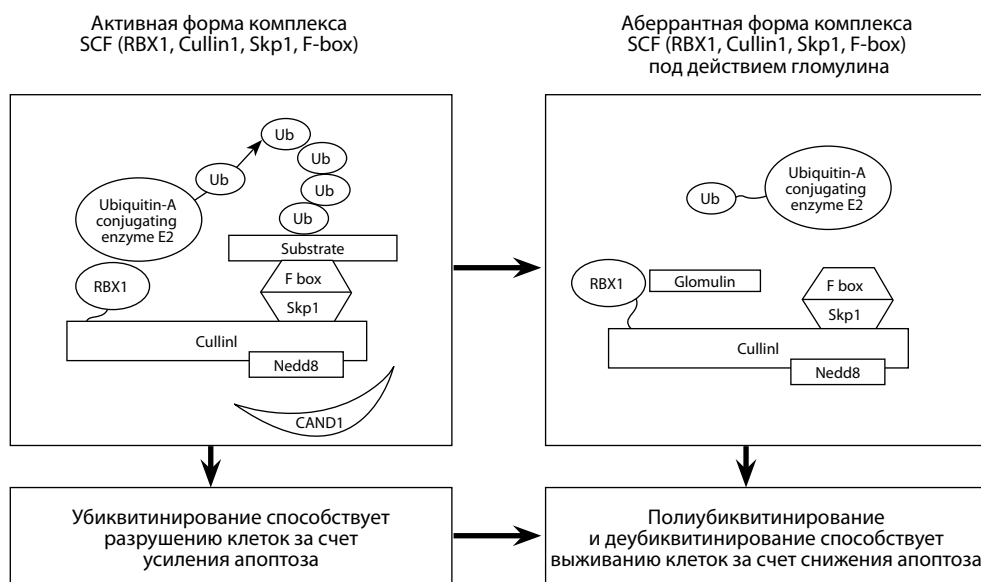


Рис. 5. Активная форма SCF-комплекса без участия гломулина и аберрантная форма SCF-комплекса под действием гломулина
Fig. 5. The active form of the SCF complex without the participation of glomulin and the aberrant form of the SCF complex under the influence of glomulin

Примечания: Ub – убиквитин; Glomulin – гломулин; Cullin1 – куллин 1; RBX1 – убиквитинлигаза 1; Substrate – исходный продукт, преобразуемый ферментом в результате специфического фермент-субстратного взаимодействия в конечный продукт; F-box – специфический связующий домен; Skp1 – адапторный домен; Nedd8 – неддиллин 8; CAND1 – белок, формирующий клеточный репертуар комплексов SCF и их пластичность; Ubiquitin-conjugating enzyme E2 – убиквитин, конъюгирующий фермент E2.

Как следует из рис. 5, активация комплекса SCF требует модификации ядра куллина (Cullin1) убиквитиноподобным белком (Nedd8). Этот белок участвует в процессе неддильирования и инициирует сборку белков Skp1 и F-box в комплексе SCF [20]. Nedd8 предотвращает ингибирование белком CAND1 комплекса SCF. Активная форма комплекса SCF осуществляет убиквитинирование и разрушение клеток за счет усиления апоптоза. Ингибирование комплекса SCF происходит за счет взаимодействия белка гломулина с RBX1 и тем самым предотвращает участие RBX1 в убиквитинировании. При возникновении aberrантной формы комплекса SCF за счет взаимодействия гломулина с RBX1 наблюдается деубиквитинирование или полиубиквитинирование [11, 21], что способствует выживанию клеток за счет снижения апоптоза. В связи с этим управление процессами полиубиквитинирования или деубиквитинирования белков-регуляторов и белков-эффекторов запрограммированной гибели клеток выступает в качестве потенциальной молекулярной мишени регуляции апоптоза при преопухоловой или опухоловой прогрессии. Снижение гломулина приводит к снижению уровня белка F-box, RBX1 и Cullin1 через усиленное автоубиквитинирование компонентов SCF, что в свою очередь увеличивает накопление с-Мус (проонкогенный белок, фактор транскрипции) и Cyclin E (Циклин E) и создает необходимость для перехода из фазы G1 в фазу S клеточного цикла путем инициации дупликации ДНК [22]. Поскольку мутации в гене гломулина отвечают за наличие измененных гладкомышечных клеток в сосудах, а как известно, ангиогенез является частью эндометриоза, следует установить, что наблюдаемые в гетеротопиях сосудистые мальформации возникают как «гломангиомы» [23]. Молекулярные изменения характеристик гломулина могут оказывать влияние на образование как aberrантных комплексов SCF, так и через активированный ангиогенез, воспаление микроокружения и сниженный апоптоз на возникновение и эволюцию гетеротопий [24]. Поскольку конформация и модификация белков играют важную роль в реализации и регуляции каскада ферментативных реакций, ведущих клетку к развитию апоптотической гибели, компоненты убиквитинозависимой системы с включением роли гломулина представляют собой потенциальную мишень для таргетной терапии, например в системе PROTAC (комбинированная молекула выборочного протеолиза белка). Это позволит повысить эффективность патогенетически обоснованной терапии эндометриоза, сопровождающегося повышением активности гломулина и подавлением апоптоза, для развития потенциальных путей терапевтического вмешательства при заболеваниях, характеризующихся дисрегулируемым прогрессированием клеточного цикла. Представленные результаты исследований доказывают роль гломулина в патогенезе эндометриоза за счет подавления апоптоза и повышения пролиферативной активности эктопического эндометрия. Эти данные являются продолжением работ по изучению роли комплекса SCF в эндометрии в норме и при патологии [25].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При перитонеальной форме эндометриоза, наличии хронической тазовой боли и бесплодии в эутопическом эндометрии наблюдается одновременное увеличение экспрессии гломулина (GLM), убиквитинлигазы (RBX1), конъюгированного убиквитина (cUbc) и куллина 1 (Cullin1) по данным иммуногистохимического анализа (ИНС), вестерн-блот анализа (WB) и количественной полимеразной цепной реакции

в реальном времени (RT-qPCR). Аналогичные изменения установлены в эктопическом эндометрии. Возникновение в эндометрии aberrантных форм комплекса SCF за счет взаимодействия гломулина с RBX1 приводит к полиубиквитинированию, снижению апоптоза, способствует выживанию клеток и их длительной пролиферации. Выделение компонентов убиквитинозависимой системы с включением роли гломулина представляет собой потенциальную мишень для таргетной терапии, что позволит повысить эффективность патогенетически обоснованного лечения эндометриоза, сочетающегося с повышением активности гломулина и подавлением апоптоза.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Rahbar R, Rogers E, Murooka T, et al. Glomulin: a permissivity factor for vaccinia virus infection. *J Interferon Cytokine Res.* 2012 Mar;32(3):127–37. doi: 10.1089/jir.2011.0100
- Brouillard P, Boon LM, Mulliken JB, et al. Mutations in a novel factor, glomulin, are responsible for glomuvenous malformations ("glomangiomas"). *Am J Hum Genet.* 2002 Apr;70(4):866–74. doi: 10.1086/339492
- Brouillard P, Boon LM, Revencau N, et al. Genotypes and phenotypes of 162 families with a glomulin mutation. *Mol Syndromol.* 2013;4(4):157–64. <https://doi.org/10.1159/000348675a>
- Tron AE, Arai T, Duda DM, et al. The glomuvenous malformation protein Glomulin binds Rbx1 and regulates cullin RING ligase-mediated turnover of Fbw7. *Mol Cell.* 2012;46(1):67–78. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2012.02.005>
- Borroni RG, Narula N, Diegoli M, et al. A novel mutation of the glomulin gene in an Italian family with autosomal dominant cutaneous glomuvenous malformations. *Exp Dermatol.* 2011 Dec;20(12):1032–4. doi: 10.1111/j.1600-0625.2011.01387.x
- Duda DM, Olszewski JL, Tron AE, et al. Structure of a glomulin-RBX1-CUL1 complex: inhibition of a RING E3 ligase through masking of its E2-binding surface. *Mol Cell.* 2012 Aug 10;47(3):371–82. doi: 10.1016/j.molcel.2012.05.044
- Suzuki S, Suzuki T, Mimuro H, et al. Shigella hijacks the glomulin-cIAPs-inflammasome axis to promote inflammation. *EMBO Rep.* 2018;19(1):89–101. <https://doi.org/10.15252/embr.201643841>
- Jia L, Bickel JS, Wu J, et al. RBX1 (RING box protein 1) E3 ubiquitin ligase is required for genomic integrity by modulating DNA replication licensing proteins. *J Biol Chem.* 2011 Feb 4;286(5):3379–86. doi: 10.1074/jbc.M110.188425
- Burlev VA. Ectopic endometrium: proliferative activity and apoptosis in patients with peritoneal form of genital endometriosis. *Russian Journal of Human Reproduction.* 2012;6:7–13. (In Russ.)
- Khashchenko EP, Vysokikh MY, Marey MV, et al. Altered Glycolysis, Mitochondrial Biogenesis, Autophagy and Apoptosis in Peritoneal Endometriosis in Adolescents. *Int J Mol Sci.* 2024 Apr 11;25(8):4238. doi: 10.3390/ijms25084238
- Bourlev V, Moberg C, Ilyasova N, et al. Vasoactive intestinal peptide is upregulated in women with endometriosis and chronic pelvic pain. *Am J Reprod Immunol.* 2018 Sep;80(3):e12857. doi: 10.1111/aji.12857
- Burlev VA, Ilyasova NA. Deubiquitinase and unconjugated ubiquitin activate microenvironment inflammation and pain in eutopic and ectopic endometrium in endometriosis. *Russian Journal of Human Reproduction.* 2023;29(1):9–18. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/repro2023290119>
- Burlev VA. Endometrial omix marker in patients with endometriosis and pelvic pain: conjugated ubiquitin. *Russian Journal of Human Reproduction.* 2022;28(3):25–35. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/repro202228031253>
- Burlev VA. Aberrant invasion of nervous fibers in endometriosis: the role of estrogens. *Russian Journal of Human Reproduction.* 2020;26(2):104–112. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/repro202026021104>
- Li D, Chen J, Ai Y, et al. Estrogen-Related Hormones Induce Apoptosis by Stabilizing Schlafen-12 Protein Turnover. *Mol Cell.* 2019 Sep 19;75(6):1103–1116.e9. doi: 10.1016/j.molcel.2019.06.040
- Jo U, Pommier Y. Structural, molecular, and functional insights into Schlafen proteins. *Exp Mol Med.* 2022 Jun;54(6):730–738. doi: 10.1038/s12276-022-00794-0
- Zhang HG, Wang J, Yang X, et al. Regulation of apoptosis proteins in cancer cells by ubiquitin. *Oncogene.* 2004 Mar 15;23(11):2009–15. doi: 10.1038/sj.onc.1207373
- Fujimuro M, Yokosawa H. Production of antipolyubiquitin monoclonal antibodies and their use for characterization and isolation of polyubiquitinated proteins. *Methods Enzymol.* 2005;399:75–86. doi: 10.1016/S0076-6879(05)99006-X
- Diksit VM, Kelli RF, Matsumoto MI. Antibodies to polyubiquitin and methods of application thereof. *Patent.* RU 2603093 C2, 2016 Bull. № 32. https://yandex.ru/patents/doc/RU2603093C2_20161120
- Schwinn MK, Hoang T, Yang X, et al. Antibody-free detection of cellular neddylation dynamics of Cullin1. *Anal Biochem.* 2018 Aug 15;555:67–72. doi: 10.1016/j.ab.2018.05.002
- Burlev V. Protein Degradation Accents in Eutopic and Ectopic Endometrium of Patients with Endometriosis through Activation of Ubiquitin Ligase and Accumulation of Conjugated Ubiquitin. *Reproductive Health Eastern Europe.* 2024;14(2):140–152. <https://doi.org/10.34883/PI.2024.14.2.001>
- Hristova VA, Stringer DK, Weissman AM. Cullin RING ligases: glommed by glomulin. *Mol Cell.* 2012 Aug 10;47(3):331–332. doi: 10.1016/j.molcel.2012.07.025
- Bourlev V, Volkov N, Pavlovitch S, et al. The relationship between microvessel density, proliferative activity and expression of vascular endothelial growth factor-A and its receptors in eutopic endometrium and endometriotic lesions. *Reproduction.* 2006 Sep;132(3):501–509. doi: 10.1530/rep.1.01110
- Burlev VA, Gasparov AS, Dubinskaya ED. Variants of distribution of heterotopias on the pelvic peritoneum in patients with endometriosis. *Russian Journal of Human Reproduction.* 2006;12(4):84–88. (In Russ.)
- Burlev V. Chromosomal instability of the endometrium. *Reproductive Health Eastern Europe.* 2024;5:599–616. <https://doi.org/10.34883/PI.2024.14.5.005>



Akbar Ibrahimov ✉, Abuzar Gaziyev
Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan

Clinicopathological and Survival Outcomes Between Minimally Invasive and Open Surgery in Endometrial Carcinoma

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: all authors made a significant contribution to the writing of the article.

Submitted: 17.09.2024

Accepted: 27.01.2025

Contacts: mic_amu@mail.ru

Abstract

Purpose. The current study aims to compare the experience of a single facility using laparoscopic and laparotomy techniques to treat endometrioid EC in the early stages in a low-income country.

Materials and methods. This retrospective study was realized at Azerbaijan Medical University, Department of Oncology. The files of 117 endometrial cancer patients who underwent surgical treatment between 2018 and 2024 were retrospectively evaluated. The whole surgical procedure was carried out by an expert in gynecologic oncology. TH and BSO were administered to all individuals. Moreover, PLND and PALND were performed on 113 and 4 patients respectively.

Results. One hundred and seventeen patients were treated and observed for endometrial cancer as long as the study period lasted. Twenty-two patients (18.8%) had a laparotomy, and 95 patients (81.2%) had laparoscopic surgery. The most common performed surgical procedure was hysterectomy+BSO+BPLND in eighty-eight (75.2%) patients. The number of premenopausal and postmenopausal women were 15 (12.8%) and 102 (87.2%), respectively. 79 (67.5%) of the patients had a BMI>30. Of the patients, 105 (89.7%) had FIGO stage I tumors, 70 (59.8%) had tumors larger than 2 cm. Of the patients, myometrial invasion $\leq 50\%$ in 46 (39.3%), myometrial invasion $>50\%$ in 58 (49.6%), and only 13 (11.1%) did not have myometrial invasion. Nine patients (7.7%) had lymph node metastases, 77 patients (65.8%) had LVSI, 3 patients (2.6%) had adnexal involvement, 4 patients (3.4%) had cervical involvement. There was no convert from laparoscopy to laparotomy during the surgical process. There was a significant difference in the operation time between the laparotomy and laparoscopy groups. Duration of procedure more than 120 minutes in laparoscopy and laparotomy were 65 (68.4%) and 19 (86.4%), respectively. Additionally, the laparoscopic surgery group had a somewhat reduced rate of perioperative complications and a shorter hospital stay (≤ 4 days). In the both groups the longest observation duration was 77 months. Twelve patients (12.6%) experienced recurrence in the laparoscopy group, compared with 3 patients (14.3%) in the laparotomy group. During the follow-up period, survival data were gathered, and they revealed no significant differences (87.4% versus 86.4%).

Conclusion. According to our study, laparoscopy plays an important role in the treatment of uterine-confined endometrial carcinoma for surgeons who have experience with commencing gynecologic cancer surgery. In these cases, laparoscopic surgery may be conducted with a comparable level of lymph node dissection to laparotomy, a shorter hospital stay, and fewer postoperative infections. MIS should be encouraged in the treatment of endometrial cancer nowadays in all low-income countries.

Keywords: endometrial cancer, laparotomy, laparoscopy, outcomes

Ибрагимов А. ✉, Газыев А.

Азербайджанский медицинский университет, Баку, Азербайджан

Клинико-патологические исходы и результаты выживаемости при минимально инвазивном и открытом хирургическом вмешательстве при карциноме эндометрия

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: все авторы внесли существенный вклад в написание статьи.

Подана: 17.09.2024

Принята: 27.01.2025

Контакты: mic_amu@mail.ru

Резюме

Цель. Анализ опыта одного учреждения, в котором использовали лапароскопические и лапаротомические методы лечения эндометриоидного рака эндометрия на ранних стадиях, в стране с низким уровнем дохода.

Материалы и методы. Ретроспективное исследование реализовано на кафедре онкологии Азербайджанского медицинского университета. Были ретроспективно оценены файлы 117 пациенток с раком эндометрия, перенесших хирургическое лечение в период с 2018 по 2024 г. Все хирургические процедуры были проведены экспертом в области онкогинекологии. TH и BSO были назначены всем лицам. Кроме того, PLND и PALND были выполнены 113 и 4 пациентам соответственно.

Результаты. 117 пациенток проходили лечение и наблюдались по поводу рака эндометрия в течение всего периода исследования. 22 (18,8%) пациенткам выполнена лапаротомия, а 95 (81,2%) – лапароскопия. Наиболее часто выполняемой хирургической процедурой была гистерэктомия + BSO + BPLND – у 88 (75,2%) пациенток. Число женщин в пременопаузе и постменопаузе составило 15 (12,8%) и 102 (87,2%) соответственно. У 79 (67,5%) пациенток ИМТ был >30. Из них у 105 (89,7%) были опухоли I стадии по FIGO, у 70 (59,8%) – опухоли размером более 2 см. Из этих пациенток инвазия миометрия ≤50% наблюдалась в 46 (39,3%) случаях, инвазия миометрия >50% – в 58 (49,6%), и только у 13 (11,1%) пациенток не было инвазии миометрия. У 9 (7,7%) женщин были метастазы в лимфатические узлы, у 77 (65,8%) – инвазия лимфоваскулярного пространства, у 3 (2,6%) – поражение придатков, у 4 (3,4%) – поражение

шейки матки. Не было ни одного перехода от лапароскопии к лапаротомии во время хирургического процесса. Отмечена значительная разница во времени операции между группами лапаротомии и лапароскопии. Длительность процедуры более 120 минут при лапароскопии и лапаротомии регистрировалась в 65 (68,4%) и 19 (86,4%) случаях соответственно. Кроме того, в группе лапароскопической хирургии наблюдалось несколько меньшее количество периоперационных осложнений и более короткое пребывание в больнице (≤ 4 дней). В обеих группах самый длительный период наблюдения составил 77 месяцев. У 12 (12,6%) пациентов в группе лапароскопии наблюдался рецидив по сравнению с 3 (14,3%) пациентами в группе лапаротомии. В течение периода наблюдения были собраны данные о выживаемости, существенных различий в которых не выявлено (87,4% против 86,4%).

Заключение. Согласно нашему исследованию, лапароскопия играет важную роль в лечении эндометриальной карциномы, ограниченной маткой, для хирургов, имеющих начальный опыт в онкогинекологической хирургии. В этих случаях лапароскопия может быть проведена с сопоставимым с лапаротомией уровнем лимфодиссекции, более коротким пребыванием в больнице и меньшим количеством послеоперационных инфекций. В настоящее время минимальную инвазивную хирургию следует ставить на первый план при лечении эндометриального рака во всех странах с низким уровнем дохода.

Ключевые слова: рак эндометрия, лапаротомия, лапароскопия, результаты

■ INTRODUCTION

Endometrial cancer (EC) is one of the most common malignancies of the female genital organs, the incidence of which is increasing [1] [2]. In the US, uterine cancer is the fourth most frequent cancer among women. In 2021, it ranked sixth in terms of cancer-related deaths [3]. Endometrial carcinoma is surgically staged based on the 2023 International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) staging system [4]. TH, BSO, and LND are the required procedures for the staging process. Peritoneal washing is not necessary for surgical staging [5]. The mainstay treatment, especially for early-stage endometrial carcinoma, is TH, BSO with systematic LND [6]. Surgery with laparoscopy or laparotomy method is necessary for the management of early-stage uterine cancer [5]. Over time, there has been a major evolution in the surgical method for EC. Patients were usually incised midline for an exploratory laparotomy. Nowadays, minimally invasive surgery (MIS) has become a more popular surgical route for patients with uterine cancer in an early stage. Furthermore, different institutions and periods have changed approach to the retroperitoneal lymph node evaluation [7].

For patients whose disease appears to be limited to the uterus (based on physical and radiological examinations), who are surgical candidates, and for whom the treatment is anticipated to be able to be completed without conversion to laparotomy, in our oncological practice we recommend laparoscopic surgery. This is supported by consistent evidence from randomized trials showing that laparoscopic hysterectomy has equivalent oncologic outcomes and lower morbidity when compared to open hysterectomy [7]. The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines state that any surgical route, including laparoscopic, robotic, vaginal, and abdominal, can be used to perform TH, BSO

and lymph node assessments for patients with endometrial carcinoma. However, in cases where endometrial cancer appears to be confined to the uterus, a minimally invasive approach is typically carried out. Nonetheless, individuals presenting with metastatic disease may still require a laparotomy, according to the NCCN recommendations [8, 9].

In high-income nations, laparoscopic surgery is well-recognized for its benefits in decreasing morbidity and mortality rates [10]. However, due to lack of surgical skills and economic factors, laparoscopic surgery varies greatly in low-income countries [11]. When compared to rich countries, the availability of laparoscopic route for patients with gynecologic tumors may have a substantial influence on perioperative complications, lethality, and living standards in underdeveloped countries [12, 13].

The current study aims to compare the experience of a single facility using laparoscopic and laparotomy techniques to treat endometrioid EC in the early stages in a low-income country.

■ MATERIALS AND METHODS

This retrospective study was realized at Azerbaijan Medical University, Department of Oncology. The files of 117 endometrial cancer patients who underwent surgical treatment between 2018 and 2024 were retrospectively evaluated. Cases with endometrioid and non-endometrioid histological type cancers, histological grade I–III patients, and patients undergoing pelvic and periaortic lymph node assessment were the inclusion criteria for the research. A total of 117 patients who underwent laparoscopic (n=95) and laparotomic (n=22) surgery were included in the study (Fig. 1).

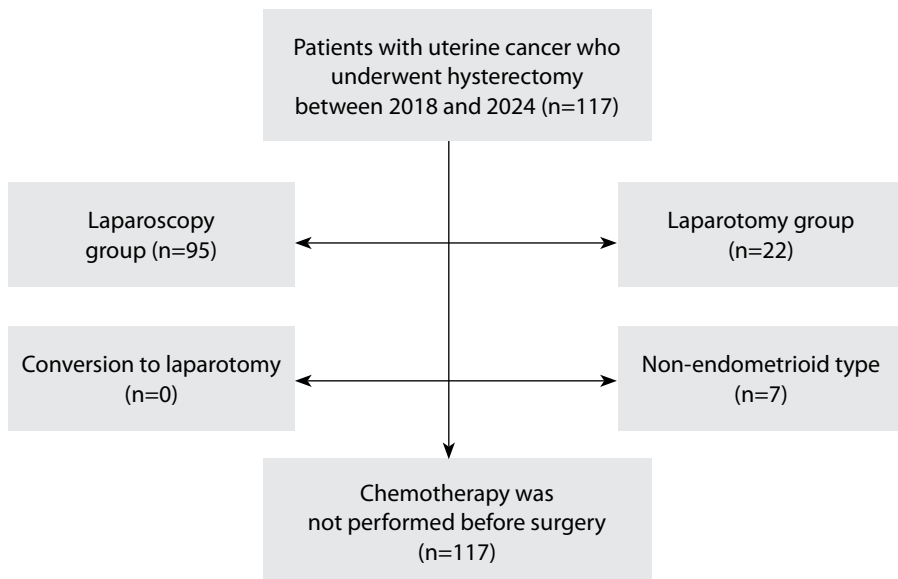


Fig. 1. Chart of the study participants

The whole surgical procedure was carried out by an expert in gynecologic oncology. TH and BSO were administered to all individuals. Moreover, PLND and PALND were performed on 113 and 4 patients respectively. PLND involves the removal of lymphatic tissues on the external and common iliac vessels and from the obturator fossa. PALND includes the removal of all lymphatic tissues, starting from the level of aortic bifurcation, laterally to the paracaval and para-aortic lymphatic tissues, and superiorly to the level of left renal vessels. Patients with EC were staged using the revised 2009 and 2023 FIGO staging systems. Clinical and pathological characteristics of the patients, patient's age, histological type, grade, status of myometrial invasion, tumor size, LVSI, adnexal and cervical involvement, and presence of lymphatic metastasis were evaluated.

Statistical Analysis

Statistical evaluation was performed using SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 20 for Windows (IBM SPSS Inc., Chicago, IL). Kolmogorov-Smirnov test was used to evaluate the conformity of the measured data to normal distribution. The n and percentage values of the variables were given. Fisher's Exact Test was used to compare categorical data. Logistic regression analysis was performed to determine the effect of the parameters of the participants on recurrence and survival. For statistical analysis results, a p-value of less than 0.05 was considered significant.

■ RESULTS

The study included 117 women with endometrial carcinoma who had laparoscopic or abdominal hysterectomy at the Department of Oncology of Azerbaijan Medical University from 2018 to 2024. One hundred and seventeen patients were treated and observed for endometrial cancer as long as the study period lasted. Twenty-two patients (18.8%) had a laparotomy, and 95 patients (81.2%) had laparoscopic surgery. The most common performed surgical procedure was hysterectomy+BSO+BPLND in eighty-eight (75.2%) patients. The number of premenopausal and postmenopausal women were 15 (12.8%) and 102 (87.2%), respectively. 79 (67.5%) of the patients had a BMI>30. Of the patients, 105 (89.7%) had FIGO stage I tumors, 70 (59.8%) had tumors larger than 2 cm. Of the patients, myometrial invasion \leq 50 in 46 (39.3%), myometrial invasion >50% in 58 (49.6%), and only 13 (11.1%) did not have myometrial invasion. Nine patients (7.7%) had lymph node metastases, 77 patients (65.8%) had LVSI, 3 patients (2.6%) had adnexal involvement, 4 patients (3.4%) had cervical involvement. There was no convert from laparoscopy to laparotomy during the surgical process. There was a significant difference in the operation time between the laparotomy and laparoscopy groups.

Duration of procedure more than 120 minutes in laparoscopy and laparotomy were 65 (68.4%) and 19 (86.4%), respectively. Additionally, the laparoscopic surgery group had a somewhat reduced rate of perioperative complications and a shorter hospital stay (\leq 4 days). In the both groups the longest observation duration was 77 months. Twelve patients (12.6%) experienced recurrence in the laparoscopy group, compared with 3 patients (13.6%) in the laparotomy group. During the follow-up period, survival data were gathered, and they revealed no significant differences (87.4% versus 86.4%). Tables display all demographic, clinical, and histopathological characteristics (Tables 1, 2).



Table 1
Clinicopathological and survival outcomes

Parameters	Laparoscopy (n=95)	Laparotomy (n=22)	Test statistics (χ^2 : Fisher's Exact Test)
Age (years)			
≤50	9 (9.5%)	3 (13.6%)	χ^2 : 0.429 p: 0.512
>50	86 (90.5%)	19 (86.4%)	
Menopausal Status			
Premenopausal	11 (11.6%)	4 (18.2%)	χ^2 : 0.852 p: 0.356
Postmenopausal	84 (88.4%)	18 (81.8%)	
BMI (kg/m²)			
≤30	26 (27.4%)	12 (54.5%)	χ^2 : 6.922 p: 0.009
>30	69 (72.6%)	10 (45.5%)	
Operation time in minutes			
≤120 minutes	30 (31.6%)	3 (13.6%)	χ^2 : 4.188 p: 0.041
>120 minutes	65 (68.4%)	19 (86.4%)	
Pelvic lymphadenectomy n (%)			
	95 (96.9%)	18 (81.8%)	
Para-aortic lymphadenectomy n (%)			
	0	4 (18.2%)	
FIGO stages (n)			
IA	45 (47.4%)	5 (22.7%)	χ^2 : 15.006 p: 0.020
IB	43 (45.3%)	12 (54.5%)	
II	0 (0.0%)	1 (4.5%)	
IIIA	2 (2.1%)	0 (0.0%)	
IIIC1	4 (5.7%)	3 (13.6%)	
IIIC2	0 (0.0%)	1 (4.5%)	
IVB	1 (1.1%)	0 (0.0%)	
Days of hospital stay			
≤4 days	74 (77.9%)	13 (61.9%)	χ^2 : 2.345 p: 0.126
>4 days	21 (22.1%)	8 (36.4%)	
Perioperative complication (n)			
Febrile morbidity	1	3	
Ureteral fistula	1	0	
Haemorrhage	0	1	
External iliac artery injury	1	0	
Conversion to laparotomy	0		
Recurrence n (%)			
No	83 (87.4%)	19 (86.4%)	χ^2 : 0.042 p: 0.838
Yes	12 (12.6%)	3 (18.2%)	
Survival			
Alive	83 (87.4%)	19 (86.4%)	χ^2 : 0.042 p: 0.838
Death	12 (12.6%)	3 (18.2%)	

Table 2
Histological features in patients with endometrial carcinoma

Parameters	Laparoscopy (n=95)	Laparotomy (n=22)	Test statistics
Tumor histology n (%)			
Endometrioid	90 (94.7%)	18 (81.8%)	χ^2 : 6.059 p: 0.109
Others	5 (5.3%)	4 (18.2%)	
Grade (n)			
1 (Well differentiated)	25 (26.3%)	4 (18.2%)	χ^2 : 2.708 p: 0.439
2 (Moderately differentiated)	38 (40.0%)	6 (27.2%)	
3 (Poorly or undifferentiated)	30 (31.6%)	10 (45.5%)	
4 (Undifferentiated)	2 (2.1%)	2 (9.1%)	
Primary Tumor Size (Cm)			
≤2 cm	41 (43.2%)	6 (27.2%)	χ^2 : 2.691 p: 0.101
>2 cm	54 (56.8%)	16 (72.7%)	
Myometrial Invasion (MI)			
No	12 (12.6%)	1 (4.5%)	χ^2 : 3.348 p: 0.187
≤50%	40 (42.1%)	6 (27.2%)	
>50%	43 (45.3%)	15 (68.2%)	
Lymphovascular Space Invasion			
No	36 (37.9%)	4 (18.2%)	χ^2 : 2.704 p: 0.100
Yes	59 (62.1%)	18 (81.8%)	
Adnexal Involvement			
No	92 (96.8%)	22 (100.0%)	χ^2 : 0.681 p: 0.409
Yes	3 (3.2%)	0 (0.0%)	
Cervical Involvement			
No	94 (98.9%)	19 (86.4%)	χ^2 : 9.046 p: 0.003
Yes	1 (1.1%)	3 (13.6%)	
Retroperitoneal Lymph Node Metastasis			
No	89 (93.7%)	19 (86.4%)	χ^2 : 1.526 p: 0.217
Yes	6 (6.3%)	3 (13.6%)	
Adjuvant treatment			
No	29 (30.5%)	6 (27.3%)	χ^2 : 0.031 p: 0.860
Yes	66 (69.5%)	16 (72.7%)	
Adjuvant treatment methods			
Pelvic Radiotherapy	1 (1.5%)	1 (4.5%)	χ^2 : 10.435 p: 0.064
Pelvic RT + Brachytherapy	21 (31.8%)	7 (31.8%)	
Pelvic RT + Brachytherapy + chemotherapy	8 (12.1%)	3 (13.6%)	
Brachytherapy	31 (47.0%)	2 (9.1%)	
Pelvic RT + chemotherapy	0 (0.0%)	1 (4.5%)	
Chemotherapy	5 (7.6%)	2 (9.1%)	

■ DISCUSSION

The purpose of this study was to look at how MIS affected clinical and prognosis results in uterine cancer patients. The study's findings showed that laparoscopic and laparotomy procedures have comparable efficacy, safety, and survival rates in patients with uterine-confined endometrial cancer Fig. 2, 3.

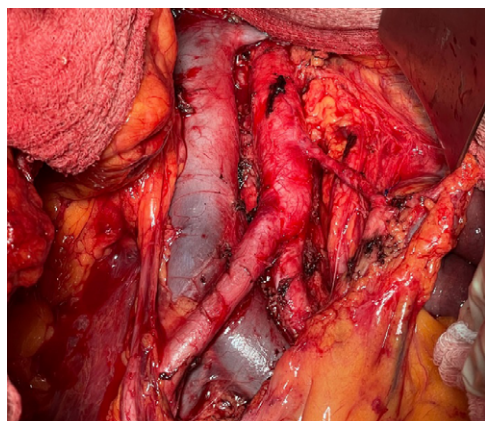


Fig. 2. Appearance of completed para-aortic lymphadenectomy after open surgery

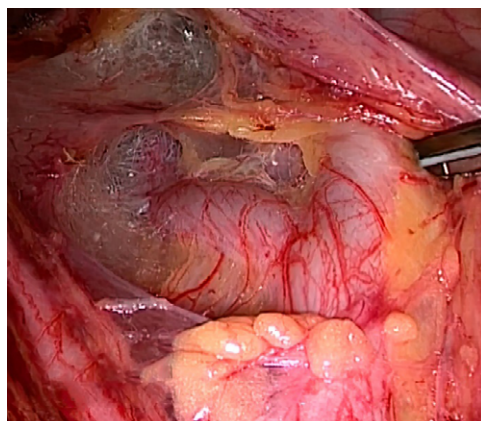


Fig. 3. Appearance of iliac artery after laparoscopic pelvic lymph node dissection

This study also demonstrated the benefits of MIS for postoperative recovery. Less ileus, less bleeding risk, and fewer surgical infections were observed in the laparoscopic surgery group. Even though the somewhat longer procedure time, this led to the patients' early hospital discharge. The median operating times for laparotomy (130 minutes) and laparoscopy groups (204 minutes) were different in the LAP2 study [14]. Furthermore, Janda, M., et al. have found that the duration of laparoscopic surgery was statistically substantially longer [15]. Our study results are similar to two prominent randomized controlled trials. Studies that have already been conducted on the use of laparoscopy in patients with EC have found that the treatment can be done minimally invasively and that recovery is quicker than with open procedures [16]. Because of the advantages of minimally invasive techniques, laparoscopy is being employed in gynecologic oncology more frequently [10, 13]. After an adequate level of experience is reached, a patient's high BMI should not be considered an obstacle. For obese women, laparoscopy should be the first option to decrease the incidence of wound infections. While there is a continuing discussion over doing lymph node dissection for early-stage EC, all research patients underwent pelvic lymph node dissection. Amount of retroperitoneal lymph nodes removed from patients in our study was similar between the laparoscopy and laparotomy groups and it was at the same time adequate for staging. [17]. As said the current study's complication rates, the group that underwent laparoscopy showed lower rates of febrile morbidity, ileus, and urinary tract infections. Laparoscopy was linked to a noticeably decreased rate of postoperative complications, based on randomized controlled trials that assessed the whole perioperative complications [18].

There are several restrictions on our investigation. The study's first drawback is that its population is heterogeneous and it is retrospective in nature. Results could have been impacted by modifications in surgical methods during the course of the 6-year study. The study's modest sample size and single-center design constitute its second drawback. Additional restrictions on the patient population include the exclusion of patients who cannot be reached by phone from the study and incomplete records found

in files scanned in the hospital registration system. Therefore, greater sample sizes and multicenter, randomized controlled investigations should validate the findings of this investigation. Further research is necessary to evaluate the initial experiences of surgeons using minimally invasive surgery in gynecologic oncology, especially for young surgeons in underdeveloped countries, even though meta-analyses and randomized control trials have been conducted to evaluate the benefits of laparoscopic surgery in the management of endometrial carcinoma.

■ CONCLUSION

According to our study, laparoscopy plays an important role in the treatment of uterine-confined endometrial carcinoma for surgeons who have experience with commencing gynecologic cancer surgery. In these cases, laparoscopic surgery may be conducted with a comparable level of lymph node dissection to laparotomy, a shorter hospital stay, and fewer postoperative infections. Although it is important to confirm the results of our study with prospective randomized controlled studies, our results can be a valuable reference in clinical settings. MIS should be encouraged in the treatment of endometrial cancer nowadays in all low-income countries.

■ REFERENCES

1. Sung H., et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*, 2021;71(3):209–249.
2. Bray F., et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 2024;74(3):229–263.
3. Siegel R.L., et al. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin*, 2021;71(1):7–33.
4. Berek J.S., et al. FIGO staging of endometrial cancer: 2023. *Int J Gynaecol Obstet*, 2023;162(2):383–394.
5. Galaal K., et al. Laparoscopy versus laparotomy for the management of early stage endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012;9:Cd006655.
6. Kim N.R., et al. Role of systematic lymphadenectomy in patients with intermediate to high-risk early stage endometrial cancer. *J Gynecol Oncol*, 2023;34(3):e23.
7. Walker J.L., et al. Recurrence and survival after random assignment to laparoscopy versus laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group LAP2 Study. *J Clin Oncol*, 2012;30(7):695–700.
8. Tanaka T., et al. Oncologic outcomes for patients with endometrial cancer who received minimally invasive surgery: a retrospective observational study. *Int J Clin Oncol*, 2020;25(11):1985–1994.
9. Rechichi G., et al. Myometrial invasion in endometrial cancer: diagnostic performance of diffusion-weighted MR imaging at 1.5-T. *Eur Radiol*, 2010;20(3):754–62.
10. Cakmak Y., et al. Comparison of Laparoscopy and Laparotomy in Early-Stage Endometrial Cancer: Early Experiences from a Developing Country. *J Oncol*, 2020;2020:2157520.
11. Schwartz M., Jeng C.J., Chuang L.T. Laparoscopic surgery for gynecologic cancer in low- and middle-income countries (LMICs): An area of need. *Gynecol Oncol Rep*, 2017;20:100–102.
12. Alfa-Wali M., Osaghae S. Practice, training and safety of laparoscopic surgery in low and middle-income countries. *World J Gastrointest Surg*, 2017;9(1):13–18.
13. Casarin J., et al. Adoption of Minimally Invasive Surgery and Decrease in Surgical Morbidity for Endometrial Cancer Treatment in the United States. *Obstet Gynecol*, 2018;131(2):304–311.
14. Walker J.L., et al. Laparoscopy compared with laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group Study LAP2. *J Clin Oncol*, 2009;27(32):5331–6.
15. Janda M., et al. Quality of life after total laparoscopic hysterectomy versus total abdominal hysterectomy for stage I endometrial cancer (LACE): a randomised trial. *Lancet Oncol*, 2010;11(8):772–80.
16. Taşkın S., et al. Comparison of laparoscopy and laparotomy in surgical staging of clinical early stage endometrial cancer: a report of early experiences from Turkey. *J Obstet Gynaecol*, 2012;32(7):687–90.
17. Lutman C.V., et al. Pelvic lymph node count is an important prognostic variable for FIGO stage I and II endometrial carcinoma with high-risk histology. *Gynecol Oncol*, 2006;102(1):92–7.
18. Asher R., et al. Disease-Free and Survival Outcomes for Total Laparoscopic Hysterectomy Compared With Total Abdominal Hysterectomy in Early-Stage Endometrial Carcinoma: A Meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer*, 2018;28(3):529–538.

<https://doi.org/10.34883/PI.2025.15.1.004>
УДК 618.145-006.36-007.415-08:618.2



Кухарчик Ю.В.¹ ✉, Гутикова Л.В.¹, Павловская М.А.²

¹ Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

² Городская клиническая больница № 4 г. Гродно, Гродно, Беларусь

Лечение миомы матки и эндометриоза у женщин, планирующих беременность

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция, дизайн исследования, написание текста – Кухарчик Ю.В., Гутикова Л.В.; сбор и обработка информации, статистическая обработка данных – Кухарчик Ю.В., Павловская М.А.; редактирование – Гутикова Л.В.

Работа выполнена в рамках ГНТП «Научно-техническое обеспечение качества и доступности медицинских услуг», 2021–2025 гг. подпрограмма «Здоровье матери и ребенка», задание 01.05 «Разработать и внедрить метод медицинской профилактики невынашивания беременности у женщин с сочетанной гинекологической патологией: эндометриоз и миома матки в репродуктивном возрасте» (2020–2024 гг.; № госрегистрации 20201836).

Подана: 13.01.2025

Принята: 27.01.2025

Контакты: juliakukharchik@mail.ru

Резюме

Цель. Оценить эффективность разработанного метода лечения эндометриоза и миомы матки у женщин, планирующих беременность.

Материалы и методы. Обследовано 126 женщин, страдающих невынашиванием беременности на фоне миомы матки и эндометриоза. Первая группа – 42 обследованные женщины с миомой матки (размеры миоматозного узла ≥ 4 см (1 и более)) в сочетании с аденомиозом. Вторая группа – 32 пациентки с аденомиозом и наличием одного миоматозного узла. В свою очередь данная группа была разделена на две подгруппы: 2а – 14 женщин с аденомиозом и миоматозным узлом ≥ 4 см, деформирующим полость матки; 2б – 18 пациенток с аденомиозом и миоматозным узлом < 4 см, не деформирующим полость матки. Третья группа – 52 женщины с аденомиозом и множественной миомой матки (узлы небольших размеров – < 4 см). Пациенткам групп 1 и 2а было выполнено хирургическое лечение миомы матки. Все пациенты первой группы получали лейпрорелина ацетат в инъекционной форме по 3,75 мг 1 раз в 28 дней курсом 3 месяца. Всем пациентам проводилось общеклиническое, лабораторное обследование, ультразвуковое и морфологическое исследования.

Результаты. Женщинам групп 1 и 2а, которым было выполнено хирургическое лечение в объеме миомэктомии с или без выполнения метропластики, повторно на этапе прегравидарной подготовки определяли уровни гормонов. Так, было установлено, что уровень гормонов в крови женщин групп 1 и 2а показал повышение среднего уровня лютеинизирующего гормона ($12,3 \pm 2,7$ МЕ/л), нормальный уровень фолликулостимулирующего гормона ($4,1 \pm 1,3$ МЕ/л) и абсолютный или относительный дефицит прогестерона (содержание прогестерона снизилось до $9,1 \pm 2,7$ нмоль/мл, а уровень эстрадиола $501,3 \pm 17,9$ нмоль/мл). Данные группы со стандартными схемами прегравидарной подготовки получали дополнительно дидрогестерон 10 мг с 16-го по 25-й день менструального цикла в течение 3 месяцев и 17β -эстрадиол с 1-го по

16-й день менструального цикла в течение 3 месяцев с индивидуальным подбором дозы.

Группы 1 и 2а на этапе предоперационной подготовки получали лейпрорелина ацетат. У всех пациентов через 1,5–2 месяца исчезли боли внизу живота и пояснице, отмечалось восстановление уровня гемоглобина у пациентов с исходной анемией (до $123,6 \pm 3,8$ г/л). Объем матки через 3 месяца уменьшился на 65%. Необходимость в консервативной миомэктомии возникла у 19,23% пациенток с субсерозными миоматозными узлами.

Заключение. Метод лечения миомы матки и эндометриоза у женщин, планирующих беременность, включающий в себя алгоритмы обследования, схемы гормонально-метаболического, хирургического лечения приводит к восстановлению фертильности, снижению клинических проявлений и повышению частоты наступления и вынашивания гестации.

Ключевые слова: миома матки, аденомиоз, женщины, планирующие беременность, лечение, лейпрорелина ацетат, дидрогестерон, прегравидарная подготовка

Yuliya V. Kukharchyk¹ ✉, Ludmila V. Gutikova¹, Marya A. Pavlovskaya²

¹ Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

² 4th Grodno City Clinical Hospital, Grodno, Belarus

Treatment of Uterine Fibroids and Endometriosis in Women Planning Pregnancy

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: concept, research design, text writing – Yuliya V. Kukharchyk, Ludmila V. Gutikova; collection and processing of information, statistical data processing – Yuliya V. Kukharchyk, Marya A. Pavlovskaya; editing – Ludmila V. Gutikova. The work was carried out within the framework of the State Scientific and Technical Program «Scientific and technical assurance of the quality and availability of medical services», 2021–2025. Subprogram «Mother and Child Health», task 01.05 «Develop and implement a method of medical prevention of miscarriage in women with combined gynecological pathology: endometriosis and uterine fibroids in reproductive age» (2020–2024; state registration number 20201836).

Submitted: 13.01.2025

Accepted: 27.01.2025

Contacts: juliakukharchik@mail.ru

Abstract

Purpose. To evaluate the effectiveness of the developed method for treating endometriosis and uterine fibroids in women planning pregnancy.

Materials and methods. Materials and methods. We examined 126 women suffering from miscarriage due to uterine fibroids and endometriosis. The first group included 42 examined women with uterine fibroids (myomatous node size ≥ 4 cm (1 or more)) in combination with adenomyosis. The second group included 32 patients with adenomyosis and the presence of this myomatous node. The third group – 52 women with adenomyosis and multiple uterine fibroids (small nodes – < 4 cm). Patients of groups 1 and 2a underwent surgical treatment of uterine fibroids. All patients of the first group received leuprorelin acetate in injection form at a dose of 3.75 mg once every 28 days for a course of 3 months. All patients underwent general clinical and laboratory examination,

ultrasound examination, morphological examination of biopsy samples and endometrial scraping material taken on days 22–24 of the menstrual cycle.

Results. Women of groups 1 and 2a, who underwent surgical treatment including myomectomy with or without metroplasty, had hormone levels determined again at the stage of preconception preparation. The hormone level in groups 1 and 2a was higher than the average LH level (12.3 ± 2.7 IU/l), normal FSH level (4.1 ± 1.3 IU/l) and absolute or relative progesterone deficiency (progesterone levels decreased up to 9.1 ± 2.7 nmol/ml, and the estradiol level was 501.3 ± 17.9 nmol/ml). These groups with standard preconception preparation regimens received additional dydrogesterone 10 mg from days 16 to 25 of the menstrual cycle for 3 months and 17β -estradiol from days 1 to 16 of the menstrual cycle for 3 months with individual dose selection.

Groups 1 and 2a received leuprorelin acetate at the stage of preoperative preparation. In all patients, after 1.5–2 months, pain in the lower abdomen and lower back disappeared, and there was a restoration of hemoglobin levels in patients with initial anemia (up to 123.6 ± 3.8 g/l). The volume of the uterus after 3 months decreased by 65%. The need for conservative myomectomy arose in 19.23% of patients with subserous myomatous nodes.

Conclusion. A method of treating uterine fibroids and endometriosis in women planning pregnancy, including examination algorithms, hormonal-metabolic and surgical treatment regimens, leads to the restoration of fertility, a decrease in clinical manifestations and an increase in the frequency of onset and gestation.

Keywords: uterine fibroids, adenomyosis, women planning pregnancy, treatment, leuprorelin acetate, dydrogesterone, prenatal preparation

■ ВВЕДЕНИЕ

В современной гинекологии лечение пациентов при сочетании миомы матки и эндометриоза продолжает оставаться актуальной проблемой ввиду высокой частоты этой патологии, а также ее отрицательного влияния на репродуктивную систему и общее состояние здоровья женщины. Встречаясь изолированно или сочетанно, эти заболевания часто приводят к бесплодию и невынашиванию беременности [1, 2].

Миома матки – это доброкачественная гормоночувствительная опухоль пролиферативного, моноклонального происхождения, которая состоит из фенотипических измененных гладкомышечных клеток миометрия [2]. Эндометриоз – это патологический процесс, который характеризуется разрастанием ткани, родственной эндометрию, вне пределов слизистой оболочки матки [3]. Среди других гинекологических заболеваний частота миомы матки составляет от 20 до 44%, причем следует отметить, что в 13,3–27,0% случаев эта патология выявляется в репродуктивном возрасте [2, 3]. Миома матки сочетается с генитальным эндометриозом в 54,9% случаев [4]. При этом большую значимость данная проблема приобретает в связи с распространенной тенденцией к позднему планированию беременности, когда значительно повышается риск возникновения миомы матки и эндометриоза в качестве причин неудач в реализации репродуктивной функции [4–6].

Несмотря на многочисленные теории патогенеза миомы и эндометриоза, общепризнанным является мнение об их возникновении на фоне гиперэстрогении, прогестерондефицитных и гипергонадотропных состояний. Многие исследователи

считают, что эти заболевания и нарушения репродуктивной функции женщин обусловлены одними и теми же нарушениями в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе [7]. Тем не менее, наличие миомы и эндометриоза, в свою очередь, усугубляет изменения гормонального гомеостаза и морфофункциональную неполноценность эндометрия, тем самым замыкая «порочный круг» нарушения репродуктивной функции [4, 5, 8]. В этой связи особую значимость приобретает тактика ведения пациенток с бесплодием и невынашиванием беременности на фоне миомы матки и эндометриоза.

По данным мировой статистики, из всей популяции примерно 30% женщин репродуктивного возраста подвергаются хирургическому вмешательству на половых органах, причем на первый план выходят операции по поводу миомы тела матки. Известно, что после радикальных ограноносящих операций у 20–30% женщин появляются психоэмоциональные расстройства, выраженные изменения нейроэндокринной системы, нарушения уродинамики, что в значительной степени ухудшает качество их жизни [1, 3, 8]. Поэтому общепринятым является органосохраняющий подход к оперативному лечению женщин с миомой матки, в том числе у женщин, которые не планируют беременность.

Патогенетически обоснованной концепцией лечения обоих заболеваний – и миомы, и эндометриоза – является комбинированное воздействие – хирургическое и медикаментозное. После выполненного органосохраняющего оперативного лечения необходимо назначить противорецидивную терапию, чтобы избежать повторного оперативного вмешательства [6].

В литературе широко обсуждается вопрос о последовательности этих методов, необходимости удаления небольших (до 3 см) миоматозных узлов, длительности гормональной терапии и выбора лекарственных средств [1, 4].

По данным многих авторов, медикаментозная терапия может применяться в качестве самостоятельного метода, а также в до- и послеоперационном периоде. Основная ее цель – это уменьшение тяжести клинических симптомов, а в некоторых случаях – восстановление фертильности. Она предполагает применение лекарственных средств, так или иначе подавляющих продукцию эстрогенов: прогестагенов, производных этистерола и агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (аГРГ) [3, 5].

Известно, что длительное применение прогестагенов (медроксипрогестерона ацетат, неместран) приводит к формированию особого состояния – гипоэстрогенизма, которое вызывает атрофические изменения в эндометрии. Механизм действия антигонадотропинов (даназол) является довольно сложным и включает ингибирование стероидогенеза в яичниках и надпочечниках, взаимодействие с рецепторами андрогенов, прогестерона и глюкокортикоидов, а также с глобулином, связывающим кортикостероиды [1, 3, 6]. Все эти эффекты вызывают гипоэстрогенное и гиперандрогенное состояния, ухудшающие условия роста эндометриоидных имплантатов и миоматозных узлов. Вместе с этим терапия антигонадотропинами сопровождается многочисленными расстройствами – как системными, так и обменными, а также побочными эффектами гипоэстрогенизма и гиперандрогенизма. Известно, что регресс миомы и эндометриоза происходит в постменопаузальном периоде, когда наблюдается естественное снижение уровня эстрогенов в крови, нормализация эстроген-прогестероновых соотношений. Механизм действия аГРГ заключается в воздействии на гипофиз, что приводит к гипогонадотропизму в сочетании со значительным

подавлением продукции эстрогенов и прогестерона в яичниках, что соответствует состоянию фармакологической менопаузы [4, 5, 8].

Следует подчеркнуть, что разработанные и применяемые в настоящее время схемы лечения предполагают длительное применение лекарственных средств, так как вероятность рецидивирования патологии сохраняется в течение всей жизни женщины [3, 5]. Поэтому в нашей работе на этапе прегравидарной подготовки женщин с эндометриозом и миомой матки мы применяли лекарственное средство с оптимальной длительностью использования для женщин, желающих в последующем забеременеть. Это лейпрорелина ацетат, который относится к группе аГРГ. При эндометриозе данное лекарственное средство показано в качестве основной терапии или дополнения к хирургическому лечению, включая облегчение боли и уменьшение патологических проявлений заболевания, а также может использоваться в комбинированной терапии с норэтиндрона ацетатом для первичного лечения эндометриоза и рецидивирующих симптомов (продолжительность лечения – не более 6 месяцев). При фибромиоме матки используется в качестве предоперационной подготовки к удалению миомы или гистерэктомии, а также для симптоматического улучшения состояния женщин в перименопаузе при отказе от хирургического вмешательства [6–8].

Представленные данные диктуют необходимость разработки, своевременно проведения и оценки эффективности прегравидарной подготовки пациенток с миомой матки в сочетании с генитальным эндометриозом после органосохраняющих операций.

В настоящее время в Республике Беларусь отмечается снижение женщин детородного возраста и, как следствие, уменьшение количества родов. Поэтому особую значимость приобретает поиск новых резервов для сохранения репродуктивного здоровья женщин и обеспечения полноценной реализации генеративной функции в последующем.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить эффективность разработанного метода лечения эндометриоза и миомы матки у женщин, планирующих беременность.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами проведено клиничко-лабораторное обследование и лечение 126 женщин в возрасте от 22 до 42 лет, страдающих невынашиванием беременности на фоне миомы матки и эндометриоза, проходивших лечение и прооперированных в гинекологическом отделении УЗ «Городская клиническая больница № 4 г. Гродно», УЗ «Гродненский областной клинический перинатальный центр» за период 2019–2022 гг. Исследование носило ретроспективно-проспективный характер. Женщины включались в группы после подписания ими информированного согласия на участие в исследовании и выполнение забора венозной крови из локтевой вены, производство аспирационной биопсии эндометрия и хирургического вмешательства.

Пациенты были разделены на три группы. В первую группу вошли 42 обследованные нами женщины с миомой матки (размеры миоматозного узла ≥ 4 см (1 и более)) в сочетании с аденомиозом. Вторую группу составили 32 пациентки с аденомиозом и наличием одного миоматозного узла. В свою очередь данная группа была разде-

лена на две подгруппы: 2а – 14 женщин с аденомиозом и миоматозным узлом ≥ 4 см, деформирующим полость матки; 2б – 18 пациентов с аденомиозом и миоматозным узлом < 4 см, не деформирующим полость матки. Третья группа включала 52 женщины с аденомиозом и множественной миомой матки (узлы небольших размеров – < 4 см). Длительность течения заболевания у обследованных всех групп колебалась от 1 года до 9 лет (в среднем $5,2 \pm 3,8$ года).

При поступлении всем пациентам было проведено абдоминальное и трансвагинальное ультразвуковое исследование (УЗИ) в рамках клиничко-лабораторного обследования. Пациентам 1 и 2а групп было выполнено хирургическое лечение миомы матки, диагноз был подтвержден гистологически. Проанализированы отдаленные результаты через три года после хирургического лечения.

Критерии включения в исследование: женщины, заинтересованные в реализации репродуктивной функции, с наличием аденомиоза (N80.0 Эндометриоз матки (аденомиоз)) и миомы матки (D 25.0 Подслизистая лейомиома матки, D 25.1 Интрамуральная лейомиома матки, D 25.2 Субсерозная лейомиома матки, D 25.9 Лейомиома матки неуточненная). Критериями исключения были злокачественные процессы репродуктивных органов, гипертоническая болезнь, ожирение, варикозное расширение вен различной локализации, ОРВИ, беременность.

Все пациенты первой группы получали лейпрорелина ацетат в инъекционной форме по 3,75 мг 1 раз в 28 дней курсом 3 месяца. Всем пациентам проводилось общеклиническое, лабораторное (общий и биохимический анализы крови, коагулограмма) обследование, УЗИ, выполненное на аппарате Acuson X500 с помощью вагинального датчика частотой 7 МГц. При УЗИ, проводимом на 5–7-й день цикла, оценивались величина, расположение миоматозных узлов, общий объем матки, состояние эндо-, миометрия, размеры и структурные особенности яичников.

Кровь для исследования у обследованных пациентов брали из локтевой вены в 8 часов утра натощак в пробирки Vacutaner-system. Определение содержания гормонов (прогестерон, эстрадиол, лютеинизирующий гормон (ЛГ), фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), антимюллеров гормон (АМГ)) в плазме крови проводилось методом иммуноферментного анализа с использованием автоматического иммуноферментного анализатора третьего поколения AxSYM (2004 г., США) с помощью стандартных наборов реактивов.

По стандартным методикам выполнялось морфологическое исследование биоптатов и материала соскоба эндометрия, взятых на 22–24-й дни менструального цикла с помощью аспирационной кюретки – пайпель.

Первой конечной точкой исследования был рецидив заболевания, второй – начало беременности, третьей – течение беременности и исход родов.

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 10.0. Полученные результаты исследований проверялись на нормальность распределения с помощью гистограммы распределения и критериев Колмогорова – Смирнова и Лиллиефорса. В тех случаях, когда распределение было нормальным, использовали критерий Стьюдента, а в случае отличного от нормального распределения – U-критерий Манна – Уитни (Mann – Whitney U-test) для независимых групп и критерий Wilcoxon для зависимых групп. Статистическую значимость различий между качественными (нечисловыми) характеристиками оценивали при помощи критерия хи-квадрат (χ^2). Достоверными считали различия

между сравниваемыми рядами с уровнем достоверности 95% ($p < 0,05$). Результаты представлены в виде средних величин «M» и ошибки средней арифметической – «m» в виде ($M \pm m$), а также в виде M_e (25%; 75%), где M_e – медиана, 25% и 75% – верхний и нижний квартили.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ анамнестических данных не выявил статистически значимых различий по антропометрическим, возрастным и акушерско-гинекологическим показателям. Полученные результаты представлены в табл. 1 и 2.

Из гинекологических патологий чаще встречались воспалительные заболевания матки и придатков (хронический сальпингоофорит, хронический эндометрит) (28,60%, 28,13% и 26,92% соответственно в первой, второй и третьей группах). Более чем у половины женщин (74,6%) имелась дисфункция яичников, 25,40% пациентов страдали привычным невынашиванием беременности, 15,08% – вторичным бесплодием, у 19,05% женщин были спорадические выкидыши.

Что касается перенесенных заболеваний, то у обследуемых женщин наиболее часто встречались хронический тонзиллит (46,83%), вегетососудистая дистония (15,08%), заболевания желудочно-кишечного тракта (28,57%), хронические заболевания верхних дыхательных путей (18,25%) ($p > 0,05$). Отрицали наличие соматических заболеваний 53,17% женщин.

По нашим данным, клинические проявления заболевания выявлены у 88,89% пациенток: болевой синдром – у 42,86%, более выраженный у женщин первой группы (у 85,71% женщин первой группы) ($p < 0,05$), меноррагии – у 25,40% пациентов и

Таблица 1
Возрастные и антропометрические показатели обследованных женщин
Table 1
Age and anthropometric indicators of the examined women

Показатели	Первая группа	Вторая группа	Третья группа	p
Возраст, лет	29,84±2,34	28,13±2,47	30,62±1,17	>0,05
Масса, кг	64,30±16,17	62,54±14,32	63,18±15,91	>0,05
Рост, см	163,70±8,21	166,70±9,54	165,81±7,24	>0,05

Таблица 2
Особенности акушерско-гинекологического анамнеза обследованных пациентов
Table 2
Features of the obstetric and gynecological history of the examined patients

Показатели	Первая группа	Вторая группа	Третья группа
Количество беременностей	5,07±1,02	3,02±2,13	4,11±3,27
Количество родов	4,07±1,11	2,02±1,18	3,18±2,38
Количество самопроизвольных выкидышей	3,68±1,68	1,18±0,86	2,95±1,69
Количество абортов	2,87±1,18	2,16±1,67	3,92±1,28
Количество внематочных беременностей	2,1±1,1	Не было	Не было
p	>0,05	>0,05	>0,05

наиболее часто жаловались женщины группы 2а (57,14%) ($p < 0,05$), ациклические кровянистые выделения – у 24,60% женщин, причем данный клинический симптом встречался во всех группах обследованных женщин и не имел статистической значимости. Следует отметить, что наличие вторичной анемии ($Hb\ 92,3 \pm 1,3$ г/л) имело место лишь в группе 2а и составило 42,86% случаев ($p < 0,05$).

По данным УЗИ размеры матки в начале лечения в среднем соответствовали величине 6–8-недельной беременности. При этом отмечалось преимущественно межмышечное расположение узлов (76,19% случаев), реже субсерозное (46,83%) и субмукозное (27,78%). Хирургическому лечению (лапароскопическим или лапаротомным доступом) предшествовало гормональное лечение всех женщин в группах 1 и 2а, а также у 23,08% женщин группы 3. Гистероскопия произведена 9 пациенткам по поводу полипов эндометрия.

Морфологическое исследование биоптатов эндометрия выявило отставание секреторных преобразований эндометрия разной степени в 90% случаев. Причем у 46,7% пациенток состояние эндометрия соответствовало ановуляторному циклу, о чем свидетельствовало наличие в микропрепаратах признаков пролиферативной фазы цикла, характеризующейся линейным ходом маточного эпителия с единичными устьями маточных желез, отсутствие их разветвлений и скудность секрета в них. В 35% случаев структура эндометрия свидетельствовала о недостаточности лютеиновой фазы с отставанием секреторных преобразований на 4–6 дней, на что указывали прямой ход желез, выходящих в просвет матки, отсутствие четкой щеточной каймы, преобладание в строме типичных фибробластов, малых лимфоцитов и новообразованных капилляров. У 21,7% пациенток выявлена гиперплазия эндометрия, при которой наблюдалось резко увеличенное количество разнообразных по форме и величине маточных желез, активная пролиферация желез и стромы эндометрия, а плотная, местами густая, отекая строма эндометрия была представлена овальными клетками также в состоянии активной пролиферации. Этим пациенткам была произведена гистероскопия с выскабливанием стенок полости матки.

Следует отметить, что содержание в сыворотке крови ЛГ, ФСГ, эстрадиола и прогестерона при поступлении пациентов в стационар находилось в пределах референсных значений. Женщинам групп 1 и 2а, которым было выполнено хирургическое лечение в объеме миомэктомии с или без выполнения метропластики, повторно на этапе прегравидарной подготовки определяли уровни гормонов. Так, было установлено, что уровень гормонов в крови женщин групп 1 и 2а показал повышение среднего уровня ЛГ ($12,3 \pm 2,7$ МЕ/л), нормальный уровень ФСГ ($4,1 \pm 1,3$ МЕ/л) и абсолютный или относительный дефицит прогестерона (содержание прогестерона снизилось до $9,1 \pm 2,7$ нмоль/мл, а уровень эстрадиола $501,3 \pm 17,9$ нмоль/мл). Функциональная диагностика показала недостаточность лютеиновой фазы менструального цикла в 95,24% и в 92,86% случаев в группах 1 и 2а соответственно. Данные группы женщин наряду со стандартными схемами общепринятой прегравидарной подготовки получали дополнительно дидрогестерон 10 мг с 16-го по 25-й день менструального цикла в течение 3 месяцев и 17β -эстрадиол с 1-го по 16-й дни менструального цикла в течение 3 месяцев с индивидуальным подбором дозы) [9].

Женщины групп 1 и 2а на этапе предоперационной подготовки получали лейпрорелина ацетата 3,75 мг 1 раз в 28 дней № 3. Уже после первой инъекции стойкая аменорея наступила у 95,24% и у 92,86% пациентов в группах 1 и 2а соответственно.

Лишь в 2 случаях в первой группе и в 1 случае в группе 2а наблюдались скудные кровянистые выделения из половых путей в течение первых двух недель. По нашим результатам, у всех пациентов через 1,5–2 месяца исчезли боли внизу живота и пояснице, отмечалось восстановление уровня гемоглобина у пациентов с исходной анемией (до $123,6 \pm 3,8$ г/л). Результаты гормонального исследования через 2 недели после инъекции свидетельствовали о резком снижении уровней ЛГ, ФСГ (до $3,6 \pm 0,8$ МЕ/л и $2,5 \pm 0,7$ МЕ/л соответственно) и эстрадиола (до $134,1 \pm 14,6$ нмоль/мл).

На фоне лечения лейпрорелина ацетатом данные доплеровского картирования показали быстрое изменение кровоснабжения матки, свидетельствующее о наличии выраженного вазоспазма маточных и яичниковых артерий, который достиг максимального значения к концу третьего месяца и оставался примерно на том же уровне до шестого месяца лечения препаратом, хотя, вероятно, это можно объяснить гипоэстрогемией.

По нашим данным, под влиянием лечения лейпрорелина ацетатом происходило интенсивное уменьшение размеров матки на третьем месяце. Объем матки через три месяца был уменьшен в среднем на 50–65%, что соответствовало нормальным или увеличенным размерам до 5–6 недель беременности (табл. 3). Необходимость в консервативной миомэктомии возникла у 19,23% пациенток с субсерозными миома-тозными узлами, которые меньше всего отвечали на гормональную терапию.

Следует подчеркнуть, что подавление функции яичников и наступление псевдоменопаузы сопровождалось множеством минимальных побочных симптомов, характерных для менопаузы, таких как приливы жара, потливость, головная боль и сухость влагалища. Тем не менее эти симптомы не требовали прекращения приема препарата. Для снижения интенсивности симптомов дефицита эстрогена назначались витамины, седативные и гомеопатические препараты.

Все вышеуказанные симптомы имели временный характер и исчезали после отмены лекарственного препарата. Исходные уровни гонадотропных, стероидных гормонов, гемодинамика сосудов матки и придатков восстанавливались через 1,5–2 месяца после отмены лейпрорелина ацетата. Однако по данным тестов функциональной диагностики, результатам гормонального и гистологического исследований у 59,52% пациенток отмечалась недостаточность лютеиновой фазы цикла. В этих случаях на этапе планирования беременности проводилась терапия дидрогестероном по 20 мг с 11-го по 25-й день менструального цикла во вторую фазу цикла в течение 3 месяцев и в 7 случаях – индукция овуляции кломифеном. Необходимо отметить, что чем младше по возрасту были пациенты, тем быстрее у них восстанавливалась функция яичников и состояние эндометрия.

Таблица 3
Изменение объема матки у пациентов с миомой матки и эндометриозом в процессе лечения
Table 2
Changes in uterine volume in patients with uterine fibroids and endometriosis during treatment

Вид обследования	До лечения	После лечения	
		Через 3 мес.	Через 6 мес.
Объем матки (см ³)	371,6	184,2	111,5
Изменение, %		-50,4	-70,0

Анализ течения беременности, наступившей у 87,3% пациентов (в 16 случаях были обнаружены дополнительные факторы бесплодия, такие как неудовлетворительные результаты спермограммы), показал, что ни в одном случае не наблюдалось увеличения миоматозных узлов. Принимая во внимание исходные особенности гормонального фона, всем беременным проводилась профилактика невынашивания беременности гестагенами (назначался дидрогестерон), спазмолитическими и токолитическими лекарственными препаратами, а также фетоплацентарной недостаточности (комплексы метаболитов, адаптогенов, витаминов) согласно клиническим протоколам [9].

По нашим данным, репродуктивные потери у наблюдаемых пациенток отсутствовали, что является показателем эффективности использованной нами схемы для лечения миомы матки и эндометриоза у женщин с невынашиванием в анамнезе. Таким образом, метод лечения женщин с невынашиванием беременности в анамнезе на фоне миомы матки и эндометриоза, предложенный нами в инструкции по применению, утвержденной Министерством здравоохранения Республики Беларусь, с использованием лейпрорелина ацетата и последующей коррекцией гормональной функции яичников и структурных преобразований эндометрия дидрогестероном, а также рациональное ведение последующей беременности обеспечивают восстановление и реализацию репродуктивной функции [10].

Таким образом, метод лечения миомы матки и эндометриоза у женщин, планирующих беременность, включающий в себя алгоритмы обследования, схемы гормонально-метаболического лечения, хирургического вмешательства, приводит к восстановлению фертильности, снижению клинических проявлений и повышению частоты наступления и вынашивания гестации.

■ ВЫВОДЫ

1. Медикаментозное лечение миомы и эндометриоза у женщин, заинтересованных в сохранении детородной функции, позволяет в ряде случаев избежать оперативного лечения.
2. Гормональная терапия для лечения миомы матки и эндометриоза может применяться в качестве самостоятельного метода и в сочетании с хирургическим.
3. Выраженный терапевтический эффект и минимальное побочное действие дают основание для назначения лейпрорелина ацетата с последующей дидрогестероновой поддержкой для женщин с невынашиванием беременности в анамнезе, обусловленном эндометриозом и миомой матки.
4. Лечебный, социальный и экономический эффекты предлагаемого нами способа связаны с оптимизацией фертильности и со снижением частоты осложнений беременности. Впервые предложенная новая схема прегравидарной подготовки женщин с миомой матки и эндометриозом позволяет подготовить женщину к полноценной беременности в максимально короткое время с минимизацией осложнений.
5. Применение метода вносит значительный вклад в сохранение и укрепление репродуктивного здоровья женщин и улучшение демографической ситуации.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Chengzhi Zhao, Shen-tao Lu, Ying Wang. Hysteroscopic management of a «hernia-like» uterine myoma within the uterine cavity. 2022;118(6):1199–1200.
2. Mozheiko L.F., Guzey I.A., Belonovich K.V. Uterine fibroids: etiopathogenesis, course of pregnancy and childbirth. *Protection of motherhood and childhood*. 2014;1(23):99–103. (In Russ.)
3. Cho S.H. et al. Evaluation of serum and urinary angiogenic factors in patients with endometriosis. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2007;58:497–504.
4. Choi Ye Jin, Chang Ji-Ae, Kim Young Ah. Innervation in women with uterine myoma and adenomyosis. *Obstet Gynecol Sci.* 2015 Mar;58(2):150–6. doi: 10.5468/ogs.2015.58.2.150
5. Mas A., Tarazona M., Dasí Carrasco J. et al. Updated approaches for management of uterine fibroids. *International Journal of Women's Health*. 2017;9:607–617. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S138982>
6. Vercellini P., Viganò P., Bandini V. et al. Association of endometriosis and adenomyosis with pregnancy and infertility. *Fertil Steril.* 2023;119(5):727–740. doi: 10.1016/j.fertnstert.2023.03.018
7. Koo Y.J.J. et al. Pregnancy Outcomes and Risk Factors for Uterine Rupture After Laparoscopic Myomectomy: A Single-Center Experience and Literature Review. *Minim. Invasive. Gynecol.* 2015;22:1022–1028.
8. Redondo-Sendino A., Arvelo-Senior H.G., Jenkins-Sánchez C.P. et al. A very symptomatic uterine myoma. *Medicina de Familia. SEMERGEN.* 2022;48(8):1138–3593. doi: 10.1016/j.semerg.2022.101833
9. *Clinical protocol «Medical observation and provision of medical care to women in obstetrics and gynecology» approved by Resolution of the Ministry of Health of the Republic of Belarus dated February 19, 2018 № 17.* (In Russ.)
10. Gutikova L.V., Kukharchik Yu.V., Pavlovskaya M.A. et al. *Method of treatment of endometriosis and uterine fibroids in women planning pregnancy: instructions for use approved.* Ministry of Health of the Republic of Belarus 11.24.2022 No. 062-0522; Grodno, 2022:6. (In Russ.)



Гаджизаде Г.Г. ✉, Джавадова Г.Р., Сираджлы У.М., Агакишиева Л.Г.
Азербайджанский медицинский университет, Баку, Азербайджан

Особенности распределения и ультраструктуры тучных клеток в матке на протяжении нормального менструального цикла

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Гаджизаде Г.Г., Джавадова Г.Р. – концепция и дизайн исследования; Джавадова Г.Р., Сираджлы У.М. – сбор данных, оформление статьи; Гаджизаде Г.Г., Агакишиева Л.Г. – оформление статьи, редактирование.

Подана: 28.10.2024

Принята: 27.01.2025

Контакты: mic_amu@amu.edu.az

Резюме

Цель. Изучение тучных клеток во всех слоях стенки матки в течение нормального менструального цикла.

Материалы и методы. Работа проведена на базе кафедры акушерства и гинекологии Азербайджанского медицинского университета. В исследование были вовлечены 30 женщин репродуктивного возраста (средний возраст $38,7 \pm 9,2$ года), обратившихся в клинику Азербайджанского медицинского университета для обследования. Образцы для изучения были получены путем биопсии из передней стенки верхней части тела матки, включали как эндометрий, так и миометрий. Циклические изменения и изменчивость в ткани пациенток отслеживались с помощью световой микроскопии для определения количества тучных клеток в функциональном эндометрии, базальном эндометрии и на границе эндометрия/миометрия на протяжении менструального цикла.

Результаты. Тучные клетки были обнаружены во всех областях передней стенки тела матки, после окрашивания метакроматическим методом уранилнитрата и фиксации в 10% формалине. Хотя тучных клеток не имелось у каждой пациентки в функциональном эндометрии, они присутствовали в базальном эндометрии во всех случаях. Значительная изменчивость ультраструктуры тучных клеток, особенно в эндометрии, наблюдалась в биопсиях не только на разных стадиях менструального цикла, но и от пациентки к пациентке на любой конкретной стадии. Наибольшее количество тучных клеток наблюдалось в менструальной и поздней секреторной стадиях менструального цикла.

Заключение. Изучение содержания тучных клеток показало определенную зависимость ультраструктуры данных клеток от стадий менструального цикла. В целом состояние иммунной защиты в различных отделах репродуктивной системы во время менструального цикла представляет собой специфическую модель, в которой аспекты врожденного, гуморального и клеточного иммунитета либо усиливаются, либо подавляются для поддержки как материнской защиты, так и репродуктивного успеха.

Ключевые слова: тучные клетки, менструальный цикл, эндометрий, микроскопия

Hajizade G. ✉, Javadova G., Sirajly U., Agakishieva L.
Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan

Features of Distribution and Ultrastructure of Mast Cells in the Uterus During the Normal Menstrual Cycle

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Hajizade G., Javadova G. – concept and design of the study; Javadova G., Sirajly U. – data collection, article preparation; Hajizade G., Agakishieva L. – article design, editing.

Submitted: 28.10.2024

Accepted: 27.01.2025

Contacts: mic_amu@amu.edu.az

Abstract

Purpose. To investigate mast cells in all layers of the uterine wall during a normal menstrual cycle.

Materials and methods. The work was conducted at the Department of Obstetrics and Gynecology of the Azerbaijan Medical University. The study involved 30 women of reproductive age (mean age 38.7 ± 9.2 years), who came to the clinic of the Azerbaijan Medical University for examination. Samples for study were obtained by biopsy from the anterior wall of the upper part of the uterine body, including both the endometrium and myometrium. Cyclic changes and tissue variability were observed by light microscopy for the detection of number of mast cells in the functional endometrium, basal endometrium and at the endometrial/myometrial border throughout the menstrual cycle.

Results. Mast cells were detected in all areas of the anterior wall of the uterine body, after staining with the metachromatic method of uranyl nitrate after fixation in 10% formalin. Although mast cells were not observed in the functional endometrium of every patient, they were present in the basal endometrium in all cases. Considerable variability in mast cell ultrastructure, particularly in the endometrium, was observed in biopsies not only at different stages of the menstrual cycle but also from patient to patient at any given stage. The greatest number of mast cells was observed in the menstrual and late secretory stages of the menstrual cycle.

Conclusion. Thus, the study of mast cell content has shown a certain dependence of the ultrastructure of these cells on the stages of the menstrual cycle. The state of immune defense in different parts of the reproductive system during the menstrual cycle represents a specific pattern in which aspects of innate, humoral, and cellular immunity are either enhanced or suppressed to support both maternal defense and reproductive success.

Keywords: mast cells, menstrual cycle, endometrium, microscopy

■ ВВЕДЕНИЕ

Женский репродуктивный тракт имеет 2 основные функции: защита от микробного воздействия и поддержание беременности до окончания срока. Верхний репродуктивный тракт включает маточные трубы и матку, в том числе эндоцервикс, а нижний тракт состоит из экзоцервикса и влагалища [1–5].

Иммунные клетки, находящиеся в репродуктивном тракте, играют разнообразные роли: поддерживают иммунитет против вагинальных патогенов в нижнем тракте и устанавливают иммунную толерантность к сперме и эмбриону/плоду в верхнем тракте. Состояние иммунной системы в значительной степени зависит от половых стероидных гормонов, хотя лейкоциты в репродуктивном тракте не имеют рецепторов для эстрогена и прогестерона. Лейкоциты в репродуктивном тракте распределены либо в агрегированной, либо в дисперсной форме в эпителиальном слое, собственной пластинке и строме [6–9].

Эндометрий, внутренняя слизистая оболочка матки, претерпевает сложные молекулярные и клеточные изменения в течение менструального цикла, готовясь к имплантации эмбриона [10, 11].

Эндометрий человека содержит большое количество иммунных клеток, в основном естественных клеток-киллеров (NK), которые фенотипически отличаются от периферических цитотоксических NK-клеток и макрофагов. Несмотря на то что иммунные клетки по-разному распределены в каждом органе репродуктивного тракта, преобладающими иммунными клетками являются Т-клетки, макрофаги / дендритные клетки, естественные клетки-киллеры, нейтрофилы и тучные клетки. В-клетки редко встречаются в женском репродуктивном тракте. Количество и фенотип этих клеток меняются в течение менструального цикла. NK-клетки в эндометрии значительно разрастаются в поздней секреторной фазе, а еще больше их становится на ранних сроках беременности [12–15].

В последнее время исследование репродуктивных тканей стало проще благодаря методологическим достижениям, однако характеристики иммунной системы и роль каждой иммунной клетки в женском репродуктивном тракте все еще изучаются. Были введены новые подклассы иммунных клеток, и их функции определяются с помощью новых аналитических технологий [16–20].

Понимание иммунной системы женского репродуктивного тракта чрезвычайно важно для улучшения фертильности и результатов беременности. Однако исследования ультраструктуры клеток на протяжении менструального цикла немногочисленны. Тучные клетки легко идентифицируются с помощью световой микроскопии, хотя для идентификации прегранулярных и дегранулирующих тучных клеток необходима электронная микроскопия [21–23].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение тучных клеток во всех слоях стенки матки в течение нормального менструального цикла.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа проведена на базе кафедры акушерства и гинекологии Азербайджанского медицинского университета. В исследование были вовлечены 30 женщин репродуктивного возраста (средний возраст $38,7 \pm 9,2$ года), обратившихся в клинику Азербайджанского медицинского университета для обследования.

Образцы для изучения были получены путем биопсии из передней стенки верхней части тела матки, включали как эндометрий, так и миометрий. Одна часть каждой биопсии была зафиксирована в небуферизованном 10% формалине с целью рутинной обработки для световой микроскопии, чтобы гистологически датировать

менструальный цикл по методу Нойеса. Вторая часть была немедленно погружена в холодный 0-067 М какодилат натрия – буферный 2–5% глутаральдегид, pH 7,4 на 13 часов. Ткань была рассечена на кубики толщиной 1 мм. Были взяты образцы функционального эндометрия, базального эндометрия, эндометриально-миометриального соединения и миометрия. Образец миометрия всегда брали из области, прилегающей к эндометрию. Образцы ткани были постфиксированы в 0-067 М буфере какодилата натрия 1–33% тетроксидом осмия, pH 7,4, в течение 1 часа при 4 °С, окрашены 0–25% уранилацетатом в 75% этаноле и дегидратированы через градуированные этанола перед заливкой в эпоксидную смолу. Одномикрометровые срезы были окрашены 1:1 раствором 1% метиленового синего и 1% азура II и исследованы на наличие тучных клеток. Ультратонкие срезы, полученные с помощью LKB Ultratome III, окрашивали цитратом свинца и исследовали с помощью электронного микроскопа JEOL 100 CX.

Статистическая обработка данных была проведена с применением вариационной статистики (вычислялись среднее (Mean) и стандартное отклонение (SD), минимальные (min) и максимальные (max) значения диапазона).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В таблице приведены данные о пациентках, у которых были взяты биопсии, охватывающие весь спектр менструального цикла.

Тучные клетки были идентифицированы в эндометрии на протяжении всего менструального цикла, но их количество не сильно колебалось на протяжении цикла, активация тучных клеток была наиболее значительной непосредственно перед менструацией.

Данные микроскопии показали, что тучные клетки редко наблюдались в функциональном эндометрии, но их было много в области соединения эндометрия и миометрия и в миометрии. Форма данных клеток зависела от плотности окружающей ткани: в рыхлой соединительной ткани функционального эндометрия тучные клетки

Характеристика менструального цикла у пациенток, вовлеченных в исследование (n=30)
Characterization of menstrual cycle in the patients involved in the study (n=30)

Стадия менструального цикла	Число пациенток (n=30)	Продолжительность вагинального кровотечения (дни), Mean±SD (min–max)	Продолжительность менструального цикла (дни), Mean±SD (min–max)
Менструальная	6	5,2±1,03 (4–7)	28,75±0,63 (27–30)
Ранняя пролиферативная	4	6,27±1,05 (4–8)	27,32±2,87 (25–29)
Средняя пролиферативная	5	6,10±1,41 (5–7)	25,31±4,11 (22–27)
Поздняя пролиферативная	3	3,8±1,13 (2–5)	31,82±3,68 (27–34)
Ранняя секреторная	5	4,46±1,82 (3–7)	24,62±4,83 (21–31)
Средняя секреторная	4	5,62±1,74 (4–8)	27,73±1,14 (26–29)
Поздняя секреторная	3	5,02±1,81 (2–6)	24,22±4,01 (22–28)

были круглыми или яйцевидными, тогда как в волокнистой соединительной ткани базального эндометрия и миометрия они были удлинненными.

Хотя нельзя было провести четкого разграничения мест расположения тучных клеток с одним типом гранул, тучные клетки с несколькими слабыми частицами гранул были видны только вблизи поверхности эндометрия. Тучные клетки, содержащие больше электронно-плотных гранул, были обнаружены в самых глубоких слоях эндометрия. Гранулы с субструктурой спиралей были обнаружены в основном в тучных клетках в базальном эндометрии и в соединении эндометрия и миометрия. В миометрии были обнаружены тучные клетки, упакованные электронно-плотными гранулами с характерным сужением структур частиц.

Значительная изменчивость ультраструктуры тучных клеток, особенно в эндометрии, наблюдалась в биопсиях не только на разных стадиях менструального цикла, но и от пациентки к пациентке на любой конкретной стадии. Наибольшее количество тучных клеток наблюдалось в менструальной и поздней секреторной стадиях менструального цикла, что соответствовало данным литературы [22, 23].

При этом картина ультраструктуры тучных клеток не была связана с определенным компонентом ткани в стенке матки на любой стадии менструального цикла.

В ранней секреторной фазе менструального цикла в эндометрии наблюдался отек. В миометрии инвагинация мембраны тучных клеток наблюдалась редко, но тучные клетки содержали много связанных с мембраной гранул с фрагментами завитков.

В средней секреторной фазе тучные клетки в эндометрии содержали гранулы частиц с различной субструктурой; наблюдались гранулы тучных клеток с сужением содержимого частиц, или частично заполненные частицами, или заполненные плотным материалом частиц. В тучных клетках в эндометриально-миометриальном соединении и миометрии вакуоли с фрагментами завитков и пластинок встречались реже, чем набухшие гранулы с уплотненным содержимым. Также наблюдалось большое количество тучных клеток с полноразмерными гранулами. Инвагинация мембраны тучных клеток часто наблюдалась во всех типах тучных клеток.

В нашем исследовании все биопсии тканей прошли стандартные подготовительные процедуры для исследования с помощью электронной микроскопии. Со стороны некоторых авторов было высказано предположение, что разнообразие субгранулярных структур, выявленных в тучных клетках человека, может быть связано с обработкой ткани или разным временем фиксации, в то время как у других исследователей результаты были аналогичны нашим [16, 24, 25].

Помимо патофизиологических функций, тучные клетки также выполняют физиологические функции в нормальных процессах организма [25]. В поздней секреторной фазе, хотя и присутствует значительная функциональная активность, большое количество тучных клеток также наблюдается в эндометриальном/миометриальном соединении и в миометрии; они не показали признаков дегрануляции при электронной микроскопии.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение содержания тучных клеток показало определенную зависимость ультраструктуры данных клеток от стадий менструального цикла. Состояние иммунной защиты в различных отделах репродуктивной системы во время менструального

цикла представляет собой специфическую модель, в которой аспекты врожденного, гуморального и клеточного иммунитета либо усиливаются, либо подавляются для поддержки как материнской защиты, так и репродуктивного успеха. Понимание строения женских репродуктивных органов и их иммунных клеток очень важно для здоровья женщин и предотвращения различных патологических состояний. Благодаря такому исследованию новые иммунные маркеры могут быть введены в качестве прогностических, а также как диагностические инструменты.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Vollman R.F. The degree of variability of the length of the menstrual cycle in correlation with age of woman. *Gynaecologia*. 2012;142(5):310–314.
2. Chiazzo L., Jr., Brayer F.T., Macisco J.J., Jr., et al. The length and variability of the human menstrual cycle. *JAMA*. 2011;203(6):377–380.
3. Lee S.K., Kim C.J., Kim D.J., et al. Immune cells in the female reproductive tract. *Immune Netw*. 2015 Feb;15(1):16–26. doi: 10.4110/in.2015.15.1.16
4. Kang S., Jin S., Mao X., et al. CD4⁺T and CD8⁺T Cells in Uterus Exhibit Both Selective Dysfunction and Residency Signatures. *J Immunol Res*. 2024 Apr 22;2024:5582151. doi: 10.1155/2024/5582151
5. Wira C.R., Rodriguez-Garcia M., Patel M.V. The role of sex hormones in immune protection of the female reproductive tract. *Nat Rev Immunol*. 2015 Apr;15(4):217–30. doi: 10.1038/nri3819
6. Kitazawa J., Kimura F., Nakamura A., et al. Endometrial Immunity for Embryo Implantation and Pregnancy Establishment. *Tohoku J Exp Med*. 2020 Jan;250(1):49–60. doi: 10.1620/tjem.250.49
7. Ochoa-Bernal M.A., Fazleabas A.T. Physiologic Events of Embryo Implantation and Decidualization in Human and Non-Human Primates. *Int. J. Mol. Sci*. 2020;21:1973. doi: 10.3390/ijms21061973
8. Kisovar A., Becker C.M., Granne I., et al. The Role of CD8⁺T Cells in Endometriosis: A Systematic Review. *Frontiers in Immunology*. 2023;14:1225639.
9. Robertson S.A., Moldenhauer L.M., Green E.S., et al. Immune Determinants of Endometrial Receptivity: A Biological Perspective. *Fertility and Sterility*. 2022;117(6):1107–1120.
10. Critchley H.O.D., Maybin J.A., Armstrong G.M., et al. Physiology of the Endometrium and Regulation of Menstruation. *Physiol. Rev*. 2020;100:1149–1179. doi: 10.1152/physrev.00031.2019
11. Zhou Y., Ding X., Wei H. Reproductive Immune Microenvironment. *Journal of Reproductive Immunology*. 2022;152:103654.
12. Wang W., Vilella F., Alama P., et al. Single-cell transcriptomic atlas of the human endometrium during the menstrual cycle. *Nat. Med*. 2020;26:1644–1653. doi: 10.1038/s41591-020-1040-z
13. Yang X., Gilman-Sachs A., Kwak-Kim J. Ovarian and endometrial immunity during the ovarian cycle. *J Reprod Immunol*. 2019 Jun;133:7–14. doi: 10.1016/j.jri.2019.04.001
14. El-Azzamy H., Dambaeva S.V., Katukurundage D., et al. Dysregulated uterine natural killer cells and vascular remodeling in women with recurrent pregnancy losses. *Am J Reprod Immunol*. 2018 Oct;80(4):e13024. doi: 10.1111/aji.13024
15. Wei X., Yang X. The central role of natural killer cells in preeclampsia. *Front Immunol*. 2023 Feb 14;14:1009867. doi: 10.3389/fimmu.2023.1009867
16. Yang L., Su Y., Cai S., et al. Regional Analysis of the Immune Microenvironment in Human Endometrium. *Am J Reprod Immunol*. 2024 Sep;92(3):e13921. doi: 10.1111/aji.13921
17. Schmerse F., Woidacki K., Riek-Burchardt M., et al. In vivo visualization of uterine mast cells by two-photon microscopy. *Reproduction*. 2014 Jun;147(6):781–8. doi: 10.1530/REP-13-0570
18. Meyer N., Zenclussen A.C. Immune Cells in the Uterine Remodeling: Are They the Target of Endocrine Disrupting Chemicals? *Front Immunol*. 2020 Feb 19;11:246. doi: 10.3389/fimmu.2020.00246
19. Cousins F.L., Filby C.E., Gargett C.E. Endometrial Stem/Progenitor Cells-Their Role in Endometrial Repair and Regeneration. *Front Reprod Health*. 2022 Jan 20;3:811537. doi: 10.3389/frph.2021.811537
20. Mezouar S., Ben Amara A., Chartier C., et al. A fast and reliable method to isolate human placental macrophages. *Curr. Protoc. Immunol*. 2019;125:e77.
21. McCallion A., Nasirzadeh Y., Lingegowda H., et al. Estrogen mediates inflammatory role of mast cells in endometriosis pathophysiology. *Front Immunol*. 2022 Aug 9;13:961599. doi: 10.3389/fimmu.2022.961599
22. De Leo B., Esnal-Zufaurre A., Collins F., et al. Immunoprofiling of human uterine mast cells identifies three phenotypes and expression of ER β and glucocorticoid receptor. *F1000Res*. 2017 May 12;6:667. doi: 10.12688/f1000research.11432.2
23. Menzies F.M., Shepherd M.C., Nibbs R.J., et al. The role of mast cells and their mediators in reproduction, pregnancy and labour. *Hum Reprod Update*. 2011;17(3):383–96. doi: 10.1093/humupd/dmq053
24. Lampiasi N. Interactions between Macrophages and Mast Cells in the Female Reproductive System. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(10):5414. <https://doi.org/10.3390/ijms23105414>
25. Radović Janošević D., Trandafilović M., Krtinić D., et al. Endometrial immunocompetent cells in proliferative and secretory phase of normal menstrual cycle. *Folia Morphol (Warsz)*. 2020;79(2):296–302. doi: 10.5603/FM.a2019.0095
26. Tsuji S., Tsuji K., Otsuka H., et al. Increased mast cells in endocervical smears of women with dysmenorrhea. *Cytojournal*. 2018 Nov 12;15:27. doi: 10.4103/cytojournal.cytojournal_54_17



Aida Abdulkareem Manthar ✉, Hussein Jasim Mohammed
College of Medicine, University of Basrah, Basrah, Iraq

Magnesium Changes in Neonatal Hyperbilirubinemia Treated with Phototherapy

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Aida Abdulkareem Manthar – conceptualization, data curation, investigation, methodology, project administration, resources, software, supervision, validation, visualization, writing – original draft and writing – review & editing; Hussein Jasim Mohammed – conceptualization, data curation, funding acquisition, investigation, methodology, project administration, resources, software, validation, visualization, writing – original draft and writing – review & editing.

Acknowledgment. I would like to express my great appreciation and thanks to Dr Jehan Majeed Almuch (Msc. microbiology) for her help in laboratory results and Dr Wasan Hasan Ghani (Msc. community medicine) for her help in statistical analysis of data.

Submitted: 09.10.2024

Accepted: 27.01.2025

Contacts: aida.manthar@uobasrah.edu.iq

Abstract

Introduction. Increased levels of unconjugated bilirubin cause neonatal jaundice, which can have a neurological aftereffect such as encephalopathy. Magnesium is high in hyperbilirubinemia and plays a neuroprotective role. One of the many side effects of phototherapy, which is still the predominant treatment for newborn jaundice, is hypomagnesemia.

Purpose. Examine the serum magnesium level in full-term neonates treated with phototherapy for hyperbilirubinemia both before and after the procedure, and investigate its association with specific neonatal, maternal, and labor factors.

Materials and methods. A prospective study has been carried out in Basrah Maternity and Children Hospital, 2nd neonatal care unit from 1st of May till 1st of December 2017. 25 of whom were female and 23 of whom were male. The neonates were aged 14 days or younger and were receiving phototherapy for unconjugated hyperbilirubinemia. Neonates with asphyxia, respiratory distress, prematurity, low for gestational age, congenital deformities, infant of diabetic mother, sepsis, exchange transfusion, sodium bicarbonate or magnesium therapy, neonates of mothers on magnesium sulphate prenatally were excluded. Serum magnesium levels were measured before and after phototherapy; the normal range is 1.6–2.8 mg/dl. Neonatal and maternal data were gathered, and hypomagnesaemia was examined in connection to particular variables.

Results. Following phototherapy, it was discovered that total serum bilirubin had decreased. In 20% of the newborns, hypomagnesemia was discovered. It was greater in late neonatal phase (>7 days) and female with statistically significant outcome. Neonates who receive more than 3 days phototherapy had lower magnesium level ($p=0.002$). Serum Magnesium was related to bilirubin level before phototherapy. Magnesium was not related to gestational age, weight, maternal age, parity, or mode of delivery.

Conclusion. Serum magnesium is elevated in hyperbilirubinemia. Hypomagnesaemia is significant among neonates treated with phototherapy; magnesium is lower in extensive and prolonged phototherapy, late neonatal period, female neonates.

Keywords: phototherapy, hypomagnesaemia, hyperbilirubinemia, full term, total serum bilirubin

Мантар А.А. ✉, Мохаммед Х.Дж.
Медицинский колледж Университета Басры, Басра, Ирак

Изменения магния при неонатальной гипербилирубинемии после фототерапии

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Мантар А. – исследование, методология, администрирование проекта, программное обеспечение, контроль, проверка, визуализация, написание, рецензирование, редактирование; Мохаммед Х. – курирование данных, исследование, методология, администрирование проекта, программное обеспечение, проверка, визуализация, написание, рецензирование, редактирование.

Подана: 09.10.2024

Принята: 27.01.2025

Контакты: aida.manthar@uobasrah.edu.iq

Резюме

Введение. Повышенный уровень неконъюгированного билирубина вызывает желтуху новорожденных, которая может иметь неврологические последствия, такие как энцефалопатия. Магний повышен при гипербилирубинемии и играет нейропротекторную роль. Одним из многочисленных побочных эффектов фототерапии, которая по-прежнему является основным методом лечения желтухи новорожденных, является гипомагниемия.

Цель. Изучить уровень магния в сыворотке у доношенных новорожденных, прошедших фототерапию при гипербилирубинемии, как до, так и после процедуры и изучить его связь со специфическими неонатальными, материнскими и родовыми факторами.

Материалы и методы. Проспективное исследование проводилось в родильном и детском госпитале Басры, 2-м отделении неонатальной помощи с 1 мая по 1 декабря 2017 г.; 25 пациентов – женского пола, 23 – мужского. Новорожденные были в возрасте 14 дней или младше и получали фототерапию при неконъюгированной гипербилирубинемии. Новорожденные с асфиксией, респираторным дистрессом, недоношенные, с низкой для гестационного возраста степенью, врожденными уродствами, дети от матерей с диабетом, сепсисом, обменным переливанием, терапией бикарбонатом натрия или магнием, новорожденные от матерей, получавших пренатально сульфат магния, были исключены. Уровень магния в сыворотке измерялся до и после фототерапии; нормальный диапазон составляет 1,6–2,8 мг/дл. Были собраны данные о неонатальном и материнском периоде, и гипомагниемия была исследована в связи с определенными переменными.

Результаты. После фототерапии было обнаружено, что общий уровень билирубина в сыворотке снизился. У 20% новорожденных обнаружена гипомагниемия. Она была выше в поздней неонатальной фазе (>7 дней) и у женщин со статистически значимым результатом. У новорожденных, которые получали фототерапию более 3 дней, наблюдался более низкий уровень магния ($p=0,002$). Уровень магния в сыворотке был связан с уровнем билирубина до фототерапии. Магний не был связан с гестационным возрастом, весом, возрастом матери, количеством родов или способом родоразрешения.

Заключение. Уровень магния в сыворотке повышается при гипербилирубинемии. Гипомагниемия значительна среди новорожденных, получавших фототерапию; уровень магния ниже при экстенсивной и длительной фототерапии, позднем неонатальном периоде, у новорожденных женского пола.

Ключевые слова: фототерапия, гипомагниемия, гипербилирубинемия, доношенный срок, общий сывороточный билирубин

■ INTRODUCTION

Jaundice is a common benign problem in neonates, in approximately 60% of term infants and 80% of preterm infants [1]. When the total serum bilirubin rises above the 95th percentile for age during the 1st week of life, it will be considered as hyperbilirubinemia [2].

Neonatal jaundice occurs due to the elevated levels of unconjugated bilirubin and may induce neurological sequel, such as encephalopathy [1]. It may occur due to the affinity of bilirubin molecules to the phospholipids of the plasma membrane or through activated oxidative stress and different pathways. Disruption of N-methyl-D-aspartate (NMDA) (distant plasma membrane structures) ion channel/receptor complex found in the membranes of neurons has occurred which result in neuronal injury [3].

Five to ten percent of newborns develop jaundice required the management of hyperbilirubinemia [2]. When it comes to treating newborn jaundice, phototherapy is still the mainstay [4].

It plays a significant role in prevention and treatment of hyperbilirubinemia. It has negative consequences like hyperthermia, feeding intolerance, loose stools, skin rashes, bronze baby syndrome, retinal changes, dehydration, and redistribution of blood flow, genotoxicity, hypocalcaemia [5] and hypomagnesaemia [4–7].

Hypocalcemia have been reported for phototherapy but less have been reported regarding the effect of phototherapy on serum magnesium level [6].

Transcranial illumination caused by phototherapy depresses the pineal gland, which lowers melatonin levels. Melatonin promotes release of cortisone, which lowers calcium and magnesium absorption resulting to hypocalcemia and hypomagnesemia [4, 6].

One of the most significant antagonistic regulators of the NMDA receptor/ion channel complex is the magnesium (Mg) ion. It prevents brain damage mechanisms mediated by NMDA receptors to produce its neuroprotective effects [3]. Magnesium is necessary for over 300 biochemical reactions in the body and plays a role in bone health, energy transport, blood pressure regulation, muscle contraction, and cytoprotection. A magnesium deficiency can lead to a number of disorders, including hypokalaemia, hypocalcaemia, cardiac and neurological manifestations [8] and some signs like nausea, vomiting, weakness, decreased feeding, seizures, arrhythmia [9]. It is concerned with transport of calcium and sodium [10, 11]. About 40% of cases with hypokalaemia have hypomagnesemia [12].

■ PURPOSE

Determine the magnesium level in full-term patients with hyperbilirubinemia who require phototherapy and to investigate its relationship to the severity of the condition as well as to specific neonatal, maternal, and labor variables.

■ MATERIALS AND METHODS

Design and setting

A prospective study has been carried out in Basrah Maternity and Children Hospital, 2nd neonatal care unit (out-born neonates) from 1st of May till 1st of December 2017 to assess serum magnesium on 54 term neonates with unconjugated hyperbilirubinemia treated by phototherapy.

Inclusion criteria

Term healthy neonates (gestational age 37–42 weeks) with indirect hyperbilirubinemia and managed with phototherapy, their serum bilirubin was more than 13 mg/dl. Born to healthy mothers who had no chronic medical illnesses or obstetric complications before and after delivery.

Exclusion criteria

Neonates who carry risk of hypomagnesemia such as neonatal asphyxia, respiratory distress, premature neonates, and small for gestational age, sepsis, infant of diabetic mother, those who had exchange transfusion, congenital malformations, sodium bicarbonate or magnesium therapy, neonates of mothers on magnesium sulphate prenatally were excluded.

Data collection

A unique questionnaire was created specifically for the study in order to evaluate the following information:

Neonatal data

Name, sex, date of birth, age, gestational age, weight, date of admission to hospital, type and duration of phototherapy, type of feeding, Family history of neonatal jaundice, or hemolytic anemia. Comprehensive newborn exams were performed, encompassing a general and systemic assessment, as well as the recording of growth metrics.

Maternal data

Name, blood group, parity, and age last menstrual cycle, long-term maternal illnesses (diabetes mellitus, hypertension, hemolytic anemia). Pregnancy complications include prolonged rupture of the membranes, fever, anemia, antepartum hemorrhage, and urinary tract infections.

Labor and delivery

Place of delivery: hospital or at home. Mode of delivery: vaginal or cesarean.

Neonates with Jaundice who were admitted to second neonatal care unit are kept on single, double or extensive phototherapy unit using of fluorescent blue light lamps which supplies spectral irradiance of ≥ 5 mw/cm²/nm with wave-length (420–470) nm/cm².

Naked neonates were placed while covering eyes and genitalia at a distance of (30) cm from phototherapy unit. The position of the neonate was changed from time to time.

Procedures

1. To assess serum magnesium, venous blood samples were drawn from the neonates at arrival and 48 hours after phototherapy into plain tubes, were either analyzed within 2 h or centrifuged, and the separated plasma was stored at -20°C in a refrigerator for further analysis. The specimens were analyzed with ISE method in conjunction with an AVL 988-4 ISE Analyzer (AVL List GmbH Medizintechnik, Graz, Austria) [11]. Neonates are divided into 2 groups according to serum magnesium level after phototherapy: Normomagnesemic group when total serum magnesium level range (1.6–2.8 mg/dl), hypomagnesemic group when total serum magnesium concentration less than 1.6 mg/dl [13].
2. Total serum bilirubin (T.S.B): was estimated by (BIL READ) Bilirubin meter using special standardized solution put in capillary tube, while both direct and indirect bilirubin estimated by spectrophotometer.
3. Other investigations done included complete blood count using hematological analyzer (Sysmex KX-21 N, 2006). Blood group and Rh for the mothers and neonates, Blood film morphology.

Statistical analysis

Statistical analysis was done using (SPSS program V.21). Data were expressed by mean \pm SD. A comparison of proportion was performed using Chi-Square test and ANOVA test. For the purpose of analyzing various indicators, logistic regression analysis (Binary Logistic) was performed utilizing the Odd Ratio (OR) and 95% Confidence Interval (CI). A statistically significant P value was defined as <0.05 .

RESULTS

It was found that TSB was lower after phototherapy with statistically significant result. The mean serum magnesium after phototherapy was lower than before phototherapy with statistical significant result (Table 1).

Hypomagnesemia was found in 20.4% of neonates (Table 2).

It was more in late neonatal period and female with statistically significant result (Table 3).

It was more in extensive phototherapy than double or single p value 0.05. Neonates who receive more than 3 days phototherapy had lower magnesium level ($p=0.002$) (Table 4).

Serum magnesium was related to TSB level before phototherapy, hypomagnesemia was more in high level of bilirubin (>300 mmol/l) with a high significant difference ($p=0.027$) (Table 5, 6).

Table 1
Serum magnesium and bilirubin level in neonates before phototherapy and 48 hours after it

Variable	Before phototherapy, Mean \pm SD	48 hours after phototherapy, Mean \pm SD	P value
T.S.B. mmol/l	310.56 \pm 48.463	193.81 \pm 22.984	0.0001
S. Mg ⁺² mg/dl	2.2689 \pm 0.356	1.915 \pm 0.299	0.0001

Table 2
Frequency of neonatal hypomagnesemia after phototherapy

Variable	No. (%)	Serum magnesium range	Serum Magnesium Mean±SD	P value
Normomagneseemic group (1.6–2.8 mg/dL)	43 (79.6)	1.6–2.45	2.01±0.238	0.0001
Hypomagneseemic group (<1.6 mg/dl)	11 (20.4)	1.3–1.55	1.5±0.091	0.0001

Table 3
Serum magnesium (after phototherapy) in relation to neonatal age and sex

Variable	Normomagneseemic group, No. (%)	Hypomagneseemic group, No. (%)	P value
Age (days)	<7	33 (89.2)	0.016
	>7	10 (58.8)	
Sex	Male	23 (92.0)	0.024
	Female	20 (71.4)	
Total	43 (79.6)	11 (20.4)	

Table 4
Serum magnesium (after phototherapy) in relation to type and duration of phototherapy

Variable	Normomagneseemic group, No. (%)	Hypomagneseemic group, No. (%)	P value
Type of phototherapy	Single	21 (91.3)	0.053
	Double	8 (88.9)	
	Extensive	14 (63.6)	
Duration of phototherapy (days)	<3	27 (96.4)	0.002
	≥3	16 (61.5)	

Table 5
Serum magnesium in relation to total serum bilirubin level before phototherapy

Variable	Normomagneseemic group		Hypomagneseemic group		P value	
	No.	%	No.	%		
T.S.B.	<300 mmol/l	24	92.3	2	7.7	0.027
	≥300 mmol/l	19	67.9	9	32.1	

Table 6
Serum magnesium in relation to total serum bilirubin level after phototherapy

Variable	Normomagneseemic group		Hypomagneseemic group		P value	
	No.	%	No.	%		
T.S.B.	<200 mmol/l	31	77.5	9	22.5	0.408
	>200 mmol/l	12	85.7	2	14.3	

Serum magnesium was not related to gestational age, weight, maternal age, parity, or mode of delivery (Table 7–9).

The logistic regression analysis of risk factors for hypomagnesemia after phototherapy listed in Table 10. Although, no significant found among sex, gestational age, type of delivery and duration of phototherapy.

Table 7
Serum magnesium in relation to neonatal age and weight

Variable		Normomagnesemic group (1.6–2.8 mg/dl), No. (%)	Hypomagnesemic group (<1.6mg/dl), No. (%)	P value
Gestational age (Weeks)	37–39	42 (80.8)	10 (19.2)	0.369
	40–42	1 (50.0)	1 (50.0)	
Weight (KG)	2.5–3.5	35 (79.5)	9 (20.5)	0.673
	3.5–4	8 (80.0)	2 (20.0)	
Total		43 (79.6)	11 (20.4)	

Table 8
Serum magnesium (after phototherapy) in relation to maternal age and parity

Variable		Normomagnesemic group, No. (%)	Hypomagnesemic group, No. (%)	P value
Maternal age	<18	1 (100)	0 (0.0)	0.754
	18–35	37 (80.4)	9 (19.6)	
	>35	5 (71.4)	2 (28.6)	
Parity	1	7 (87.5)	1 (12.5)	0.121
	2–5	36 (80.0)	9 (20.0)	
	>5	0 (0.0)	1 (100.0)	
Total		43 (79.6)	11 (20.4)	

Table 9
Serum magnesium (after phototherapy) in relation to mode of delivery

Variable		Normomagnesemic group, No. %	Hypomagnesemic group, No. %	P value
Mode of delivery	Vaginal	30 (76.9)	9 (23.1)	0.350
	Cesarean section	13 (86.7)	2 (13.3)	
Total		43 (79.6)	11 (20.4)	

Table 10
A logistic regression analysis of risk factors for hypomagnesemia after phototherapy

Variables	B	Significant	Confidence interval (95%)	
			Lower	Upper
Sex	2.262	1	0.0001	–
Gestational age	1.703	0.16	0.017	1.958
Type of delivery	3.047	0.076	0.726	610.698
Duration of phototherapy	22.811	0.997	0.0001	–

■ DISCUSSION

The human body possesses a competitive method for preserving the maturity that of the brain. Changes in magnesium play a role in proper brain function after cellular damage caused by hyperbilirubine, its level in neonatal hyperbilirubinemia before and after phototherapy [4].

The study revealed a significant decrease in total serum bilirubin (TSB) following phototherapy. This is because light energy absorbed by bilirubin in the skin triggers multiple photochemical reactions that transform the toxic unconjugated bilirubin into

unconjugated (which can be eliminated in bile without conjugation) and lumirubin (which can be eliminated by the kidneys in its unconjugated form) [1].

Serum magnesium was found to be higher before phototherapy than after it and was related to TSB, this result was also found in other studies [2–4, 14]. This was suggested by the possibility of extracellular movement of intracellular magnesium to exert its neuroprotective role and plasma magnesium increases as a protective mechanism against the possibility of elevated serum bilirubin levels [4]. Magnesium also blocks excitotoxic and NMAD receptor – mediated neuronal injury, to act against neurotoxic effect of bilirubin molecules [3].

It was demonstrated that phototherapy was associated with decrease level of serum magnesium, its mean value was significantly lower after phototherapy as decrease level of TSB. This is in agreement with other studies [6, 7]. This is explained by the fact that phototherapy causes transcranial illumination to cause a depression in the pineal gland leading to decrease in magnesium absorption and then hypomagnesemia [4, 6].

Hypomagnesemia was found in 20% of neonates with hyperbilirubinemia treated with phototherapy, the low magnesium was more in late neonatal period where those exposed to phototherapy and more in female than male for unknown reason, may be clearer with including more cases.

■ CONCLUSION

Hypomagnesemia was found more with extensive and prolonged duration of phototherapy (more than 3 days) due to more intensity of phototherapy. It was not related to gestational age, weight as all neonates is full term; it was not related to maternal age, parity, or mode of delivery.

■ REFERENCES

1. Ambalavanan N, Waldemar A. *Jaundice and Hyperbilirubinemia in the Newborn*. In: Kliegman RM, Stanton BF, Schor NF, Geme JW, Behrman RE (eds). *Nelson's Textbook of Pediatrics*. 20th edition. Saunderson Elsevier. Philadelphia. 2016; 1176–1177 p.
2. Choudhury A., Borkotoki S. Study of Serum Magnesium Level in Neonatal Hyperbilirubinemia – A hospital based study. *Indian Journal of Applied Research*. 2018;8(5):40–41.
3. Umitsarici S, Muhittin A, Serdar, Erdem G, and Alpaly F. Evaluation of Plasma Ionized Magnesium Levels in Neonatal Hyperbilirubinemia. *Pediatric Research*. 2004;55(2):243–247.
4. Mohamed S El Fragy, Hamed M El-Sharkawy, Gihan F Attia. Study of Serum Magnesium Levels in Neonatal Jaundice: The Effect of Phototherapy. *Current Pediatric Research*. 2016;20(1–2):273–276.
5. Thirupathi A, Vani K, Uday S. Electrolyte Changes Following Phototherapy in Neonatal Hyperbilirubinemia. *International Journal of Science and Research*. 2015;4(7):752–758.
6. Ahmadpour-kacho Mousa and Zahedpasha, Yadollah and Soleimani Rad, Hossein. Effect of Phototherapy on Serum Magnesium Level in Term Neonates with Hyperbilirubinemia. *Medical Journal of Mashhad University of Medical Sciences*. 2014;57(6):751–755.
7. Khatari N. Effect of phototherapy on serum bilirubin and ionized magnesium level in hyperbilirubinemic neonates. *Innovare Journal of Medical Sciences*. 2017;5(1).
8. Vani Axita, Chandrakant, Vidya S, Patil, Deepti G Ingleshwar, Vijayethal JP Patil, Shilpasree AS. Neonatal Hyperbilirubinemia-Evaluation of Total Calcium, Ionised Calcium, Magnesium, Lactate and Electrolytes. *National Journal of Laboratory Medicine*. 2017;6(4):B001–B006.
9. Megan Dix, RnN-BSN. Hypomagnesemia: Symptoms Causes and Diagnosis. Nov.1017. www.healthline.com/health/hypomagnesemia.
10. Hasan EJ. Evaluation of Copper, Zinc, Manganese, and Magnesium Levels in Newborn Jaundice in Baghdad. *Ibn Al-Haitham J. for Pure & Appl. Sci*. 2011;24(3).
11. Ryan MF, Barbour H. Magnesium measurement in routine clinical practice. *Ann Clin Biochem*. 1998;35:449–459.
12. Altura BT, Shirey TL, Young CC, et al. A new method for the rapid determination of ionized Mg₂₊ in whole blood, serum and plasma. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 1992;14:297–304.
13. Linda J. Juretschke, Neonatal Laboratory Interpretation. The Ronald McDonald Children's Hospital at Loyola University Medical Center. 2017 NICU Solutions, Inc. <http://www.nicusolutions.com>.
14. Abdel-Azeem M. El-Mazary I, Reem A. Abdel Aziz, Madiha A. Sayed, Ramadan A Mahmoud, Ahmed A. Saidii. Effect of Intensive Phototherapy and Exchange Transfusion on Copper, Zinc and Magnesium Serum Levels in Neonates with Indirect Hyperbilirubinemia. *Int J Pediatr*, 2017;5(2).



Ниткин Д.М.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Липосомальные нанотехнологии в лечении заболеваний предстательной железы

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 13.01.2025

Принята: 27.01.2025

Контакты: nitkin@tut.by

Резюме

В статье рассматриваются перспективы использования липосом в роли транспортной системы доставки лекарственных средств к органам-мишеням и возможность применения липосомальных нанотехнологий в урологии при лечении болезней предстательной железы. Отдельное внимание уделяется доказательной базе практического использования субстанций: липосомального эпигаллокатехина, дииндоллилметана, бета-ситостерола, липосомального кверцетина, липосомального ресвератрола, липосомального пиридоксина, а также экстрактов лекарственных растений для лечения таких заболеваний, как хронический простатит, доброкачественная гиперплазия простаты, и для профилактики неопластических процессов в предстательной железе.

Ключевые слова: хронический простатит, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, липосомы

Nitkin D.

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Liposomal Nanotechnology in the Treatment of Prostate Diseases

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 13.01.2025

Accepted: 27.01.2025

Contacts: nitkin@tut.by

Abstract

The article discusses the prospects of using liposomes as a transport system for delivering drugs to target organs and the possibility of using liposomal nanotechnology in urology in the treatment of prostate diseases. Special attention is paid to the evidence base for the practical use of substances: liposomal epigallocatechin, diindolylmethane, beta-sitosterol, liposomal quercetin, liposomal resveratrol, liposomal pyridoxine, as well as extracts of

medicinal plants for the treatment of diseases such as chronic prostatitis, benign prostatic hyperplasia and for the prevention of neoplastic processes in the prostate.

Keywords: chronic prostatitis, benign prostatic hyperplasia, liposomes

Липосомы – одна из наиболее известных и перспективных наноразмерных систем доставки лекарственных средств. Липосомальные формы лекарственных средств активно применяются в терапии инфекционных заболеваний, онкологии, неврологии, дерматологии, эндокринологии. В последнее время растет интерес к их использованию в урологии и андрологии при лечении болезней предстательной железы и мужского бесплодия.

Липосомы представляют собой полые сферические гетерофазные везикулы, образующиеся в смесях фосфолипидов с водой и имеющие один или несколько липидных бислоев. Диаметр липосом составляет от 20 нм (моноламеллярные везикулы) до 50 мкм (мультиламеллярные везикулы). В 1963 году А. Бэнгхемом была обнаружена способность фосфолипидов самостоятельно образовывать в воде замкнутые оболочки, внутри которых создается заполненное водой пространство с растворенным лекарственным средством. Водная фаза липосом окружена амфифильными фосфолипидами мембраны. Такие частицы обладают достаточно большой механической прочностью и способностью сохранять целостность при различных механических воздействиях. Гидрофильные лекарственные средства инкапсулируют в водную фазу везикулы, а гидрофобные в билипидный слой мембраны липосом [1, 2].

Фактически липосомы – это транспортная система для активной лекарственной субстанции, позволяющая обеспечить ее направленную доставку клетке-мишени, ткани или органу. Липосомальная технология доставки веществ обеспечивает эффективную защиту транспортируемых субстанций от разрушающего воздействия ферментов пищеварительной системы и активаторов иммунной системы. Кроме того, липосомы защищают лекарственное средство от деградации *in vivo* и обеспечивают контролируемое высвобождение активного вещества. Инкапсуляция лекарственного средства в липосомы может помочь в терапии заболеваний, требующих длительного лечения, поскольку появляется возможность защиты от разрушения в биологических средах организма. Вышеназванные аспекты в итоге приводят к повышению биодоступности лекарственного средства. Кроме того, некоторые лекарства характеризуются неудовлетворительным фармакокинетическим профилем и неспецифическим распределением в органах и тканях, что вызывает серьезные побочные явления и системную токсичность [2].

После попадания в организм большая часть липосом поглощается клетками системы мононуклеарных фагоцитов, состоящей в основном из макрофагов. Наибольшее скопление этих клеток находится в печени, селезенке, костном мозге, лимфатических узлах, кровотоке, а также в очагах воспаления. Поэтому липосомы как транспортную систему можно использовать при инфекционно-воспалительных процессах [1, 2].

Липосомы успешно используются как носители лекарств, поскольку по химическому составу сходны с природными мембранами клеток. При этом важную роль играет характер взаимодействия липосом с клеточной мембраной: липосома может

увеличить проницаемость мембраны – вызвать образование дополнительных каналов; может прикрепиться к мембране – адсорбироваться; может поглотиться клеткой (в этом случае вещество, принесенное липосомой, попадает непосредственно в клетку); иногда клеточная мембрана и липосома обмениваются липидами, а в других случаях мембраны липосомы и клетки сливаются [2].

Формы взаимодействия липосом с клетками во многом объясняют их способность преодолевать анатомические барьеры организма. Это особенно актуально для доставки лекарственных средств в те области, куда без липосом доступ затруднен, например, в органы малого таза. В урологии это может быть использовано для лечения заболеваний предстательной железы, а при длительном применении липосомы помогут сохранить высокий уровень концентрации лекарственного средства в органе.

С позиции вышеизложенного представляет интерес применение липосомальных препаратов для лечения пациентов с патологией предстательной железы – хроническим простатитом, доброкачественной гиперплазией предстательной железы, а также изучение возможности применения для профилактики неопластических процессов.

Липосомальный эпигаллокатехин из листьев зеленого чая (*Camellia sinensis*).

Эпигаллокатехин – это тип катехина, содержащийся в больших количествах в чае. Данное полифенольное соединение является мощным антиоксидантом. Эпигаллокатехин способен деактивировать свободные радикалы до их соприкосновения с клетками. Также это вещество активно препятствует росту онкоцитов путем индукции апоптоза клеток с аномальной пролиферативной активностью. Все эти свойства делают его мощным онкопротектором [5, 8].

К настоящему времени в мире накоплен интересный экспериментальный и практический материал, свидетельствующий о потенциальной значимости противоопухолевой активности эпигаллокатехина в отношении опухолей эпителиального происхождения. Экспериментально и клинически обоснована их способность осуществлять множественное блокирование молекулярных механизмов, стимулирующих патологическую клеточную пролиферацию и последующий канцерогенез [5, 8].

Установлено, что эпигаллокатехин блокирует внутриклеточные сигнальные пути, индуцируемые полипептидными ростовыми факторами. Эпигаллокатехин блокирует цитокин-зависимые пути стимуляции опухолевого роста и патологические воспалительные реакции. На эпителиальных опухолевых клетках различного происхождения установлено, что эпигаллокатехин в физиологических концентрациях эффективно ингибирует экспрессию ключевого фермента цикла арахидоновой кислоты – циклооксигеназы-2. Кроме того, есть данные, что эпигаллокатехин ингибирует TNF-индуцируемую активацию ядерного фактора транскрипции NF- κ B, который является конечным эффектором сигнальных путей, индуцируемых не только ростовыми факторами, но и провоспалительными цитокинами. Из всего вышесказанного можно заключить, что эпигаллокатехин эффективно блокирует основные сигнальные механизмы патологической клеточной пролиферации, индуцирует апоптоз трансформированных клеток, а также подавляет воспалительные реакции и патологический рост кровеносных сосудов, т. е. осуществляет множественное блокирование основных звеньев патогенеза гиперпластических процессов в тканях предстательной железы [3, 8].

Исследования фармакокинетики катехинов указывают на их низкую биодоступность при пероральном приеме, что не позволяет достичь необходимых концентраций и добиться устойчивого эффекта. Инновационная форма липосомальной доставки эпигаллокатехина дает возможность успешно справиться с этой проблемой.

DIM (3,3-дииндолилметан). Дииндолилметан – фитохимическое вещество, которое является естественным метаболитом соединений, содержащихся в крестоцветных овощах, таких как брокколи, брюссельская капуста и кочанная капуста. Дииндолилметан является основным производным индол-3-карбинола, чья активность обусловлена действием DIM. Индол-3-карбинол менее стабилен в организме, концентрация получаемого в результате трансформации DIM напрямую связана с pH желудка. Дииндолилметан является более активным и стабильным веществом по сравнению с индол-3-карбинолом.

3,3-дииндолилметан – селективный ингибитор активности опухолевых стволовых клеток. Он также обладает антифибротическими, антиоксидантными и иммуномодулирующими свойствами. Дииндолилметан действует как противовоспалительное средство, активируя различные сигнальные пути.

DIM активирует детоксикацию и снижает активность канцерогенов, подавляет неоангиогенез, ингибирует активность киназы Akt, регулирующую пролиферацию и рост клеток, и ядерного фактора карраВ (NF-карраВ), благодаря чему тормозит рост клеток и индуцирует апоптотические процессы в поврежденных клетках предстательной железы. Ингибирование ДНК метилтрансферазы под действием DIM привело к снижению экспрессии онкогенов и увеличению генов – супрессоров опухолей.

Дииндолилметан также влияет на метаболизм эстрогенов, с одной стороны, модулируя рецепторы эстрогенов, с другой стороны, обладая антиароматазной активностью. Антиэстрогенная активность DIM имеет большое значение для ограничения влияния эстрогенов как патогенетического фактора развития гиперплазии предстательной железы. Указанные эффекты способствуют нормализации функции гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси [3–5].

Бета-ситостерол. Это фитостерин, который представляет собой соединение, присутствующее в некоторых растительных продуктах (орехах, семенах, бобах). Бета-ситостерол наиболее популярен благодаря своей способности снижать количество усваиваемого в кишечнике холестерина. Таким образом, пищевые добавки и продукты, богатые этим веществом, обладают гипохолестеринемическим действием, что обуславливает их применение для профилактики атеросклероза и ишемической болезни сердца. В исследованиях прием бета-ситостерола в дозе 100 мг в течение 2 месяцев приводил к снижению концентрации холестерина на 42%, а концентрации липопротеидов низкой плотности на 56,2%.

В урологии бета-ситостерол известен как биологически активная субстанция в профилактике и лечении доброкачественной гиперплазии предстательной железы и симптомов нижних мочевых путей. Антигиперпластические эффекты на предстательную железу обусловлены ингибцией ароматазы, липооксигеназы, снижением синтеза простатических факторов роста, а также модуляцией альфа-1-адренорецепторов, рецепторов дигидропиридина и ваниллоидных рецепторов. Метаанализ, направленный на оценку влияния бета-ситостерола на процесс мочеиспускания у мужчин с доброкачественной гиперплазией предстательной железы,

заклучил, что бета-ситостерол положительно влияет на симптомы нижних мочевых путей, однако не способствует уменьшению размера простаты [3, 5].

Обладая противоотечным и противовоспалительным действием, бета-ситостерол может быть эффективен в лечении пациентов с хроническим простатитом, эффективно устраняя симптомы нарушенного мочеиспускания.

Липосомальный кверцетин. Кверцетин – природное биохимическое вещество группы флавоноидов (витамин группы Р), являющееся по своим биологическим свойствам модулятором активности ферментов с выраженными антиоксидантным и противовоспалительным эффектами. Указанные свойства обуславливают применение кверцетина в терапии некоторых воспалительных заболеваний малого таза. Несколько исследователей сообщают о том, что кверцетин может быть использован для лечения хронического простатита категорий IIIa и IIIb и синдрома хронической тазовой боли. В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании в группе пациентов, принимавших кверцетин в дозе 500 мг 2 раза в сутки, наблюдалось существенное улучшение симптоматики (на 25% в баллах по шкале NIH-CS) у 82% пациентов. Кроме того, в отношении механизма действия кверцетина на синдром хронической тазовой боли были предприняты попытки изучения генетических полиморфизмов, которые могли бы обуславливать его эффективность. Было обнаружено, что определенные полиморфизмы, изменяющие экспрессию генов цитокина, влияют на степень улучшения симптоматики у таких пациентов. У всех пациентов, не отвечающих на терапию кверцетином, генотип ассоциируется с низкой продукцией TNF либо цитокина IL-10 [3–6].

Учитывая важную роль окислительного стресса в патогенезе хронического простатита, кверцетин может применяться в комплексной терапии данного заболевания. При хроническом простатите существует прямая зависимость между количеством лейкоцитов и уровнем образования активных форм кислорода. Кроме того, патогенные микроорганизмы в секрете предстательной железы при инфекционном простатите могут быть важнейшими продуцентами активных форм кислорода. Под влиянием активных форм кислорода в клетке развиваются ключевые патофизиологические процессы, приводящие сначала к ее дисфункции, а затем к гибели. Прежде всего усиливаются процессы перекисного окисления липидов, в том числе входящих в состав клеточных мембран.

Кверцетин обладает антимикробной активностью за счет ингибирования ДНК-гиразы патогенных микроорганизмов. Обработка кверцетином клеток *E. coli* 46R641, несущих плазмиду TP181 с множественной лекарственной устойчивостью, приводит к одновременной потере всех шести маркеров устойчивости к антибактериальным препаратам, связанных с плазмидой. Кроме того, подавляет образование биопленки разнообразными бактериальными патогенами, такими как: *Enterococcus faecalis*, *E. coli*, *Streptococcus mutans*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus* [3, 5].

Европейская ассоциация урологов рекомендует применять кверцетин в качестве антиоксидантной поддержки в комплексной терапии хронического простатита.

Однако кверцетин, являясь липофильным соединением, обладает низкой биодоступностью, которая широко варьируется у разных людей. Поэтому липосомальная форма кверцетина – это один из путей повышения его проницаемости через тканевые барьеры.

Липосомальный ресвератрол. Один из самых известных, хорошо изученных и эффективных современных антиоксидантов. Ресвератрол – природный фитостанол, относящийся к полифенолам. Он содержится в кожуре винограда и других фруктов, какао и орехах, а также в красном вине (в среднем 0,2–5,8 мг/л). Его также синтезируют некоторые растения в качестве защитной реакции против паразитов, таких как бактерии или грибы. В экспериментах на животных выявлены противовоспалительное, противовоспалительное, кардиопротективное, гипогликемическое и другие положительные свойства ресвератрола [5].

В последние годы появились в основном экспериментальные работы о применении ресвератрола в комплексном лечении хронического простатита для уменьшения выраженности окислительного стресса, но оптимальные дозировки и требуемые курсы терапии при данном заболевании для клинической практики пока не разработаны.

Противовоспалительное действие ресвератрола было продемонстрировано на различных модельных организмах. Преинкубация с ресвератролом уменьшала выделение арахидоновой кислоты и индукцию циклооксигеназы-2 в мышечных перитонеальных макрофагах, стимулируемых опухолевыми промоторами PMA, ROI или липополисахаридами.

Исследования показывают, что ресвератрол подавляет репликацию вируса простого герпеса I и II типов путем ингибирования ранних этапов цикла репликации вируса. Также показано, что ресвератрол подавляет некоторые вирусы гриппа, респираторные вирусы и цитомегаловирус человека.

Кроме того, тетрамер ресвератрола способен ингибировать систему секреции 3-го типа у ряда бактерий, в частности *Yersinia pseudotuberculosis* и *Pseudomonas aeruginosa*, а также снижает внутриклеточный рост *Chlamydia trachomatis* [3, 5].

Однако стоит отметить, что ресвератрол имеет плохую биодоступность по причине низкой растворимости в воде и химической нестабильности. После перорального приема ресвератрол в течение 1,5 ч. метаболизируется в печени с образованием метаболитов с очень низкой или антагонистической активностью [9, 10].

В липосомальной форме ресвератрола липидные наночастицы действуют как транспортное средство для повышения пероральной биодоступности и терапевтического потенциала ресвератрола. Инкапсулированный в липосомы ресвератрол в исследованиях показал более высокую растворимость и стабильность, увеличение биологической активности и концентрации в клетках [11, 12].

Липосомальный витамин В₆. Витамин В₆ (пиридоксин) используется как модулятор обмена веществ. Он является коферментом белков, которые участвуют в переработке аминокислот и регулируют усвоение белка. Биологические функции пиридоксина широко используются в медицинской практике: он принимает участие в синтезе гемоглобина; участвует в равномерном снабжении клеток глюкозой и процессах ее усвоения нервными клетками; необходим для белкового обмена и трансаминирования аминокислот; принимает участие в обмене жиров; оказывает гипохолестеринемический и липотропный эффект; необходим для нормального функционирования печени, а также снижает агрегацию тромбоцитов.

Экстракт из корня шлемника байкальского (*Scutellaria baicalensis*). В китайской медицине это одно из 50 важнейших растений. Замедляет рост опухолевых клеток и оказывает благотворное влияние на центральную нервную систему.

В подробном обзоре по фитохимии и фармакологии шлемника байкальского указано, что входящие в его состав биологически активные вещества вогонин и байкалин обладают противоопухолевой активностью. Так, сообщено, что содержащиеся в корнях растения флавоны оказывают противовирусное и антиоксидантное действия, участвуя в механизмах защиты клеточных мембран от окисления. В народной медицине шлемник байкальский применяется также для лечения артериальной гипертонии.

Экстракт из корня галангала (*Alpinia galanga*). Растение, согласно китайской медицине, стимулирует иммунную систему, обладает антиоксидантным действием и противовоспалительными свойствами, участвуя в механизмах защиты клеточных мембран от окисления, способствует сохранению функционального состояния клеточных структур и тканей. В ряде исследований продемонстрировано влияние экстракта галангала на снижение экспрессии ЦОГ-2 и снижение экспрессии генов в индуцированных IL-1 β клетках в качестве воспалительной модели, что подтверждает противовоспалительный эффект экстракта растения.

Экстракт из мицелия гриба рейши (*Ganoderma lucidum*). В Китае, Корее и других азиатских странах гриб рейши известен под названием «лин-чжи», что переводится как «гриб бессмертия». В традиционной китайской медицине его описывают как «дар природы», очищающий организм от токсинов и шлаков, снижающий уровень холестерина, сахара в крови, оказывающий сильное иммуномодулирующее и противовоспалительное действие, успокаивающий нервную систему.

Последние исследования показали, что германий, полисахариды, стерины, аденозин, тритерпен, входящие в состав гриба рейши, помогают предотвращать возникновение и рост раковых клеток. Не случайно биологически активные добавки с экстрактом рейши назначают как дополнительное средство в составе комплексного лечения онкологических заболеваний.

Экстракт из корневища алисммы (*Alisma orientale*). В корневищах частухи подорожниковой (алисммы) содержатся эфирные масла, сахара, смолы и крахмал, улучшающие обмен глюкозы, липидов и холестерина в крови. Кроме того, экстракт корневища алисммы обладает мочегонным и противовоспалительным эффектами, предотвращая развитие инфекций мочевой системы, что делает его востребованным в урологической практике. По результатам исследований тритерпены в составе алисммы являются антагонистами рецепторов ангиотензина. Поэтому растение обладает гипотензивной активностью и оказывает нефропротекторное действие.

Экстракт из семян черного перца (*Piper nigrum*). Экстракт черного перца содержит в своем составе сабинен, чавицын, пинен и ланаоол. Экстракт оказывает противомикробное, антисептическое и противовоспалительное действие, ускоряет обменные процессы в организме и улучшает состояние кожных покровов. Однако наиболее активным алкалоидом черного перца является пиперин. В научных исследованиях нашли подтверждение антиоксидантные, противовоспалительные, анальгетические, спазмолитические и иммуностимулирующие свойства черного перца, в ряде экспериментов была продемонстрирована его способность оказывать нейропротекторное, антидиабетическое и гиполипидемическое действие.

Кроме того, пиперин повышает биодоступность других растительных экстрактов. В 2013 г. проведено экспериментальное исследование на мышах, в котором были изучены антиапоптотические свойства экстракта черного перца. С помощью

МУЛЬТИЛИПОСОМАЛЬНЫЙ КОМПЛЕКС

для поддержания мочеполовой системы у мужчин

СОДЕРЖИТ:



**DIM - АКТИВНАЯ ФОРМА
ИНДОЛ-3-КАРБИНОЛА+
ЛИПОСОМАЛЬНЫЙ
ЭПИГАЛЛОКАТЕХИН**



ГРИБ РЕЙШИ



**B6 ЛИПОСОМАЛЬНЫЙ
ВИТАМИН B6**



**Zn ЦИНК В ХЕЛАТНОЙ
ФОРМЕ ЦИТРАТА**



БЕТА-СИТОСТЕРОЛ



**ЛИПОСОМАЛЬНЫЙ КОМПЛЕКС
ПРИРОДНЫХ АНТИОКСИДАНТОВ**
Кверцетин, Ресвератрол



**ЭКСТРАКТЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ
РАСТЕНИЙ**
Шлемник, Галангал, Алисма,
Черный перец



1 капсула 1 раз в день

Производитель: SUPREME PHARMATECH CO. LTD., Таиланд. Не является лекарственным препаратом. Имеются противопоказания. Не предназначен для лечения заболеваний. Информация носит рекламный характер.

Биологически активная добавка к пище.
Перед применением необходимо ознакомиться с рекомендациями по применению биологически активной добавки к пище.

SUPREME
PHARMATECH

иммуноблоттинга было показано, что пиперин является ингибитором факторов транскрипции NF- κ B и STAT-3, которые играют ключевую роль в регуляции пролиферации клеток эпителия предстательной железы, регуляции апоптоза, ангиогенеза опухолей предстательной железы. В низких дозах пиперин также уменьшает экспрессию ПСА в опухолевых клетках. Установлено, что в условиях *in vivo* пиперин способен индуцировать апоптоз раковых клеток, что приводит к уменьшению размеров опухоли у крыс [3, 6].

Цинка цитрат. Форма соединения цинка в виде органической соли (цитрата) является легко усваиваемой и имеет самую высокую биодоступность по сравнению с другими соединениями цинка.

Микроэлемент цинк содержится практически в каждой клетке организма, входит в состав более 200 ферментов и является вторым по распространенности (после железа) микроэлементом в тканях человека. Цинк особенно важен для работы иммунной системы, поддержки роста здоровых клеток, здоровья кожи, простаты и репродуктивного здоровья, а также для обоняния, вкуса и зрения. Роль цинка в нормальной функции предстательной железы трудно переоценить. Именно в предстательной железе человека определяется самая высокая концентрация цинка в организме. Так, если в тканях внутренних органов у мужчин концентрация цинка составляет 30 мкг/г, то в простате цинка содержится в 7 раз больше (в среднем 209 мкг/г). В плазме крови у мужчин концентрация цинка составляет 1 мкг/г, тогда как в простатическом секрете его концентрация достигает 590 мкг/г [3, 7].

С возрастом концентрация цинка в предстательной железе и ее секрете существенно снижается, что связано с возраст-ассоциированными нарушениями репродуктивной функции мужчин и заболеваниями предстательной железы. Низкие уровни цинка в простате потенциально способны усиливать пролиферацию и неопластические процессы за счет усиления окисления цитрата и получения большего количества энергии в виде АТФ на выходе.

Механизмы защитных эффектов цинка в ткани простаты неплохо изучены, их можно обобщить следующим образом. Цинк индуцирует митохондриальный апоптогенез в клетках предстательной железы, в результате которого происходит высвобождение из митохондрий цитохрома C, активирующего каспазу-9 и каспазу-3, вызывающие фрагментацию ядерной ДНК [20]. Цинк подавляет активность ядерного фактора NF- κ B, отвечающего за репрессию проапоптотических генов. Цинк повышает уровень Вах-белка с проапоптотической активностью в клетках предстательной железы. Цинк способен непосредственно угнетать синтез антиапоптотических белков – Bcl-2 и сурвивина – в клетках предстательной железы [3, 7].

В репродуктивном процессе цинк имеет множество важных функций. Он необходим для зачатия, имплантации и благоприятного исхода беременности. Цинк играет многогранную роль в функциональных свойствах сперматозоидов. Цинк влияет на текучесть липидов и, таким образом, на стабильность биологических мембран. Он также влияет на стабильность хроматина в сперматозоидах. Цинк участвует в образовании свободных радикалов кислорода и может играть регуляторную роль в процессе акросомальной реакции. Поэтому прием препаратов, содержащих цинк, оказывает многогранное позитивное воздействие на фертильность.

Таким образом, суммируя доказательную базу, многокомпонентные липосомальные препараты, содержащие эпигаллокатехин, ресвератрол, кверцетин в

липосомальных формах, цинк, бета-ситостерол, DIM и экстракты указанных выше лекарственных растений, можно рассматривать как эффективное дополнение к комплексному лечению пациентов с хроническим простатитом, доброкачественной гиперплазией простаты, симптомами нарушенного мочеиспускания на фоне простатического синдрома.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Burdaev N., Nikolaeva L., Kosenko V., Shprakh Z., Bunyatyan N. Liposomes as drug carriers: classification, methods of production and application. *Bulletin of the Scientific Center for Expertise of Medical Products. Regulatory studies and expertise of drugs*. 2023;13(2-1):316–332.
2. Gorbik V., Shprakh Z., Kozlova Zh., Salova V. Liposomes as a targeted drug delivery system (review). *Russian Journal of Biotherapeutics* 2021;20(1):33–41.
3. Kamalov A., Nizov A., Okhobotov D. Herbal preparations and microelements as an alternative in the treatment of benign prostatic hyperplasia, lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction. *Urology*. 2019;3:150–155.
4. Karbyshev M., Abdullaev Sh. *Biochemistry of oxidative stress: a teaching aid*. Moscow: Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, 2018. 60 p.
5. Rakova K., Gavrilenko E. Comparative characteristics of the antioxidant properties of biologically active substances: quercetin, epigallocatechin-3-gallate, resveratrol, beta-carotene, lycopene, astaxanthin. *Sakharov Readings 2021: Environmental Problems of the 21st Century: Proceedings of the 21st International Scientific Conference, May 20–21, 2021, Minsk, Republic of Belarus: in 2 parts / Int. State Ecological Inst. named after A. D. Sakharov, Belorussian State University*. Minsk: Information and Computer Center of the Ministry of Finance. 2021;1:239–241.
6. Azimi H., Khakshur A.A., Aghdasi I., Fallah-Tafti M., Abdollahi M. A review of animal and human studies for management of benign prostatic hyperplasia with natural products: perspective of new pharmacological agents. *Inflammation & allergy drug targets*. 2012;11(3):207–221.
7. Leslie C., Costello, Renty B. Franklin. A comprehensive review of the role of zinc in normal prostate function and metabolism; and its implications in prostate cancer. *Arch BiochemBiophys*. 2016;611:100–112.
8. McLarty J., Bigelow R.L., Smith M. et al. Tea polyphenols decrease serum levels of prostate-specific antigen, hepatocyte growth factor, and vascular endothelial growth factor in prostate cancer patients and inhibit production of hepatocyte growth factor and vascular endothelial growth factor in vitro. *Cancer Prev. Res. (Phila.)*. 2009;2(7):673–682.
9. Walle T., Hsieh F., DeLegge M.H., Oatis J.E., Walle U.K. High absorption but very low bioavailability of oral resveratrol in humans. *Drug Metab. Dispos*. 2004;32:1377–1382. doi: 10.1124/dmd.104.000885
10. Galiniak S., Aebisher D., Bartusik-Aebisher D. Health benefits of resveratrol administration. *Acta Biochim Pol*. 2019 Feb 28;66(1):13–21. doi: 10.18388/abp.2018_2749
11. Chimento A., De Amicis F., Sirianni R., Sinicropi M.S., Puoci F., Casaburi I., Saturnino C., Pezzi V. Progress to Improve Oral Bioavailability and Beneficial Effects of Resveratrol. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(6):1381. <https://doi.org/10.3390/ijms20061381>
12. Zu Y., Overby H., Ren G., Fan Z., Zhao L., Wang S. Resveratrol liposomes and lipid nanocarriers: Comparison of characteristics and inducing browning of white adipocytes. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2018 Apr 1;164:414–423. doi: 10.1016/j.colsurfb.2017.12.044. Epub 2017 Dec 27.

<https://doi.org/10.34883/PI.2025.15.1.007>
УДК 616.69-008.8-076.1



Маркович А.О. ✉, Ниткин Д.М., Батуревич Л.В., Алехнович Л.И.
Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Сравнительная морфологическая оценка структурных элементов эякулята при использовании различных методов окрашивания микроскопических препаратов

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, сбор материала, обработка, написание текста – Маркович А.О., Ниткин Д.М., Батуревич Л.В.; написание текста и редактирование – Алехнович Л.И.

Подана: 05.11.2024

Принята: 27.01.2025

Контакты: sasha.kalacheva.97@mail.ru

Резюме

Введение. В настоящее время частота встречаемости бесплодных браков составляет 10–15%, причем около 25% семейных пар не достигают беременности в течение 1 года лечения по поводу бесплодия, и около 5% пар так и остаются бесплодными. С каждым годом отмечается рост заболеваний органов репродуктивной системы у мужчин. Комплексное и поэтапное клинико-лабораторное исследование пациентов с мужской инфертильностью позволяет дифференцированно и своевременно назначить лечение и оценить его эффективность в динамике.

Цель. Поиск новых методов окраски препаратов эякулята для морфологической оценки сперматозоидов, клеток сперматогенеза, лейкоцитов и остаточных телец.

Материалы и методы. Микроскопические препараты эякулята 30 пациентов фиксировались и окрашивались следующими красителями: красителем-фиксатором эозином метиленовым синим типа Лейшмана, набором красителей Spermac Stain, гематоксилинами по Папаниколау и Гаррису.

Результаты. Проведена оценка информативности окрашенных микропрепаратов эякулята с использованием красителя Spermac Stain, гематоксилина Гарриса, гематоксилина по Папаниколау, эозина метиленового синего типа Лейшмана.

Заключение. Краситель Spermac Stain, хорошо известный и давно применяемый в Республике Беларусь, а также гематоксилин Гарриса являются наиболее эффективными методами окрашивания препаратов эякулята. Чуть хуже окрашивались препараты гематоксилином по Папаниколау. Окрашивание же эозином метиленовым синим типа Лейшмана оказалось недостаточным для последующей качественной оценки морфологических особенностей структурных элементов спермы.

Ключевые слова: эякулят, сперматозоид, морфологическое исследование, набор красителей, круглые клетки

Alexandra O. Markovich ✉, Dmitry M. Nitkin, Lyudmila V. Baturevich,
Larisa I. Alekhovich
Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Comparative Morphological Evaluation of Structural Elements of Ejaculate Using Different Methods of Staining Microscopic Preparations

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: concept and design of the study, collection of material, processing, writing the text – Markovich A., Nitkin D., Baturevich L.; writing the text and editing – Alekhovich L.

Submitted: 05.11.2024

Accepted: 27.01.2025

Contacts: sasha.kalacheva.97@mail.ru

Abstract

Introduction. Currently, the incidence of infertile marriages is 10–15%, with about 25% not achieving pregnancy within 1 year of infertility treatment, and about 5% of couples remain infertile. Every year, there is an increase in diseases of the reproductive system in men. A comprehensive and step-by-step clinical and laboratory study of patients with male infertility allows for differentiated and timely treatment and evaluation of its effectiveness over time.

Purpose. The aim of this study is to search for new methods for staining ejaculate preparations for morphological evaluation of spermatozoa, spermatogenesis cells, leukocytes and residual bodies.

Materials and methods. Microscopic ejaculate preparations from 30 patients were fixed and stained with the following dyes: Leishman-type eosin methylene blue fixative, Spermac Stain, Papanicolaou and Harris hematoxylin.

Results. The information content of stained ejaculate micropreparations was assessed using Spermac Stain, Harris hematoxylin, Papanicolaou hematoxylin, and Leishman methylene blue eosin.

Conclusion. Spermac Stain, a well-known and long-used dye in the Republic of Belarus, and Harris hematoxylin are the most effective methods for staining ejaculate preparations. Preparations were stained slightly worse with Papanicolaou hematoxylin. Staining with Leishman methylene blue eosin was insufficient for subsequent qualitative assessment of the morphological features of the structural elements of sperm.

Keywords: ejaculate, spermatozoon, morphological study, set of dyes, round cells

■ ВВЕДЕНИЕ

Мужское бесплодие – это проблема, затрагивающая многие страны мира [1]. При выяснении причины нарушения фертильности у мужчин в первую очередь проводится спермиологическое исследование. Классическая спермограмма заключается в определении макроскопических свойств семенной жидкости (вязкость, объем, цвет, pH) и микроскопическом исследовании, включающем исследование подвижности (кинезисграмму), подсчет количества, определение жизнеспособности и

морфологических характеристик сперматозоидов. Морфологические особенности сперматозоидов существенно влияют на фертильность мужчин [2]. Поэтому одним из критериев оценки качества спермы, рекомендованных Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), является количество сперматозоидов с нормальными морфологическими признаками. При микроскопическом исследовании эякулята проводят подсчет количества мужских половых клеток с дефектами в строении головки, шейки и хвостика (жгутика) [3]. Морфологические особенности сперматозоидов учитываются при проведении вспомогательных репродуктивных технологий – экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и интрацитоплазматической инъекции сперматозоида (ИКСИ).

Согласно рекомендациям ВОЗ, для морфологического исследования препараты эякулята окрашивают по Папаниколау, Шорру или с помощью краски Diff-Quik [3, 4]. Но поиск новых методов окраски продолжается, так как предложенные не позволяют получить достаточно качественно окрашенные микроскопические препараты семенной жидкости. Остается актуальной стандартизация процедуры окрашивания спермы, которая позволила бы улучшить морфологическую оценку сперматозоидов с использованием компьютерных технологий и визуализацией окрашенных клеток на большом экране компьютера.

В представленной статье приводятся результаты применения новых методов окраски препаратов эякулята, дается их оценка для возможного использования в рутинной лабораторной практике.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Поиск новых методов окраски препаратов эякулята для морфологической оценки сперматозоидов, клеток сперматогенеза, лейкоцитов и остаточных телец.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Микроскопические препараты эякулята 30 пациентов фиксировались и окрашивались следующими красителями: красителем-фиксатором эозином метиленовым синим типа Лейшмана, набором красителей Spermac Stain, гематоксилинами по Папаниколау и Гаррису.

Приготовленные мазки эякулята просматривались и оценивались в проходящем свете при объективе $\times 100$ и окуляре $\times 10$ с иммерсионным маслом. В препаратах эякулята проводилась оценка качества окрашивания головки, шейки и хвостика сперматозоидов и возможности дифференцировки круглых клеток (клеток сперматогенеза, лейкоцитов и остаточных телец).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При оценке качества окрашивания препаратов семенной жидкости наилучший результат показали краситель Spermac Stain, хорошо известный и давно применяемый в Республике Беларусь, а также гематоксилин Гарриса. Чуть хуже окрашивались препараты гематоксилином по Папаниколау. Окрашивание же эозином метиленовым синим типа Лейшмана по сравнению с предыдущими красителями оказалось недостаточным для последующей качественной оценки морфологических особенностей структурных элементов спермы.

При использовании красителя Spermac Stain четко визуализировались все элементы сперматозоида (головка, шейка, хвостик), хорошо просматривалась граница между акросомой и ядром. В то время как круглые клетки в препаратах, окрашенных данным методом, дифференцировались плохо. При этом качество окрашивания элементов сперматозоидов, по нашему мнению, часто зависит от свойств эякулята (наличия лейкоцитов, слизи и других патологических элементов).

При применении гематоксилина Гарриса ядра сперматозоидов окрашивались в светлые сине-фиолетовые цвета, акросомальная часть, шейка и хвостик – в розовый. Граница между акросомой и ядром хорошо просматривалась. При этом четко визуализировались и дифференцировались круглые клетки.

Окраска гематоксилином по Папаниколау имеет свои достоинства и недостатки. При использовании данного метода окраски хорошо окрашивались хвостики сперматозоидов, клетки сперматогенеза и другие элементы эякулята, а также наблюдался чистый фон мазка, что облегчало микроскопическое исследование. Но при этом часто плохо окрашивались головки и шейки сперматозоидов, что является существенным минусом использования данного метода окрашивания.

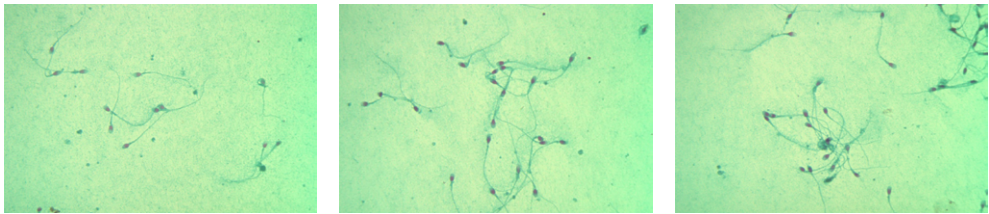
Самые большие затруднения в морфологической оценке эякулята отмечались при исследовании препаратов спермы, окрашенных эозином метиленовым синим типа Лейшмана. При данном способе окрашивания головка сперматозоидов и ее структурные элементы прокрашивались плохо, отмечался грязный фон мазка за счет частичного выпадения краски в осадок. Дифференциация клеток сперматогенеза, лейкоцитов и остаточных телец также была затруднена. В то время как хвостик и шейка сперматозоидов визуализировались достаточно хорошо.

На рисунке представлены фотографии препаратов эякулята, окрашенных разными красителями.

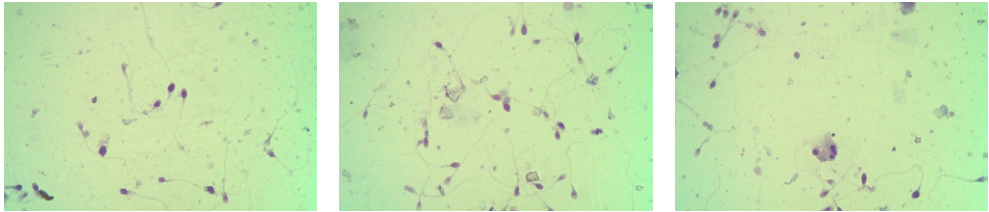
■ ВЫВОДЫ

Сравнение методов окрашивания препаратов эякулята, таких как краситель-фиксатор эозин метиленовый синий типа Лейшмана, набор красителей Spermac Stain, гематоксилин по Папаниколау и гематоксилин Гарриса, показало:

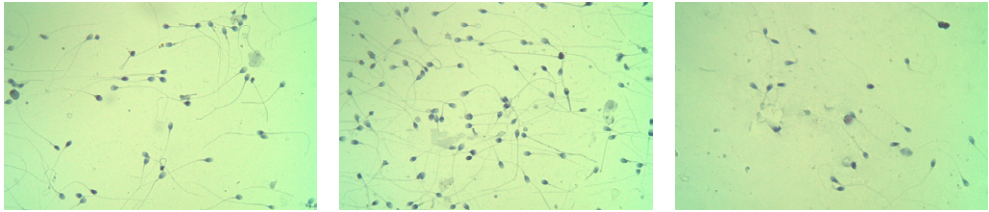
1. Оценка морфологических характеристик сперматозоидов лучше всего осуществлялась в препаратах эякулята, окрашенных набором красителей Spermac Stain либо гематоксилином Гарриса.
2. Четкая дифференциация круглых клеток (клеток сперматогенеза, лейкоцитов и остаточных телец) отмечалась при окрашивании препаратов гематоксилином по Папаниколау, рекомендуемым ВОЗ, но при этом не всегда наблюдалось достаточное прокрашивание структурных элементов сперматозоидов.
3. Изучение морфологических особенностей мужских половых клеток в препаратах эякулята, окрашенных красителем-фиксатором эозином метиленовым синим типа Лейшмана, было затруднено.
4. Сравнительное изучение качества окрашивания микропрепаратов эякулята показало необходимость продолжения поиска эффективных методов окраски, улучшающих морфологическую оценку и эффективность диагностического поиска у пациентов с мужским бесплодием.



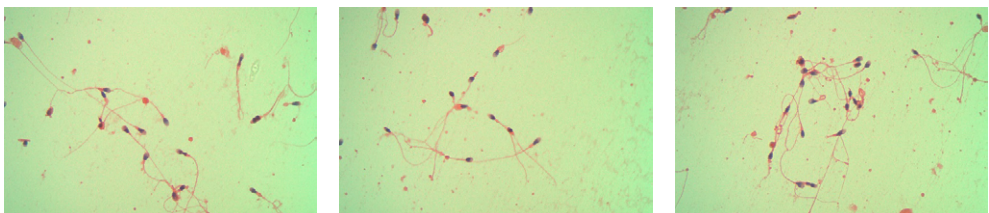
A



B



C



D

Фотографии препаратов эякулята, окрашенных разными красителями: А – препараты эякулята, окрашенные красителем Spermac Stain; В – препараты эякулята, окрашенные красителем-фиксатором эозином метиленовым синим типа Лейшмана; С – препараты эякулята, окрашенные гематоксилином по Папаниколау; D – препараты эякулята, окрашенные гематоксилином Гарриса
Photographs of ejaculate preparations stained with different dyes: A – Ejaculate preparations stained with Spermac Stain dye; B – Ejaculate preparations stained with the fixative dye eosin methylene blue Leishman type; C – Ejaculate preparations stained with Papanicolaou hematoxylin; D – Ejaculate preparations stained with Harris hematoxylin

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Nitkin D., Rakevich M., Yuraga T., Baturevich L., Romanyuk A. *Male infertility: methods of diagnostics and conservative treatment: training and methodological manual*. Minsk: BelMAPO. 2016:43 p.
2. *WHO Manual for the Examination and Processing of human semen*. World Health Organization. 2021;6:49–60.
3. *WHO Guidelines for Laboratory Examination of Human Ejaculate and Interaction of Sperm with Cervical Mucus: translated from English*. Moscow: Capital Print. World Health Organization. 2010;5:54 p.
4. Kolomiets A., Baturevich L. Comparative analysis of ejaculate staining methods. *News of medical and biological sciences*. 2024;24(2):124–129.



Нашивочникова Н.А. ✉, Крупин В.Н., Крупин А.В., Леанович В.Е.
Приволжский исследовательский медицинский университет Министерства
здравоохранения Российской Федерации, Нижний Новгород, Россия

Роль антиоксидантов в комплексном лечении больных хроническим простатитом*

Подана: 31.01.2025

Принята: 07.02.2025

Контакты: dom17.doctor@mail.ru

Резюме

Введение. Считается, что простатит является самым часто встречающимся заболеванием у мужчин. Широкий арсенал лекарственных препаратов, используемый в лечении больных хроническим простатитом (ХП), далеко не всегда приводит к желаемому результату. Поскольку роли свободных радикалов в патогенезе хронического воспаления стали уделять большое внимание, то применение антиоксидантной терапии при ХП является весьма перспективным.

Цель. Оценка эффективности биологически активной добавки (БАД) «Кверцепрост» в комплексном лечении пациентов с ХП II и IIIA категории.

Материалы и методы. В исследование вошли 120 пациентов, средний возраст которых составил 35,6 года, с верифицированным диагнозом «хронический простатит II, IIIA категории». Были сформированы две клинические группы пациентов с хроническим бактериальным (ХБП) и хроническим абактериальным (ХАП) простатитом (по 30 мужчин в каждой группе) и две контрольные группы пациентов с аналогичным диагнозом (также по 30 человек в каждой). Стандартная терапия ХП у пациентов клинических групп была дополнена приемом БАД «Кверцепрост» по две капсулы в день во время еды в течение одного месяца. Пациенты контрольных групп получали только стандартную терапию в зависимости от формы ХП. Результаты оценивали через один и три месяца от начала терапии. В ходе исследования проводили сбор анамнеза и физикальный осмотр пациентов, заполнение анкет IPSS (Международная система суммарной оценки заболеваний предстательной железы, симптомов нижних мочевыводящих путей (СНМП)), МИЭФ-15 (Международный индекс эректильной функции), шкалы симптомов NIH-CPSI, клинические и биохимические лабораторные исследования крови и мочи, определение уровня простатспецифического антигена (ПСА) крови, микроскопическое исследование секрета предстательной железы. Всем пациентам выполнены урофлоуметрия, ультразвуковое исследование (УЗИ) мочевого пузыря с определением объема остаточной мочи, трансректальное УЗИ простаты.

Результаты исследования. В результате включения в комбинированную терапию ХП (II и IIIA категории) антиоксидантного комплекса «Кверцепрост» у мужчин клинических групп отмечена положительная динамика суммарного балла выраженности

* Опубликовано в журнале «Урология», 2024;6:76–83.

© Коллектив авторов, 2024.

Источник финансирования: не указан.

QUERCEPROST

КВЕРЦЕПРОСТ



**Комплекс кверцетина,
ликопина, нарингина,
селена и цинка
для заботы о мужском
здоровье**

**Содержание активных
компонентов в 2 капсулах:**

Ликопин	10 мг
Селен	0,07 мг
Кверцетин	100 мг
Цинк	12 мг
Нарингин	200 мг



**2 капсулы в день
во время еды.**



**При необходимости прием
можно повторить.**

reproduction.info

 **АКВИОН**

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ДОБАВКА К ПИЩЕ.
ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

Не является лекарством. Не предназначается для лечения заболеваний. Имеются противопоказания и нежелательные реакции.

Производитель ООО «Биосфера», Россия. На правах рекламы. Все права на продукт принадлежат АО «АКВИОН».

Официальный дистрибьютор в Республике Беларусь: ООО «ДЖЕКАТР», 220073, РБ, г. Минск, пер. Загородный 1-й, д. 20, пом. 19, каб. 19-23, тел.: +375 (44) 525-27-72.

болевого синдрома и оценки пациентом своего состояния по шкале симптомов ХП NIH-CPSI. На фоне использования БАД «Кверцепрост» суммарный балл по шкале IPSS статистически значимо снизился и находился на границе значений, соответствующих легкой симптоматике и незначительным нарушениям, при этом положительная динамика сохранялась и через три месяца от начала терапии. Свидетельством купирования воспалительного процесса было достоверное уменьшение количества лейкоцитов в анализе секрета простаты на фоне применения антиоксидантов. Также в группах пациентов с антиоксидантным сопровождением в составе комплексной терапии отмечено улучшение эректильной функции пациентов по шкале МИЭФ-15 и увеличение скорости потока мочи по результатам урофлоуметрии.

Выводы. Включение антиоксидантов БАД «Кверцепрост» в комплексную терапию ХП (II и IIIA категории) не только сопровождается статистически значимым уменьшением или полным исчезновением симптомов, но и позволяет добиться стабильно положительного результата.

Ключевые слова: хронический простатит, синдром хронической тазовой боли, БАД «Кверцепрост», окислительный стресс, антиоксиданты

Nashivochnikova N. ✉, Krupin V., Krupin A., Leanovich V.
Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Nizhny Novgorod, Russia

The Role of Antioxidants in the Complex Treatment of Patients with Chronic Prostatitis

Submitted: 31.01.2025

Accepted: 07.02.2025

Contacts: dom17.doctor@mail.ru

Abstract

Introduction. Prostatitis is considered to be the most common disease in men. A wide range of drugs used for the treatment of patients with chronic prostatitis (CP) does not always result in the cure. Since the role of free radicals in the pathogenesis of chronic inflammation has been studied extensively, antioxidant therapy in CP is very promising.

Purpose. To evaluate the efficiency of the dietary supplement "Querceprost" in the combined treatment of patients with CP of II and IIIA categories.

Materials and methods. A total of 120 patients with average age of 35.6 years and a verified diagnosis of "CP of II or IIIA categories" were included in the study. All patients were divided into two main groups, depending on the presence of chronic bacterial (n=30) or chronic abacterial prostatitis (n=30) and two control groups with a similar diagnosis (30 men in each). In the main groups, standard therapy was accompanied by taking the dietary supplement "Querceprost" 2 capsules per day during meals for 1 month. In the control groups, patients received only standard therapy depending on the category of CP. The results were assessed after 1 and 3 months from the start of treatment. During the study, medical history was taken and physical examination was performed. In addition, IPSS (International Prostate Symptom Score), Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), IIEF-15

(International Index of Erectile Function), and NIH-CPSI scales were filled out. Clinical and biochemical laboratory tests of blood and urine, measurement of serum prostate-specific antigen (PSA) level, as well as microscopic examination of the expressed prostatic secretions were done. All patients underwent uroflowmetry, ultrasound examination (US) of the bladder with determination of the postvoid residual and transrectal US of the prostate.

Results. The use of antioxidant complex "Querceprost" in the combination therapy of CP (category II and IIIA) in men of resulted in the decrease in the pain severity score and improvement of the patient's impression of his condition according to the NIH-CPSI. The total IPSS score significantly decreased compared to baseline values, and it was between mild and moderate symptoms, while the positive dynamics persisted even after 3 months from the start of therapy. The resolution of the inflammatory process was proved by a decrease in the number of leukocytes in the expressed prostatic secretions after the use of antioxidants. Also, in those patients, who took antioxidant as part of the combined therapy, an improvement in the erectile function according to the IIEF-15 scale and an increase in the urine flow rate on uroflowmetry were noted.

Conclusion. The use of antioxidants from the dietary supplement "Querceprost" in the combined therapy of CP (category II and IIIA) is not only accompanied by a significant reduction or resolution of symptoms, but also allows to achieve consistent effect.

Keywords: chronic prostatitis, chronic pelvic pain syndrome, dietary supplement "Querceprost", oxidative stress, antioxidants

■ ВВЕДЕНИЕ

История изучения хронического простатита (ХП) насчитывает почти два столетия, тем не менее многие вопросы этиопатогенеза данного заболевания продолжают изучаться.

Особенностью клинического проявления ХП является наличие симптомов, трудно поддающихся лечению, характеризующихся упорным течением и ухудшающих качество жизни пациентов [1, 2]. Кроме того, независимо от категории простатита, клиническая симптоматика его абсолютно одинакова, а ведущими проявлениями, вынуждающими пациентов обращаться за помощью, являются боль, нарушения мочеиспускания и сексуальная дисфункция [3]. Распространенность ХП остается довольно высокой и создает проблему для 9–24% мужчин, снижая качество их жизни [4, 5], а число обращений к врачам в США по поводу этого заболевания достигает 2 млн в год [6]. В России число мужчин с воспалением предстательной железы в структуре амбулаторного приема уролога составляет 17% [7].

По современным представлениям ХП является «мультифакторным взаимосвязанным каскадом» различных патологических процессов, характеризующихся сходной клинической картиной [8]. Однако лечение этого заболевания до последнего времени носило сугубо симптоматический характер [9–11]. Поскольку ХП категорий II и IIIA является воспалительным процессом, в ряде случаев обусловленным микрофлорой, то ведущее значение в схемах его лечения отводится антибактериальным и противовоспалительным препаратам [12]. Кроме того, немалую роль в генезе развития воспаления предстательной железы играют нарушения кровоснабжения и иннервации органов малого таза [13–15].

Таким образом, патогенетический подход к лечению ХП должен включать воздействие не только на воспалительный процесс в предстательной железе, но и на механизмы его возникновения [16]. Другими словами, лечение должно включать препараты, оказывающие влияние на все звенья патогенеза развития воспалительного процесса в простате: уменьшение экссудации, нормализация микроциркуляции и тонуса гладкомышечных волокон. Согласно теории оксидативного стресса, при воспалительном процессе любой этиологии важную роль играют свободные радикалы [17, 18]. Только с позиций теории свободнорадикального окисления многие механизмы воспаления предстательной железы становятся более понятными.

Независимо от того, какой фактор явился причиной воспаления (микробный агент или фактор неинфекционной природы), на ранних этапах патогенеза ведущую роль играет оксидативный стресс, который имеет отрицательное влияние на клеточный гомеостаз простаты в целом и является причиной анатомо-функциональных изменений ткани. Ответом клеток простаты на любой повреждающий фактор становятся одновременное накопление в ней свободных радикалов и усиление реакций перекисного окисления липидов. Кроме того, вследствие нарушения основных митохондриальных функций (инактивация токсин и синтеза энергии) одновременно с этим развивается клеточная гипоксия [19, 20].

В связи с этим применение препаратов, оказывающих комплексное терапевтическое влияние на воспалительный процесс (антиоксидантное, ангиопротективное, противоотечное и противомикробное), является патогенетически оправданным.

Ряд авторов отмечает высокую эффективность биологических добавок, включающих компоненты с вышеперечисленными свойствами, в лечении ХП [21–23].

На фармацевтический рынок вышла новая биологически активная добавка к пище (БАД) «Кверцепрост» («Аквион», Россия), содержащая комплекс антиоксидантов кверцетин, нарингин, ликопин и микроэлементы цинк и селен.

Кверцетин обладает не только антимикробной активностью за счет ингибирования ферментативной активности патогенных микроорганизмов, но и способностью подавлять образование биопленки разнообразными бактериальными патогенами [24, 25].

Наргинин обладает противовоспалительной и антиоксидантной активностью, поддерживает работу собственной антиоксидантной системы организма, усиливает противовоспалительное действие кверцетина [26].

Ликопин в сочетании с кверцетином проявляет более выраженную способность к инактивации активных форм кислорода, обладает антиоксидантными свойствами и обеспечивает сохранение структуры клеточных мембран, особенно в условиях оксидантного стресса. Избирательно накапливаясь в тканях простаты, он снижает активность воспалительных и аутоиммунных процессов в тканях простаты [27].

Микроэлементы селен и цинк также являются одними из главных участников антиоксидантной системы организма человека. Селен входит в состав каталитического центра основного фермента антиоксидантной системы глутатион-пероксидазы, тем самым обеспечивая инактивацию активных форм кислорода, которые оказывают токсическое воздействие на клетки простаты. Цинк – один из ключевых микроэлементов, обеспечивающих нормальное функционирование мужского уrogenитального тракта. Он также необходим для обеспечения природной бактерицидной функции предстательной железы [28, 29].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка эффективности БАД «Кверцепрост» в комплексной терапии пациентов с хроническим простатитом II и IIIA категории.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 120 пациентов в возрасте от 24 до 53 лет (средний возраст – 35,6 года) с верифицированным диагнозом ХП категории II, IIIA согласно общепринятой классификации Национального института здоровья США (1995) [30–32].

В процессе отбора пациентов для участия в исследовании учитывали симптомы нарушения мочеиспускания (частые позывы на мочеиспускание, в том числе в ночное время, ослабление напора струи мочи, чувство неполного опорожнения мочевого пузыря), наличие боли различной интенсивности (боль в промежности, иррадиация боли в органы мошонки, крестец) и сексуальной дисфункции (нарушение эрекции, стертый оргазм, боль или дискомфорт при семяизвержении, преждевременная эякуляция).

Критерии включения:

- верифицированный диагноз (ХП категории II и IIIA) с характерными клиническими проявлениями;
- наличие СНМП легкой и средней степени выраженности, суммарный балл по шкале IPSS (The International Prostate Symptom Score) не более 19;
- уровень простатического специфического антигена (ПСА) в сыворотке крови не выше 3,5 нг/мл [33, 34].
- отсутствие выраженной обструктивной симптоматики (средняя скорость мочеиспускания по данным урофлоуметрии не менее 7 мл/с, объем остаточной мочи по результатам УЗИ не более 100 мл).

Критерии невключения:

- наличие серьезных сопутствующих заболеваний (тяжелые аллергические реакции; декомпенсированные заболевания печени; почечная недостаточность по клиническим показателям; острые состояния или обострение хронического заболевания; злокачественные новообразования);
- индивидуальная непереносимость компонентов продукта.

Пациенты случайным образом были разделены на четыре группы по 30 человек:

Группа 1 (клиническая группа ХБП) – пациенты с ХБП (ХП II категории), у которых стандартную терапию дополняли приемом БАД «Кверцепрост».

Группа 2 (контрольная группа ХБП) – пациенты с ХБП (ХП II категории), получавшие стандартную терапию без дополнительного приема антиоксидантов.

Группа 3 (клиническая группа ХАП) – пациенты с ХАП (ХП IIIA категории), у которых стандартная терапия дополнялась приемом БАД «Кверцепрост».

Группа 4 (контрольная группа ХАП) – пациенты с ХАП (ХП IIIA категории), которым была назначена стандартная терапия без дополнения антиоксидантов.

В группы пациентов с ХБП (группы 1 и 2) были включены мужчины, у которых в посевах секрета простаты на флору с определением чувствительности к антибиотикам, полученных после массажа предстательной железы, определялся диагностически значимый титр возбудителя (более 103 КОЕ/мл), чувствительного к левофлоксацину [31]. Стандартная терапия этих пациентов включала в себя антибактериальное

лечение левофлоксацином 1 раз в сутки в дозе 500–750 мг внутрь в зависимости от массы тела в течение 28 дней; применение α 1-адреноблокатора (тамсулозин по 0,4 мг в сутки не менее 1 мес.) в связи с наличием СНМП и НПВС (ректальные свечи диклофенак по 1–2 свечи в сутки) с целью купирования болевого синдрома.

В группы пациентов с ХАП (группы 3 и 4) вошли мужчины, у которых получены отрицательные результаты посева секрета простаты на флору. Стандартная терапия этих пациентов включала α 1-адреноблокатор (тамсулозин 0,4 мг в сутки не менее 1 месяца) в связи с наличием СНМП, НПВС (ректальные свечи диклофенак 1–2 раза в сутки) для купирования болевого синдрома.

Пациенты групп 1 и 3 в составе комплексной терапии принимали БАД «Кверцеспрос» внутрь по 2 капсулы в день во время еды в течение 1 мес.

Результаты оценивали через 1 и 3 месяца от начала применения БАД.

В ходе исследования выполнено три визита: визит включения и два визита динамического наблюдения (через 1 и 3 месяца от начала терапии), в ходе которых проводили сбор анамнеза и физикальный осмотр пациента, заполнение анкет IPSS (Международная система суммарной оценки заболеваний предстательной железы, СНМП), МИЭФ-15 (Международный индекс эректильной функции), шкалы симптомов ХП NIH-CPSI, клинические и биохимические лабораторные исследования крови и мочи, ПСА крови (на визите включения и спустя 3 месяца), микроскопическое исследование секрета предстательной железы и бактериологический посев на микрофлору секрета простаты, полученного после массажа, с определением чувствительности к антибиотикам.

Всем пациентам выполнены урофлоуметрия, УЗИ мочевого пузыря с определением объема остаточной мочи, трансректальное УЗИ простаты.

Для обработки полученных данных использовали программу SPSS Statistics22. Критическое значение уровня значимости принималось равным 5% ($p \leq 0,05$). Для оценки динамики изменения данных, выраженных количественными показателями, использовали методы статистического анализа: непарный t-критерий Стьюдента, непараметрические критерии Манна – Уитни.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для оценки выраженности клинических симптомов ХП и качества жизни пациентов, как и в ранее проводимых исследованиях, нами использовалась шкала NIH-CPSI [35].

Выраженность болевого синдрома до начала лечения варьировалась от 7 до 18 баллов. Суммарная оценка основных симптомов простатита составила 11–17 баллов при среднем значении $15,2 \pm 1,9$ балла, что соответствует средней выраженности.

При анализе динамики общего самочувствия пациентов в процессе лечения отмечено значительное снижение болевого синдрома у пациентов группы 1 с ХБП в результате включения в терапию БАД «Кверцеспрос» не только во время курса стандартной терапии, но и на протяжении всего срока наблюдения (3 месяца). Сопоставимые результаты получены на фоне антиоксидантной терапии в группе 3 с ХАП. При этом в группе контроля с ХБП пациенты отмечали некоторое улучшение на визите через 1 месяц от начала лечения, а через 3 месяца – нарастание симптоматики. Пациенты контрольной группы с ХАП также на визите через 3 месяца отмечали сохранение умеренной симптоматики, несмотря на проведение им стандартной терапии (табл. 1).

Согласно оценке эректильной функции пациентов всех групп по шкале МИЭФ-15 до лечения суммарный балл находился в интервале 13,4±0,1 – 14,2±0,9 балла (умеренные нарушения), как за счет снижения адекватных и спонтанных эрекций (у 80% пациентов групп 1 и 3 и у 76,6% мужчин групп 2 и 4), так и за счет снижения либидо у 70 и 73,3% пациентов соответственно.

Спустя 1 месяц от начала терапии состояние эректильной функции у пациентов улучшилось, что проявилось снижением общего суммарного балла до уровня эректильной дисфункции легкой степени в обеих группах пациентов, принимавших БАД «Кверцпрост». При этом положительная динамика данного показателя наблюдалась и через 3 месяца от начала лечения. Достоверно положительной динамики в группах контроля без использования антиоксидантного комплекса не отмечено ни через 1 месяц, ни через 3 месяца от начала лечения (табл. 2).

Важно отметить, что никто из пациентов всех групп на протяжении терапии и наблюдения не получал ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа.

Для оценки характера и степени выраженности СНМП, как и в ранее проведенных исследованиях, посвященных лечению пациентов с ХП, использована шкала IPSS [35]. Все пациенты до начала терапии имели умеренно выраженные симптомы нарушенного мочеиспускания (от 17,2±4,4 до 16,1±2,1 балла) с превалированием ирритативной симптоматики. На фоне использования БАД «Кверцпрост» (1 месяц

Таблица 1
Динамика клинических симптомов и качества жизни у пациентов исследуемых групп (NIH-CPSI), M±m

Показатель	Визит включения				Через 1 месяц терапии				Через 3 месяца от начала терапии			
	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4
иОВС, баллы	14,7±1,8	15,1±0,7	15,9±2,5	14,4±2,1	3,7±0,8*	11,9±2,4	3,2±1,1*	12,1±2,8	4,2±0,5*	13,7±0,8	4,1±0,2*	13,8±1,9
иООС, баллы	18,2±3,1	17,9±2,8	17,3±2,7	18,4±1,4	4,8±1,5*	15,5±3,1	5,4±0,8*	16,1±0,4	5,8±0,9*	15,1±2,5	5,2±0,5*	17,4±1,7
иКЖ, баллы	5,9±0,5	6,2±0,4	6,4±0,1	6,4±0,3	2,5±0,7*	5,4±0,2	2,4±0,3*	5,2±0,4	2,1±0,5*	6,6±0,1	2,7±0,3*	6,0±0,2

Примечания: иОВС – индекс оценки выраженности симптомов, иООС – индекс общей оценки симптомов, иКЖ – индекс качества жизни; * статистическая значимость различий по сравнению с соответствующей группой контроля и с исходным показателем p<0,05.

Таблица 2
Динамика изменений среднего балла по шкале МИЭФ-15 у пациентов исследуемых групп, M±m

Группа	Визит включения (средний балл)	1 месяц терапии (средний балл)	3 месяца от начала терапии (средний балл)
Группа 1	14,1±0,4	18,1±2,1*	18,5±1,9*
Группа 2	13,8±1,5	12,1±2,3	13,4±1,1
Группа 3	13,4±0,1	17,9±2,4*	18,3±1,8*
Группа 4	14,2±0,9	15,8±2,6	14,7±1,4

терапии) в группах 1 и 3 суммарный балл статистически значимо снизился и находился на границе значений, соответствующих легкой симптоматике и незначительным нарушениям ($p < 0,05$), при этом положительная динамика сохранялась и через 3 месяца от начала терапии. При анализе результатов анкетирования по шкале IPSS обращало внимание сохранение превалирования ирритативной симптоматики над обструктивной у пациентов контрольных групп с использованием только стандартной терапии и равномерное распределение ирритативных и обструктивных симптомов в группах 1 и 3 после 1 месяца комплексной терапии с использованием антиоксидантов и через 3 месяца наблюдения. При этом в группе пациентов с ХБП, у которых использована стандартная терапия, также отмечено статистически значимое снижение симптоматики на визите через 1 месяц (средний балл $11,4 \pm 2,4$), но не настолько выраженное, как у пациентов, получавших БАД «Кверцпрост» (средний балл $6,5 \pm 0,2$ и $5,1 \pm 0,7$), через 3 месяца у пациентов группы 2 показатели выраженности симптомов нарушенного мочеиспускания вернулись к прежним значениям.

Наличием СНМП различной степени выраженности прежде всего и объясняется негативное отношение к своему состоянию и соответственно более низкая оценка качества жизни пациентов групп 2 и 4 после стандартной терапии. Среднее значение индекса QoL в этих группах составило от 3,9 балла, тогда как в группах 1 и 3 этот показатель не превысил 2,9 балла ($p < 0,05$) по прошествии 3 месяцев от начала терапии (табл. 3).

С целью контроля за динамикой воспалительного процесса в предстательной железе на фоне проводимого лечения выполнено исследование секрета простаты с определением количества лейкоцитов.

Если до начала лечения обе группы пациентов с ХБП были сравнимы по содержанию лейкоцитов в секрете простаты, то по окончании терапии (на визите через 1 месяц) в группе 1 на фоне использования БАД «Кверцпрост» у 22 (73,3%) пациентов отмечалось уменьшение количества лейкоцитов в поле зрения до единичных, что расценивается как норма, у 4 (13,3%) пациентов количество лейкоцитов не превышало 10 в поле зрения и лишь еще у 4 (13,3%) пациентов количество лейкоцитов было выше 10 в поле зрения, в то время как в группе контроля с ХБП по окончании лечения количество пациентов с единичными лейкоцитами в поле зрения составило

Таблица 3
Динамика основных показателей шкалы IPSS у пациентов исследуемых групп, М±м

Показатель	Визит включения				Через 1 месяц терапии				Через 3 месяца от начала терапии			
	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4
Ирритативные симптомы	11,7±0,7	11,1±0,9	10,9±0,8	11,3±0,7	3,8±0,3*	6,2±0,4*	3,7±0,2*	8,2±0,3	2,9±0,2*	9,1±0,6	2,2±0,2*	9,7±0,8
Обструктивные симптомы	2,8±0,5	3,2±0,4	3,1±0,2	3,3±0,4	1,5±0,1*	2,8±0,2	1,5±0,3*	2,6±0,6	1,4±0,3*	2,6±0,4	1,2±0,2*	2,5±0,8
Ноктурия	2,8±1,1	2,6±0,7	2,9±0,4	2,4±0,1	1,2±0,2*	2,1±0,4	1,2±0,2*	1,8±0,4	1,1±0,1*	2,4±0,3	1,1±0,1*	2,4±0,3
Суммарный балл	17,2±4,4	16,1±2,1	16,8±1,8	16,3±1,4	6,5±0,2*	11,4±2,4*	5,1±0,7*	13,8±2,4	5,8±0,4*	13,3±1,8	4,6±0,9*	14,7±2,6
QoL	4,9±0,5	5,2±0,2	5,4±0,4	5,3±0,1	2,4±0,3*	3,8±1,1*	3,2±0,1*	4,2±0,6	2,1±0,1*	3,9±0,3	2,9±0,2*	4,9±0,7

Таблица 4

Динамика числа пациентов с различным количеством лейкоцитов в секрете простаты

Число лейкоцитов	Визит включения				Через 1 месяц терапии				Через 3 месяца от начала терапии			
	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4
(0–4)	0	0	10	13	22	8	22	15	23	11	19	15
(5–10)	0	0	20	13	4	5	8	9	5	2	11	7
(11–30)	10	9	0	4	2	10	0	6	1	7	0	8
(более 30)	20	21	0	0	2	7	0	0	1	10	0	0

8 (26,7%), при этом у 17 (56,7%) пациентов количество лейкоцитов было выше 10 в поле зрения, спустя 3 месяца наблюдения у 17 (56,7%) пациентов количество лейкоцитов в поле зрения вновь превысило 10.

Таким образом, в группе 1 по окончании исследования у 28 (93,3%) пациентов зарегистрировано отсутствие воспалительных изменений секрета простаты. Лишь у двух пациентов спустя 3 месяца от начала терапии было зарегистрировано более 10 лейкоцитов в поле зрения при микроскопии секрета простаты.

При этом в группе ХАП с использованием в терапии БАД «Кверцпрост» противовоспалительный эффект был не настолько выраженным, как в группе с ХБП, поскольку в группу вошли пациенты не только с хронической воспалительной тазовой болью, но и пациенты с хронической невоспалительной тазовой болью.

В группе контроля пациентов с ХАП положительной динамики уровня лейкоцитов на фоне проводимой терапии не отмечено (табл. 4).

Улучшению симптоматики ХП при применении стандартной терапии сопутствовало улучшение оттока мочи из мочевого пузыря. Об этом свидетельствовало повышение скорости потока мочи по результатам урофлоуметрии и уменьшение времени мочеиспускания, однако спустя 3 месяца от начала наблюдения вновь отмечено ухудшение показателей. Более выраженные положительные результаты получены только в группах 1 и 3. Так, средняя скорость потока мочи в группе 1 увеличилась с исходной $10,2 \pm 0,6$ до $14,7 \pm 2,3$ мл/с (+30,6%), в группе 3 – на 40,3% через 1 месяц от начала терапии. Полученные данные не показали достоверного изменения размеров предстательной железы в результате лечения ни в одной группе пациентов. Также не отмечено статистически значимого влияния БАД «Кверцпрост» на уровень ПСА.

Таким образом, в ходе комплексного лечения ХП применение антиоксидантов, обладающих антипролиферативным, антиоксидантным, противовоспалительным эффектами, достоверно снижает клинические проявления заболевания, а также положительно влияет на лабораторные признаки воспаления в эякуляте у пациентов с бактериальной формой ХП.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Поскольку в механизме воспалительного повреждения клеток большое значение придается окислительному стрессу [36], применение в комплексе лечения любых форм хронического воспаления предстательной железы препаратов с антиоксидантными свойствами является патогенетически обоснованным. Учитывая то факт, что в комплекс «Кверцпрост» входят компоненты, обладающие

противовоспалительными и антиоксидантными эффектами, то его использование у мужчин с ХП является оправданным.

Проведенное нами исследование у мужчин с бактериальным и абактериальным воспалением в простате подтвердило эффективность использования БАД «Кверцепрост» по сравнению с группами пациентов, получавших стандартную терапию.

Согласно полученным результатам, при использовании БАД «Кверцепрост» имеет место достоверное уменьшение симптоматики ХП, восстановление эректильной функции пациентов, увеличение скорости потока мочи и уменьшение объема остаточной мочи не только через 1 месяц терапии, но и спустя 3 месяца от начала приема.

В ходе исследования отмечено значительное уменьшение выраженности воспалительного процесса в предстательной железе, проявляющееся уменьшением числа лейкоцитов в анализе секрета простаты, значительной редукцией суммарного балла выраженности болевого синдрома и оценки пациентом своего состояния по шкале симптомов хронического простатита NIH-CPSI, положительной динамикой эректильной функции по шкале МИЭФ-15. Сохранение положительной динамики всех показателей спустя 3 месяца от начала терапии, включающей БАД «Кверцепрост», свидетельствует о стабильности лечебного эффекта как при бактериальной, так и при асептической форме ХП.

Полученные в настоящем исследовании данные свидетельствуют о целесообразности и патогенетической оправданности применения антиоксидантного комплекса «Кверцепрост» в лечении пациентов с заболеваниями предстательной железы.

■ ВЫВОДЫ

1. Полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности БАД «Кверцепрост» как антиоксидантного комплекса для пациентов с ХП (II и IIIA категории).
2. Включение антиоксидантной БАД «Кверцепрост» в комплексную терапию ХП сопровождается не только статистически достоверным уменьшением или полным исчезновением симптоматики, но и позволяет добиться стабильно положительного результата.
3. БАД «Кверцепрост» может быть рекомендована к широкому применению практикующими урологами.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ashraf S., Clarkson T., Malykhina A.P. Therapeutic Approaches for Urologic Chronic Pelvic Pain Syndrome; Management: Research Advances, Experimental Targets, and Future Directions. *J Pharmacol Exp Ther.* 2024;390(2):222–232. doi: 10.1124/jpet.123.002081. PMID: 38565309; PMCID: PMC11264256.
2. Kryanga A.A., Kulishova T.V. The study of the quality of life in patients with chronic abacterial prostatitis in assessing the effectiveness of new rehabilitation methods. *Preventive medicine.* 2017;20(1–2):80. (in Russian). Su Z.T., Zenilman J.M., Sfanos K.S., Herati A.S. Management of Chronic Bacterial Prostatitis. *Curr Urol Rep.* 2020;21(7):29. <https://doi.org/10.1007/s11934-020-00978-z>.
3. Šutulović N., Grubač Ž., Šuvakov S., Jerotić D., Puškaš N., Macut D., Rašić-Marković A., Simić T., Stanjlović O., Hrnčić D. Experimental Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome Increases Anxiety-Like Behavior: The Role of Brain Oxidative Stress, Serum Corticosterone, and Hippocampal Parvalbumin-positive Interneurons. *Oxid Med Cell Longev.* 2021;2021:6687493. <https://doi.org/10.1155/2021/6687493>.
4. Tyuzikov I.A., Grekov E.A. Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: current trends and treatment prospects from the standpoint of evidence-based medicine. *Experimental and clinical urology.* 2022;15(1):90–100. (in Russian)
5. Pena V.N., Engel N., Gabrielson A.T., Rabinowitz M.J., Herati A.S. Diagnostic and management strategies for patients with chronic prostatitis and chronic pelvic pain syndrome. *Drugs Aging.* 2021;38(10):845–886. <https://doi.org/10.1007/s40266-021-00890-2>.
6. Pendegast H.J., Leslie S.W., Rosario D.J. Chronic Prostatitis and Chronic Pelvic Pain Syndrome in Men. 2024 Jan 11. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. PMID: 38261706.

7. Kulchavenya E.V., Kholobin D.P., Shevchenko S.Yu., Potapov V.V., Zulin Ya.V. The frequency of chronic prostatitis in the structure of outpatient urological admission. *Experimental and clinical urology*. 2015;1:16–18. (in Russian).
8. Magri V, Boltri M, Cai T, Colombo R, Cuzzocrea S, De Visschere P, Giuberti R, Granatieri CM, Latino MA, Larganà G, Leli C, Maierna G, Marchese V, Massa E, Matteelli A, Montanari E, Morgia G, Naber KG, Papadoulis V, Perletti G, Rekleiti N, Russo GI, Sensini A, Stamatou K, Trinchieri A, Wagenlehner FME. Multidisciplinary approach to prostatitis. *Arch Ital Urol Androl*. 2019;90(4):227–248. doi: 10.4081/aiua.2018.4.227.
9. Wagenlehner F.M., Diemer T., Naber K.G., Weidner W. Chronic bacterial prostatitis (NIH type II): diagnosis, therapy and influence on the fertility status. *Andrologia*. 2008;40(2):100–104.
10. Schaeffer A.J. Clinical practice. Chronic prostatitis and chronic pelvic pain syndrome. *N Engl J Med*. 2006;355(16):1690–1698.
11. Nickel J.C. The three as of chronic prostatitis therapy: antibiotics, alpha-blockers and anti-inflammatories. What is the evidence? *BJU Int*. 2004;94:1230–1233.
12. Konoplya A., Shatokhin M., Gavriluk V. Immunologic problems of the chronic prostatitis. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya = Immunopathology, Allergology, Infectology*. 2015;2(2):29–34. (In Russian). 2015;2:29–34.
13. Hetrick D., Ciol M., Turner J., Rothman I. et al. *Pelvic muscle evaluation in men with chronic pelvic pain and controls*. AUA 2002 Abstracts on CD-ROM.
14. Nadler R.B. Bladder training biofeedback and pelvic floor myalgia. (Review). *Urology*, 2002;60(6 Suppl):42–43.
15. Krupin V.N., Krupin A.V. Pathogenetic therapy of patients with chronic bacterial prostatitis. *STM*. 2011;3:168–170. (in Russian).
16. Segal A.S. Diagnosis and treatment of chronic prostatitis. *Breast cancer*. 2003;11(8):453–456. (in Russian).
17. Shormanov I.S., Mozhaev I.I., Soloviev A.S., Shormanova N.S. The possibilities of antioxidant therapy for chronic abacterial prostatitis of category IIIb. *Urological reports*. 2017;7(15):136–137. (in Russian).
18. Shevchenko S.Yu., Kulchavenya E.V., Baranchukova A.A. The possibility of correcting oxidative stress in patients with chronic abacterial prostatitis with signs of inflammation (chronic pelvic pain syndrome category III-a). *Urologiya*. 2023;6:22–29. (in Russian).
19. Condorelli R.A., Russo G.I., Calogero A.E. et al. Chronic prostatitis and its detrimental impact on sperm parameters: a systematic review and meta-analysis. *J. Endocrinol. Invest*. 2017;40(11):1209–1218.
20. Bratchikov O.I., Dubonos P.A., Tyuzikov I.A. Justification of a use of additional antioxidant therapy in experimental models of chronic bacterial prostatitis. *Urologiya*. 2019;1:16–22. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2019.16.16-22> (in Russian)
21. Tyuzikov I.A., Kalinchenko S.Yu., Vorslov L.O., Tishova Yu.A. The role of oxidative stress in the pathogenesis of andrological diseases. Thioctic (alpha-lipoic) acid – new facets of pharmacotherapeutic options in modern andrological practice. *Effective pharmacotherapy. Urology and nephrology*. 2018;2:20–37. (in Russian).
22. Ihsan A.U., Khan F.U., Khongorzul P., Ahmad K.A., Naveed M., Yasmeen S., et al. Role of oxidative stress in pathology of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and male infertility and antioxidants function in ameliorating oxidative stress. *Biomed Pharmacother*. 2018;106:714–723. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.06.139>.
23. Chesnokova M.G., Novikov A.I., Novikov Yu.A., Kabanov V.N., Solovyova T.D. Features of microbiological diagnosis of chronic bacterial prostatitis. *Urologiya*. 2010;6:47–50. (in Russian).
24. Stamatou K., Perletti G. Quercetin remain promising for Chronic Prostatitis treatment. *Scientific Chronicles*. 2020;25(4):710–713.
25. Elbe H., Dogan Z., Taslidere E., Cetin A., Turkoz Y. Beneficial effects of quercetin on renal injury and oxidative stress caused by ciprofloxacin in rats: A histological and biochemical study. *Hum Exp Toxicol*. 2016;35(3):276–81. doi: 10.1177/0960327115584686.
26. Conde T.A., Mendes L., Gaspar V.M., Mano J.F., Melo T., Domingues M.R., Duarte I.F. Differential Modulation of the Phospholipidome of Proinflammatory Human Macrophages by the Flavonoids Quercetin, Naringin and Naringenin. *Molecules*. 2020;25(15):3460. doi: 10.3390/molecules25153460.
27. Chen X., Deng Z., Zheng L., Zhang B., Luo T., Li H. Interaction between Flavonoids and Carotenoids on Ameliorating Oxidative Stress and Cellular Uptake in Different Cells. *Foods*. 2021;10(12):3096. doi: 10.3390/foods10123096.
28. Kuzmenko A.V., Gyaurgiev T.A., Kuzmenko V.V., Kuzmenko G.A. The use of antioxidants in the complex therapy of chronic prostatitis. *Urologiya*. 2024;1:162-167. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2024.1.162-167>. (in Russian).
29. Sayapina I.Yu., Tseluiko S.S., Cherednichenko O.A. The biological role of zinc in the prostate gland (molecular aspects). *Far Eastern Medical Journal*. 2015;2:137–143. (in Russian).
30. Engeler D., Baranowski A.P., Berghmans B. et al. European Association of Urology. EAU guidelines on chronic pelvic pain. *Eur Urol*. 2024; p. 19.
31. Kranz J., Bartoletti R., Bruyère F., Cai T., Geerlings S., Köves B., Schubert S., Pilatz A., Veeratterapillay R., Wagenlehner F.M.E., Bausch K., Devlies W., Horváth J., Leitner L., Mantica G., Mezei T., Smith E.J., Bonkat G. European Association of Urology Guidelines on Urological Infections: Summary of the 2024 Guidelines. *Eur Urol*. 2024;86(1):27–41. doi: 10.1016/j.eururo.2024.03.035.P13.
32. Alyaev Yu.G., Glybochko P.V., Pushkar D.Yu. (eds) *Urology. Russian clinical guidelines*. Geotar-Media, 2015; 480 p. (in Russian).
33. Nadler R.B., Humphrey P.A., Smith D.S., Catalona W.J., Ratliff T.L. Effect of inflammation and benign prostatic hyperplasia on elevated serum prostate specific antigen levels. *J Urol*. 1995;154(2 Pt 1):407–13. doi: 10.1097/00005392-199508000-00023.
34. Ozden C., Ozdal O.L., Guzel O., Han O., Seckin S., Memis A. The correlation between serum prostate specific antigen levels and asymptomatic inflammatory prostatitis. *Int Urol Nephrol*. 2007;39(3):859–63. doi: 10.1007/s11255-006-9125-2.
35. Nashivochnikova N.A. Comparative evaluation of the effectiveness of the use of drugs with prostate extract in the complex therapy of patients with chronic prostatitis. *Experimental and clinical urology*. 2023;16(3):119–128; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-3-119-128>. (in Russian).
36. Bratchikov O.I., Dubonos P.A., Tyuzikov I.A., Shumakova E.A. Mechanisms of oxidative stress in the pathogenesis of chronic bacterial prostatitis (literature review). *Andrology and genital surgery*. 2022;23(3):19–28. doi: 10.17650/2070-9781-2022-23-3-19-28. (in Russian).

<https://doi.org/10.34883/PI.2025.15.1.009>
УДК 615.256.51



Гутикова Л.В.

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Эстетрол – новая парадигма гормональной контрацепции

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 03.02.2025

Принята: 07.02.2025

Контакты: klam4@mail.ru

Резюме

Статья посвящена исследованию применения эстетрола (Е4) в составе комбинированных оральных контрацептивов (КОК) и его эффектов в организме женщины. Естественный фетальный эстроген Е4 отличается высокой биодоступностью и низким риском метаболических последствий. Проанализированные данные исследований демонстрируют, что Е4 может снижать риск развития рака молочной железы, так как его действие приводит к меньшей пролиферации клеток молочной железы по сравнению с другими эстрогенами. На фоне приема Е4 сведен к минимуму риск венозной тромбоэмболии и отмечается меньшее воздействие на печеночные ферменты, что улучшает качество сексуальной жизни и дает возможность назначать КОК с Е4 женщинам, получающим постоянно ряд лекарственных препаратов, таких как статины, антиретровирусные, противосудорожные. Представленный обзор подчеркивает перспективные результаты клинических исследований, свидетельствующих об эффективности КОК на основе Е4, что доказывает высокий уровень удовлетворенности женщин. Клиническое применение КОК с Е4 улучшает качество жизни женщин, ликвидируя отрицательные последствия, связанные с сексуальной дисфункцией, и обеспечивая высокий контроль менструального цикла. Е4 как представитель третьего поколения эстрогенов в составе КОК может обеспечить в перспективе дополнительные преимущества для здоровья женщин, что в ближайшие годы станет предметом большого интереса исследователей и будет способствовать дальнейшей персонализации безопасного использования и выбора гормональной контрацепции.

Ключевые слова: эстетрол, либидо, овуляция, гемостаз, этинилэстрадиол, комбинированные оральные контрацептивы, гормональная контрацепция, эстрадиола вале-рат, эстрадиол, рак молочной железы, эндометриоз

Gutikova L.
Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Estetrol – a New Paradigm of Hormonal Contraception

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 03.02.2025
Accepted: 07.02.2025
Contacts: klam4@mail.ru

Abstract

The article is devoted to the study of the use of estetrol (E4) in combined oral contraceptives (COCs) and its effects in the female body. Natural fetal estrogen E4 is characterized by high bioavailability and low risk of metabolic consequences. The analyzed research data demonstrate that E4 can reduce the risk of breast cancer, since its action leads to less proliferation of breast cells compared to other estrogens. Against the background of taking E4, the risk of venous thromboembolism is minimized and there is a lesser effect on liver enzymes, which improves the quality of sexual life and makes it possible to prescribe COCs with E4 to women who constantly receive a number of drugs, such as: statins, antiretrovirals, anticonvulsants. The presented review highlights promising results of clinical studies indicating the effectiveness of COCs based on E4, which proves a high level of satisfaction of women. Clinical use of COCs with E4 improves the quality of life of women, eliminating the negative consequences associated with sexual dysfunction and providing high control of the menstrual cycle. E4 as a representative of the third generation of estrogens in the composition of a combined oral contraceptive may provide additional benefits for women's health in the future, which in the coming years will be the subject of great interest of researchers and will contribute to further personalization of the safe use and choice of hormonal contraception.

Keywords: estetrol, libido, ovulation, hemostasis, ethinyl estradiol, combined oral contraceptives, hormonal contraception, estradiol valerate, estradiol, breast cancer, endometriosis

■ ВВЕДЕНИЕ

В последние годы комбинированные оральные контрацептивы (КОК) претерпели ряд эволюционных изменений за счет снижения дозы эстрогена, вариаций состава и количества активных таблеток в упаковке. Это связано со стремлением уменьшить потенциально неблагоприятное воздействие гормонов, по большей части эстрогенов, на организм женщины при длительном приеме. Ранее было показано, что эстрогены в составе КОК могут повышать персональный риск тромбоэмболических осложнений, а именно количество венозных и легочных тромбоэмболий [1, 2]. Имелись сообщения о потенциальном увеличении риска возникновения рака молочной железы (РМЖ) [3]. Как отмечено многими авторами, часто женщины отказывались от дальнейшего использования КОК из-за жалоб на прибавку массы тела или появление кожных высыпаний, а также частую смену настроения или снижение либидо. Анкетирование, проведенное среди 418 женщин, показало, что 45,2% из них были

совершенно уверены, что именно КОК являлись причиной появления избыточной массы тела [4]. Тем не менее, когортные исследования не выявили достоверных статистически значимых изменений в массе тела на фоне приема КОК [5]. Вместе с этим примерно 64–72% женщин, использовавших гормональные методы контрацепции, такие как КОК или имплантаты, сообщили, что побочные эффекты от их применения становятся главной причиной отказа от гормональных методов предохранения от нежелательной беременности [3].

В этой связи для уменьшения вышеуказанных негативных эффектов был разработан эстроген третьего поколения – эстетрол (Е4), использование которого, по мнению большинства ученых, может существенно улучшить безопасность и переносимость КОК. В Республике Беларусь зарегистрирован КОК Эстеретта, содержащий Е4 в дозе 15 мг и дроспиренон (ДРСП) в дозе 3 мг.

■ ЦЕЛЬ ОБЗОРА

Систематизировать данные литературы о фармакодинамике, фармакокинетике, метаболических эффектах эстетрола, а также об эффективности и переносимости комбинированного орального контрацептива, содержащего эстетрол и дроспиренон.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен тщательный анализ результатов научных исследований, опубликованных в зарубежных рецензируемых литературных изданиях, найденных с использованием ключевых слов в международных базах данных PubMed, Google Scholar, Medline с глубиной поиска 15 лет. Всего обнаружено 98 публикаций, из которых обзор включены 49 статей.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Биосинтез и фармакологические свойства Е4

Химическая структура Е4 представлена следующим образом: 15-гидроксиэстриол или эстра-1,3,5(10)-триен-3,15-16,17-тетрол, молекула имеет 4 ОН-группы, поэтому получила название Е4.

Известно, что Е4 синтезируется во время беременности из эстрадиола (Е2) и эстриола (Е3) путем гидроксирования ферментами печени плода: 15 α - и 16 α -гидроксилаза [2]. Помимо этого, Е4 интенсивно метаболизируется и инактивируется гепатоцитами человека *in vitro*, продуцируя метаболиты путем прямой глюкуронизации D-кольца и прямого сульфатирования. Ученые определили, что Е4 в основном выводится с мочой и является конечным продуктом своего метаболического пути: нет вторичных реакций, которые могли бы продуцировать Е3, Е2 или эстрон (Е1) [6, 7].

Установлено, что Е4 умеренно связывается с белками плазмы крови человека (около 50%) и не связывается с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ) [8]. Он равномерно распределен между плазмой и клетками крови. Е4 имеет высокую биодоступность при пероральном приеме (90%) и длительный период полувыведения 28–32 ч., что примерно в 2 раза больше, чем у Е2 [6]. В отличие от Е2, Е4 не показал клинически значимого ингибирования или индуцированного взаимодействия с ферментами цитохрома Р450 или другими молекулами [8, 9].

По данным авторов, E4 обладает более слабой эстрогенной активностью, чем E2, E3 и тамоксифен [4]. Кроме того, исследования показывают, что E4 имеет низкое и умеренное сродство как к рецепторам эстрогена человека α (ЭР α), так и к β (ЭР β) с 4/5-кратным предпочтением ЭР α [7]. Основываясь на этом относительно низком сродстве к рецепторам по сравнению с E2, E4 первоначально считался слабым эстрогеном [9, 10].

Было доказано, что E4 является эстрогеном с отличительным профилем активации ЭР α . Так, E4 активирует ядерные ЭР α , но при этом является антагонистом мембранных ЭР α , в отличие от других эстрогенов [11–13]. Основываясь на фармакологическом профиле E4, его можно классифицировать как природный эстроген с селективной активностью в тканях [14], что обеспечивает его уникальную двойную роль.

Влияние E4 на ткани

По данным литературы, E4 проявляет разнонаправленную активность в отношении ядерных и мембранных ЭР α , активирует ядерные ЭР α и одновременно ингибирует мембранные ЭР α , приводя таким образом к различным тканеспецифическим эффектам. Благодаря этим свойствам E4 получил название первого нативного эстрогена с селективной тканевой активностью [10].

Как агонист ядерного ЭР α E4 обладает эстрогенной активностью в отношении вагинального эпителия, эндометрия, костной ткани, головного мозга и кровеносных сосудов, оказывая положительное влияние [11, 12]. В ряде исследований сообщается о благоприятном влиянии E4 на минеральную плотность костной ткани, минерализацию тел позвонков, уровень остеокальцина в сыворотке крови [13, 14].

Авторами изучено влияние E4 на центральную нервную систему с установлением его нейропротективной роли. Доказано, что E4, входящий в состав КОК Эстеретта, оказывает нейропротективное, промиелинизирующее действие, а также демонстрирует нейрогенный и цереброангиогенный эффекты. Кроме того, установлено, что E4 может эффективно снижать уровни кальций-связывающего белка S100B и глиального фибриллярного кислого белка в крови, которые признаны биомаркерами повреждения головного мозга. Выявлено, что антиоксидантное действие E4 осуществляется за счет воздействия на рецепторы ЭР α и ЭР β , при этом наличие свободных фенольных гидроксильных групп связано со способностью защищать от свободных радикалов и окислительного стресса. Из природных эстрогенов E4 имеет наибольшее количество свободных фенольных гидроксильных групп и поэтому может оказывать более сильное антиоксидантное действие. В этой связи имеется мнение, что у женщин с неврологическими расстройствами может быть реализован терапевтический потенциал E4 [15, 16].

По данным ряда авторов, влияние E4 на сосудистую систему является наиболее благотворным, что связано с активацией мембранного ЭР α эндотелиальных клеток сосудов, включая усиление продукции оксида азота (NO), расширение сосудов и снижение риска атеросклероза.

Многочисленными исследованиями открыты уникальные свойства E4 в отношении молочных желез. Так, тканеспецифические свойства E4 показали его крайне ограниченное влияние на пролиферацию нормальных и злокачественных тканей молочных желез. В экспериментальных исследованиях введение E4 в терапевтической дозе не усиливало рост опухоли и не влияло на распространение метастазов. Более того, клиническое исследование фазы IB/IIA у пациенток с прогрессирующим,

резистентным к антиэстрогенам распространенным РМЖ, ранее получавших интенсивное лечение, показало, что дозы E4 20–60 мг оказались безопасными и хорошо переносимыми; противоопухолевый эффект наблюдался у 5 из 9 пациенток, завершивших 12-недельный курс лечения. То есть результаты как доклинических, так и первичных клинических исследований наглядно продемонстрировали, что E4 оказывает некое специфическое действие на молочные железы [17–21].

Потенциал E4 для гормональной контрацепции

Доказано, что E4 обладает самой высокой биодоступностью среди эстрогенов – 70–90%, при этом биодоступность 17-β-эстрадиола (E2) составляет <5% [8]. То есть E4 – это селективный лиганд рецепторов эстрогена α и β. Оказалось, что E4 структурно отличается от других природных эстрогенов из-за наличия дополнительной гидроксильной группы: этот эстроген имеет 4 гидроксильные группы, молекулярную массу 464,7 г/моль и химическую формулу C₂₇H₃₆O₄ [10].

В отличие от этинилэстрадиола (ЭЭ) все натуральные эстрогены – E2, эстрадиол валерат (E2B) и E4 – оказывают меньшее метаболическое воздействие на печень, ГСПГ и гемостаз, липидный и углеводный обмен. Это позволяет снизить количество побочных эффектов у КОК, содержащих натуральные эстрогены [6]. Вместе с этим минусом КОК с E2 или E2B является меньшее стабилизирующее действие на эндометрий по сравнению с КОК, содержащими ЭЭ.

Доказано, что использование E4 в КОК обеспечивает лучший контроль менструального цикла и приводит к предсказуемому характеру запланированных кровотоков с минимальным количеством незапланированных кровотечений [6].

Учеными установлено, что ЭЭ и E4 имеют более длительный период полувыведения: у E4 самый длинный период полувыведения среди природных эстрогенов – до 28–32 ч., в отличие от E2, у которого период полувыведения составляет от 2 до 10 ч. Следовательно, КОК с ЭЭ и E4 обеспечивают более предсказуемое кровотечение, чем КОК с E2 [11–13].

Согласно проведенным исследованиям, выявлено, что для достижения стойкого подавления овуляции в КОК требуется более высокая доза E4 (15 мг) по сравнению с E2 (1–3 мг) и ЭЭ (0,01–0,035 мг) [8]. Исходя из этих данных, может сложиться мнение, что факт применения более высокой дозы эстрогена создаст более высокий риск возникновения связанных с ним побочных эффектов. Однако следует отметить, что у E4 есть очень уникальная особенность: он не превращается *in vivo* в активные метаболиты в отличие от ЭЭ и E2, которые подвергаются интенсивному и сопоставимому метаболизму [8].

Влияние E4 на молочную железу

Известно, что ЭЭ при первом прохождении конъюгируется посредством глюкуронидации и сульфатирования в этинилэстрадиолсульфат или E2, который превращается в гидроксильные метаболиты, такие как эстрон и эстриол, которые в свою очередь являются предшественниками хиноновых эстрогенов и могут вступать в реакцию, повреждать ДНК, а потому могут быть связаны с развитием РМЖ [14]. В отличие от этого, E4 не попадает в кишечно-печеночную систему кровообращения и выводится с мочой в виде E4-ring-D-glucosiduronate или остается метаболически неизменным [15].

Согласно результатам, полученным в исследованиях на животных *in vitro* и *in vivo*, E4 оказывает меньшее влияние на пролиферацию клеток молочной железы,

и терапевтическая доза E4 для КОК в сочетании с прогестероном или ДРСП может обеспечить более благоприятное соотношение пользы и риска в отношении риска развития РМЖ по сравнению с другими КОК, доступными в настоящее время [22]. По данным ряда авторов, пролиферация ткани молочной железы, индуцированная E4, была в 100 раз слабее, чем от E2, и, более того, в сочетании с E2 [23]. Предположительно, E4 выступал как антагонист эстрогена, снижая проопухольевый эффект E2 и противодействуя влиянию E2 на рост тканей молочной железы, таким образом уменьшая пролиферацию и миграцию клеток РМЖ [19, 20].

В ряде исследований, проведенных *in vitro* в клеточных линиях РМЖ, лишенных эстрогена в течение длительного времени, E4 вызывал апоптоз [21, 24]. Результаты иммуногистохимического исследования, проведенного в течение 2 недель у женщин с недавно диагностированным РМЖ, показало, что 15 мг E4 увеличивают количество апоптотических клеток по сравнению с лечением плацебо [25].

E4 и эндометриоз

Уникальность проапоптотического действия E4 проявилась также и при эндометриозе *in vivo*. В исследовании на мышинной модели эндометриоза *in vivo*, где эндометриоз был индуцирован хирургическим путем, впервые продемонстрировано, что E4 ограничивает развитие и прогрессирование эндометриоза *in vivo* [26]. То есть у E4 могут быть перспективы не только при заболеваниях молочной железы, но и при эндометриозе.

E4 и гемостаз

По данным литературы, КОК, содержащие ЭЭ в низких дозах (35 мкг и менее), давно и надежно продемонстрировали свою эффективность и безопасность на популяционном уровне. Однако их влияние на функцию печени и эндотелий сосудов может привести к редким сердечно-сосудистым тромботическим осложнениям, что влечет за собой ограничение использования таких КОК у определенной категории женщин.

Известно, что риск ВТЭ при приеме КОК зависит от типов прогестина и эстрогена. Высокая эффективность ЭЭ проявляется в резком повышении уровня эстрогенчувствительных печеночных глобулинов и факторов свертывания крови. При использовании биоидентичного эстрогена E2 наблюдается более низкий риск, чем при применении ЭЭ. Доказано, что E2 и E4 в составе КОК могут в меньшей степени стимулировать коагулянтные белки, чем ЭЭ [8]. В исследовании III фазы клинических исследований КОК авторы сообщают, что у пациенток, принимавших КОК E4/ДРСП, осложнений в виде ВТЭ не наблюдалось [28].

Исследователями было установлено, что E4 является менее сильным эстрогеном, а его комбинация с ДРСП оказывает незначительное гемостатическое воздействие по сравнению с комбинацией этинилэстрадиол/левоноргестрел (ЭЭ/ЛНГ). Изменения параметров гемостаза, вызванные E4/ДРСП, были эквивалентны или меньше, чем у ЭЭ/ЛНГ, и были более благоприятными в сравнении с КОК, содержащими ЭЭ/ДРСП. Для таких маркеров гемостаза, как фибриноген, протромбин, D-димер, активность фактора VIII, протеин C, протеин S, антитромбин и ингибитор пути тканевого фактора, не выявлены значимые изменения по сравнению с исходным уровнем у женщин, получавших КОК с E4.

Кроме того, E4 не только представляет минимальное влияние на параметры гемостаза [2–32], но также может оказывать благоприятное воздействие на эндотелий сосудов, поскольку увеличивает выработку оксида азота эндотелиальными клетками

сосудов и предотвращает пролиферацию неоинтимы, атеросклероз и повышение артериального давления [33, 34].

E4 и печеночные ферменты

Согласно имеющимся в настоящее время данным, КОК, содержащий E4, оказывает крайне ограниченное влияние на функцию печени.

Известно, что ГСПГ является белком-носителем, вырабатываемым в печени. Он связывает эстрогены и тестостерон и именно его уровень можно использовать для оценки воздействия стероидных гормонов на печень. В этой связи увеличение уровня ГСПГ принято рассматривать как маркер «эстрогенности» КОК и, вероятно, риска венозного тромбоза [29].

Кроме того, ГСПГ является белком-переносчиком, синтезируемым в клетках печени, а его синтез очень чувствителен к эстрогенам и андрогенам [11]. Известно, что сочетание эстрогенного влияния гормонального контрацептива и антиэстрогенного эффекта прогестагена (он выше у прогестинов с остаточной андрогенной активностью) определяет суммарную «эстрогенность» противозачаточного препарата.

Поскольку E4 не связывает ГСПГ, он не увеличивает его выработку печенью в такой степени, как другие эстрогены [35, 36]. Помимо этого, E4/ДРСП оказывает минимальное влияние на показатели липидного спектра, практически не влияя на углеводный обмен [37].

Кроме того, ферменты цитохрома P450 (CYP450) минимально вовлекаются в метаболизм E4, что может сопровождаться меньшим объемом межлекарственных взаимодействий и позволяет позиционировать КОК, содержащий E4/ДРСП, как более удобный и безопасный препарат для контрацепции у женщин, длительно принимающих другие лекарственные препараты [38].

E4 и качество сексуальной функции

Известно, что серьезными причинами для отмены большинства КОК являются побочные эффекты, связанные с изменениями в сексуальной сфере. Ряд исследований продемонстрировал, что у пользователей КОК с уже имеющимися расстройствами сексуального настроения могут наблюдаться более выраженные симптомы [40]. Однако многочисленные исследования, посвященные влиянию КОК на особенности либидо, не дали однозначных результатов: в некоторых из них утверждалось, что либидо повышается или снижается [4, 41].

Ряд авторов предполагают, что КОК, имеющие антиандрогенные свойства, оказывают отрицательное влияние на либидо, увлажнение и оргазм. В опубликованном систематическом обзоре оценивалось влияние приема КОК на сексуальное желание с анализом 36 исследований с 1978 по 2011 г., в которых в сумме принимали участие 13 673 женщины, 8422 из них использовали КОК [42]. При анкетировании женщин, применявших КОК, 85% сообщили об отсутствии изменений либидо (n=5358) либо его улучшении (n=1826) и только 15% указали на снижение сексуального желания (n=1238). Авторы обзора обратили свое внимание на очень важный факт относительно дозы ЭЭ: эффект снижения либидо был отмечен только при приеме КОК, содержащих 15 мкг ЭЭ, в то время как при приеме КОК с 20–35 мкг ЭЭ существенной разницы в сексуальном влечении не было обнаружено, несмотря на то, что в большинстве исследований было зарегистрировано снижение уровня свободного тестостерона в плазме крови и повышение ГСПГ [42].

В исследовании, которое было проведено в 2024 г., приняли участие 367 женщин в возрасте от 18 до 46 лет, использующих разные КОК, содержащие ЭЭ, E2B, E2 или E4,

в сочетании с различными прогестагенами, обладающими антиандрогенными свойствами [11]. Всем обследованным женщинам была проведена оценка уровня ГСПГ и общего тестостерона с расчетом индекса свободных андрогенов. Кроме того, дополнительно все эти женщины заполняли специальные анкеты «Индекс женской сексуальной функции» (ИЖСФ) и «Шкала женской сексуальной дисфункции» (ШЖСФ) для уточнения состояния сексуальной функции и степени дискомфорта. Согласно представленным результатам, наиболее высокий уровень ГСПГ и низкий уровень индекса свободных андрогенов отмечены при приеме КОК с ЭЭ, также у обследованных были ниже суммарные баллы и баллы относительно желания по опроснику ($p \leq 0,001$), эти же женщины заявляли о более высоких уровнях сексуального дискомфорта по анкете ИЖСФ, чем те, кто принимал КОК с Е2В, Е4 или Е2. Во всех группах женщин сексуальное желание и общий балл ШЖСФ имели отрицательную корреляцию с уровнем ГСПГ и положительную корреляцию с процентом индекса свободных андрогенов ($p \leq 0,0001$) [11]. На основании полученных авторами данных был сделан вывод: для того чтобы избежать прекращения приема КОК вследствие снижения либидо, предпочтительнее выбирать те препараты, которые содержат Е2В, Е4 и Е2.

Дополнительным позитивным эффектом, которым отличается только Е4, является то, что при длительном его применении за счет избирательного действия на рецепторы эстрогена Е4 способствует пролиферации вагинального эпителия и выработке лубриканта после стимуляции [44].

В связи с вышеизложенным Е4 представляется очень перспективным в качестве компонента для КОК у женщин, отказывающихся от гормональной контрацепции из-за снижения полового влечения и уменьшения лубрикации [45].

Е4 и овуляция

Способность Е4 подавлять выработку фолликулостимулирующих и лютеинизирующих гормонов (ФСГ и ЛГ) изучалась у женщин в ранней постменопаузе. По данным авторов, Е4 показал сильный центральный ингибирующий дозозависимый эффект на ЛГ и ФСГ [28]. После однократного введения Е4 наблюдалось явное дозозависимое ингибирование ЛГ и сильное снижение концентрации ФСГ в течение 48 ч. после введения 100 мг Е4 [6].

В одном из исследований оценивалась эффективность различных доз Е4 в сочетании с ЛНГ и ДРСП для подавления гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси и овуляции у женщин в пременопаузе [29]. Согласно дизайну исследования Е4 в сочетании с ДРСП (5 или 10 мг Е4 + 3 мг ДРСП) и с ЛНГ (5, 10 или 20 мг Е4 + 0,15 мг ЛНГ) в режиме 24/4 дня сравнивали с ЭЭ 20 мг + 3 мг ДРСП. Эти препараты применялись в течение трех последовательных циклов. Наивысшее подавление активности яичников наблюдалось в группе 20 мг Е4/ЛНГ и сопоставимо с ЭЭ/ДРСП. Следует отметить, что овуляции во время циклов назначения терапии не отмечено ни в одной группе исследования, что доказывает эффективность всех комбинаций Е4. Кроме того, наблюдалось уменьшение толщины эндометрия во всех исследуемых группах женщин. Первая овуляция произошла через 17 дней после последнего дня использования препаратов в группах Е4/ДРСП и через 21 день после окончания приема Е4/ЛНГ и ЭЭ/ДРСП: этот период сопоставим с продолжительностью нормальной фолликулярной фазы, подтверждая адекватное подавление функции яичников во время терапии. В этой связи дозировка выше 10 мг/сут Е4 в сочетании с ДРСП или ЛНГ является многообещающей и высокоэффективной комбинацией для контрацепции [29].

Другое исследование было направлено на оценку характера кровотечений и контроль цикла при приеме E4, содержащих КОК, в режиме дозирования 24/4 дня, в качестве эталона выбрана комбинация эстрадиола валериат (E2B) / диеногест (ДНГ). Приемлемость препаратов, содержащих E4 15 и 20 мг / ДРСП 3 мг, E4 20 мг / ЛНГ 0,15 мг и E2B/ДНГ, сравнивали после 6 циклов терапии. Частота внеплановых кровотечений / кровянистых выделений оказалась ниже в группах E4/ДРСП по сравнению с другими исследуемыми группами: к 6-му циклу частота варьировала от 33,8% в группе 15 мг E4/ДРСП до 47,8% в группе E2B/ДНГ, с увеличением интенсивности незапланированных кровотечений с течением времени в группе E2B/ДНГ. В группе E4/ДРСП частота кровотечения отмены составляла от 3,5% (15 мг E4) до 3,8% (20 мг E4) в 6-м цикле. В группах E4/ЛНГ – 14,0–19,5%, E2B/ДНГ – 27,1%. Только 8,9% в группе испытуемых, принимавших 15 мг E4/ДРСП, прекратили терапию преждевременно. В заключении показано, что комбинация 15 мг E4/ДРСП является наиболее эффективной с точки зрения характера кровотечений и контроля цикла по сравнению с другими исследованными комбинациями [30]. Наибольшая доля удовлетворенности лечением зарегистрирована в группе 15 мг E4/ДРСП (73,1%). Самочувствие пациентов в группе, принимавшей E4/ДРСП, статистически значимо лучше, чем у пациентов, принимавших E4/ЛНГ, кроме того, прием 15 мг E4/ДРСП не вызывает прибавки в массе тела и способствует хорошему контролю массы тела, так, 36,7% женщин отметили снижение массы тела на 2 кг и более после 6 месяцев лечения [31].

После исследований по определению приемлемой дозы E4 проведены клинические исследования с использованием комбинации 15 мг E4 / 3 мг ДРСП. На сегодняшний день доступно два исследования, включающих в общей сложности 3400 женщин, которые наблюдались в течение 13 циклов. Первое исследование включало 1864 женщины в возрасте от 16 до 50 лет из Северной Америки. Индекс Перля (ИП) в этой популяции составлял 2,65 у женщин в возрасте от 16 до 35 лет (54% нежелательных беременностей произошло из-за неэффективности метода), скорректированный ИП в группе составил 1,43 [32]. Во втором исследовании, включавшем 1553 женщины из Европы и России в возрасте от 18 до 50 лет, скорректированный ИП составил 0,47 у женщин в возрасте от 18 до 35 лет и 0,41 во всей исследуемой группе. По данным авторов, менструации наступали в срок у 91,9–94% женщин и оставались стабильными на протяжении всего срока исследования со средней продолжительностью от 4 до 5 дней. Незапланированные кровотечения и/или эпизоды кровянистых выделений после 1-го цикла наблюдались у 19,2% женщин и снижались до 12,8% в 11-м цикле. У 71,8% женщин кровянистые выделения являлись скудными, у 22,7% – обильными, и у 5,4% скудные кровянистые выделения сочетались с обильными [32]. В этой связи КОК, содержащий 15 мг E4 / 3 мг ДРСП, признан эффективным методом контрацепции для предотвращения нежелательной беременности с удовлетворительным контролем характера кровотечений.

Перспективы клинической практики и внедрение в повседневное использование

Известно, что при правильном применении кроме практически 100%-ной контрацептивной эффективности использование КОК связано с эстетическим улучшением качества кожи, состояния костной ткани, облегчением менструальных симптомов [46]. Кроме того, прием КОК также снижает риск развития рака яичников на 40% и рака эндометрия на 56% после 4 лет применения, при этом риск снижается по мере увеличения

продолжительности применения КОК. Поскольку количество вариантов КОК, из которых можно выбирать, постоянно увеличивается, назначение КОК стало более персонализированным [46]. С клинической точки зрения некоторые пациенты переносят определенные виды эстрогенов лучше, чем другие, и определенные комбинации стероидов применяются для лечения определенных клинических симптомов. Подбирая КОК, мы можем выбирать между различными прогестинами и эстрогенами.

На протяжении длительного времени эволюция эстрогенного компонента в КОК происходила с целью максимального улучшения профиля безопасности КОК, а также снижения побочных эффектов и рисков, связанных с действием эстрогенов при условии сохранения их положительных эффектов, особенно на контроль менструального цикла [6]. При этом знание различных характеристик эстрогенов играет решающую роль при назначении КОК с учетом потребностей и желаний женщин. Поскольку E4 – это нативный эстроген, обладающий специфическими свойствами, которые наделяют его полезными эффектами и снижают риск побочных эффектов эстрогенов по сравнению с E2 или ЭЭ, в настоящее время он является новой парадигмой гормональной контрацепции. Препарат Эстеретта представляет собой первый КОК, в состав которого входит 15 мг E4 и 3 мг ДРСП.

Известно, что E4 избирательно действует через α - и β -рецепторы эстрогена в различных тканях, влияя на эндометрий, слизистую влагалища, молочную железу, головной мозг, проявляя нейропротективные эффекты [47], костную ткань, предотвращая деминерализацию костей с увеличением минеральной плотности костной ткани [48]. Поэтому очевидно, что с помощью препаратов, содержащих E4, можно проводить профилактику возраст-ассоциированных заболеваний, таких как атеросклероз, гипертония, остеопороз, болезнь Альцгеймера. Кроме того, положительный протективный эффект на костную ткань делает контрацептив с E4 потенциально полезным для женщин, которые кормили грудью более года, что является фактором риска по развитию остеопороза в менопаузе. Кроме того, E4 сочетает в себе преимущества двух эстрогенов: 1) ЭЭ – оптимальный контроль цикла; 2) натуральных эстрогенов – меньшее влияние на молочную железу, гемостаз, ГСПГ и метаболизм печеночных ферментов. Кроме того, многообещающими являются данные по влиянию E4 на уменьшение объема эктопических поражений при эндометриозе.

Вместе с этим, учитывая ангиопротекторный эффект E4, отсутствие влияния на липидный обмен, комбинацию E4/ДРСП можно назначать тем женщинам, кто принимает статины из-за гиперхолестеринемии, поскольку E4 мало влияет на уровень холестерина. Этот КОК также приемлем для женщин, которые постоянно принимают препараты, оказывающие влияние на печеночные ферменты – антидепрессанты, противосудорожные или антиретровирусные препараты [38], при лечении хронического лейкоза. Кроме того, минимальное влияние E4 на уровень ГСПГ и свободные андрогены позволяет назначать комбинацию E4/ДРСП женщинам, которым отменяли ранее КОК из-за снижения либидо и лубрикации во влагалище. КОК на основе E4/ДРСП может представлять собой приемлемый выбор при масталгии, поскольку E4 оказывает нейтральное воздействие на ткани молочной железы.

Также КОК на основе E4/ДРСП можно назначать женщинам при предменструальном синдроме, поскольку период полувыведения E4 больше, чем у других эстрогенов, и поэтому его уровень в крови более стабилен [10]. Следует отметить, что высокая частота плановых кровотечений по сравнению с другими КОК, содержащими

натуральные эстрогены [49], является дополнительным плюсом в пользу рекомендации препарата Эстеретта для контрацепции, что позволит исключить неоптимальный контроль менструального цикла, который становится основной причиной прекращения приема КОК.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно современным представлениям фетальный E4 представляет собой молекулу с высоким профилем безопасности, которая показала себя альтернативой классическим эстрогенам. Благодаря минимальному влиянию на систему факторов свертывания крови в печени очевидно, что риск венозной тромбоэмболии будет даже ниже, чем при применении КОК, содержащих E2. Помимо этого, E4 оказывает ограниченное влияние на липиды сыворотки крови, уровень глобулина, связывающего половые гормоны. То есть фармакологические свойства E4 характеризуют его как КОК, подходящий для контрацепции у женщин репродуктивного возраста.

В данной статье рассмотрены аспекты использования E4 в КОК и его влияние на здоровье женщин с акцентом на таких ключевых проблемах, как побочные эффекты, уровень фертильности и возможные преимущества нового современного контрацептива. Препарат на основе E4 демонстрирует перспективные результаты, направленные на минимизацию возможных побочных эффектов и улучшение качества жизни женщин. Обзор публикаций последних лет продемонстрировал, что E4 является фармакологически полезной молекулой для инновационной гормональной контрацепции, а сочетание E4 с ДРСП в КОК предопределяет высокую приемлемость на фоне отсутствия метаболических побочных эффектов.

В этой связи начинает формироваться новая парадигма, где главной целью является создание безопасных и эффективных гормональных контрацептивов, которые не только предотвращают беременность, но оказывают положительное влияние на сопутствующие гинекологические заболевания, например эндометриоз, а также улучшают качество сексуальной жизни.

Таким образом, эстетрол как представитель третьего поколения эстрогенов в составе КОК может обеспечить в перспективе дополнительные преимущества для здоровья женщин, что в ближайшие годы станет предметом большого интереса исследователей и будет способствовать дальнейшей персонализации безопасного использования и выбора гормональной контрацепции.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Girum T., Wasie A. Return of fertility after discontinuation of contraception: a systematic review and meta-analysis. *Contracept Reprod Med.* 2018;23:3:9. doi: 10.1186/s40834-018-0064-y
2. United Nations. Contraceptive Use by Method 2019: Data Booklet (ST/E-SA/SERA/435). New York: United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division, 2019.
3. Moreau C., Cleland K., Trussell J. Contraceptive discontinuation attributed to method dissatisfaction in the United States. *Contraception.* 2007;76(4):267–72. doi: 10.1016/j.contraception.2007.06.008
4. Kucuk M., Aksu H., Sezer S.D. Misconceptions about the side effects of combined oral contraceptive pills. *Gynecol Endocrinol.* 2012;28(4):282–5. doi: 10.3109/09513590.2011.613502
5. Rosenberg M. Weight change with oral contraceptive use and during the menstrual cycle. Results of daily measurements. *Contraception.* 1998;58(6):345–9. doi: 10.1016/s0010-7824(98)00127-9
6. Fruzzetti F., Fidecicchi T., Gambacciani M. Oestrogens in oral contraception: considerations for tailoring prescription to women's needs. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2024;29(3):93–102. doi: 10.1080/13625187.2024.2334350
7. Schwes J., Eriksson G., Diczfalusy E. Metabolism of oestrone and oestradiol in the human foeto-placental unit at midpregnancy. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1965;49:65–82. doi: 10.1530/acta.0.0490065
8. Stanczyk F.Z., Winer S.A., Foidart J.M., et al. Comparison of estrogenic components used for hormonal contraception. *Contraception.* 2024;130:110310. doi: 10.1016/j.contraception.2023.110310

9. Lee A, Syed Y.Y. Estetrol/Drospirenone: A Review in Oral Contraception. *Drugs*. 2022;82(10):1117–1125. doi: 10.1007/s40265-022-01738-8
10. Gerard C., Arnal J.F., Jost M., et al. Profile of estetrol, a promising native estrogen for oral contraception and the relief of climacteric symptoms of menopause. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2022;15(2):121–137. doi: 10.1080/17512433.2022.2054413
11. Caruso S., Caruso G., Iraci Sareri M., et al. Correlation of sexual desire with sexual hormone binding globulin and free androgen index in women using combined contraceptives. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2024;29(3):103–108. doi: 10.1080/13625187.2024.2332302
12. Visser M., Holinka C.F., Bennink H.J.T.C. First human exposure to exogenous single-dose oral estetrol in early postmenopausal women. *Climacteric*. 2008;11(1):31–40. doi: 10.1080/13697130802056511
13. Kuhl H. Pharmacology of estrogens and progestogens: influence of different routes of administration. *Climacteric*. 2005;8(1):3–63. doi: 10.1080/13697130500148875
14. Santen R.J., Yue W., Wang J.P. Estrogen metabolites and breast cancer. *Steroids*. 2015;99(Pt A):61–6. doi: 10.1016/j.steroids.2014.08.003
15. Jirku H., Kadner S., Levitz M. Pattern of estetrol conjugation in the human. *Steroids*. 1972;19(4):519–34. doi: 10.1016/s0039-128x(72)80019-9
16. Hunter D.J., Colditz G.A., Hankinson S.E., et al. Oral contraceptive use and breast cancer: a prospective study of young women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010;19(10):2496–502. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-10-0747
17. Morch L.S., Skovlund C.W., Hannaford P.C., et al. Contemporary Hormonal Contraception and the Risk of Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2017;377(23):2228–2239. doi: 10.1056/NEJMoa1700732
18. Cirillo F., Spinelli A., Talia M., et al. Estetrol/GPER/SERPINB2 transduction signaling inhibits the motility of triple-negative breast cancer cells. *J Transl Med*. 2024;22(1):450. doi: 10.1186/s12967-024-05269-6
19. Gerard C., Mestdagt M., Tskitishvili E., et al. Combined estrogenic and anti-estrogenic properties of estetrol on breast cancer may provide a safe therapeutic window for the treatment of menopausal symptoms. *Oncotarget*. 2015;6(19):17621–36. doi: 10.18632/oncotarget.4184
20. Lippert C., Seeger H., Mueck A.O. The effect of endogenous estradiol metabolites on the proliferation of human breast cancer cells. *Life Sci*. 2003;72(8):877–83. doi: 10.1016/s0024-3205(02)02305-6
21. Yue W., Verhoeven C., Berrnink H.C., et al. Pro-Apoptotic Effects of Estetrol on Long-Term Estrogen-Deprived Breast Cancer Cells and at Low Doses on Hormone-Sensitive Cells. *Breast Cancer (Auckl)*. 2019;13:1178223419844198. doi: 10.1177/1178223419844198
22. Gallez A., Blacher S., Maquoi E., et al. Estetrol Combined to Progestogen for Menopause or Contraception Indication Is Neutral on Breast Cancer. *Cancers (Basel)*. 2021;13(10):2486. doi: 10.3390/cancers13102486
23. Gallez A., Dias Da Silva I., Wuidar V., et al. Estetrol and Mammary Gland: Friends or Foes? *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2021;26(3):297–308. doi: 10.1007/s10911-021-09497-0
24. Abderrahman B., Maximov P.Y., Curpan R.F., et al. Pharmacology and Molecular Mechanisms of Clinically Relevant Estrogen Estetrol and Estrogen Mimic BMI-135 for the Treatment of Endocrine-Resistant Breast Cancer. *Mol Pharmacol*. 2020;98(4):364–381. doi: 10.1124/molpharm.120.00054
25. Singer C.F., Berrnink H.J.T.C., Natter C., et al. Antiestrogenic effects of the fetal estrogen estetrol in women with estrogen-receptor positive early breast cancer. *Carcinogenesis*. 2014;35(11):2447–51. doi: 10.1093/carcin/bgu144
26. Zabala A.S., Conforti R.A., Delsouc M.B., et al. Estetrol Inhibits Endometriosis Development in an In Vivo Murine Model. *Biomolecules*. 2024;14(5):580. doi: 10.3390/biom14050580
27. Tanis B.C., Rosendaal F.R. Venous and arterial thrombosis during oral contraceptive use: risks and risk factors. *Semin Vasc Med*. 2003;3(1):69–84. doi: 10.1055/s-2003-38334
28. Creinin M.D., Westhoff C.L., Bouchard C., et al. Estetrol-drospirenone combination oral contraceptive: North American phase 3 efficacy and safety results. *Contraception*. 2021;104(3):222–228. doi: 10.1016/j.contraception.2021.05.002
29. Creinin M.D., Cagnacci A., Spaczyński R.Z., et al. Experts' view on the role of oestrogens in combined oral contraceptives: emphasis on oestetrol (E4). *Front Glob Womens Health*. 2024;5:1395863. doi: 10.3389/fgwh.2024.1395863
30. Apoliikhina I.A., Prilepskaya V.N., Gorbunova E.A., et al. Estetrol – a new stage of combined hormonal contraception. *Obstetrics and Gynecology*. 2023;3:134–40. (in Russian). doi: 10.18565/aig.2023.72
31. Prilepskaya V.N., Iurova M.V. Estetrol: a new word in modern hormonal contraception. A review. *Gynecology*. 2024;26(2):108–18. (in Russian). doi: 10.26442/20795696.2024.2.202621
32. Creinin M.D., Westhoff C.L., Bouchard C., et al. Estetrol-drospirenone combination oral contraceptive: North American phase 3 efficacy and safety results. *Contraception*. 2021;104(3):222–228. doi: 10.1016/j.contraception.2021.05.002
33. Foidart J.M., Gaspar D., Pequeux C., et al. Unique vascular benefits of estetrol, a native fetal estrogen with specific actions in tissues (NEST). In: Brinton R., Genazzani A., Simoncini T., Stevenson J. (eds). *Sex steroids' effects on brain, heart and vessels*. Vol. 6: *Frontiers in gynecological endocrinology*. Cham: Springer International Publishing. 2019;169–95. doi: 10.1007/978-3-030-11355-1_12
34. Visser M., Berrnink H.J.T.C. Clinical applications for estetrol. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2009;114(1-2):85–9. doi: 10.1016/j.jsbmb.2008.12.013
35. Mawet M., Maillard C., Klipping C., et al. Unique effects on hepatic function, lipid metabolism, bone and growth endocrine parameters of estetrol in combined oral contraceptives. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2015;20(6):463–75. doi: 10.3109/13625187.2015.1068934
36. Hammond G.L., Hogeveen K.N., Visser M., et al. Estetrol does not bind sex hormone binding globulin or increase its production by human HepG2 cells. *Climacteric*. 2008;11(1):41–6. doi: 10.1080/13697130701851814
37. Klipping C., Duijkers I., Mawet M., et al. Endocrine and metabolic effects of an oral contraceptive containing estetrol and drospirenone. *Contraception*. 2021;103(4):213–221. doi: 10.1016/j.contraception.2021.01.001
38. Coelingh Berrnink H.J.T., Holinka C.F., Diczfalusy E. Estetrol review: profile and potential clinical applications. *Climacteric*. 2008;11(1):47–58. doi: 10.1080/13697130802073425
39. Caruso S., Palermo G., Caruso G., et al. How Does Contraceptive Use Affect Women's Sexuality? A Novel Look at Sexual Acceptability. *J Clin Med*. 2022;11(3):810. doi: 10.3390/jcm11030810
40. Gingnell M., Engman J., Frick A., et al. Oral contraceptive use changes brain activity and mood in women with previous negative affect on the pill – a double-blinded, placebo-controlled randomized trial of a levonorgestrel-containing combined oral contraceptive. *Psychoneuroendocrinology*. 2013;38(7):1133–44. doi: 10.1016/j.psypneuen.2012.11.006
41. Davis A.R., Castano P.M. Oral contraceptives and libido in women. *Annu Rev Sex Res*. 2004;15:297–320.
42. Pastor Z., Holla K., Chmel R. The influence of combined oral contraceptives on female sexual desire: a systematic review. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2013;18(1):27–43. doi: 10.3109/13625187.2012.728643
43. Krapf J.M., Goldstein A.T. Combined estrogen-progestin oral contraceptives and female sexuality: an updated review. *Sex Med Rev*. 2024;12(3):307–320. doi: 10.1093/sxmrev/qeae011
44. Benoit T., Valera M.C., Fontaine C., et al. Estetrol, a Fetal Selective Estrogen Receptor Modulator, Acts on the Vagina of Mice through Nuclear Estrogen Receptor α Activation. *Am J Pathol*. 2017;187(11):2499–2507. doi: 10.1016/j.ajpath.2017.07.013
45. Gensa S., Mivshak A.P., Dzhannotta U.L. *Obstetrics and aspects of sexuality* (translated from English). Edited by I.A. Lapinoi. Moscow: GEOTAR-Media, 2024 (in Russian)
46. Barton B.E., Erickson J.A., Allred S.L., et al. Reversible female contraceptives: historical, current, and future perspectives. *Biol Reprod*. 2024;110(1):14–32. doi: 10.1093/biolre/ioad154
47. Pluchino N., Santoro A.N., Casarosa E., et al. Effect of estetrol administration on brain and serum allopregnanolone in intact and ovariectomized rats. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014;143:285–90. doi: 10.1016/j.jsbmb.2014.04.011
48. Coelingh Berrnink H.J.T., Heegaard A.M., Visser M., et al. Oral bioavailability and bone-sparing effects of estetrol in an osteoporosis model. *Climacteric*. 2008;11(1):2–14. doi: 10.1080/13697130701798692
49. Archer D.F., Mansour D., Foidart J.M. Bleeding Patterns of Oral Contraceptives with a Cyclic Dosing Regimen: An Overview. *J Clin Med*. 2022;11(15):4634. doi: 10.3390/jcm11154634

<https://doi.org/10.34883/PI.2025.15.1.010>
УДК 616.3-06:618.36-084-085.273



Ганчар Е.П. ✉, Кажина М.В., Зуховицкая Е.В.
Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Ацетилсалициловая кислота в профилактике плацента-ассоциированных осложнений

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Кажина М.В., Ганчар Е.П. – концепция и дизайн исследования; Ганчар Е.П. – написание текста; Зуховицкая Е.В. – редактирование статьи.

Подана: 28.10.2024
Принята: 27.01.2025
Контакты: lena-ganchar@rambler.ru

Резюме

В данной статье представлен обзор текущих данных о применении ацетилсалициловой кислоты в акушерстве, включая механизмы ее действия и результаты клинических исследований. Целью является обеспечение более глубокого понимания того, как ацетилсалициловая кислота может использоваться для улучшения акушерских исходов и управления осложнениями беременности.

Ключевые слова: ацетилсалициловая кислота, преэклампсия, задержка роста плода, невынашивание беременности, аспиринорезистентность

Ganchar E. ✉, Kazhina M., Zukhovitskaya E.
Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Acetylsalicylic Acid in the Prevention of Placenta-associated Complications

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Kazhina M., Ganchar E. – concept and design of the study; Ganchar E. – writing the text; Zukhovitskaya E. – editing the article.

Submitted: 28.10.2024
Accepted: 27.01.2025
Contacts: lena-ganchar@rambler.ru

Abstract

This article reviews the current data on the use of aspirin in obstetrics, including its mechanisms of action and clinical trial results. The purpose is to provide a better understanding of how aspirin can be used to improve obstetric outcomes and manage pregnancy complications.

Keywords: acetylsalicylic acid, preeclampsia, fetal growth restriction, miscarriage, aspirin resistance

■ ВВЕДЕНИЕ

Преэклампсия (ПЭ), задержка роста плода (ЗРП), преждевременные роды, антенатальная гибель плода осложняют 5–10% беременностей и являются ведущими причинами перинатальной заболеваемости и смертности. Сопровождаясь гистологически подтвержденными плацентарными нарушениями, данные осложнения относят к плацента-ассоциированным осложнениям [1–3]. Раннее выявление беременностей высокого риска по развитию ПЭ и ассоциированных плацентарных расстройств и назначение эффективных профилактических вмешательств являются предметом активного поиска исследователей медико-биологических специальностей.

Применение АСК в профилактике ПЭ, ЗРП обсуждается в течение нескольких десятилетий и до настоящего времени является предметом научно-практического интереса. Однако роль АСК в акушерстве выходит за рамки традиционных показаний к назначению данного лекарственного препарата. Несмотря на общепринятый консенсус в отношении ПЭ, при приеме аспирина в некоторых случаях существуют разногласия в отношении определения критериев назначения данной терапии, дозировки и сроков назначения.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обобщение и актуализация существующих данных в отношении эффективности низких доз аспирина для профилактики плацента-ассоциированных осложнений у целевой группы пациентов, оптимальной дозы аспирина, сроков беременности при начале и окончании данной терапии для достижения максимальной эффективности и минимизации возможных побочных эффектов.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен систематический обзор существующих научных публикаций и клинических исследований, связанных с применением АСК в акушерстве, в медицинских базах данных, таких как PubMed, Cochrane Library и Embase. Каждый текст рассматривался независимо от языка, на котором он опубликован, для целей создания научного обзора все публикации рассматривались в хронологической последовательности даты их издания. Отбор осуществлялся путем изучения названий, краткого содержания и полнотекстовых статей. Для выявления, отбора и критической оценки соответствующих исследований использовался систематический метод. Систематический обзор проведен согласно руководству PRISMA и с использованием определенных критериев PICO(S).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Ацетилсалициловая кислота (АСК), более известная как аспирин, является одним из самых популярных нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) с длительной историей использования в медицине. Название «аспирин» было образовано следующим образом: «А» – от слова «ацетил», «spirin» – от латинского названия растения лабазник (*Spīrea*), богатого салицином, а окончание «in» является типичным для обозначения лекарственных средств [4]. Применение салицилатов в лечебной практике восходит к античным временам, когда такие врачи, как Гиппократ и Гален, использовали растения, содержащие салицин (например, кору ивы, клевер,

жасмин), для снятия боли и жара. Гален также описал их противовоспалительное действие. В XIX веке Анри Леру выделил салицин из коры ивы, а Рафаэль Пириа, работая в Сорбонне, получил из него салициловую кислоту. Однако ее раздражающее воздействие на слизистую желудка ограничивало использование этого вещества в медицине. Решение нашел Чарльз Фредерик Герхардт в 1853 году, когда он нейтрализовал салициловую кислоту, синтезировав ацетилсалициловую кислоту. Позднее, в 1899 году, Феликс Хоффманн из компании Bayer повторно синтезировал АСК, что способствовало ее широкому распространению в медицине [5, 6].

В 1971 г. Джон Вейн открыл, что АСК подавляет синтез простагландинов и тромбоксана А2. Поскольку тромбоксан А2 вызывает агрегацию тромбоцитов, Вейн предложил использовать низкие дозы АСК для снижения риска тромбообразования. Также его исследования продемонстрировали, что анальгезирующие и жаропонижающие эффекты АСК обусловлены подавлением синтеза простагландинов. За свои открытия Джон Вейн был удостоен Нобелевской премии по физиологии и медицине в 1982 г. [6, 7].

Основное действие аспирина связано с ингибированием фермента циклооксигеназы (ЦОГ) [8]. Циклооксигеназа существует в двух основных изоформах: ЦОГ-1 и ЦОГ-2. АСК необратимо ацетилирует сериновый остаток в активном центре ЦОГ-1, что приводит к подавлению его каталитической активности. ЦОГ-1 катализирует преобразование арахидоновой кислоты в тромбоксан А2. Снижение синтеза тромбоксана А2 уменьшает риск тромбообразования. Тромоксан А2 способен мощно усиливать активизирующие сигналы от различных агонистов (АДФ, норадреналин, тромбин), приводя к лавинообразной агрегации тромбоцитов и вазоконстрикции. Неспособность тромбоцитов к ресинтезу циклооксигеназы из-за отсутствия ядра обеспечивает длительный дезагрегантный эффект 7–10 дней при 20-минутном периоде полужизни АСК. Необходимость более частого приема АСК обусловлена ежедневным обновлением плазменного пула тромбоцитов приблизительно на 10% [9].

Дезагрегантный эффект АСК используется в профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний, таких как острый инфаркт миокарда и инсульт. АСК также ингибирует ЦОГ-2, что снижает синтез простагландинов, связанных с воспалением, болью и лихорадкой. Подавление синтеза простагландинов в тканях приводит к уменьшению воспалительного процесса, что делает АСК эффективной в лечении воспалительных заболеваний. АСК также снижает продукцию простагландинов в гипоталамусе, что приводит к снижению температуры тела и облегчению симптомов лихорадки. Таким образом, аспирин осуществляет свои терапевтические эффекты через ингибирование синтеза ключевых медиаторов воспаления, агрегации тромбоцитов и лихорадки [5].

Механизмы, с помощью которых АСК улучшает плацентацию, до конца не изучены. Однако существуют косвенные данные, указывающие на то, что низкие дозы аспирина могут способствовать улучшению инвазии трофобласта в спиральные артерии матки. При нормальной беременности этот процесс начинается около 8-й недели и завершается к 16–20-й неделе. При ПЭ и ЗРП физиологическая плацентация нарушается. Исследования биоптатов плацентарного ложа показывают, что у женщин с ПЭ полная трансформация охватывает лишь 40% спиральных артерий, в то время как при неосложненной беременности этот показатель достигает 80–100% [10–12]. В экспериментах *in vitro* было показано, что низкие дозы АСК увеличивают

продукцию плацентарного фактора роста (PIGF), снижают апоптоз и улучшают цитокинный профиль клеток трофобласта [13, 14].

АСК стала одним из наиболее часто обсуждаемых лекарственных средств для профилактики ПЭ [15]. Данное осложнение беременности представляет собой клиническое состояние с многообразием патогенетических механизмов, ассоциированное с нарушением функции эндотелия сосудов и гипертензией [16, 17]. В 1979 г. A.J. Crandon и D.M. Isherwood впервые провели исследование, согласно которому у пациенток, регулярно принимающих АСК во время беременности, ПЭ развивалась реже, чем у женщин, не получавших данную терапию. Авторы выделили 2 группы беременных: 98 женщин не получали никаких препаратов, а 48 принимали АСК более одного раза каждые 2 недели в течение всей беременности. В итоге у 18 (12,3%) пациенток развилась ПЭ: у 16 (16%), не получавших АСК во время гестации, и у 2 (4%), регулярно принимавших АСК на протяжении всей беременности [18].

В последующие десятилетия более чем в 30 исследованиях было доказано преимущество ежедневного использования низких доз АСК во время беременности для профилактики развития ПЭ. При этом профиль безопасности характеризовался как высокий, а вероятность осложнений со стороны матери и/или плода была низкой. Кроме того, был сделан вывод о дозозависимом действии АСК. Так, один метаанализ продемонстрировал отсутствие существенного влияния приема 60 мг АСК на развитие ЗРП и ПЭ, в том числе тяжелой [19]. Более того, ряд предыдущих исследований также показал неэффективность дозы АСК менее 100 мг/сут для снижения риска развития ПЭ у значительной доли женщин [20].

В Кохрейновском обзоре 2007 г. сообщалось о значительном снижении риска развития ПЭ в результате приема АСК в дозе >75 мг/сут (17 исследований, n=3061; относительный риск (ОР) 0,64, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,51–0,80) или комбинации АСК в дозе >75 мг/сут и дипиридамола (5 исследований, n=506; ОР 0,30, 95% ДИ 0,15–0,60) в сравнении с АСК в дозе 75 мг/сут и менее (21 исследование, n=26 984; ОР 0,88, 95% ДИ 0,81–0,95) [21]. В Кохрейновском обзоре 2019 г. дополнительно сообщалось, что прием низких доз АСК снижает развитие ПЭ на 18% (60 исследований, n=36 716; ОР 0,82, 95% ДИ 0,77–0,88), причем интересно, что 61 женщине должна проводиться профилактика АСК, чтобы одна из них избежала ПЭ (95% ДИ 45–92). Также в обзоре отмечалось снижение риска преждевременных родов на 9% (47 исследований, n=35 212; ОР 0,91, 95% ДИ 0,87–0,95), перинатальной смертности на 14% (52 исследования, n=35 391; ОР 0,85, 95% ДИ 0,76–0,95), незначительное снижение рождения детей с ЗРП (50 исследований, n=35 761; ОР 0,84, 95% ДИ 0,76–0,92) и беременностей с тяжелыми неблагоприятными исходами (13 исследований, n=17 382; ОР 0,90, 95% ДИ 0,85–0,96), повышение риска послеродовых кровотечений объемом более 500 мл (19 исследований, n=23 769; ОР 1,06, 95% ДИ 1,00–1,12) [22]. Еще один метаанализ (13 исследований, n=13 234) показал эффективность АСК в профилактике ЗРП в дозе 100–150 мг/сут против 50–80 мг/сут [23].

Кроме оптимальной дозы АСК, активно обсуждается и срок беременности, на котором следует начинать профилактику. В крупном метаанализе показано, что при старте терапии АСК до 16-й недели гестации у беременных из группы высокого риска значительно снижается вероятность ПЭ (ОР 0,47, 95% ДИ 0,34–0,65), ЗРП (ОР 0,44, 95% ДИ 0,30–0,65) и перинатальной смертности (ОР 0,86, 95% ДИ 0,76–0,98) [24], в то время как более позднее назначение низких доз АСК не имело существенного

преимущества (ПЭ: ОР 0,81, 95% ДИ 0,63–1,03; ЗРП: ОР 0,98, 95% ДИ 0,87–1,10) [25]. В 2017 г. завершилось многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование ASPRE. Были отобраны 1776 беременных с одноплодной беременностью и высоким риском развития ПЭ по результатам скрининга, согласившихся принять участие в исследовании. Они получали АСК в дозировке 150 мг или плацебо начиная с 11–14-й и заканчивая 36-й неделей беременности. В результате ПЭ развилась у 13 (1,6%) пациенток, принимавших АСК, и у 35 (4,3%) беременных из группы плацебо (ОР 0,38, 95% ДИ 0,20–0,74; $p=0,004$). Доза АСК 150 мг/сут была выбрана на основании предыдущих исследований, демонстрирующих дозозависимый эффект профилактики данным препаратом [26]. В 2021 г. исследователи из Китая продемонстрировали эффективность профилактического приема АСК до 16 недель беременности у пациенток с артериальной гипертензией 1-й степени: частота ПЭ и преждевременных родов была значительно ниже в группе, принимавшей АСК, по сравнению с контрольной группой (4,5% против 20,4%, ОР 0,139, 95% ДИ 0,027–0,716, $p=0,018$; 4,5% против 18,4%, ОР 0,141, 95% ДИ 0,025–0,782, $p=0,025$), наблюдалось значительное увеличение гестационного возраста при родах ($38,6\pm 1,2$ против $37,4\pm 3,4$, $p=0,042$) [27].

В 2023 г. был опубликован метаанализ 9 исследований (2273 беременных двойней) о влиянии АСК на материнские и перинатальные исходы при беременности двойней. Был сделан вывод, что прием АСК у женщин с двойней значительно снижает риск развития ПЭ (ОР 0,64; 95% ДИ 0,48–0,85, $p=0,003$). Особенно важно, что при дозе аспирина >100 мг/день этот риск снижался еще больше (ОР 0,45; 95% ДИ 0,23–0,86; $p=0,02$). Несмотря на положительное влияние аспирина на снижение риска ПЭ, другие материнские и перинатальные исходы не продемонстрировали значительных изменений: не выявлено статистически значимых различий в частоте развития гестационной гипертензии ($p=0,987$), задержки роста плода ($p=0,9$). Интересно, что АСК в дозе >100 мг/день показала более выраженное снижение риска ПЭ, тогда как доза >80 мг/день не продемонстрировала значительных результатов ($p=0,611$). Не выявлено значимых различий между группами в продолжительности сроков гестации ($p=0,06$), массе новорожденных ($p=0,05$). Исследование показало, что эффект АСК сохранялся, если препарат начинали принимать до 16 недель беременности [28].

Выбор дозы АСК является важным клиническим аспектом, что связано как с выраженностью неблагоприятных эффектов на мать и плод, так и с лекарственной резистентностью. Низкие дозы АСК определяются как дозы менее 300 мг в сутки, при этом дозы АСК в диапазоне от 60 до 150 мг в сутки снижали возникновение ПЭ, ЗРП и преждевременных родов в группе женщин с высоким риском ПЭ в ряде рандомизированных исследований. Наиболее часто доза составляет 100 мг в сутки. В США доступна доза 81 мг АСК, именно эта доза применяется для профилактики ПЭ. Актуальность выбора оптимальной дозы препарата обусловлена тем, что 30%, 10% и 5% беременных «резистентны к аспирину» в дозах 81, 121, 162 мг соответственно [29]. В 2023 г. проведено рандомизированное исследование, включающее 552 участниц, в котором доказано, что при профилактическом назначении АСК для снижения риска ПЭ дозировка 150–162 мг в день, начатая в первом триместре беременности, значительно эффективнее, чем более низкая доза 75–81 мг в день. Однако исследователи сделали вывод, что для подтверждения этих результатов требуются дальнейшие крупные рандомизированные контролируемые испытания с высоким уровнем доказательств [30].

В настоящее время выделяют клиническую и биохимическую аспиринорезистентность [31, 32]. Под клинической резистентностью понимают неспособность препарата предотвратить тромботический эпизод у конкретного пациента. Биохимическую резистентность определяют как недостаточное подавление функции тромбоцитов на фоне приема препаратов АСК, установленное по результатам лабораторных тестов и прежде всего теста агрегации тромбоцитов с арахидоновой кислотой и аденозиндифосфатом (АДФ). В зависимости от причин, приведших к аспиринорезистентности, выделяют истинную и ложную резистентность. К возможным причинам псевдорезистентности относят низкую приверженность пациентов приему препарата, лекарственные взаимодействия аспирина, неадекватные дозы препарата, снижение биодоступности (при приеме кишечных форм), нарушение регуляции альтернативных (нетромбоцитарных) путей продукции тромбоксана (выработка его в эндотелии и моноцитах), ускоренное обновление тромбоцитов, что характерно при беременности. Истинная устойчивость к АСК может быть обусловлена полиморфизмом генов циклооксигеназы, гликопротеинов GPIIb/IIIa, GPIba, GPVI и рецепторов P2Y1, P2Y12 к АДФ. Одной из самых изучаемых причин ложной резистентности к АСК является недостаточная концентрация препарата в крови, связанная со снижением биодоступности кишечнорастворимых лекарственных форм [33–35]. На данный момент нет единого стандарта диагностики аспиринорезистентности. Используются лабораторные методы, такие как определение уровня тромбоксанов или функциональные тесты агрегации тромбоцитов, однако они не всегда доступны.

Большинство испытаний не конкретизировали время суток для приема АСК. Данные трех рандомизированных исследований подтверждают преимущество приема в ночное время, что ассоциируется со значимым снижением систолического и диастолического артериального давления на протяжении беременности и значимым снижением риска ПЭ, ЗРП и преждевременных родов [36]. Физиологическое обоснование предпочтительного приема низких доз АСК перед сном связано с дифференциальным циркадным эффектом, продемонстрированным при использовании 100 мг препарата [37].

Важным аспектом является вопрос о сроке завершения приема АСК. Имеющиеся данные не позволяют однозначно рекомендовать срок окончания приема препарата. В большинстве исследований, которые оценивали эффект АСК в плане профилактики ПЭ у женщин высокого риска, лечение продолжалось до срока беременности 35–37 недель или непосредственно до родов. В исследовании ASPRE терапия АСК продолжалась до 36 недель беременности во избежание возможных геморрагических осложнений у новорожденных [38].

Актуальной проблемой является и вопрос о назначении АСК с фертильного цикла. Имеются отдельные публикации о потенциальной значимости низких доз АСК в профилактике невынашивания у женщин в программе ЭКО. В большинстве исследований АСК назначалась за несколько недель до беременности, прием прекращался при диагностике беременности или в первом триместре. В двух исследованиях в программе ЭКО были рандомизированы две группы пациентов для назначения низких доз аспирина или плацебо с момента подготовки к беременности до родов. Результаты были неубедительны в отношении преимущества АСК для профилактики гипертензивных нарушений при беременности (ОР 0,85; 95% ДИ 0,36–1,98 и ОР 0,13;

95% ДИ 0,02–1,01 соответственно [39]. Другое рандомизированное испытание показало, что у женщин с привычным невынашиванием терапия АСК или АСК в комбинации с низкомолекулярным гепарином в цикле зачатия или в сроке менее 6 недель беременности при рандомизации незначимо снижала риск невынашивания или неблагоприятных исходов [40].

Важным остается вопрос по поводу потенциальных рисков АСК для плода, особенно в контексте врожденных аномалий. Исследования на животных показали, что высокие дозы аспирина на ранних сроках беременности могут вызывать врожденные пороки развития, такие как расщелина позвоночника, диафрагмальная грыжа, гастрошизис (врожденный дефект брюшной стенки), пороки сердца и деформации скелета [41, 42]. У людей также были найдены связи между использованием АСК в первом триместре и гастрошизисом плода [43, 44], а также крипторхизмом при применении АСК на ранних сроках [45]. Кроме того, ингибирование АСК фермента циклооксигеназы вызывало опасения относительно преждевременного закрытия артериального протока, особенно при использовании АСК в третьем триместре [46]. В то же время современные систематические обзоры показывают, что низкие дозы аспирина не связаны с повышенным риском врожденных аномалий. В частности, одно из рандомизированных контролируемых исследований с участием 1288 женщин показало, что применение АСК на протяжении всей беременности не увеличивает риск пороков развития [47]. Также метаанализ 8 рандомизированных контролируемых исследований, включивший 7564 женщин, получавших АСК до 14-й недели беременности, не выявил доказательств тератогенности [48]. Исследование, проведенное в больнице Рен Цзи (Шанхайский университет Цзяо Тун), включало 2763 женщин с подтвержденными исходами беременности. Из них 1684 принимали АСК во время беременности. Результаты показали, что в группе АСК средняя доза составляла около 67,6 мг в сутки и большинство пациенток (88,7%) принимали АСК на протяжении всей беременности. Женщины в группе АСК были старше, чаще имели хроническую гипертензию и ревматические заболевания, а также имели в анамнезе больше самопроизвольных выкидышей по сравнению с контрольной группой. Анализ частоты врожденных пороков развития между группами не показал статистически значимых различий. Несмотря на эти данные, вопрос безопасности АСК для матери и плода требует дальнейшего изучения, особенно в разных этнических группах, так как генетические различия могут влиять на действие АСК [49].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Причины ПЭ, ЗРП, преждевременных родов, антенатальной гибели плода – гетерогенны, однако данные осложнения беременности нередко сопровождаются плацентарной дисфункцией, наиболее частой причиной которой является патологическая плацентация. Данный обзор представил публикации, продемонстрировавшие эффективность приема низких доз АСК с целью снижения плацента-ассоциированных осложнений. Однако продолжение исследований, изучающих влияние АСК на беременность, является актуальным по ряду причин:

1. Профилактика осложнений. АСК в низких дозах может снизить риск осложнений беременности, таких как ПЭ, ЗРП и преждевременные роды. Эти осложнения могут существенно повлиять на здоровье матери и ребенка, поэтому важно глубже понимать механизм действия АСК и ее влияние в таких клинических ситуа-

циях, четко определиться с дозой данного лекарственного препарата и началом приема во время беременности.

2. Безопасность применения. Важно изучить безопасность применения АСК на разных сроках беременности, поскольку АСК может повышать риск кровотечений, особенно в третьем триместре. Данные по безопасности АСК в I триместре беременности пока остаются неполными, что требует дальнейших исследований.
3. Широкое распространение АСК. Аспирин – один из самых распространенных и экономически доступных препаратов, что делает его привлекательным для применения, однако отсутствие полной информации о его воздействии на беременность ограничивает возможности его использования в акушерской практике (особенно в I триместре беременности).
4. Необходимость персонализированного лечения. Каждая беременность уникальна, важно изучить АСК в контексте персонализированной медицины, чтобы минимизировать риски и повысить эффективность терапии для каждой женщины. В совокупности эти факторы подчеркивают важность дальнейших исследований применения АСК во время беременности для улучшения как профилактических, так и лечебных подходов.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ma'ayeh M., Costantine M.M. Prevention of preeclampsia. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2020;25(5):101123. doi: 10.1016/j.siny.2020.101123
2. Lisonkova S., Joseph K.S. Incidence of preeclampsia: risk factors and outcomes associated with early- versus late-onset disease. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2013;209(6):544. e1-544. e12. doi: 10.1016/j.ajog.2013.08.019
3. Irgens H.U., Reisaeter L., Irgens L.M. et al. Long term mortality of mothers and fathers after pre-eclampsia: population based cohort study. *BMJ.* 2001;323(7323):1213–1217. doi: 10.1136/bmj.323.7323.1213
4. Fuster V., Sweeny J.M. Aspirin: A Historical and Contemporary Therapeutic Overview. *Circulation.* 2011;123(7):768–778. doi: 10.1161/circulationaha.110.963843
5. Dzhioeva O., Oganezova L. Acetylsalicylic acid in the treatment of cardiovascular diseases: learning the new by studying the old. The concept of chronotherapy. *Russkii meditsinskii zhurnal.* 2016;19:1295–1300. (in Russian)
6. Laguta P., Karpov YU. Aspirin: history and modern times. *Russkii meditsinskii zhurnal.* 2012;25:1256–1263. (in Russian)
7. Yakovishin L. Acetylsalicylic acid: history of obtaining and current use. *Uchenye zapiski Krymskogo federal'nogo universiteta imeni V. I. Vernadskogo.* 2022;8(74):304–323. (in Russian)
8. Schrör K. *Acetylsalicylic acid.* 2nd ed. Wiley-Blackwell; 2016.
9. Cadavid A.P. Aspirin: the mechanism of action revisited in the context of pregnancy complications. *Front. Immunol.* 2017;8:261. doi: 10.3389/fimmu.2017.00261
10. Brosens I., Pijnenborg R., Vercruyse L. et al. The "Great Obstetrical Syndromes" are associated with disorders of deep placentation. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2011;204(3):193–201. doi: 10.1016/j.ajog.2010.08.009
11. Khodzhaeva Z., Kogan Y., Shmakov R. et al. Clinical and pathogenetic features of early and late onset preeclampsia. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2016;29(18):2980–6. doi: 10.3109/14767058.2015.1111332
12. Costa F., Panagodage S., Brennecke S. et al. 274: Low-dose aspirin improves trophoblastic function in early-onset pre-eclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2014;210(1, Suppl.):145.
13. Jamal A., Milani F., Al-Yasin A. Evaluation of the effect of metformin and aspirin on utero placental circulation of pregnant women with PCOS. *Iran. J. Reprod. Med.* 2012;10(3):265–270.
14. Turan O., Block-Abraham D., Doyle L. et al. 284: Starting aspirin (ASA) in the first trimester (T1) promotes placental invasion in low-risk pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2014;210(1, Suppl.):149–150.
15. Rolnik D.L., Nicolaides K.H., Poon L.C. Prevention of preeclampsia with aspirin. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226(25):1108–1119. doi: 10.1016/j.ajog.2020.08.045
16. Shalina R., Mikhaleva L., Simukhina M. et al. Features of the course of severe forms of preeclampsia in modern conditions. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii.* 2017;16(6):16–23. (in Russian)
17. Sidorova I., Nikitina N., Unanyan A. Preeclampsia and reduction of maternal mortality in Russia. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2018;1:107–112. (in Russian)
18. Crandon A.J., Isherwood D.M. Effect of aspirin on incidence of pre-eclampsia. *Lancet.* 1979;1(8130):1356. doi: 10.1016/s0140-6736(79)91996-2
19. Roberge S., Nicolaides K., Demers S. et al. The role of aspirin dose on the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;216(2):110–120. doi: 10.1016/j.ajog.2016.09.076
20. Wojtowicz A., Undas A., Huras H. et al. Aspirin resistance may be associated with adverse pregnancy outcomes. *Neuro Endocrinol Lett.* 2011;32:334–339.
21. Duley L., Henderson-Smart D.J., Meher S. et al. Antiplatelet agents for preventing preeclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;18(2):CD004659. doi: 10.1002/14651858.cd004659.pub2

22. Duley L, Meher S, Hunter K.E. et al. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;2019(10):CD004659. doi: 10.1002/14651858.cd004659.pub
23. Leitich H, Egarter C, Husslein P. et al. A meta-analysis of low dose aspirin for the prevention of intrauterine growth retardation. *Int J Gynecol Obstet.* 1997;104:450–459. doi: 10.1016/s0020-7292(97)90172-7
24. Bujold E, Roberge S, Lacasse Y. et al. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2010;116(2, Pt 1):402–414. doi: 10.1097/aog.0b013e3181e9322a
25. Roberge S, Bujold E, Nicolaidis K.H. Aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(3):287–293.e1. doi: 10.1016/j.ajog.2017.11.561
26. Rolnik D.L., Wright D., Poon L.C. et al. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *N Engl J Med.* 2017;377(7):613–622. doi: 10.1056/NEJMoa1704559
27. Huai J., Lin L., Juan J. et al. Preventive effect of aspirin on preeclampsia in high-risk pregnant women with stage 1 hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2021;23(5):1060–1067. doi: 10.1111/jch.14149
28. D'Antonio F., Khalil A., Rizzo G. et al. Aspirin for prevention of preeclampsia and adverse perinatal outcome in twin pregnancies: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2023;5(2):100803. doi: 10.1016/j.ajogmf.2022.100803
29. Rey E., Rivard G.E. Is testing for aspirin response worthwhile in high-risk pregnancy? *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2011;157(1):38–42.
30. Ghesquiere L., Guerby P., Marchant I. et al. Comparing aspirin 75 to 81 mg vs 150 to 162 mg for prevention of preterm preeclampsia: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2023;5(7):101000. doi: 10.1016/j.ajogmf.2023.101000
31. Hankey G.J., Eikelboom J.W. Aspirin resistance. *Lancet.* 2006;367:606–617.
32. Michelson A.D., Cattaneo M., Eikelboom J.W. et al. Aspirin Resistance: position paper of the Working Group on Aspirin Resistance. *J Thromb Haemost.* 2005;3:1309–1311.
33. Ardeshta D., Khare S., Jagadish P. et al. The dilemma of aspirin resistance in obese patients. *Annals of Translational Medicine.* 2019;7(17):4.
34. Dei Cas M., Rizzo J., Scavone M. In-vitro and in-vivo metabolism of different aspirin formulations studied by a validated liquid chromatography tandem mass spectrometry method. *Scientific reports.* 2021;11(1):10370.
35. Wang Z., Chen Y., Hu S. et al. Meta-analysis of the Association of COX-1 Gene rs3842788 and rs1330344 Polymorphism with Aspirin Resistance in Chinese. *Journal of Medical Diagnostic Methods.* 2017;6:255. doi: 10.4172/2168-9784.1000255
36. Ayala D.E., Uceda R., Hermida R.C. Chronotherapy with low-dose aspirin for prevention of complications in pregnancy. *Chronobiol. Int.* 2013;30(1–2):260–279.
37. Khodzhaeva Z., Kholin A., Chulkov V., Muminova K. Acetylsalicylic acid in the prevention of preeclampsia and associated obstetric and perinatal complications. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2018;8:12–18. doi: 10.18565/aig.2018.8.12-18 (in Russian)
38. Rolnik D.L., Syngelaki A., O'Gorman N., Wright D., Poon L.C., Nicolaidis K.H. ASPRE trial: effects of aspirin on mean arterial blood pressure and uterine artery pulsatility index trajectories in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2023;61:691–7. doi: <https://doi.org/10.1002/uog.26222>
39. Haapsamo M., Martikainen H., Tinkanen H., Heinonen S., Nuojua-Huttunen S., Rasanen J. Low-dose aspirin therapy and hypertensive pregnancy complications in unselected IVF and ICSI patients: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Hum. Reprod.* 2010;25(12):2972–2977.
40. Kaandorp S.P., Goddijn M., van der Post J.A., Hutten B.A., Verhoeve H.R., Hamulyak K. et al. Aspirin plus heparin or aspirin alone in women with recurrent miscarriage. *N. Engl. J. Med.* 2010;362(17):1586–1596.
41. Warkany J., Takacs E. Experimental production of congenital malformations in rats by salicylate poisoning. *Am J Pathol.* 1959;35(2):315–331.
42. Corby D.G. Aspirin in pregnancy: maternal and fetal effects. *Pediatrics.* 1978;62(5 Pt 2Suppl):930–937.
43. Draper E.S., Rankin J., Tonks A.M., et al. Recreational drug use: a major risk factor for gastroschisis? *Am J Epidemiol.* 2008;167(4):485–491.
44. Kozar E., Nikfar S., Costei A., et al. Aspirin consumption during the first trimester of pregnancy and congenital anomalies: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;187(6):1623–30.
45. Kristensen D.M., Hass U., Lesne L., et al. Intrauterine exposure to mild analgesics is a risk factor for development of male reproductive disorders in human and rat. *Hum Reprod.* 2011;26(1):235–44.
46. Momma K., Takeuchi H. Constriction of fetal ductus arteriosus by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Prostaglandins.* 1983;26(4):631–643.
47. Ahrens K.A., Silver R.M., Mumford S.L., et al. Complications and safety of preconception low-dose aspirin among women with prior pregnancy losses. *Obstet Gynecol.* 2016;127(4):689–98.
48. Garza-Galvan M.E., Ferrigno A.S., Campos-Zamora M., et al. Low-dose aspirin use in the first trimester of pregnancy and odds of congenital anomalies: A meta-analysis of randomized controlled trials [published online ahead of print, 2022 Jul 10]. *Int J Gynaecol Obstet.* 2022. doi: <https://doi.org/10.1002/ijgo.14334>
49. Sun S., Qian H., Li C. et al. Effect of low dose aspirin application during pregnancy on fetal congenital anomalies. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2022;22:802. Available at: <https://DOI.org/10.1186/s12884-022-05142-8>



Иванишкина-Кудина О.Л.¹ ✉, Сопич И.В.²

¹ Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения
Белорусского государственного медицинского университета, Минск, Беларусь

² Медицинский центр «Мерси», Минск, Беларусь

На вершине пирамиды: центральные гормональные нарушения как провокатор нарушений менструального цикла и патологии молочной железы

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: все авторы внесли существенный вклад в создание статьи.

Подана: 10.02.2025

Принята: 14.02.2025

Контакты: oxana.kudina@gmail.com

Резюме

Несмотря на тысячелетние попытки понять и изучить причины нарушений менструального цикла (НМЦ), нерегулярный, болезненный или осложненный другими отклонениями от принятой нормальности менструальный цикл пугает молодых пациенток возможными последствиями и нарушениями фертильности и поэтому служит частым поводом для обращения к врачу. В обзорной статье проведен анализ современных научных данных о патогенетических механизмах влияния центральных гормональных нарушений на развитие НМЦ и патологии молочной железы. Изучены результаты применения препарата Префемин у пациенток с данными нарушениями. Представлен обзор современных подходов к негормональному лечению НМЦ, терапевтическим вопросам применения препаратов на основе стандартизированного экстракта прутняка Ze440.

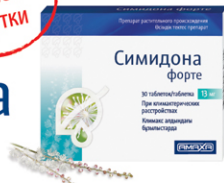
Ключевые слова: нарушения менструального цикла, репродуктивный возраст, гиперпролактинемия, патология молочной железы, мастодиния, *Vitex agnus-castus*, Префемин



Негормональная терапия

1 таблетка
в сутки

Симидона



Негормональная терапия климактерического синдрома

- Безопасная альтернатива МГТ*^{2,4,5}
- Вазомоторные, психоэмоциональные и вегетативные нарушения^{2,3}
- Уникально высокая дозировка экстракта⁵
- Способствует сохранению метаболических показателей⁶

Состав 13 мг нативного экстракта корневищ Цицифуги (Ze 450), что соответствует 84,5 мг сухого вещества

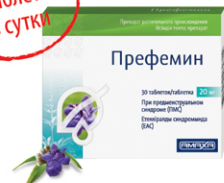
Способ применения: 1 таб. один раз в день в течение минимум 6 недель¹. Рекомендуется долгосрочное использование

cimidona.by

¹ Инструкция по применению Симидона форте.
² Schellenberg R et al. (2013) Dose-Dependent Effects of the Cimicifuga racemosa Extract Ze 450 in the Treatment of Climacteric Complaints: A Randomized, Placebo-Controlled Study. Evidence-based complementary and alternative medicine. Epub 2012 Dec 23. ³ Lopatka et al. (2007) Die Traubensilberkerze in der Behandlung menopausaler Beschwerden-Ergebnisse einer Therapiebeobachtung mit cimifemina. Medizin für die Frau. Journal for Menopause 02/2007. ⁴ Viereck V et al. (2005) Black cohosh: just another phytoestrogen? Trends in endocrinology and metabolism. 16(5):214-221. ⁵ Garita-Hernandez M (2007) The growth inhibitory activity of the Cimicifuga racemosa extract Ze 450 is mediated through estrogen and progesterone receptors-independent pathways. Planta medica. 72(4):317-323. ⁶ Monocentric retrospective cohort study (CIMBOUC), Stute P., Ost L., Büttker L, Bern, 2009-2016. *Менопаузальная гормональная терапия. Регистрационное удостоверение Симидона форте №П0676/18/24 от 23.01.2024 г.

1 таблетка
в сутки

Префемин



Негормональная терапия нарушений менструальной функции

- Нормализация выработки пролактина¹
- При нарушениях менструального цикла^{2,3}
- При мастодинии и масталгии^{2,3}
- При дисфункциональных кровотечениях⁶
- При предменструальном синдроме⁶

Состав 20 мг нативного экстракта Прутняка обыкновенного (Ze 440), что соответствует 180 мг сухого вещества

Способ применения: 1 таб. один раз в день, минимальный курс лечения 3 месяца¹

prefemin.by

¹ Инструкция по применению Префемин.
² Schellenberg R (2001) Treatment for the premenstrual syndrome with agnus-castus fruit extract: prospective, randomised, placebo controlled study. BMJ 322(7279):134-137. ³ Schellenberg R (2012) Dose-dependent efficacy of Vitex agnus-castus extract Ze 440 in patients suffering from premenstrual syndrome. Phytomedicine 19(14):1325-31. ⁴ Falch B S et al. (2003) Die Behandlung des prämenstruellen Syndroms (PMS). Eine Therapiebeobachtung mit dem Vitex agnus-castus-Extrakt Ze 440. Schweizerische Medizinische Zeitschrift für Phytotherapie 3(2). ⁵ Berger D (2000) Efficacy of Vitex agnus-castus L. extract Ze 440 in patients with premenstrual syndrome (PMS). Arch Gynecol Obstet 264:150-153. ⁶ Eltobogen R (2015) Vitex agnus-castus Extract (Ze 440) Improves Symptoms in Women with Menstrual Cycle Irregularities. Journal für Gynäkologische Endokrinologie 2015; 25 (2): 10-15. Регистрационное удостоверение Префемин: №П0646/18/23/24 от 05.06.2023 г.

РЕКЛАМА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ.

Имеются противопоказания и нежелательные реакции. Не рекомендуется применять во время беременности.

Производитель: Max Zeller Sohne AG, Швейцария. С вопросами и предложениями обращаться по адресу: 220083, г. Минск, пр-т Дзержинского, 104-51. Представительство частной компании с ограниченной ответственностью «Амаха LTD» (Великобритания) в Республике Беларусь. Тел. +375(17) 259-44-44. УНП 102401104



Ivaniskina-Kudina O.¹✉, Sopich I.²

¹Institute for Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

²Merci Clinic, Minsk, Belarus

At the Top of the Pyramid: Central Hormonal Disorders as a Catalyst for Menstrual Cycle Disorders and Breast Pathology

Conflict of interests: nothing to declare.

Author's contribution: all authors made significant contributions to the article.

Submitted: 10.02.2025

Accepted: 14.02.2025

Contacts: oxana.kudina@gmail.com

Abstract

Despite millennia of attempts to understand and study the causes of menstrual cycle disorders (MCD), irregular, painful or complicated by other deviations from the accepted normality of the menstrual cycle frightens young patients with possible consequences and fertility disorders and therefore serves as a frequent reason for visiting a doctor. The review article analyzes modern scientific data on the pathogenetic mechanisms of the influence of central hormonal disorders on the development of MCD and breast pathology. The results of using the drug Prefemin in patients with these disorders were studied. A review of modern approaches to non-hormonal treatment of MCD and therapeutic issues in the use of drugs based on standardized vitex agnus extract Ze440.

Keywords: menstrual irregularities, reproductive age, hyperprolactinemia, breast pathology, mastodynia, Vitex agnus castus, Prefemin

■ ВВЕДЕНИЕ

Глазами врача – акушера-гинеколога, эндокринолога, маммолога и других нарушения менструальной функции (НМЦ), аномалии менструальной функции являются симптомом огромного количества различных заболеваний: от возрастных пубертатных особенностей растущего организма, стрессозависимых расстройств, осложнений пищевого поведения или режима, характерного для современных молодых людей, до тяжелых органических поражений ЦНС, заболеваний репродуктивной системы, опухолей и в том числе онкологических процессов.

Нередко менструальная дисфункция действительно является следствием дезадаптивных стрессозависимых реакций, однако при этом сама становится вторичным стрессором для организма, вызывая обратные гормональные изменения, и формирует вторичные патологии внутри репродуктивной системы и за ее пределами, организма в целом. Одной из первых зон вторичных поражений в организме женщины является молочная железа. Сегодня никто не оспаривает прямую связь между НМЦ и развитием патологии молочной железы. По данным современных исследований, частота мастопатии в популяции составляет 30–35%, увеличиваясь в несколько раз

при некоторых гинекологических заболеваниях [1, 2], являясь фактором и предиктором развития неопластических процессов, «формируя вторичную онкоплатформу» в молочной железе и других гормонозависимых органах. Формируется замкнутый круг усугубляющейся дезадаптации с высоким риском развития соматической реализации. НМЦ и заболевания молочной железы не только доставляют огромный психологический и объективный дискомфорт женщине, но и увеличивают затраты на лечение и обследования, а в случаях тяжелой патологии и вовсе могут приводить к неизбежному оперативному лечению и усугубляют экономическую нагрузку на здравоохранение страны.

Роль центральной регуляции в формировании НМЦ и патологии молочной железы

Особую роль в патогенезе данных состояний играют центральные механизмы гормональной регуляции, в частности нарушения секреции пролактина. Не только привычная для врачей – акушеров-гинекологов и эндокринологов гиперпролактинемия в любых ее клинических вариациях является звеном патогенеза данных нарушений.

Сегодня появилось много новых прорывных научных данных о роли внегипоталамических структур головного мозга, в т. ч. коры большого мозга. И регуляция функций половой системы женщины этими структурами несомненна [1, 4, 7, 13]. Тем не менее практикующими врачами-гинекологами даже сегодня, в эпоху социальной и политической турбулентности и пережитого 5-летнего пандемического опыта COVID-19, явно недооценивается участие стресса в происхождении дисфункциональных менструальных нарушений, обратная и прямая зависимость структур центральной и вегетативной нервной системы от периферических колебаний женских половых гормонов, обеспечивающих менструальный цикл, будущую фертильность и состояние репродуктивных органов. К сожалению, позиция обязательного поиска органического субстрата патологии и недооценка центральных психологических, особенно длительно существующих, стрессовых предикторов лишает фундаментальности концепции гинекологической патологии, замыкая ее пределами малого таза [4, 7].

Общепринятая тактика поголовного назначения гормональных препаратов для коррекции нарушений менструального цикла начиная с возраста менархе нередко вступает в противоречие с мнением пациенток, не улучшая комплаентность терапии, не позволяя оказывать полноценную эффективную помощь. В статье авторов Daniela S. Avila-Varela et al. [25] приведены данные о центральной регуляции МЦ и предложена концепция динамики активности мозга в течение женского менструального цикла, а также показано, что колебания женских половых гормонов модулируют активность мозга. Авторы исследовали динамическую сложность, лежащую в основе трех фаз менструального цикла (ранней фолликулярной, предовуляторной и средней лютеиновой), у 60 здоровых женщин с естественным циклом, сканированных с помощью МРТ в состоянии покоя, и показали, что предовуляторная и ранняя фолликулярная фаза демонстрирует наибольшую динамическую сложность (вариативность во времени) во всей функциональной сети всего мозга по сравнению с ранней фолликулярной и среднелютеиновой фазами. Исследование выявило сложное взаимодействие между фазами менструального цикла, уровнями гормонов,

возрастом и динамическими показателями работы мозга. Исследование показало, что фазы менструального цикла находятся в прямой зависимости от работы мозга в покое и при напряжении, и подтвердило взаимосвязь и влияние возраста женщины, ее психологической нагрузки, настроения и поведения, наличия когнитивных расстройств и уровня гормонов.

Нормальный менструальный цикл – это тонко скоординированный циклический процесс стимулирующих и ингибирующих эффектов, которые приводят к высвобождению одной зрелой яйцеклетки из пула сотен и тысяч примордиальных фолликулов. В регуляции этого процесса участвуют различные факторы, включая гормоны, паракринные и аутокринные факторы (некоторые из них идентифицируются по настоящее время). Такой прямой и опосредованный контроль репродуктивной системы эволюционно объясним: в условиях стресса организм старается избежать осуществления функции, представляющей серьезную нагрузку, а именно репродуктивной функции воспроизводства [2, 6, 12]. Действительно, центральная нервная система (ЦНС), регулирующая нормальный менструальный цикл, несет основную ответственность за развитие того или иного типа психовегетативных расстройств.

В регуляции репродуктивной системы, ее циклическом функционировании задействовано большое количество самых разных биологически активных веществ, в числе которых нейрогормоны гипоталамуса, регулирующие деятельность самого гипоталамуса и гипофиза (гонадолиберин, гонадостатин, кисспептин, кортиколиберин и др.), нейромедиаторы (серотонин, дофамин, гистамин, эндорфины, адреналин и норадреналин и др.), гормоны гипофиза и эпифиза (гонадотропины, пролактин, гормон роста, мелатонин и др.), включенные в стрессовую реакцию [4]. Именно поэтому абсолютно любой стрессовый фактор, даже не определенный своевременно или кажущийся незначительным, потенциально способен нарушить менструальный цикл в условиях той или иной предрасположенности, особенностей морбидного фона молодой женщины или действия дополнительных факторов, трансформируясь в органическое, функциональное или структурное острое или хроническое гинекологическое расстройство.

Практикующему врачу очень важно понимать особенности характеристик менструального цикла в разные возрастные периоды, особенно это касается возраста становления репродуктивной функции. Так, у подростков рекомендуется использовать следующие критерии нерегулярного цикла [24]:

- продолжительность более 90 дней для любого цикла на первом году после менархе;
- менее 21 или более 45 дней в период от 1 года до 3 лет после менархе;
- первичная аменорея к 15-летнему возрасту или после 3 лет после телархе;
- менее 21 или более 35 дней или менее 8 циклов в год в период от 3 лет после менархе.

НМЦ у подростков и молодых женщин, требующие дальнейшего обследования:

- отсутствие менструации в течение 3 лет после телархе;
- менструации, не начавшиеся до 14 лет при наличии анамнеза или обследования, на фоне чрезмерных физических нагрузок или расстройств пищевого поведения;
- отсутствие менструации + признаки гирсутизма;
- менструальные периоды происходят чаще чем раз в 21 день или реже, каждые 45 дней;

- менструации длятся более 7 дней;
- обильные менструальные периоды, связанные с кровотечениями в других местах или семейным анамнезом нарушений свертываемости крови.

НМЦ в пубертатном и молодом возрасте нередко связаны с нарушениями гипоталамической регуляции и нарушением выработки гонадолиберина и гонадотропинов по ряду причин:

1. Генетический дефект KND-нейронов (нейрокинин-В и динорфин) гипоталамуса (синдром Каллмана).
2. Повреждение или сдавление опухолью гипоталамуса и/или гипофиза. Сюда же относится ишемическое повреждение гипофиза при массивном послеродовом кровотечении (синдром Шихана).
3. Воздействие стрессовых факторов (функциональная гипоталамическая аменорея).

Регуляция менструального цикла вплоть до его выключения с развитием психогенной стресс-обусловленной аменореи реализуется нейротрансмиттерами через kiss-нейроны (снижение активности) и гонадотропинингибирующий гормон в виде подавления импульсных выбросов гонадотропин-рилизинг-гормона, приводящего к снижению секреции фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов с последующим торможением фолликулогенеза в яичниках. В ходе адаптации к стрессу происходят сложные нейрогормональные взаимодействия, в ответ на эпизоды стрессового напряжения изменяется секреция кортизола, адреналина и пролактина, что может привести к:

- гипоталамической гипогонадотропной олиго- или аменореи;
- транзиторной гиперпролактинемии;
- недостаточности лютеиновой фазы и ановуляции;
- гипоталамической дисфункции с гиперкортизолемией и функциональному гиперандрогенизму (надпочечниковый или яичниковый).

Функциональная гипоталамическая аменорея как диагноз исключения у молодых женщин и подростков формируется как следствие и на фоне:

- потери массы тела (снижение ФСГ и эстрогенов пропорционально ДМТ);
- субсиндромальных психических нарушений в виде нарушения приема пищи (анорексия, булимия);
- биполярных и тревожно-депрессивных расстройств.

Также очень важно, что на фоне хронических болевых состояний (дисменорея), при синдроме хронической тазовой боли (при эндометриозе, например) формируется вторичный нейросенситивный синдром – так называемое в гинекологии состояние записания опиоидных рецепторов в ЦНС [15, 17].

В статье Бабичева В.Н. [26] подробно описана роль опиоидных пептидов в регуляции гонадотропинов. Особое внимание в регуляции гонадотропной функции гипофиза в последние годы уделяют опиоидным пептидам. Опиоидные пептиды синтезируются из 3 основных предшественников: проэнкефалина А, продинорфина, или проэнкефалина, и проопиомеланокортина. Проопиомеланокортин как предшественник ряда гормонов синтезируется главным образом в клетках аденогипофиза и его промежуточной доле, а также в нейронах аркуатных ядер, проецирующихся в срединное возвышение и другие структуры мозга. Главными продуктами проопиомеланокортина являются р-эндорфин, АКТГ, р-липотропин, р-меланостимулирующий гормон,

а также кортикотропинподобный пептид промежуточной доли гипофиза и ЦНС. Главным гормональным действием опиоидных пептидов является их способность повышать выделение ПРЛ и гормона роста и блокировать секрецию ЛГ, ФСГ и ТТГ.

Определяющим фактором в действии опиатов на секрецию гонадотропинов является их способность регулировать амплитуду и частоту пульсации ЛГ. Степень действия опиатных пептидов в механизме гипоталамического контроля секреции ЛГ зависит от уровня гормонов в крови.

Исследователи связывают влияние опиатов на секрецию ЛГ с гиперпролактинемией. На различных экспериментальных моделях показано, что опиаты вызывают блокаду тонической секреции ЛГ-РГ на фоне высокого уровня ПРЛ. Опиаты, по-видимому, играют определенную роль в снижении секреции гонадотропинов в ходе острого и хронического стресса, так как ответ нейтрализуется опиатными антагонистами.

Регуляция процессов биосинтеза и секреции ПРЛ опиоидными пептидами осуществляется через рецепторы класса С; через них реализуется влияние опиатов и на ЛГ. В литературе много внимания уделяется участию опиатов в контроле репродуктивной функции. Большая часть исследований подтверждает их влияние через гипоталамические структуры, главным образом угнетающее выделение ЛГ-РГ в портальные сосуды. Одновременно блокируется частота разрядов гипоталамических нейронов, связанных с выделением ЛГ-РГ. Это важно для понимания и планирования терапевтических подходов к лечению нарушений менструального цикла, развивающихся на фоне изменений физиологического ритма центральной регуляции или вследствие таковых.

При изолированных формах стрессового ответа особенно очевидным становится участие периферической, тканевой реакции в патогенезе нарушений менструального цикла. Так, при ПМС одним из участников формирования множественных физических, психических, вегетативных и поведенческих симптомов выступает расстройство периферической циркуляции крови в лютеиновую фазу цикла. Особенно очевидна роль тканевого стресса в развитии дисменореи и тяжелых менструальных кровотечений [3, 13, 23].

Одним из наиболее доступных экономически и регистрируемых гормональных изменений на практике является гиперпролактинемия. Повышение пролактина (независимо от формы гиперпролактинемии) сопровождается изменением уровней гонадотропинов, кортизола, 17-ОН-прогестерона. Снижение уровней гонадотропных гормонов у пациенток с гипоталамическим синдромом пубертатного периода (ГСПП) и истинной гиперпролактинемией, макропролактинемией приводит к:

- увеличению соотношения ЛГ/ФСГ у 50%;
- повышению кортизола в 28% случаев;
- повышению 17-ОН-прогестерона у 15% пациенток.

Частота макропролактинемии у девочек-подростков с ГСПП значительно меньше частоты этого феномена при различной эндокринной патологии репродуктивной системы. У 83,6% девочек-подростков с ГСПП гиперпролактинемия является истинной, что и обуславливает клиническую симптоматику: отмечается отставание полового развития, позднее менархе, фиброзно-кистозная мастопатия, мастодиния, избыточный вес. Латентная гиперпролактинемия, характеризующаяся эпизодическим повышением уровня пролактина в ответ на стресс и во время глубокого сна, также

может являться ключевым звеном в развитии как НМЦ, так и патологии молочной железы [3, 4].

Гиперпролактинемия играет ведущую роль в патогенезе дисгормональных заболеваний молочной железы (ДЗМЖ): вызывает гипопрогестеронемию, увеличивает количество рецепторов к эстрадиолу в ткани молочной железы (МЖ), повышает чувствительность к действию эстрадиола, приводит к ускорению роста эпителиальных клеток в МЖ, оказывая прямое стимулирующее воздействие на развитие в них пролиферативных процессов. Доказано, что гиперпролактинемия осуществляет канцерогенное влияние на ткани МЖ. Характерная для молодых женщин мастодиния и масталгия, как правило, напрямую связана с менструальным циклом, часто гормонозависимая, сочетается с ДЗМЖ. Масталгия является фактором риска развития рака молочной железы.

Применение комбинированных оральных контрацептивов (КОК) и заместительной гормональной терапии хоть и не противопоказано, однако может усиливать болевые ощущения и не всегда способствует установлению нормальных механизмов гипоталамо-гипофизарной регуляции менструального цикла, особенно в молодом возрасте.

Транзиторное повышение секреции пролактина также может спровоцировать НМЦ, в том числе ановуляцию и недостаточность лютеиновой фазы. Гипофункция желтого тела обуславливает дефицит прогестерона, что влечет за собой недостаточную секреторную трансформацию эндометрия, расстройство перистальтики маточных труб, нарушение «нидации» плодного яйца. Для нормальной имплантации необходима синхронизация овуляции с «окном рецептивности» эндометрия, ключевую роль в формировании которого играет прогестерон [9, 10]. Клинически это проявляется НМЦ с менархе (чаще олигоменорея, но возможна и полименорея вследствие значительного укорочения II фазы цикла), последующими проблемами с зачатием (в 60% случаев) и невынашиванием беременности (в 40% наблюдений).

Стандартно принятое назначение КОК всем, особенно сексуально активным молодым женщинам со стрессозависимыми расстройствами менструального цикла, ни в коем случае не должно подменять лечение, направленное на нормализацию функций нервной системы в том объеме, в котором мы должны рассматривать долгосрочные подходы к нормализации и установлению менструального цикла у молодых женщин и профилактике связанной с ним патологии молочной железы [10, 18, 21].

Попытка отложить лечение и регуляцию менструальной функции в силу молодого возраста или до нормализации психоэмоционального статуса, а также отсутствие терапии НМЦ несет риски последующих репродуктивных расстройств.

При терапии НМЦ, особенно у молодых пациенток, необходимо учитывать, что:

- незрелость эндокринной системы ограничивает применение гормональной терапии;
- применение ГОК/КОК нежелательно у молодых пациенток ввиду особенностей полового поведения и распространенности ЗППП;
- при аменорее II, связанной с потерей массы тела, не рекомендуется гормональная терапия до восстановления оптимальной массы тела (рано начатая гормональная терапия значительно снижает шансы на выздоровление, т. к. создает у пациентки впечатление, что вызвать менструацию сравнительно легко, и вызывает ощущение незначительности патологических изменений в организме);

- большая часть НМЦ носит функциональный характер и возникает в результате действия стрессового фактора;
- олиго- или аменорея в 16-летнем возрасте часто свидетельствует о возможном гиперандрогенизме, а к 25–26 годам может стать одним из маркеров СПКЯ.

Терапевтические возможности экстракта *Vitex agnus-castus*

В современных научных публикациях, посвященных изучению роли центральных гормональных нарушений в развитии НМЦ и патологии молочной железы, особое внимание уделяется исследованиям, касающимся негормональных возможностей терапии НМЦ. Одним из перспективных направлений негормональной коррекции НМЦ и лечения доброкачественных заболеваний молочной железы является изучение эффективности применения экстракта *Vitex agnus-castus* [14, 19, 20], которое является патогенетически обоснованным. Проведенные исследования показывают, что экстракт *Vitex agnus-castus* содержит дитерпены, которые связываются с дофаминовыми рецепторами 2-го типа в гипофизе, что приводит к:

- снижению секреции пролактина;
- восстановлению нормального ритма менструаций;
- нормализации соотношения эстрадиол/прогестерон;
- уменьшению пролиферативной активности в ткани молочной железы.

Префемин (Amata Ltd, Великобритания) – это стандартизированный экстракт прутняка Ze440 в уникально высокой дозировке 20 мг. Для производства препарата Префемин используется разновидность прутняка обыкновенного с максимальным содержанием флавоноида кастицина. Префемин – это лекарственный препарат для лечения нарушений менструального цикла и предменструального синдрома, включая масталгию/мастодию. Оценка терапевтической эффективности при применении различных дозировок Ze440 проведена R. Schellenberg и соавт. в ходе двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, результаты которого были опубликованы в 2012 г. На фоне терапии препаратом Префемин отмечается:

- нормализация длительности менструального цикла;
- снижение выраженности предменструального синдрома;
- улучшение психоэмоционального состояния пациенток;
- уменьшение болезненности и отечности молочных желез.

В исследовании показано, что схема лечения, применяемая в течение трех менструальных циклов, которая предусматривала назначение одноразовой суточной дозы экстракта прутняка 20 мг, продемонстрировала намного более значительное облегчение симптомов по сравнению с плацебо и низкой дозой экстракта прутняка (8 мг) [7, 12, 13].

Механизм действия Префемина основан на его дофаминергических свойствах, что обеспечивает нормализацию секреции пролактина [5, 6]. Особого внимания заслуживает тот факт, что эффективность препарата наиболее выражена у пациенток с латентной гиперпролактинемией (уровень пролактина более 350 мМЕ/л). При этом важным преимуществом является отсутствие серьезных побочных эффектов, что подтверждается многочисленными клиническими исследованиями. Масштабные клинические и обсервационные исследования (2000–2015 гг.) доказали безусловную безопасность и эффективность уникально высокой дозировки Префемина 20 мг

в сутки для уменьшения симптомов ПМС, снижения менструальной кровопотери при АМК благодаря дофаминергическому эффекту и дополнительному действию через опиоидные рецепторы. В контексте улучшения фертильности у возрастных женщин, по данным Eltbogen et al. (2015), очень важен факт наступления беременности на фоне приема препарата у 23% женщин, которые ставили перед собой эту цель. Что касается коррекции нарушений менструального цикла, общая эффективность (ремиссия или существенное облегчение) составила 79–85% [15, 19, 26].

Еще одним свойством Префемина является агонистическое действие на μ - и δ^2 -опиоидные рецепторы, что в свою очередь влияет на нормализацию соотношения гонадотропинов.

Участие мио-инозитола в нормализации менструального цикла

Недавние достижения в понимании механизмов и причин нарушений менструального цикла в сочетании с разработками в области вспомогательных репродуктивных технологий привели к идентификации до сих пор неизвестных молекул, участвующих в процессе полноценной овуляции и фертильности, а также сохранения репродуктивного потенциала, таких как мио-инозитол.

Мио-инозитол, природное соединение из группы витаминopodobных веществ, в последние годы привлекает все большее внимание специалистов как эффективный инструмент в коррекции различных эндокринных нарушений. Особый интерес представляет его применение при центральных гормональных нарушениях и патологии молочной железы. Мио-инозитол – это неотъемлемый компонент метаболизма человека. По крайней мере для 120 инозитол-фосфат-зависимых белков имеется достоверная информация об их специфическом участии в поддержании функционирования репродуктивной системы, развитии эмбриона, нейропротекции мозга плода, обеспечении активности сигнальных каскадов инсулина. Нарушения обмена мио-инозитола приводят к инсулинорезистентности, резистентности клеток к гонадотропин-рилизинг-гормону, фолликулостимулирующему и лютеинизирующему гормону, нарушениям овуляции, торможению вызревания ооцитов.

Согласно современным исследованиям мио-инозитол участвует в ключевых процессах гормональной регуляции: выступает как вторичный мессенджер в передаче гормональных сигналов, улучшает чувствительность тканей к инсулину, способствует нормализации секреции гонадотропинов, оказывает влияние на метаболизм половых гормонов.

Специфические воздействия мио-инозитола на репродуктивную функцию связаны с участием его производных в сигнальных каскадах белковых рецепторов гонадолиберина (гонадотропин-рилизинг-гормона, ГнРГ), ФСГ и лютеинизирующего гормона (ЛГ). При центральных гормональных нарушениях мио-инозитол демонстрирует следующие эффекты:

- восстановление регулярности менструального цикла;
- нормализация уровня пролактина в 65–75% случаев;
- восстановление овуляции в 70% случаев и повышение частоты наступления беременности;
- снижение проявлений метаболического синдрома.

В отношении патологии молочной железы мио-инозитол демонстрирует следующие эффекты:

- уменьшение масталгии у 70% пациенток;
- снижение выраженности фиброзно-кистозной мастопатии;
- улучшение структуры ткани молочной железы по данным инструментальных исследований.

По данным клинических исследований, оптимальные результаты терапии мио-инозитолом достигаются при комплексном подходе, а именно:

- регулярный прием в рекомендованных дозировках (3–4 г в сутки);
- длительность курса от 3 до 6 месяцев;
- сочетание с правильным образом жизни;
- контроль гормональных показателей в динамике.

Метаанализ клинических исследований [6] показывает, что использование мио-инозитола характеризуется высоким профилем безопасности, хорошей переносимостью (более 90% пациентов), возможностью длительного применения, совместимостью с другими методами лечения. Ключевой механизм действия мио-инозитола подтвержден в нескольких клинических исследованиях с участием большого числа женщин.

Миофолик (Amaha Ltd, Великобритания) – это инновационный комплекс для улучшения репродуктивной функции женщины и нормализации баланса гормонов на всех этапах подготовки к беременности, а также для ее дальнейшего здорового течения. Миофолик содержит высокую терапевтическую дозировку мио-инозитола и активную форму фолиевой кислоты. В комплексе Миофолик компоненты работают в синергизме: комбинация мио-инозитола с метилфолатом, витамином В₁₂ и кальция лактатом. Применение комплекса Миофолик 2 саше в день восстанавливает нормальный обмен веществ в организме (снижает резистентность к инсулину и компенсаторную гиперинсулинемию), что приводит к восстановлению нормальных гормональных параметров и, в результате, к возобновлению овуляции в 70% случаев и возобновлению менструаций, т. е. нормализации менструального цикла.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Центральные гормональные нарушения являются ключевым звеном в развитии НМЦ и патологии молочной железы. Необходим комплексный и взвешенный подход специалистов при выборе терапевтической тактики ведения молодых женщин с нарушениями менструальной функции и овариальными расстройствами. Учитываться должны абсолютно все факторы: наследственные и генетические особенности, соматический фон пациентки и ее образ жизни, психоэмоциональный статус и репродуктивные перспективы и ожидания.

Необходимо понимать, что для современной молодежи актуально такое понятие, как отложенная фертильность, и что состояние центральной нервной системы имеет определяющую, а не вторичную роль в нормальном функционировании всех ступеней репродуктивной системы и организма в целом.

Применение препарата Префемин представляет собой патогенетически обоснованный метод коррекции данных патологических состояний. Эффективность и безопасность препарата, подтвержденная клиническими исследованиями, позволяет рекомендовать его как препарат выбора при лечении пациенток с НМЦ и патологией

молочной железы, ассоциированными с центральными гормональными нарушениями, стрессозависимыми состояниями и гиперпролактинемией.

Включение в комплексную терапию НМЦ инновационного комплекса Миофлик позволяет нормализовать цикл, снизить уровень андрогенов и инсулина, восстановить овуляцию.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Vysotskaya I., et al. The influence of increased prolactin levels on the development of hyperplastic processes in the mammary glands and the possibilities of their drug correction. *Endocrinology*. 2016;3(16):44–49.
2. Khadzhieva N., Voznesenskaya T., Burchakova M. Clinical, psychovegetative and hormonal features of stress-dependent menstrual disorders. *Medical alphabet*. 2019;1(1):27–31. Available at: [https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-1-1\(376\)-27-31](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-1-1(376)-27-31) (in Russian)
3. Seidlova-Wuttke D., Wuttke W. The premenstrual syndrome, premenstrual mastodynia, fibrocystic mastopathy and infertility have often common roots: effects of extracts of chasteberry (*Vitex agnus castus*) as a solution. *Clin Phytosci*. 2017;3:6. Available at: <https://doi.org/10.1186/s40816-016-0038-z>
4. Liu J., et al. Isolation of linoleic acid as an estrogenic compound from the fruits of *Vitex agnus-castus* L. *Phytomedicine*. 2004;11(1):18–23.
5. Eltbogen R., et al. *Vitex-agnus-castus*-Extrakt (Ze 440) zur Symptombehandlung bei Frauen mit menstruellen Zyklusstörungen. *Journal für Gynäkologische Endokrinologie*. 2015;9(2) (Ausgabe für Österreich):10–15.
6. Thomson R.L., Buckley J.D., Brinkworth G.D. Exercise for the treatment and management of overweight women with polycystic ovary syndrome: a review of the literature. *Obes. Rev*. 2011;12:202–210.
7. Goud P.T., Goud A.P., Leybaert L. et al. Inositol 1,4,5-trisphosphate receptor function in human oocytes: calcium responses and oocyte activation-related phenomena induced by photolytic release of InsP (3) are blocked by a specific antibody to the type I receptor. *Mol. Hum. Reprod*. 2002;8(10):912–918.
8. Meier B., Berger D., Hoberg E. et al. Pharmacological activities of *Vitex agnus-castus* extracts in vitro. *Phytomedicine*. 2000;7(5):373–381.
9. Baillargeon J.R. et al. *Gynecol. Endocrinol*. 2007;23:700–703.
10. Wuttke W., et al. The role of *Vitex agnus-castus* extract in gynecological endocrinology. *Forsch Komplementmed*. 2010;17(2):79–85.
11. Zeqiri A., Dermaku-Sopjani M., & Sopjani M. The mechanisms underlying the role of *Vitex agnus-castus* in mastalgia. *Bratislavské lekárske listy*. 2022;123(12):913–918.
12. Ovsyannikova T., Asriyan Ya., Arduš F. Possibilities of therapy of dyshormonal pathology of mammary glands in women with gynecological diseases. *RMJ*. 2008;16(16):1064–1067. (in Russian)
13. Kravets E., Slonimskaya E., Stolyarova V., Trynchenkova N. Thyroid gland pathology as one of the factors in the development of mastopathy. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2004;3(1):110–114. (in Russian)
14. Livshits A., Sediman D.S. Fertility issues in women with diabetes. *Womens Health (Lond. Engl)*. 2009;5:701–707.
15. Bertuccio P., Tavani A., Gallus S., Negri E., La Vecchia C. Menstrual and reproductive factors and risk of non-fatal acute myocardial infarction in Italy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2007;134:67–72.
16. Hrabovszky E., Liposits Z. Afferent Neuronal Control of Type-I Gonadotropin Releasing Hormone Neurons in the Human. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2013;4:130–149.
17. Smith A.S., Lieberwirth C., Wang Z. Behavioral and physiological responses of female prairie voles (*Microtus ochrogaster*) to various stressful conditions. *Stress*. 2013;16(5):531–539.
18. Naumova E., Sandulescu T., Bochnig C., Khatib P.A., Lee W.K., Zimmer S., Arnold W.H. Dynamic changes in saliva after acute mental stress. *Sci Rep*. 2014;4:4884.
19. Widanarko B., Legg S., Devereux J., Stevenson M. The combined effect of physical, psychosocial/organisational and/or environmental risk factors on the presence of work-related musculoskeletal symptoms and its consequences. *Appl Ergon*. 2014. pii: S0003-6870(14)00105-7.
20. Sharma R., Biedenharn K.R., Fedor J.M., Agarwal A. Lifestyle factors and reproductive health: taking control of your fertility. *Reprod Biol Endocrinol*. 2013;11:66–81.
21. De Souza M.J., Toombs R.J., Scheidl J.L., et al. High prevalence of subtle and severe menstrual disturbance in exercising women: confirmation using daily hormone measures. *Hum Reprod*. 2010;25(2):491–503.
22. Micklesfield L.K., Hugo J., Johnson C., Noakes T.D., Lambert E.V. Factors associated with menstrual dysfunction and self-reported bone stress injuries in female runners in the ultra- and half-marathons of the Two Oceans. *Br J Sports Med*. 2007;41(10):679–83.
23. Bazarganipour F., Ziaei S., Montazeri A., Foroozanfar F., Kazemnejad A., Faghizadeh S. Psychological investigation in patients with polycystic ovary syndrome. *Health Qual Life Outcomes*. 2013;11(1):141–150.
24. Teede H.J., Misso M.L., Costello M.F., et al. International PCOS Network. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2018;110(3):364–79.
25. Avila-Varela D.S., Hidalgo-Lopez E., Dagnino P.C. et al. Whole-brain dynamics across the menstrual cycle: the role of hormonal fluctuations and age in healthy women. *npj Womens Health*. 2024;2:8. Available at: <https://doi.org/10.1038/s44294-024-00012-4>
26. Babichev V. Neuroendocrinology of the reproductive system (state of physiological studies and prospects for their use in clinical practice). *Problems of Endocrinology*. 1998;44(1):3–12. Available at: <https://doi.org/10.14341/probl19984413-12> (in Russian)



ПРИМЕНЯЕТСЯ ПРИ ПРЕДМЕНСТРУАЛЬНОМ СИНДРОМЕ, НАРУШЕНИИ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА И МАСТОДИНИИ



Циклодинон®

- Эффективно нормализует менструальный цикл
- Восстанавливает гормональный баланс
- Удобен однократным суточным приемом

Растительный негормональный препарат

РАСТИТЕЛЬНЫЙ ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ. НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ИЛИ ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ С ВРАЧОМ.

Имеются противопоказания и нежелательные реакции. Не рекомендуется во время беременности и кормления грудью. Производитель: «Bionorica SE» (Германия). РУ МЗ РБ №7813/06/11/16 от 28.10.2016, №9780/06/11/16 от 08.11.2016. На правах рекламы.

<https://doi.org/10.34883/PI.2025.15.1.011>



Бурьяк Д.В.¹ , Силява В.Л.²

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», Минск, Беларусь

Фитотерапия диффузной кистозной мастопатии: можно ли рассчитывать на антипролиферативный эффект?

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, статистическая обработка данных, анализ и интерпретация результатов, написание текста – Бурьяк Д.В.; сбор материала, редактирование – Бурьяк Д.В., Силява В.Л.

Подана: 27.01.2025

Принята: 03.02.2025

Контакты: dburyak@mail.ru

Резюме

В настоящее время появились данные о наличии связи между пролиферативными формами мастопатии и риском возникновения рака молочной железы. Нами проведено наблюдательное проспективное исследование антипролиферативного эффекта экстракта прутняка обыкновенного у 23 пациенток с диагнозом диффузной кистозной мастопатии в сравнении с 12 пациентками группы активного контроля. В исследуемой группе назначался экстракт плодов прутняка обыкновенного (*Vitex agnus-castus*) в дозе 4 мг ежедневно в течение 3 месяцев, в то время как контрольная группа принимала препараты, не содержащие этот экстракт. Через 3 месяца лечения в исследуемой группе наблюдалось отсутствие клеточной пролиферации у 60,8% пациенток, в отличие от контрольной группы, где только 8,3% испытуемых продемонстрировали отсутствие пролиферации. Также в исследуемой группе отмечено значимое уменьшение болевого синдрома (средний балл ВАШ уменьшился с 7,2 до 3,1, $p < 0,01$), в то время как в контрольной группе изменения были минимальны. Эти результаты показывают положительный эффект лечения экстрактом плодов прутняка обыкновенного у пациенток с диффузной кистозной мастопатией и могут свидетельствовать о наличии у данного препарата антипролиферативного эффекта.

Ключевые слова: диффузная кистозная мастопатия, экстракт плодов прутняка обыкновенного, антипролиферативный эффект, качество жизни, проспективное исследование

Buryak D.¹ ✉, Silyava V.²

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child", Minsk, Belarus

Phytotherapy of Diffuse Cystic Mastopathy: Can We Expect Antiproliferative Effects?

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: study concept and design, statistical data processing, analysis and interpretation of results, writing of text – Buryak D.; collection of material, editing – Buryak D., Silyava V.

Submitted: 27.01.2025

Accepted: 03.02.2025

Contacts: dburyak@mail.ru

Abstract

Recent data suggest a link between proliferative forms of benign breast disease and an increased risk of breast cancer. We conducted a prospective observational study to investigate the antiproliferative effects of *Vitex agnus-castus* extract in 23 patients diagnosed with benign breast disease with proliferation, compared to 12 patients in the active control group. The study group received 4 mg of *Vitex agnus-castus* fruit extract daily for 3 months, while the control group received medications that did not contain this extract. After 3 months of treatment, there was no cellular proliferation observed in 60.8% of patients in the study group, whereas only 8.3% of patients in the control group showed a lack of proliferation. Additionally, there was a significant reduction in pain intensity in the study group (VAS score decreased from 7.2 to 3.1, $p < 0.01$), while changes in the control group were minimal. These results suggest a positive effect of *Vitex agnus-castus* fruit extract in the treatment of diffuse cystic mastopathy and may indicate its antiproliferative properties.

Keywords: diffuse cystic mastopathy, *Vitex agnus-castus* fruit extract, antiproliferative effects, quality of life, prospective study

■ ВВЕДЕНИЕ

Доброкачественные дисплазии молочных желез (N60 МКБ-10), также именуемые мастопатиями, являются одной из наиболее частых нозологий, встречающихся в практике врача – акушера-гинеколога. Частота встречаемости мастопатий у женщин репродуктивного возраста составляет около 50%, а симптоматика является нередкой причиной амбулаторных визитов [1]. В частности, пациентки жалуются на болевой синдром, наличие пальпируемых узловатых образований в молочной железе, а также появление выделений из сосков. Возникновение этих симптомов вызывает у пациенток существенный дискомфорт, опасения по поводу возможности озлокачествления процесса, что ожидаемо оказывает негативное влияние на качество жизни.

В последние годы появляется все больше данных о том, что наличие у женщины доброкачественных заболеваний молочных желез может быть ассоциировано с более высоким риском последующего развития рака молочной железы. При этом

даже непролиферативные формы мастопатий могут указывать на увеличение риска последующего диагноза рака молочной железы на 17–63%, а в случае пролиферативных мастопатий с наличием клеточной атипии аналогичный риск увеличивается уже в 3,5–4 раза [2, 3]. Таким образом, существует потребность в поиске терапевтических подходов, направленных не только на устранение симптоматики мастопатии, негативно влияющей на качество жизни, но и на снижение уровня клеточной пролиферации, что потенциально может привести и к снижению относительного риска возникновения злокачественных новообразований молочной железы.

Существующие подходы к лечению мастопатий, предусмотренные действующим клиническим протоколом «Медицинское наблюдение и оказание медицинской помощи женщинам в акушерстве и гинекологии» (утвержденным постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 17 от 19.02.2018), включают в себя назначение фитопрепаратов для нормализации гормонального фона с эстроген-гестагеноподобным эффектом (группа № 44.3). В числе этих фитопрепаратов имеются лекарственные средства, включающие экстракт витекса (*Vitex agnus-castus* L.), который в рамках отдельных доклинических исследований продемонстрировал способность оказывать антипролиферативный эффект в клеточных линиях рака молочной железы и некоторых других органов [4]. Растительные препараты с доказанной биологической активностью, такие как экстракт витекса, представляют собой перспективное направление в лечении доброкачественных дисплазий молочных желез. Экстракт витекса содержит соединения с антипролиферативным и противовоспалительным действием, что делает его потенциальным выбором для терапии данного заболевания.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Учитывая широкое применение препаратов данной терапевтической группы, мы поставили задачу провести сравнительную оценку антипролиферативного эффекта препаратов группы № 44.3, которые содержат экстракт витекса, и препаратов, не включающих данный экстракт, у женщин с диагнозом диффузной кистозной мастопатии (N60.1 МКБ-10).

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн проведенного исследования – наблюдательное проспективное исследование реальной клинической практики в параллельных группах с активным контролем. В исследовании приняли участие 35 пациенток с диагнозом диффузной кистозной мастопатии (N60.1 МКБ-10), в том числе: исследуемая группа – 23 пациентки, контрольная группа – 12 пациенток.

Использовались следующие критерии включения: женщины в возрасте 18–45 лет, подтвержденный диагноз диффузной кистозной мастопатии по данным ультразвукового исследования, отсутствие гормональной терапии в течение последних 6 месяцев, наличие информированного согласия. Критериями невключения и исключения были: наличие злокачественных новообразований, аллергия на компоненты препарата, сопутствующие заболевания, требующие системной терапии, отзыв информированного согласия.

Пациентки исследуемой группы получали стандартизированный сухой препарат плодов прутняка обыкновенного *Vitex agnus-castus* в дозировке 4 мг 1 раз в день в

течение 3 месяцев. Контрольная группа получала в качестве лечения один из препаратов группы № 44.3, не содержащих экстракт плодов прутняка обыкновенного, а именно: экстракт корневища цимицифуги либо комбинированный фитопрепарат (кистевидная цимицифуга + экстракт железа каракатицы + пилокарпус + канадская сангвинария + яд сурукуку). Рандомизация пациенток по группам проводилась с помощью компьютерной программы генерации псевдослучайных чисел.

Для оценки эффекта назначенного лечения проводилось цитологическое исследование пунктата кист молочных желез до лечения и через 3 месяца после него. Мазки, полученные из пунктата, фиксировались и окрашивались стандартными цитологическими методами; оценка митотических фигур проводилась методом световой микроскопии при увеличении $\times 400 - \times 1000$. Подсчет митотических фигур осуществлялся в 10 полях большого увеличения. Митотической фигурой считались клетки с конденсированными хромосомами и отсутствием ядерной оболочки, что указывает на активную фазу деления. Также для определения эффекта проведенного лечения выполнялась оценка интенсивности болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) от 0 (отсутствие боли) до 10 (максимальная возможная боль), а также оценка качества жизни по опроснику SF-36.

Данные анализировались с использованием программного обеспечения для статистического анализа. Для оценки различий использовались t-критерий Стьюдента и критерий χ^2 . Значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На момент включения в исследование средний возраст пациенток в исследуемой группе составил $31,2 \pm 5,1$ года, в группе активного контроля – $32,7 \pm 4,9$ года ($p = 0,78$). Индекс массы тела (ИМТ) в исследуемой группе составил $24,6 \pm 3,2$ кг/м², в группе активного контроля – $24,4 \pm 3,5$ кг/м² ($p = 0,85$). Социально-экономический статус и уровень образования между группами статистически значимо не различались ($p > 0,05$).

Интенсивность болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) в тестовой группе до начала терапии составляла $6,8 \pm 1,2$ балла, в контрольной группе – $6,9 \pm 1,3$ балла ($p = 0,81$). Уровень клеточной пролиферации, определяемый наличием митотических фигур и/или ядерной активности, в обеих группах не отличался. На этапе включения в исследование статистически значимых различий между исследуемой группой ($n = 23$) и группой активного контроля ($n = 12$) по шкале SF-36 выявлено не было. Базовые показатели по всем доменам, включая «Физическое функционирование», «Ролевое физическое функционирование», «Боль», «Общее здоровье», «Жизненная активность», «Социальное функционирование», «Ролевое эмоциональное функционирование» и «Психическое здоровье», были сопоставимы ($p > 0,05$).

Таким образом, на этапе включения в исследование тестовая и контрольная группы были сопоставимы по основным демографическим и клиническим характеристикам, включая возраст, ИМТ, интенсивность болевого синдрома, оценку по SF-36 и уровень клеточной пролиферации ($p > 0,05$), что свидетельствует об адекватности проведенной рандомизации.

Через 3 месяца после проведенного лечения в исследуемой группе отмечено отсутствие клеточной пролиферации у 14 из 23 пациенток (60,8%) и ее снижение у 6 из 23 пациенток (26,1%), еще у 3 пациенток уровень пролиферации остался прежним. В группе активного контроля наблюдалось отсутствие клеточной пролиферации

у 1 из 12 пациенток (8,3%), снижение – у 4 из 12 пациенток (33,3%), в то время как у остальных пациенток (58,3%) уровень пролиферации не изменился.

После проведенного лечения в исследуемой группе наблюдалось снижение выраженности болевого синдрома (средний балл ВАШ уменьшился с 7,2 до 3,1, $p < 0,01$). В группе активного контроля наблюдалось лишь незначительное изменение в показателях оценки болевого синдрома (средний балл ВАШ изменился с 7,5 до 6,8) и в уровне клеточной пролиферации (снижение на 10%, $p > 0,05$).

При сравнительной оценке качества жизни (SF-36) до и после лечения получены следующие результаты. После 3 месяцев терапии исследуемая группа продемонстрировала значительное улучшение показателей суммарного физического компонента (PCS). Средний прирост составил +15,4 (95% ДИ 12,1–18,7; $p < 0,001$), что отражает улучшение физического функционирования, снижение интенсивности боли и улучшение общего состояния здоровья. В контрольной группе изменения были минимальными и статистически незначимыми (средний прирост: +2,7; 95% ДИ –0,9... 6,3; $p = 0,15$). Различия между группами были статистически значимыми ($p < 0,001$).

Показатели суммарного психического компонента (MCS) также существенно улучшились в исследуемой группе (средний прирост: +12,8; 95% ДИ 9,4–16,2; $p < 0,001$), что говорит об улучшении показателей жизненной активности, социального функционирования и психического здоровья. В контрольной группе изменения в MCS были менее убедительными (средний прирост: +3,5; 95% ДИ 0,1–6,9; $p = 0,09$). Различия между группами были статистически значимыми ($p < 0,01$).

При оценке по различным доменам SF-36 полученные результаты также свидетельствовали о более значимых улучшениях показателей в исследуемой группе. В домене физического функционирования в исследуемой группе наблюдалось достоверное улучшение (+18,6; $p < 0,001$) по сравнению с минимальными изменениями в контрольной группе (+4,2; $p = 0,14$). В домене болевого синдрома в исследуемой группе зарегистрировано существенное снижение интенсивности боли (средний прирост: +22,3; $p < 0,001$), тогда как в контрольной группе изменения были минимальными (+5,6; $p = 0,11$). В домене жизненной активности исследуемая группа продемонстрировала значимое улучшение показателей (+16,9; $p < 0,001$), в то время как изменения в контрольной группе не были статистически значимыми (+3,8; $p = 0,19$). В домене социального функционирования также наблюдалось значимое улучшение в исследуемой группе (+14,7; $p < 0,01$) при отсутствии изменений в контрольной группе (+2,9; $p = 0,25$).

По данным наблюдений за побочными эффектами в обеих группах не было зарегистрировано серьезных нежелательных явлений. Ни одна из пациенток не прервала лечение по причине возникших побочных явлений.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют об эффективности фитопрепарата экстракта витекса в снижении клеточной пролиферации у пациенток с диффузной кистозной мастопатией при сравнении с группой активного контроля. В свете приведенных выше данных о возможном повышении риска злокачественных новообразований молочной железы у женщин с пролиферативными мастопатиями подобный эффект препаратов витекса может представлять потенциальный интерес с точки зрения онкопрофилактики.

Значительное уменьшение выраженности болевого синдрома (оценка по ВАШ) и улучшение показателей качества жизни (оценка по SF-36) указывают на комплексный

положительный эффект лечения в том числе и в части субъективных ощущений пациенток. Это способствует более высокой приверженности к лечению и позволяет улучшить психоэмоциональное состояние женщины на фоне терапии. Отсутствие серьезных побочных эффектов подтверждает безопасность фитотерапевтического подхода к лечению мастопатий в обеих группах.

Ограничениями нашего пилотного исследования являются относительно простые методы оценки уровня клеточной пролиферации и небольшой размер выборки, что может уменьшать возможности обобщения и масштабирования полученных результатов. Для дальнейшей валидации данных необходимо проведение более крупных рандомизированных контролируемых исследований по данному вопросу.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая представленные в литературе данные о возможном увеличении риска рака молочной железы у пациенток с пролиферативными формами мастопатий, для лечения таких пациенток оптимальным представляется подход, позволяющий снизить выраженность пролиферативных явлений в эпителии молочной железы. Наши предварительные данные свидетельствуют о том, что полученная ранее информация об антипролиферативном эффекте препаратов витекса *in vitro* подтверждается клиническими результатами в нашей выборке пациенток с диффузными кистозными мастопатиями. Таким образом, применение фитопрепарата экстракта витекса у пациенток с мастопатией может быть рекомендовано как эффективный и безопасный метод терапии, направленный на комплексный эффект, который включает как снижение клеточной пролиферации, так и улучшение качества жизни.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Stachs A., Stubert J., Reimer T., et al. Benign Breast Disease in Women. *Dtsch Arztebl Int.* 2019 Aug 9;116(33–34):565–574.
2. Dyrstad S.W., Yan Y., Fowler A.M., et al. Breast cancer risk associated with benign breast disease: systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2015 Feb;149(3):569–75.
3. Louro J., Román M., Posso M., et al. Differences in breast cancer risk after benign breast disease by type of screening diagnosis. *Breast.* 2020 Dec;54:343–348.
4. Sahib H.B., Al-Zubaidy A.A., Hussein Sh.M., et al. The Anti-proliferative Activity of Vitex agnus-castus Leaves Methanol Extract against Breast and Prostate Cancer Cell Line. *American Journal of Phytomedicine and Clinical Therapeutics.* 2015;3:159–166.
5. Van Die M.D., Burger H.G., Teede H.J., et al. Vitex agnus-castus extracts for female reproductive disorders: a systematic review of clinical trials. *Planta Med.* 2013 May;79(7):562–75.

Прегна·5

5 СОЧЕТАЕМЫХ МЕЖДУ СОБОЙ НУТРИЕНТОВ
В 1,2,3 ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ ДЛЯ МАМЫ И МАЛЫША,
А ТАКЖЕ ПРИ ГРУДНОМ ВСКАРМЛИВАНИИ

30 мг
ЖЕЛЕЗО

200 мкг
ЙОД

600 мкг
ФОЛАТЫ

600 МЕ
ВИТАМИН D₃

250 мг
ДГК

1 капсула
в день
после еды*

30 капсул
Прегна·5
биологически активная
добавка к пище
ДГК
Железо
Йод
Фолаты
Витамин D₃
АМАХА



pregna-5.by

РЕКЛАМА. БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ДОБАВКА К ПИЩЕ. НЕОБХОДИМО
ОЗНАКОМИТЬСЯ С РЕКОМЕНДАЦИЯМИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ.

Не является лекарственным препаратом, не предназначен для лечения заболеваний. Имеются противопоказания. Изготовитель: Куртис Хелс Капс С.А. С вопросами и предложениями обращаться по адресу: 220083, г. Минск, пр. Дзержинского, д.104, пом.51а. Представительство частной компании с ограниченной ответственностью «Амаха LTD» (Великобритания) в Республике Беларусь.



<https://doi.org/10.34883/PI.2025.15.1.012>



Камлюк А.М.
Еваклиник IVF, Минск, Беларусь

Фертильность и нутриативные особенности

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 31.01.2025
Принята: 07.02.2025
Контакты: akamliuk.tut.by

Резюме

В период планирования беременности образ жизни супругов, психологическая установка в семье на правильные пищевые привычки, исключение вредных и токсических влияний, обеспечение организма полезными веществами для увеличения его резервов имеют большое значение для достижения важной цели – воспроизводства здорового потомства. Пищевое поведение отражается на качестве половых клеток, как женских, так и мужских, которое во многом определяет здоровье ребенка. Вредные и токсические компоненты табачного дыма, вейп-пара, алкоголя, ряда лекарственных средств приводят к повреждениям ДНК ооцитов, сперматозоидов, эмбрионов. В результате – заметный рост обращений в клиники репродукции по поводу бесплодия и невынашивания беременности.

Ключевые слова: планирование беременности, беременность, репродуктивная функция женщин и мужчин, влияние витаминов на репродуктивную функцию

Kamlyk A.
Evaclinic IVF, Minsk, Belarus

Fertility and Nutritional Characteristics

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 31.01.2025
Accepted: 07.02.2025
Contacts: akamliuk@tut.by

Abstract

During the period of pregnancy planning the lifestyle of the spouses, the psychological family attitude based on rational eating habits, the exclusion of harmful and toxic influences, the provision of the body with biological substances to increase its reserves, are adjusted for the main goals – the reproduction of healthy offspring. Eating behavior affects the quality of reproductive cells, both female and male, which largely determine the health of the child. Harmful and toxic components of tobacco, vaping vapor, alcohol, and several medications lead to damage to the DNA of oocytes, sperm, and embryos. As a result, there is a noticeable increase in visits to fertility clinics regarding infertility and miscarriage.

Keywords: pregnancy planning, pregnancy, reproductive function of women and men, the effect of vitamins on reproductive function

Нутриативный прайминг – это фиксация мозга на информации о пользе рационального питания, витаминов, микроэлементов, что связывается с улучшением восприятия пищевой ценности, полезности продуктов человеком.

Доказано положительное влияние витаминов, минералов и их сочетаний на репродуктивную функцию женщин и мужчин, на качество яйцеклеток, сперматозоидов и фертильность, т. е. способность к рождению здорового потомства каждого из супругов. Дополнительный прием таких комплексов повышает вероятность желанного зачатия и пополнения семей здоровыми детьми, что важно в масштабах демографической политики страны.

Потребность организма в питательных веществах резко возрастает во время подготовки к беременности, в период беременности и лактации: в фолиевой кислоте (витамины В₉) – на 50%, железе – на 76%, омега-3 ПНЖК – на 60%, йоде – на 33%, витамине Д₃ – на 25%. Согласно европейским рекомендациям необходимо проводить дотацию тех нутриентов, потребность в которых возрастает значительно (вышеперечисленные). Широко используемые в Беларуси мультивитаминные комплексы, содержащие избыточное количество витаминов и микроэлементов, могут приводить к аллергическим реакциям у матери и плода и негативно сказываться на развитии плода [11]. В соответствии с европейскими рекомендациями при планировании беременности, во время беременности, а также в период кормления грудью должна проводиться дотация только самых необходимых нутриентов, чтобы избежать возможных рисков и негативных реакций со стороны как матери, так и плода. Прегна-5 (Ataha Ltd, Великобритания) – это пять сочетаемых между собой нутриентов для здоровья матери и будущего ребенка.

Железо играет важную роль в женской фертильности и необходимо:

- для эритропоэза. Большое количество эритроцитов участвует в обеспечении полноценной оксигенации тканей, включая репродуктивные органы. Железо в составе гемоглобина поддерживает транспорт кислорода и углекислого газа в организме;
- стероидогенеза. Железо участвует в синтезе гормонов гипофиза и яичников, обеспечивающих качество ооцитов и овуляции, а также циклический ритм менструаций;
- иммунной системы, что значимо для правильного оогенеза, успешного зачатия и вынашивания беременности.

Дефицит железа может привести:

- к нарушениям созревания яйцеклетки, овуляции и регулярности менструального цикла, следовательно, к снижению фертильности и шанса наступления беременности;
- осложнениям беременности, связанным с анемией беременной и внутриутробной гипоксией плода;
- потере беременности в малые сроки, увеличению риска преждевременных родов.

У женщин детородного возраста, страдающих обильной менструальной кровопотерей, дефицит железа встречается чаще. При планировании беременности следует определить уровень ферритина – наиболее точного показателя запасов железа в организме. Нормальный уровень ферритина для женщин репродуктивного возраста составляет около 55–70 мкг/л. При выявлении дефицита железа необходимо лечение препаратами железа до беременности и поддерживающая терапия

курсами в течение беременности. Комплексная профилактика недостатка железа, который может быть скрытым и не проявляться явными симптомами, включает сбалансированный рацион, коррекцию питания, прием витаминов с железом даже при его нормальном статусе в прегравидарном периоде. Профилактика и лечение дефицита железа поможет повысить шансы на успешное зачатие и вынашивание беременности, это важно для пролонгирования беременности, так как потребность в железе значительно увеличивается.

Химическая формула железа в форме Ферронила™ в составе Прегна-5 (Amaha Ltd, Великобритания) содержит 98% чистого элементарного железа. Это значительно больше, чем в солях железа, таких как глюконат, сульфат и fumarат, поэтому для получения рекомендованной дозы чистого железа требуется значительно меньшее количество Ферронила, чем любой из солей. Молекулярная масса Ферронила составляет 56 а. е. м., как у гемового железа, которое содержится в мясе и лучше всего усваивается, в то время как глюконата железа – 446 а. е. м., fumarата железа – 170 а. е. м., сульфата железа – 152 а. е. м. Средний размер частиц Ферронила составляет 7–9 мкм, что значительно меньше других форм элементарного железа. Ферронил имеет нулевую степень окисления (наиболее частые +2 и +3) и не превращается в ионную форму в ротовой полости. Только попадая в желудок, превращается в легкоусвояемые двухвалентные ионы (этот процесс происходит мягко в течение 45–60 минут). Ферронил в составе Прегна-5 не вызывает диспептических расстройств, отлично всасывается и обеспечивает женщину необходимым количеством железа [9].

Ферронил имеет несколько преимуществ:

- обладает антиоксидантными, кислородообогащающими кровь свойствами, что защищает клетки от оксидативного стресса, способствует нормализации метаболизма;
- поддерживает и укрепляет иммунитет, участвуя в синтезе иммунокомпетентных клеток клеточного и гуморального звеньев;
- улучшает усвоение железа организмом, что эффективно при анемии.

После родов анемия приводит к депрессии. В США 27% женщин страдают железодефицитной анемией (ЖДА) и тревожными расстройствами в постнатальном периоде. Доказано, что при ЖДА у матери ребенок до 5 месяцев в 2 раза чаще подвержен развитию анемии [1].

Следует учитывать, что в мультивитаминно-минеральных комплексах при совместном употреблении железа (Fe) возможны нежелательные эффекты [1]:

- витамин B₁₂ может терять до 30% своей активности;
- кальций оказывает ингибирующее воздействие на поглощение Fe;
- хром взаимодействует с железом при связывании с трансферрином и, соответственно, может нарушать метаболизм железа, его накопление;
- аскорбиновая кислота (витамин С) совместно с Fe подавляют усвоение меди;
- марганец понижает эффективность усвоения железа на 40%;
- фолиевая кислота с цинком при низком pH=7 может образовывать нерастворимые соединения в желудке, а в двенадцатиперстной кишке они растворяются при повышении pH, но если подобная реакция произошла до употребления, то эти соединения не усваиваются и разрушаются.

Фолиевая кислота и ее метаболиты участвуют в делении клеток, необходимом для роста плода, способствуют нормальному развитию нервной и сердечно-сосудистой

систем будущего ребенка, уменьшают риск возникновения врожденных пороков развития (ВПР) плода и прерывания беременности. Дефицит фолатов – это причина грубых пороков развития головного и спинного мозга, нарушения ЦНС плода. Некоторые из этих аномалий несовместимы с жизнью.

У матери возможен рост уровня гомоцистеина в крови, токсичной аминокислоты, повышающей риск тромбозов за счет повреждения эндотелия сосудов, нарушений фетоплацентарного кровообращения, особенно при курении, частом употреблении кофе. Нарушения фолатного обмена и гипергомоцистеинемия у женщин с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) встречаются чаще в 2 раза, чем в популяции, что обосновывает назначение фолиевой кислоты в лечебных дозах таким пациенткам с проблемами фертильности. Более высокие уровни нарушения фолатного обмена и гипергомоцистеинемии в фолликулярной жидкости при СПКЯ подавляют продукцию эстрогенов, препятствуют созреванию ооцитов и оплодотворению.

В исследованиях ретроспективно сравнивали осложнения и исходы беременности у женщин, принимавших витамины с фолатами и не принимавших витамины, в Испании (93 женщины) и Норвегии (5883 женщины). Результаты показали рост грозных осложнений беременности во второй группе: преэклампсий, отслойки плаценты, недоношенности, косолапости, дефектов нервной трубки (ДНТ).

С низким потреблением фолиевой кислоты в прегравидарный период ассоциирован низкий индекс психического развития у ребенка, когнитивные нарушения, аутизм и шизофрения у детей, повышенный риск онкологических заболеваний у новорожденных. У взрослого потомства повышен риск нарушения жирового и углеводного обменов, артериальной гипертензии. Особенно необходимы фолаты в эмбриональный период – ранний срок беременности (21–26-й день после зачатия).

В состав Прегна-5 (Amaha Ltd, Великобритания) входит фолиевая кислота двух видов: 300 мкг обычной фолиевой кислоты и 300 мкг 5-метилтетрагидрофолата. Фолиевая кислота – это синтетическая форма витамина B₉, которая часто используется в пищевых добавках и обогащенных продуктах. Она сама по себе неактивна и должна быть преобразована в организме в метилфолат (5-метилтетрагидрофолат, 5-MTHF) через несколько биохимических этапов. Метилфолат – это активная форма витамина B₉, которая непосредственно участвует в метаболических процессах, включая синтез ДНК, производство энергии и регуляцию уровня гомоцистеина. Нормализация уровня гомоцистеина достигается тем, что оба соединения поддерживают метилирование метионина. Это ключевой процесс, который снижает уровень гомоцистеина в крови, что важно для функции сердечноvascularной системы, предотвращения воспалительных процессов и развития депрессии у матери и родившихся детей [10]. Установлена связь метаболизма метионина с процессом синтеза нейротрансмиттеров, а дефицита фолатов – с развитием расстройств настроения.

Синергизм этих двух форм имеет преимущество – это их метаболическая активация, что позволяет более успешно поддерживать репродуктивную функцию, особенно при индивидуальном подходе, учитывающем генетические особенности и потребности организма. Не у всех людей организм эффективно преобразует фолиевую кислоту в метилфолат из-за генетических особенностей, таких как мутации в гене MTHFR. Метилфолат сразу доступен для усвоения, особенно у данного типа людей.

У некоторых женщин с проблемами деторождения выявляется нарушение фолатного цикла (полиморфизм гена MTHFR C677T). При такой особенности биологический

эффект оказывает именно активная биодоступная форма фолиевой кислоты – 5-метилтетрагидрофолат. Благодаря содержанию этой формулы будет достигнута основная цель, с которой назначается фолиевая кислота беременным, – профилактика врожденных пороков у плода.

Женщинам с мутациями гена MTHFR или нарушениями усвоения фолиевой кислоты лучше выбирать комплекс с метилфолатом. Адекватные уровни витамина B₉ улучшают функции не только мозга плода, но и других органов и систем. Важен баланс: слишком большое количество фолиевой кислоты может накапливаться в крови, что связано с потенциальными рисками, такими как подавление иммунной системы или скрывание дефицита витамина B₁₂. Метилфолат безопаснее в этом отношении, так как не требует преобразования и легче усваивается.

Йод в составе витаминно-минеральных комплексов необходим для нормального развития щитовидной железы и мозга плода, способствует полноценному развитию ЦНС, умственных и физических способностей, интеллектуального потенциала будущего ребенка. Йод входит в состав тиреоидных гормонов, уровни которых являются предикторами нарушений йодного статуса [8].

В популяциях с йододефицитом отмечают высокий уровень эндемического кретинизма, врожденных заболеваний щитовидной железы. Дополнительный прием препаратов йода в период подготовки к зачатию снижает показатели неонатальной и младенческой смертности, оптимизирует психосоматическое развитие детей. Вся территория Республики Беларусь является йододефицитной с повышенным риском рождения детей с врожденными аномалиями.

Результаты исследования в США показали: у 7% беременных и у 15% женщин репродуктивного возраста в моче обнаружен низкий уровень йода. Согласно данным ВОЗ, рекомендуемое потребление йода для беременных и кормящих составляет 250 мкг/день. Среди всех витаминно-минеральных комплексов только Прегна-5 (Amaha Ltd, Великобритания) содержит 200 мкг йода. Остальные комплексы содержат в составе 140 или 150 мкг йода. Капсула Прегна-5 восполняет суточную потребность йода, учитывая, что остальное количество этого элемента женщина получает с пищей, с йодированной солью, морепродуктами [2].

При лактации потребность в йоде возрастает и составляет 290 мкг йода в сутки согласно рекомендациям FIGO.

Йод необходим для синтеза тиреоидных гормонов. Установлена критическая роль адекватного статуса железа для биосинтеза тиреоидных гормонов и функции щитовидной железы. Недостаточное количество железа снижает эффективность тиреоидогенеза даже при достаточном обеспечении йодом. В Прегна-5 йод и железо работают вместе, обеспечивая корректную работу щитовидной железы.

Докозагексаеновая кислота (ДГК, ДНА) – это омега-3 полиненасыщенная длинноцепочечная жирная кислота (ДЦПНЖК), которая не синтезируется организмом из-за отсутствия особых ферментов, но играет важную роль в здоровье человека. Достаточное потребление омега-3 ПНЖК женщиной ассоциировано с низким риском ановуляции, с высокой вероятностью наступления беременности. Особенно важен прием препаратов ПНЖК для курящих. У пациенток из группы риска уменьшается вероятность развития осложнений беременности, преэклампсии. Данные препараты положительно влияют на развитие иммунной системы, формирование головного

мозга плода, становление когнитивных функций и эмоциональной стабильности ребенка в будущем.

Кохрановский систематический обзор 2018 г. подтверждает положительное влияние назначения ПНЖК (ЭПК и ДГК) на пролонгацию беременности и снижение вероятности ранних преждевременных родов на 40–50%. Предполагают, что в основе механизма увеличения гестационного срока лежит изменение баланса простагландинов, в том числе снижение синтеза провоспалительных простагландинов E_2 и F_{2a} [6].

Беларусь относится к регионам с низким потреблением жирной морской рыбы, основного пищевого источника эссенциальных жирных кислот, а значит, и с недостатком получения с пищей ПНЖК. Их поступление с пищей матери определяет статус новорожденного по ДГК. Группы экспертов в США рекомендуют беременным и кормящим женщинам потреблять не менее 200 мг ДГК в день. Третий триместр беременности и первые полгода жизни младенца являются критическими периодами для накопления ДГК в головном мозге и сетчатке новорожденного [5].

ДГК оказывает влияние:

- на нервную систему и эмоциональное здоровье. ДГК является основным компонентом фосфолипидов клеточных мембран нейронов, улучшает передачу сигналов между нервными клетками, что способствует правильному развитию мозга плода, улучшению когнитивных функций, памяти и концентрации. Снижает риск депрессии, тревожных расстройств и других психических заболеваний;
- зрение. ДГК является ключевым структурным компонентом фоторецепторов сетчатки глаза [7]. ДГК помогает нормальному развитию органа зрения плода, поддерживает остроту зрения и работу системы визуальной трансдукции, защищает глаза от воспаления и дегенеративных повреждений как у матери, так и у ребенка;
- сердечно-сосудистую систему (кардиопротекторное действие). Влияет на липидный обмен, способствует снижению уровня триглицеридов в крови, профилактике тромбозов, поддерживает нормальный сердечный ритм благодаря антиаритмическому влиянию, уровень артериального давления за счет умеренного гипотензивного действия, снижает эндотелиальную дисфункцию, риск других сердечно-сосудистых заболеваний. Эти эффекты особенно значимы при беременности у женщин с сопутствующей кардиопатологией;
- антиоксидантные и воспалительные процессы. Снижает продукцию активных форм кислорода, уменьшает воспалительные процессы в организме, что полезно для женщин с хроническими заболеваниями (артрит, диабет и др.).

Адекватное и сбалансированное поступление омега-3 ДЦПНЖК – эссенциальных нутриентов – влияет на адаптивные механизмы матери и плода в период прекоцепции, беременности и на профилактику различных болезней у новорожденного [7].

В состав Прегна-5 входит 250 мкг ДГК. В условиях низкого потребления жирной морской рыбы этого количества ДГК достаточно для создания вышеописанных положительных эффектов.

Основная биологическая роль витамина D_3 (холекальциферола) в организме человека заключается в поддержании физиологических уровней кальция и фосфатов в крови, что влияет на минерализацию кости, сокращение мышц, деятельность нервной системы и функционирование иммунных клеток.

В соответствии с рекомендациями FIGO (2015), помимо сбалансированной диеты (потребление яиц, рыбы, печени), во время прегравидарной подготовки нужна

дотация витамина D₃ в дозе 600 МЕ/сут; более высокий уровень 800–1000 МЕ требуется женщинам, входящим в группу риска D-дефицита/недостаточности и планирующим зачатие, со смуглой кожей, вегетарианцам, в районах пониженной инсоляции.

Рекомендации ВОЗ (2016) предлагают назначать дотацию витамина D₃ только в осенне-зимний период, однако территория Беларуси расположена выше 37-й параллели, а в этих условиях характеристики солнечного света не позволяют синтезировать достаточное количество витамина D в коже.

Во время беременности витамин D₃ необходим для нормального функционирования иммунной и нервной системы женщины и плода, регуляции фосфорно-кальциевого обмена, формирования костной ткани и всего скелета, а его дефицит/недостаток может привести к осложнениям гестации и негативным последствиям для плода и ребенка, к низкой массе тела при рождении, гипокальциемии, рахиту, остеопении, нарушениям со стороны сердечно-сосудистой системы.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Содружество компонентов (фолатов, железа, йода, ДГК и витамина D₃), их синергетические эффекты и удобная форма выпуска Прегна-5 (Amaha Ltd, Великобритания) делают комплекс перспективным продуктом для использования у женщин в перигравидарном и перинатальном периодах.

Прегна-5 обеспечивает суточные потребности йода, фолатов, железа, витамина D₃ и ДГК. Прегна-5 показан на этапе планирования беременности, в I, II и III триместре беременности, а также в период кормления грудью. Прегна-5 содержит только самые необходимые нутриенты для здоровья матери и ребенка. Регулярное употребление Прегна-5 может значительно улучшить адаптацию и показатели здоровья как беременной, так и новорожденного.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Shrimpton D.H. Micronutrients and their interactions. *RMJ*. 2008;7. https://www.rmj.ru/articles/obshchie-stati/Mikronutrienty_i_ih_vzaimodeystvie
2. Universal salt iodization and sodium reduction are complementary and cost-effective strategies that offer multiple public health benefits. <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/365527/9789240053939-rus.pdf>
3. ISSFAL recommendations for nutrition of women during pregnancy and lactation.
4. Shilina N.M. The role of DHA in the nutrition of pregnant and lactating women. reproduct-endo.com
5. Gould J.F., Smithers L.G., Makrides M. The effect of maternal omega-3 (n-3) LCPUFA supplementation during pregnancy on early childhood cognitive and visual development: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am. J. Clin. Nutr.* 2013;97(3):531–544.
6. Middleton P., Gomersall J.C., Gould J.F., et al. Omega-3 fatty acid addition during pregnancy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018;11:CD003402. DOI: 10.1002/14651858.CD003402.pub
7. Shikh E.V., Makhova A.A. Long-chain ω-3 polyunsaturated fatty acids in the prevention of diseases in adults and children: a view of the clinical pharmacologist. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2019;88(2):91–100. DOI: 10.24411/0042-8833-2019-10022 (In Russian)
8. Logvinenko A.A., Morozova G.D., Poleschuk V.V., et al. Thyroidogenesis and trace elements: predictor possibilities. *Molecular medicine*. 2023;21(4):49–59. DOI: <https://doi.org/10.29296/24999490-2023-04-07> (In Russian)
9. Dvoretzky L.I. Clinical guidelines for the treatment of patients with iron deficiency anemia. *RMJ*. 2004;14:893. (In Russian)
10. Bremner J.D., Goldberg J., Vaccarino V. Plasma homocysteine concentrations and depression: A twin study. *J Affect Disord Rep.* 2021 Apr;4:100087. DOI: 10.1016/j.jadr.2021.100087
11. Gromova O.A., Torshin I.Yu. Dosage of vitamin A during pregnancy. *Consilium Medicum*. 2010;12(6):38–45. (In Russian)

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ, ПЛАНИРУЮЩИХ ПУБЛИКАЦИЮ В ЖУРНАЛАХ ИЗДАТЕЛЬСТВА «ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ ИЗДАНИЯ»

С подробной версией и примерами оформления статьи можно ознакомиться на сайте **recipe.by**.

В журнале публикуются оригинальные статьи, описания клинических наблюдений, лекции и обзоры литературы.

Журнал рассматривает материалы от аспирантов, соискателей, докторантов, специалистов и экспертов.

Представление статьи в журнал подразумевает, что:

- статья не была опубликована ранее в другом журнале;
- статья не находится на рассмотрении в другом журнале;
- все соавторы согласны с публикацией текущей версии статьи.

Перед отправкой статьи на рассмотрение убедитесь, что в файле (файлах) содержится вся необходимая информация на русском и английском языках, указаны источники информации, размещенной в рисунках и таблицах, все цитаты оформлены корректно.

Параметры форматирования: Times New Roman, кегль – 12, междустрочный интервал – 1,5. Объем оригинального исследования, описания клинического случая – 30 000 знаков с пробелами (15–17 страниц), обзора, лекции – 50 000 знаков с пробелами (20–25 страниц). Количество рисунков и таблиц – не более 5 для каждой позиции. Количество литературных источников: для оригинального исследования, описания клинического случая – не более 30, обзора, лекции – не более 50. Допускается 10–15%-е отклонение от заданных объемов.

На титульном листе статьи размещаются (на русском и английском языках):

I. Имя автора (авторов)

На русском языке при указании авторов статьи фамилию следует указывать до инициалов имени и отчества (Иванов П.С.).

На английском языке при указании авторов статьи используется формат «Имя, инициал отчества, фамилия» (Ivan P. Ivanov). Фамилию на английском языке необходимо указывать в соответствии тем, как она была указана в ранее опубликованных статьях, или использовать стандарт BSI.

II. Информация об авторе (авторах)

В этом разделе перечисляются звание, должность, иные регалии. Здесь также указываются e-mail и телефон ответственного автора.

III. Аффiliation автора (авторов)

Аффiliation включает в себя официальное название организации, включая город и страну. Авторам необходимо указывать все места работы, имеющие отношение к проведению исследования.

Если в подготовке статьи принимали участие авторы из разных учреждений, необходимо указать принадлежность каждого автора к конкретному учреждению с помощью надстрочного индекса.

Необходимо официальное англоязычное название учреждения для блока информации на английском языке.

IV. Название статьи

Название статьи на русском языке должно соответствовать содержанию статьи. Англоязычное название должно быть грамотно с точки зрения английского языка, при этом по смыслу полностью соответствовать русскоязычному названию.

V. Аннотация

Рекомендуемый объем структурированной аннотации для оригинальных исследований: 1000–2000 знаков с пробелами. Аннотация содержит следующие

разделы: Цель, Методы, Результаты, Заключение. Для обзорных статей и описаний клинических случаев требований к структуре резюме нет, его объем должен составлять не менее 1000 знаков с пробелами.

В аннотацию не следует включать впервые введенные термины, аббревиатуры (за исключением общеизвестных), ссылки на литературу.

VI. Ключевые слова

5–7 слов по теме статьи. Желательно, чтобы ключевые слова дополняли аннотацию и название статьи.

VII. Благодарности

В этом разделе указываются все источники финансирования исследования, а также благодарности людям, которые участвовали в работе над статьей, но не являются ее авторами.

VIII. Конфликт интересов

Автор обязан уведомить редактора о реальном или потенциальном конфликте интересов, включив информацию о конфликте интересов в соответствующий раздел статьи. Если конфликта интересов нет, автор должен также сообщить об этом. Пример формулировки: «Конфликт интересов: не заявлен».

Текст статьи

В журнале принят формат IMRAD (Introduction, Methods, Results, Discussion; Введение, Методы, Результаты, Обсуждение).

Рисунки

Рисунки должны быть хорошего качества, пригодные для печати. Все рисунки должны иметь подрисовочные подписи. Подрисовочная подпись должна быть переведена на английский язык.

Таблицы

Таблицы должны быть хорошего качества, пригодные для печати. Обязательны таблицы, пригодные для редактирования, а не отсканированные или в виде рисунков. Все таблицы должны иметь заголовки. Название таблицы должно быть переведено на английский язык.

Список литературы

В журнале используется Ванкуверский формат цитирования, который подразумевает отсылку на источник в квадратных скобках и последующее указание источников в списке литературы в порядке упоминания: [6].

При описании источника следует указывать его DOI, если его можно найти (для зарубежных источников удается это сделать в 95% случаев).

В ссылках на статьи из журналов должны быть обязательно указаны год выхода публикации, том и номер журнала, номера страниц.

В описании каждого источника должны быть представлены не более 3 авторов.

Ссылки должны быть верифицированы, выходные данные проверены на официальном сайте.

Списки литературы приводятся только на английском языке, без транслитерации. После описания русскоязычного источника в конце ссылки ставится указание на язык работы: (in Russian).

Для транслитерации имен и фамилий авторов в русскоязычных источниках, названий журналов следует использовать стандарт BSI.

Редакция журнала ведет переписку с ответственным (контактным) автором.

Редакция вправе отклонить статью без указания причины.

ВЫСТАВКА / КОНФЕРЕНЦИИ / СЕМИНАРЫ

ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

XXX МЕЖДУНАРОДНЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
ФОРУМ

МЕДИЦИНСКАЯ ТЕХНИКА
И ОБОРУДОВАНИЕ

Техно+Мед

ФАРМАЦЕВТИКА

Фарм+Мед

ИНФОРМАЦИОННЫЕ
ТЕХНОЛОГИИ В МЕДИЦИНЕ

ИТ+Мед

ЛАБОРАТОРНАЯ МЕДИЦИНА

Лаб+Мед

ЭСТЕТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Эсте+Мед

СТОМАТОЛОГИЯ

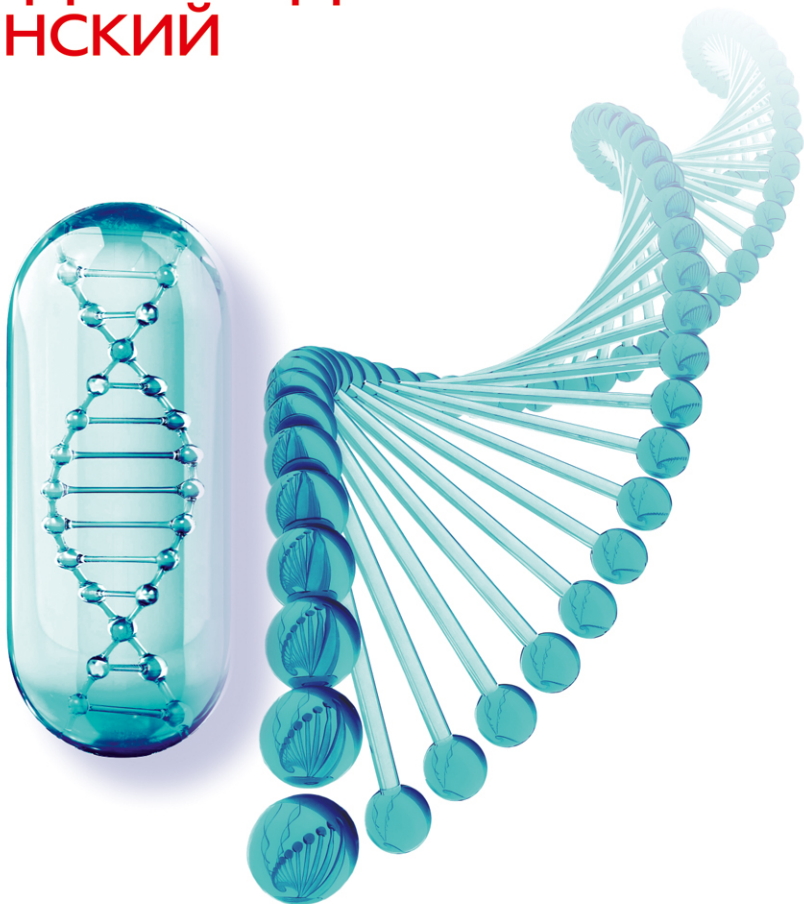
Стоматология
+ БЕЛАРУСИ

МЕДИЦИНСКИЙ ТУРИЗМ

Тур+Мед

ЗДОРОВЫЙ ОБРАЗ ЖИЗНИ

+ЗОЖ



ОРГАНИЗАТОР
ЗАО «Техника и коммуникации»
Тел.: +375 17 3060606
medica@tc.by, belarusmedica.by



Министерство здравоохранения Республики Беларусь
minzdrav.gov.by



ПРИ СОДЕЙСТВИИ
Торгового представительства Российской Федерации
в Республике Беларусь
minsk@minprom.gov.ru, belarus.minpromtorg.gov.ru

15-18.4.2025
Минск, пр. Победителей, 20/2

Митеравел® плюс

**ОТ ПОДГОТОВКИ К БЕРЕМЕННОСТИ
ДО РОЖДЕНИЯ МАМИНОЙ РАДОСТИ**

Источник Омега-3, витаминов
и минералов в период планирования
беременности, во время
беременности (1, 2, 3 триместры),
в период кормления грудью



РЕКЛАМА. БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ДОБАВКА.

Не является лекарственным препаратом.

Не предназначена для лечения. Имеются противопоказания.

Перед применением ознакомьтесь с инструкцией.



Производитель: Softgel Healthcare Private Limited, Survey No.20/1, Vandalur - Kelambakkam Road, Pudukkamm Village, Kancheepuram District, Tamilnadu - 603 103, Индия

Представительство ООО «Sun Pharmaceutical Industries Ltd.» в Республике Беларусь, 220113, г. Минск, ул. Мележа, д.1, офис 1118, тел./факс (017) 364 54 57
e-mail: minsk-office@sunpharma.org
www.sunpharma.com