

The Association of Reproductive Medicine of Uzbekistan



ISSN 3060-5202

REPRODUKTIV TIBBIYOT VA GENETIKA

REPRODUCTIVE & G MEDICINE GENETICS

РЕПРОДУКТИВНАЯ МЕДИЦИНА И ГЕНЕТИКА

01. 2026







REPRODUKTIV TIBBIYOT VA GENETIKA

REPRODUCTIVE & GENETICS

РЕПРОДУКТИВНАЯ МЕДИЦИНА И ГЕНЕТИКА

Бош мухаррир Д.С. Иргашев, Репродуктив тиббиёт ва генетика институти бош директори, уролог-андролог, тиббиёт фанлари доктори

Бош мухаррир ўринбосари Н.А. Мирзаахмедова, тиббиёт фанлари доктори, акушер-гинеколог, репродуктолог, «Doctor D» ЭКУ клиникаси бош шифокори

Тахририят ҳайъати:

Д.К. Нажмутдинова, ТТА УАШ Акушерлик-гинекология кафедраси мудири, профессор, т.ф.д. (Ўзбекистон, Тошкент)

Д. Фелдберг, Тель-Авив тиббиёт университети профессори, Хелен Шнайдер номидаги аёллар шифохонаси директори ўринбосари, Рабин тиббиёт маркази қошидаги кўп тармоқли Бейлинсон ва Кампус Гольда шифохоналари акушерлик ва гинекология бўлимлари мудири, Акушерлик ва гинекология халқаро федерациясининг репродуктив тиббиёт бўйича қўмитаси вице-раиси (FIGO), т.ф.д. (Исроил, Тель-Авив)

С. Демирель, профессор, PhD, Аджибадем Аташехир шифохонаси гинеколог шифокори (Туркия, Истанбул)

Н.А. Мирзаахмедова, «Doctor D – IVF» клиникаси ЭКУ бўлими мудири, т.ф.д., акушер-гинеколог шифокор, репродуктолог (Ўзбекистон, Тошкент)

А.А. Олина, Д.О. Отта номидаги акушерлик, гинекология ва репродуктологияни ривожлантириш бўйича илмий текшириш институти директори ўринбосари, академик Е.А. Вагнер номидаги ПДТУ (Перм давлат тиббиёт университети) Акушерлик ва гинекология кафедраси профессори, акушер-гинеколог шифокор, т.ф.д., профессор (Россия, Санкт-Петербург)

А.Х. Каримов, ТТА УАШ акушерлик ва гинекология кафедраси профессори, т.ф.д. (Ўзбекистон, Тошкент)

Г.А. Ихтиёрова, Бухоро тиббиёт институти 1-сонли Акушерлик ва гинекология кафедраси мудири, т.ф.д., акушер-гинеколог шифокор (Ўзбекистон, Тошкент)

Ш.А. Зуфарова, Республика аҳоли репродуктив саломатлиги маркази директори, т.ф.д., акушер-гинеколог шифокор (Ўзбекистон, Тошкент)

Н.С. Нодирхонов, Республика ихтисослашган акушерлик-гинекология илмий-амалий тиббиёт маркази директори, т.ф.д., акушер-гинеколог (Ўзбекистон, Тошкент)

Тахририят аъзолари:

В. Б. Аҳмад, «Bilmed Group of Institutions» бош директори, профессор, т.ф.д., (Хиндистон)

К.Т. Бабаев, РИПИАТМ Тиббиёт генетикаси кафедраси мудири, т.ф.д., генетик (Ўзбекистон, Тошкент)

С.Б. Байкошкаррова, «Экомед» инсон репродукцияси клиникаси гуруҳининг илмий раҳбари, ҚР Фанлар миллий академиясининг фахрий аъзоси, б.ф.д., профессор, эмбриолог (Қозғоғистон, Алмата)

И.В. Виноградов, «Репродуктив ва регенератив тиббиёт» илмий-амалий маркази илмий раҳбари, уролог-андролог шифокор, т.ф.д. (Россия, Москва)

С.И. Гамидов, РДМУ урология кафедраси профессори, И.М. Сеченова номидаги Биринчи МДТУ акушерлик, гинекология ва репродуктология кафедраси профессори, В.И. Кулаков номидаги НМИЦ АГП урология бўлими раҳбари (Россия, Москва)

Ж.И. Гликина, МЧЖ «Хайтек Генетикс» бош директори, б.ф.д. (Россия, Москва)

А.М. Гэгзян, Д.О. Отта номидаги ВРТ НИИ акушерлик, гинекология ва репродуктология бўлими илмий раҳбари, Санкт-Петербург давлат университети акушерлик, гинекология ва репродуктология кафедраси профессори, т.ф.д. (Россия, Санкт-Петербург)

И.А. Корнеев, Халқаро Репродуктив тиббиёт маркази уролог-андролог шифокори, т.ф.д. (Россия, Санкт-Петербург)

Л.А. Левков, «Vasteras IVF» эмбриология лабораторияси мудири (Швеция), Каролина университети лектори, т.ф.н., эмбриолог (Швеция, Стокгольм)

Р.С. Мухамедов, МЧЖ «Hayot Tecnology» илмий консултант, б.ф.н., генетик (Ўзбекистон, Тошкент)

М. Бренгауз, Тель-Авив «Assuta medical center» катта эмбриолог, «IVF lab Sheba Medical Center» собиқ директори, PhD (Исроил, Тель-Авив)

Э. Гирш, Ашкелондаги «Pirion HaNegev» андрология лабораторияси директори, МЧЖ «QART Medical Ltd» илмий раҳбари, Ришон-ле-Ционе да «RefaelCare» тиббиёт маркази ҳамтаъсисчиси, Халқаро ооцит ва суррогат оналик донорлиги маркази директори, PhD, эмбриолог (Исроил)

Ж.Е. Пахомова, ЎзР акушер-гинекологлар ассоциацияси президенти, ТТА акушерлик ва гинекология кафедраси профессори, т.ф.д., акушер-гинеколог

Чораклик илмий журнал

Нашр Ўзбекистон Республикаси Президенти Администрацияси ҳузуридаги Ахборот ва оммавий коммуникация агентлигида 2023 йил 12 июлда 101399 рақами билан рўйхатга олинган.
Индекс - 1445
ISSN 3060-5202

Таъсисчи: Ўзбекистон Репродуктив тиббиёт ассоциацияси
Нашр босма табоғи
Босма усули
Формат А4
Нархи шартнома асосида

Тахририят манзили: 100019 Тошкент ш.
Олмазор тумани
Фурқат боғи кўчаси, 6-уй.
Тел.: +998 (71) 2310057, +998 (71) 2310056

«Printwell» МЧЖ босмахонасида чоп этилди.
Ташкент шаҳри, Чилонзор 9,
Қатортол МФЙ, 16
Тел.: +998 (55) 501-35-35
Буюртма № 221-7



The Association of Reproductive Medicine of Uzbekistan

REPRODUKTIV TIBBIYOT VA GENETIKA

REPRODUCTIVE & G MEDICINE ENETICS

РЕПРОДУКТИВНАЯ МЕДИЦИНА И ГЕНЕТИКА

Главный редактор Д. С. Иргашев, генеральный директор Института репродуктивной медицины и генетики, врач уролог-андролог, д. м. н.

Заместитель главного редактора Н. А. Мирзахмедова, доктор медицинских наук, акушер-гинеколог, репродуктолог, главный врач клиники «Doctor D» ЭКО

Редакционная коллегия:

Нажмутдинова Д. К., заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ВОП ТМА, профессор, д. м. н. (Ташкент, Узбекистан)

Фелдберг Д., профессор медицинского факультета Тель-Авивского университета, заместитель директора женской больницы им. Хелен Шнайдер, заведующий отделением акушерства и гинекологии многопрофильной больницы Бейлинсон и Кампуса Гольды при медицинском центре Рабин, вице-председатель комитета по репродуктивной медицине Международной федерации акушерства и гинекологии (FIGO), д. м. н. (Тель-Авив, Израиль)

Демирель С., профессор, PhD, врач-гинеколог больницы Аджибадем Аташехир (Стамбул, Турция)

Мирзахмедова Н. А., заведующая отделом ЭКО клиники «Doctor D – IVF», д. м. н., врач акушер-гинеколог, репродуктолог (Ташкент, Узбекистан)

Олина А. А., заместитель директора по развитию НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, профессор кафедры АиГ ПГМУ имени академика Е.А. Вагнера, врач акушер-гинеколог, д. м. н., профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Каримов А. Х., профессор кафедры акушерства и гинекологии ВОП ТМА, профессор, д. м. н. (Ташкент, Узбекистан)

Ихтиярова Г. А., заведующая кафедрой акушерства и гинекологии Бухарского медицинского института №1 (Бухара, Узбекистан)

Зуфарова Ш. А., директор Республиканского центра репродуктивного здоровья населения, д. м. н., врач акушер-гинеколог (Ташкент, Узбекистан)

Надырханова Н. С., директор Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра акушерства и гинекологии, д. м. н., врач акушер-гинеколог (Ташкент, Узбекистан)

Редакционный совет:

Ахмад В. Б., генеральный директор «Bilmed Group of Institutions», профессор, д. ф. н. (Индия)

Бабаев К. Т., заведующий кафедрой медицинской генетики РСГНПМЦ, д. м. н., генетик (Ташкент, Узбекистан)

Байкошкарлова С. Б., научный руководитель группы клиник репродукции человека «Экомед», почетный член Национальной академии наук РК, д. б. н., профессор, эмбриолог (Алматы, Казахстан)

Виноградов И. В., научный руководитель НПЦ «Репродуктивной и регенеративной медицины», врач уролог-андролог, д. м. н. (Москва, Россия)

Гамидов С. И., профессор кафедры урологии РГМУ, профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, руководитель отделения урологии «НМИЦ АГП имени В. И. Кулакова» (Москва, Россия)

Глинкина Ж. И., генеральный директор ООО «Хайтек Генетикс», д. б. н. генетик (Москва, Россия)

Газзян А. М., научный руководитель отделения ВРТ НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта, профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии Санкт-Петербургского государственного университета, д. м. н. (Санкт-Петербург, Россия)

Корнеев И. А., врач уролог-андролог Международного центра репродуктивной медицины, д. м. н. (Санкт-Петербург, Россия)

Левков Л. А., заведующий эмбриологической лабораторией «Vasteras IVF» (Швеция), лектор Каролинского университета, к. м. н., эмбриолог (Стокгольм, Швеция)

Мухамедов Р. С., профессор, научный консультант ООО «Hayot Tecnology», д. б. н., генетик (Ташкент, Узбекистан)

Бренгауз М., старший эмбриолог «Assuta medical center» в Тель-Авиве, бывший директор «IVF lab Sheba Medical Center», PhD (Тель-Авив, Израиль)

Гирш Э., директор Андрологической лаборатории «Pirion HaNegev» в Ашкелоне, научный руководитель ООО «QART Medical Ltd», соучредитель Медицинского центра «RefaelCafe» в Ришон-ле-Ционе, директор Международного центра донорства ооцитов и сурrogатного материнства, PhD, эмбриолог (Израиль)

Пахомова Ж. Е., президент Ассоциации акушеров-гинекологов РУз, профессор кафедры акушерства и гинекологии ТашМИ, д. м. н., врач акушер-гинеколог

Ежеквартальный научный журнал

Издание зарегистрировано Агентством информации и массовых коммуникаций при Администрации Президента Республики Узбекистан 12.07.2023 г.

Регистрационный номер 101399.

Индекс - 1415

ISSN 3060-5202

Учредитель: Ассоциация репродуктивной медицины Узбекистана

Формат (объем) издания п/л

Способ печати

Формат А4

Цена договорная

Адрес редакции: 100019 Ташкент,

Алмазарский район,

ул. Фуркат боги, 6.

Тел.: +998 (71) 2310057, +998 (71) 2310056

Отпечатано в типографии:

ООО «Printwell» г. Ташкент. Чилазар 9,

махалинский комитет "Катартал", 16

Тел. +998 (55) 501-35-35

Заказ № 221-7

MUNDARIJA

СОДЕРЖАНИЕ / CONTENTS

TAHRIIRIYAT MATERIALLARI / РЕДАКЦИОННЫЕ МАТЕРИАЛЫ

№	MUALLIF / АВТОР	MATERIAL YOKI MAQOLA NOMI / НАЗВАНИЕ	БЕТ / СТР.
1	Дилмурод Иргашев	ПРЕДИСЛОВИЕ	6
2	Шахида Шамсиева	РЕПРОДУКТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ — ПУТЬ К НОВОЙ ЖИЗНИ: В ТАШКЕНТЕ СОСТОЯЛСЯ IV МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС ПО РЕПРОДУКТИВНОЙ МЕДИЦИНЕ	7–9

ILMIY MAQOLALAR / НАУЧНЫЕ СТАТЬИ / SCIENTIFIC ARTICLES

№	MUALLIF / АВТОР	MATERIAL YOKI MAQOLA NOMI / НАЗВАНИЕ	БЕТ / СТР.
1	M. Aminov, F.K. Sobirova	MENINGIOMALARNING KLINIK KECISHI	12–14
2	Е.Н. Носенко, Е.В. Новикова	ИНОЗИТОЛЫ В РЕПРОДУКТИВНОЙ МЕДИЦИНЕ	15–25
3	Л.В. Калугина, Т.И. Юско	МИО-ИНОЗИТОЛ: ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ И ПРЕГНАВИДАРНАЯ ПОДГОТОВКА ПРИ СИНДРОМЕ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ	26–33
4	D.A. Narzillayeva, G.D. Azizova	ENDOMETRIOZDA OOTSIT SIFATI PASAYISHINING PATOGENETIK MEKANIZMLARI (ADABIYOTLAR SHARHI)	34–39
5	М.Э. Ражабалиева	ВЛИЯНИЕ МИКРОБИОМА ЭНДОМЕТРИЯ НА УСПЕХ ИМПЛАНТАЦИИ И МЕТОДЫ ЕГО ДИАГНОСТИКИ	40–42
6	R.X. Mirzamatov, A.X. Shokirov	PROSTATA BEZI XAVFSIZ GIPERPLAZIYASI BILAN XASTALANGAN BEMORLARDA KUZATILADIGAN KLINIK ASORATLARNING DIAGNOSTIK ANAMIYATI	43–45
7	F.Y. Yuldashev, T.T. Saminov	DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC APPROACHES IN NON-OBSTRUCTIVE AZOOSPERMIA: A COMPREHENSIVE LITERATURE REVIEW	46–51
8	С.Ф. Аляви	ПСОРИАЗ И МУЖСКОЕ ЗДОРОВЬЕ	52–57
9	Ш.С. Гасанова, Д.С. Иргашев, А.Т. Бобоев	ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ МУЖСКОГО БЕСПЛОДИЯ: РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫХ ВРТ	58–62
10	З.С. Насимова	КЕСАРЕВО СЕЧЕНИЕ КАК ФАКТОР НАРУШЕНИЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ	63–66
11	Ф.Д. Каримова, З.А. Раджабова, Ф.К. Элмуродова	ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ РОДОВ И СТРУКТУРА РОДОРАЗРЕШЕНИЯ У РОЖЕНИЦ С КОГНИТИВНЫМ ДЕФИЦИТОМ	67–72
12	О.Ю. Федорахина, Д.С. Иргашев, С.Т. Тоирова	РОЛЬ ЖЕЛЕЗА КРОВИ В РЕГУЛЯЦИИ И ПОДДЕРЖАНИИ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ ЖЕНСКОГО ОРГАНИЗМА: СОВРЕМЕННЫЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	73–76
13	О.Ю. Федорахина, М.Х. Музаффарова	РОЛЬ СТЕРОИДОГЕНЕЗА В ФОРМИРОВАНИИ ЭМБРИОНАЛЬНОГО ПОТЕНЦИАЛА ООЦИТОВ ПРИ ЭКО	77–79
14	Ф.Х. Шарипова, А.В. Ан	СОВРЕМЕННАЯ АКУШЕРСКАЯ ТАКТИКА ПРОФИЛАКТИКИ ОСЛОЖНЕНИЙ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН С КАРДИАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ	80–84
15	Sh.A. Komilov	EKSPERIMENTAL GIPOTIREOZ VA GIPOKINEZIYA SHAROITIDA SOCH FOLLIKULALARIDAGI MORFOLOGIK O'ZGARISHLAR	85–88
16	D.S. Irgashev, E.S. Yugay, M.Kh. Muzaffarova, K.F. Bilolov	INHIBIN B IN MALE REPRODUCTIVE MEDICINE: BEYOND SPERMATOGENESIS — UNCHARTED CLINICAL TERRITORY AND METHODOLOGICAL GAPS	89–94

ПРЕДИСЛОВИЕ***УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ, УЧЕНЫЕ И СПЕЦИАЛИСТЫ В ОБЛАСТИ МЕДИЦИНЫ!***

Рады представить первый номер научного журнала «Reproductive Medicine and Genetics» («Репродуктивная медицина и генетика») за 2026 год. Издание посвящено актуальным вопросам репродуктивной медицины, клинической генетики, эмбриологии, акушерства, гинекологии и андрологии.

Решением Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан № 384/5 от 10 апреля 2026 года журнал включён в перечень национальных научных изданий, рекомендованных для публикации основных результатов диссертационных исследований по медицинским наукам.

Данный статус требует от редакции строгого соблюдения принципов академической добросовестности, независимого рецензирования, прозрачности авторства, этических норм и единых международных требований к структуре научной публикации.

В выпуск вошли материалы отечественных и зарубежных авторов, посвящённые диагностике и лечению репродуктивных нарушений, вспомогательным репродуктивным технологиям, генетическим и метаболическим аспектам фертильности, клинической акушерско-гинекологической практике и современным методам биомедицинского анализа.

Благодарю авторов, рецензентов, членов редакционной коллегии и партнёров за вклад в развитие журнала. Уверен, что опубликованные материалы будут полезны специалистам, исследователям и практическим врачам.

Желаю нашим читателям новых профессиональных достижений, успешной научной деятельности, творческого вдохновения и крепкого здоровья.



Дилмурод ИРГАШЕВ

Главный редактор журнала «Reproductive Medicine and Genetics»

Председатель Ассоциации репродуктивной медицины Узбекистана; генеральный директор Института репродуктивной медицины и генетики; президент холдинга «Doctor D»; доктор медицинских наук

Conference Report / News & Events

РЕПРОДУКТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ — ПУТЬ К НОВОЙ ЖИЗНИ: В ТАШКЕНТЕ СОСТОЯЛСЯ IV МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС ПО РЕПРОДУКТИВНОЙ МЕДИЦИНЕ

Date and place	1-2 May 2026, Tashkent, Uzbekistan
Organizers	Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan; Association of Reproductive Medicine of Uzbekistan (UzARM); International University of Asia
Format and participants	Hybrid format; specialists in reproductive medicine, genetics, embryology, andrology, obstetrics and gynecology
Outcome	Exchange of clinical experience, discussion of innovations, professional networking and future scientific collaboration



. IV Международный конгресс Ассоциации репродуктивной медицины Узбекистана. Source: editorial archive.

Ташкент вновь стал площадкой для обсуждения самых передовых достижений современной медицины. 1–2 мая 2026 года в столице Узбекистана прошёл IV Международный конгресс Ассоциации репродуктивной медицины Узбекистана (UzARM) под девизом «Репродуктивные технологии — путь к новой жизни». Масштабное научно-практическое мероприятие объединило ведущих специалистов в области репродуктивной медицины, генетики, эмбриологии, андрологии, акушерства и гинекологии, став одним из наиболее значимых событий года в медицинском сообществе страны.

В эпоху стремительного развития биомедицинских технологий вопросы репродуктивного здоровья приобретают особую актуальность. Современные методы диагностики, достижения молекулярной генетики, совершенствование вспомогательных репродуктивных технологий и внедрение инновационных подходов к лечению бесплодия открывают новые возможности для миллионов семей по всему миру. Именно поэтому проведение подобных международных форумов становится важным инструментом обмена знаниями, профессионального взаимодействия и внедрения лучших мировых практик в систему здравоохранения.

Организаторами конгресса выступили Министерство здравоохранения Республики Узбекистан, Ассоциация репродуктивной медицины Узбекистана и Международный университет Азии. Форум прошёл в гибридном формате, объединив участников как в очном, так и в онлайн-режиме. Благодаря этому к обсуждению актуальных вопросов отрасли смогли присоединиться специалисты из различных регионов Узбекистана и зарубежных стран.

За последние годы репродуктивная медицина превратилась в одну из наиболее динамично развивающихся областей медицинской науки. Новые клинические рекомендации, технологические решения и результаты научных исследований требуют постоянного обновления профессиональных знаний. Конгресс стал именно той площадкой, где ведущие эксперты смогли представить последние достижения отрасли, поделиться опытом и обсудить пути дальнейшего развития репродуктивной медицины в условиях стремительных глобальных изменений.

На протяжении двух дней участники заслушали десятки научных докладов, посвящённых современным методам лечения бесплодия, генетическому тестированию эмбрионов, вопросам повышения эффективности программ экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), мужскому и женскому репродуктивному здоровью, а также инновационным подходам в области эмбриологии и пренатальной диагностики.

Особое внимание было уделено вопросам персонализированной медицины. Эксперты отметили, что будущее репродуктологии связано с индивидуальным подходом к каждому пациенту, использованием генетических данных для прогнозирования результатов лечения и внедрением технологий искусственного интеллекта в процессы диагностики и принятия клинических решений. Многие представленные исследования продемонстрировали, насколько быстро меняется современная медицинская практика и какие перспективы открываются перед специалистами в ближайшие годы.

Одним из ключевых преимуществ конгресса стала его практическая направленность. Помимо научных сессий программа включала клинические разборы сложных случаев, интерактивные дискуссии и образовательные мероприятия. Такой формат позволил участникам не только ознакомиться с последними научными достижениями, но и получить конкретные инструменты для применения новых знаний в повседневной врачебной практике.

Насыщенной оказалась и предконгрессная программа. 30 апреля на базе Института репродуктивной медицины и генетики были организованы специализированные мастер-классы по ультразвуковой навигации в репродуктивной медицине и современным методам эмбриологии. Молодые специалисты получили возможность перенять опыт признанных экспертов, ознакомиться с новейшими технологиями и обсудить актуальные профессиональные вопросы в формате живого общения.

В ходе конгресса неоднократно подчёркивалась важность международного сотрудничества в развитии репродуктивной медицины. Сегодня успешное решение сложных клинических задач невозможно без интеграции научных знаний, обмена опытом между странами и совместных исследований. Именно поэтому участие зарубежных специалистов стало важной составляющей форума. Их выступления вызвали большой интерес аудитории и способствовали формированию новых профессиональных контактов и партнёрств.

Не менее значимой темой обсуждения стало повышение качества медицинской помощи пациентам с нарушениями репродуктивной функции. Специалисты говорили о необходимости ранней диагностики, совершенствования системы подготовки кадров, внедрения международных стандартов лечения и расширения доступа населения к современным медицинским технологиям. Особый акцент был сделан на профилактике репродуктивных нарушений и формировании культуры ответственного отношения к собственному здоровью.

По мнению участников, проведение подобных мероприятий играет важную роль не только в профессиональном развитии медицинского сообщества, но и в укреплении научного потенциала страны. Конгресс стал ярким подтверждением того, что Узбекистан уверенно интегрируется в мировое медицинское пространство, активно развивает инновационные направления здравоохранения и создаёт условия для внедрения передовых технологий в клиническую практику.

IV Международный конгресс Ассоциации репродуктивной медицины Узбекистана. Source: editorial archive.

Завершая работу форума, организаторы выразили благодарность всем докладчикам, модераторам, партнёрам и участникам за вклад в развитие профессионального диалога и международного сотрудничества.

По итогам конгресса были намечены новые направления совместной работы, обсуждены перспективы реализации научных проектов и образовательных программ.



IV Международный конгресс Ассоциации репродуктивной медицины Узбекистана стал не просто очередным профессиональным мероприятием. Он превратился в масштабную площадку для генерации новых идей, обмена передовым опытом и поиска решений, способных изменить жизни тысяч семей. В условиях стремительного развития медицинской науки подобные форумы становятся важным фактором прогресса, открывая новые горизонты для специалистов и даря надежду тем, кто мечтает о рождении здорового ребёнка.

Репродуктивные технологии действительно становятся дорогой к новой жизни, а Узбекистан всё увереннее укрепляет свои позиции среди государств, активно развивающих современные направления репродуктивной медицины и биомедицинских исследований.

Шахида ШАМСИЕВА

ИННОВАЦИОННЫЙ СИМУЛЯЦИОННЫЙ ЦЕНТР ИНСТИТУТА РЕПРОДУКТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ И ГЕНЕТИКИ

Jadval 1. Simulyatsiya markazidagi maxsus anjomlar, o'tkazish joyi va shakllanadigan kasbiy kompetentsiyalar.

№	Simulyatsiya uchun maxsus anjomlar	O'tkazish joyi	Shakllanadigan kasbiy kompetentsiyalar
1.	ACC/PKS-NM-NPC Follikul punksiyasi simulyatori (PickUpSim™) - tuxum yig'ish jarayonining yuqori aniqlikdagi simulyatori	Reproduktiv tibbiyot va genetika instituti, simulyatsiya markazi 100019, Toshkent sh. Usta – Olim ko'chasi, 17 uy.	- follikulani bo'shatish va to'ldirishni simulyatsiya qilish - igna bilan yumshoq to'qimalarning deformatsiyasini modellashtirish - transvaginal ekografiya protsedurasini simulyatsiya qilish - real vaqtda protsedurani kuzatish uchun ultratovush probini sagittal tekislikda harakatlantirish - kesmani olish uchun ultratovushli probni aylantirish - follikul aspiratsiyasini simulyatsiya qilish oyoq pedali bilan boshqariladi
2.	Embrion ko'chirish simulyatori (TransferSim™ (TFS) - ultratovush tekshiruvi ostida embrionlarni ko'chirish jarayoniga shifokorlarni o'rgatish uchun mo'ljallangan yuqori aniqlikdagi virtual simulyator.	Reproduktiv tibbiyot va genetika institute, simulyatsiya markazi 100019, Toshkent sh. Usta – Olim ko'chasi, 17 uy.	-ultratovush yordamida embrionlarni ko'chirish jarayonlarini simulyatsiya qilish - ultratovush tekshiruvi ostida embrionlarni ko'chirish jarayoni bilan bog'liq klinik va psixomotor ko'nikmalarni takomillashtirish.
3.	ACC/SHS-NM-NPC SonoHysteroSim™ - bu shifokorlarni sonogisterografiya protsedurasiga o'rgatish uchun mo'ljallangan yuqori aniqlikdagi virtual simulyator.	Reproduktiv tibbiyot va genetika institute, simulyatsiya markazi 100019, Toshkent sh. Usta – Olim ko'chasi, 17 uy.	-sonogisterografiya protsedurasi bilan bog'liq klinik va psixomotor ko'nikmalarni takomillashtirish - transvaginal ultratovush tekshiruvini simulyatsiya qilish - sho'r suv quyish paytida bachadonni transvaginal vizualizatsiya qilish uchun odatiy ko'nikmalar - sonogisterografiya protsedurasini o'rgatish va klinik holatlarni sharhlash. Standart transvaginal ultratovush tekshiruvi paytida endometriy vizualizatsiyani yaxshilaydi

Izoh: qisqartmalar va savdo nomlari matnda birinchi qo'llanishida izohlangan; jadval institutsional axborot bo'limiga tegishli.

Institutional News / Simulation Center

Институт репродуктивной медицины и генетики располагает современным симуляционным центром, оснащённым высокотехнологичным оборудованием для практической подготовки врачей в области репродуктивной медицины, вспомогательных репродуктивных технологий и ультразвуковой диагностики.

В центре представлены специализированные виртуальные симуляторы, позволяющие отрабатывать ключевые клинические и психомоторные навыки в условиях, максимально приближенных к реальной медицинской практике.

Симулятор пункции фолликулов PickUpSim™

PickUpSim™ — это высокоточный симулятор процесса забора ооцитов, предназначенный для обучения и совершенствования навыков трансвагинальной пункции фолликулов. Оборудование позволяет моделировать этапы пункции, аспирации фолликулов, работу иглой, деформацию мягких тканей, а также выполнение процедуры под ультразвуковым контролем в режиме реального времени.

Симулятор переноса эмбрионов TransferSim™

TransferSim™ — современный виртуальный симулятор, предназначенный для обучения врачей процедуре переноса эмбрионов под ультразвуковым контролем. Работа на данном оборудовании способствует развитию клинического мышления, точности мануальных действий и уверенного владения техникой эмбриотрансфера.

Симулятор SonoHysteroSim™

SonoHysteroSim™ — высокоточный виртуальный симулятор для обучения процедуре соногистерографии. Он позволяет врачам совершенствовать навыки трансвагинального ультразвукового исследования, визуализации полости матки при введении физиологического раствора, а также интерпретации клинических ситуаций.

Использование симуляционного оборудования позволяет врачам осваивать сложные медицинские манипуляции безопасно, поэтапно и без риска для пациента. Такой формат обучения особенно важен в репродуктивной медицине, где точность действий специалиста напрямую влияет на качество лечения и клинический результат.

Симуляционный центр Института репродуктивной медицины и генетики — это пространство практического мастерства, современных технологий и профессионального роста врачей.

MENINGIOMALARNING KLINIK KECHISHI

Article type: Original Article | DOI: to be assigned by editorial office | Published: 2026, №01 | Corresponding author/e-mail: sobirovafarzona721@gmail.com | ORCID: not supplied | Funding: not declared | Conflict of interest: not declared | Ethics: indicated in article where applicable.

Aminov Madamin Sobirova Farzona Karimovna

Central Asian Medical University t.f.n., dotsent

Sobirova Farzona Karimovna

Central Asian Medical University klinik ordinatori

Annotatsiya: Meningioma markaziy nerv tizimining eng ko‘p uchraydigan birlamchi o‘smalaridan biri bo‘lib, miya va orqa miyani qoplaydigan araxnoidal hujayralardan rivojlanadi. Ushbu maqolada meningiomalarning klinik kechishi, etiologiyasi, diagnostika usullari va davolash tamoyillari tahlil qilindi. Kasallikning klinik belgilari o‘smaning joylashuvi, hajmi va o‘sish sur‘atiga bog‘liq ekanligi ko‘rsatildi. Zamonaviy neyroimaging usullari, xususan magnit-rezonans tomografiya diagnostikada muhim ahamiyatga ega. Davolashning asosiy usuli jarrohlik amaliyoti hisoblanadi, ayrim hollarda radioterapiya ham qo‘llaniladi.

Kalit so‘zlar: meningioma, miya o‘smalari, klinik kechish, diagnostika, MRT, neyroxirurgiya, radioterapiya.

Аннотация: Менингиома является одной из наиболее распространённых первичных опухолей центральной нервной системы и развивается из арахноидальных клеток оболочек головного и спинного мозга. В статье на основании научной литературы рассмотрены клиническое течение, этиологические факторы, диагностические возможности и современные подходы к лечению менингиом. Показано, что клинические проявления зависят от локализации, размеров и темпа роста опухоли; ведущая роль в диагностике принадлежит магнитно-резонансной томографии, а основным методом лечения остаётся хирургическое удаление с возможным применением радиотерапии.

Ключевые слова: менингиома, опухоли головного мозга, клиническое течение, диагностика, МРТ, нейрохирургия, радиотерапия.

Abstract: Meningioma is one of the most common primary tumors of the central nervous system and originates from arachnoid cells covering the brain and spinal cord. Based on scientific literature, the article reviews the clinical course, etiological factors, diagnostic methods and current principles of treatment of meningiomas. The clinical manifestations are shown to depend on tumor location, size and growth rate; magnetic resonance imaging plays a key diagnostic role, while surgical removal remains the main treatment option, with radiotherapy used in selected cases.

Keywords: meningioma, brain tumors, clinical course, diagnosis, MRI, neurosurgery, radiotherapy.

KIRISH

Meningiomalar markaziy nerv tizimining eng ko‘p uchraydigan birlamchi o‘smalaridan biri hisoblanib, miya va orqa miyani qoplaydigan meningeal pardalarning araxnoidal (araxnoid qopqoq) hujayralaridan rivojlanadi. Ushbu o‘smalar barcha intrakranial birlamchi o‘smalarning taxminan 30–40 foizini tashkil etadi.[1,2] Aksariyat hollarda meningiomalar yaxshi sifatli (benign) bo‘lib, sekin o‘sishi bilan tavsiflanadi. Biroq, o‘smaning joylashuvi va hajmi sababli ular markaziy nerv tizimi tuzilmalariga bosim o‘tkazib, jiddiy nevrologik buzilishlarni keltirib chiqarishi mumkin.

So‘nggi yillarda neyrodagnostika usullarining, ayniqsa magnit-rezonans tomografiyaning keng qo‘llanilishi natijasida meningiomalarni erta bosqichlarda aniqlash imkoniyatlari sezilarli darajada oshdi. Shu bilan birga, ayrim bemorlarda kasallik uzoq vaqt davomida klinik belgilsiz kechishi mumkinligi sababli meningiomalar tasodifiy tekshiruvlar vaqtida aniqlanmoqda.[4,5] patologiyaning klinik xususiyatlarini chuqur o‘rganish zarurligini yanada oshirmoqda.

Kasallikning kelib chiqishida ionlashtiruvchi nurlanish, genetik omillar, gormonal ta'sirlar va ayrim irsiy sindromlar muhim rol o‘ynashi aniqlangan. Ayniqsa, ayollarda kasallikning erkaklarga nisbatan ko‘proq uchrashi jinsiy gormonlarning o‘sma rivojlanishidagi ehtimoliy ahamiyatini ko‘rsatadi. Bundan tashqari, neyrofibromatozning II turi bilan og‘rigan bemorlarda meningioma rivojlanish xavfi yuqoriligi qayd etilgan.[7,8]

Meningiomalarning klinik kechishi juda xilma-xil bo‘lib, o‘smaning anatomik lokalizatsiyasi, o‘lchami, o‘sish sur‘ati va atrofdagi nerv tuzilmalariga ta'sir darajasiga bog‘liq. Bemorlarda bosh og‘rig‘i, epileptik xurujlar, ko‘rish va eshitish buzilishlari, harakat funksiyasining pasayishi, sezuvchanlikning buzilishi hamda kognitiv o‘zgarishlar kuzatilishi mumkin. Ayrim hollarda simptomlar asta-sekin rivojlanib, uzoq vaqt davomida boshqa nevrologik kasalliklar bilan adashtiriladi.[1,2,9]

Meningiomalarni o‘z vaqtida tashxislash va davolash nevrologik asoratlarning oldini olish hamda bemorlarning hayot sifatini yaxshilashda muhim ahamiyatga ega. Shuning uchun ushbu maqolada meningiomalarning klinik kechishi, asosiy simptomlari, diagnostika imkoniyatlari va zamonaviy davolash tamoyillari ilmiy adabiyotlar asosida tahlil qilinadi.

Mazkur tadqiqotning maqsadi meningiomalarning klinik kechish xususiyatlarini o‘rganish, ularning diagnostik va davolash jihatlarini tahlil qilish hamda kasallikni erta aniqlashning ahamiyatini yoritishdan iborat.

MATERIALLAR VA METODLAR

Mazkur maqola meningiomalar bo'yicha zamonaviy ilmiy adabiyotlar, klinik qo'llanmalar va epidemiologik tadqiqotlar tahlili asosida tayyorlandi. Ma'lumotlarni yig'ishda neyroxirurgiya, onkologiya va nevrologiyaga oid ilmiy manbalar o'rganildi. Tadqiqot usuli sifatida adabiyotlar sharhi va qiyosiy tahlil usullaridan foydalanildi.

MUHOKAMA

Meningiomalar ko'pincha yaxshi sifatli o'smalar bo'lsa-da, ularning klinik ahamiyati joylashgan sohaga bog'liq. O'smaning sekin rivojlanishi sababli dastlabki bosqichlarda bemorlar shifokorga kech murojaat qilishi mumkin. So'nggi yillarda MRT tekshiruvlarining keng qo'llanilishi natijasida simptom bermayotgan meningiomalar ham ko'proq aniqlanmoqda.[4,5]

Adabiyotlar tahliliga ko'ra, WHO I darajali meningiomalar aksariyat hollarda qulay prognozga ega. Biroq atipik (WHO II) va anaplastik (WHO III) shakllarda qaytalanish xavfi yuqori bo'ladi.[3,6] Jarrohlik davolash asosiy usul hisoblanadi. O'smani to'liq olib tashlash bemorlarning uzoq muddatli yashovchanligini sezilarli yaxshilaydi.[2,9]

NATIJALAR

O'rganilgan ilmiy adabiyotlar va klinik ma'lumotlar tahlili meningiomalarning klinik kechishi bir qator omillarga, jumladan o'smaning anatomik joylashuvi, hajmi, o'sish sur'ati va atrofdagi nerv tuzilmalariga ta'sir darajasiga bog'liq ekanligini ko'rsatdi. Kasallikning klinik belgilari turlicha bo'lib, ko'pincha o'smaning lokalizatsiyasi bilan bevosita bog'liq holda namoyon bo'ladi.

Meningiomaning joylashuvi klinik simptomlarning shakllanishida muhim ahamiyat kasb etadi. Konveksital meningiomalar miya yarim sharlarining tashqi yuzasida joylashgan bo'lib, ko'pincha bosh og'rig'i va epileptik tutqanoqlar bilan namoyon bo'ladi. Ushbu turdagi o'smalar miya po'stlog'iga bosim o'tkazishi natijasida bemorlarda turli darajadagi nevrologik buzilishlar kuzatilishi mumkin. Parasagittal sohada joylashgan meningiomalar esa harakat markazlariga yaqinligi sababli qo'l va oyoqlarda kuchsizlik, parezlar hamda yurishning buzilishi kabi simptomlarni keltirib chiqaradi. Bosh suyagi asosi meningiomalari klinik jihatdan murakkabroq kechadi, chunki ular bosh miya nervlariga yaqin joylashadi. Natijada bemorlarda ko'rishning pasayishi, diplopiya, eshitishning buzilishi, yuz mushaklari funksiyasining o'zgarishi va yutish qiyinchiliklari kuzatilishi mumkin.[1,2]

Kasallik rivojlanishi davomida umumiy miya simptomlari ham yuzaga chiqadi. O'sma hajmi ortishi bilan bosh miya ichki bosimi oshib boradi va bu holat intrakranial gipertenziya sindromining shakllanishiga olib keladi. Bemorlarning aksariyatida doimiy yoki davriy bosh og'rig'i kuzatiladi. Bosh og'rig'i odatda ertalab kuchliroq bo'lib, ayrim hollarda ko'ngil aynishi va qusish bilan birga kechadi. Intrakranial bosimning ortishi natijasida bosh aylanishi, umumiy holsizlik va tez charchash kabi belgilar ham paydo bo'lishi mumkin. Kasallikning kechki bosqichlarida ongning chalkashishi, xotira pasayishi va ruhiy-emotsional o'zgarishlar kuzatilishi ehtimoli ortadi.

Tahlillar shuni ko'rsatdiki, meningiomalarda o'choqli nevrologik simptomlar ham muhim diagnostik ahamiyatga ega. Ushbu belgilar o'smaning qaysi miya sohasi faoliyatiga ta'sir ko'rsatayotganiga bog'liq ravishda namoyon bo'ladi. Harakat markazlari zararlanganda gemiparez yoki gemiplegiya rivojlanishi mumkin. Dominant yarim shar zararlanganda nutq buzilishlari, xususan afaziya kuzatiladi. Miyacha yoki uning yo'llari siqilganda koordinatsiya buzilishi, muvozanat saqlash qiyinlashuvi va ataksiya rivojlanadi. Ba'zi hollarda epileptik xurujlar kasallikning ilk belgisi bo'lishi mumkin. Ko'ruv analizatori bilan bog'liq sohalar zararlanganda esa ko'rish maydonining torayishi va ko'rish o'tkirligining pasayishi qayd etiladi.[9]

Diagnostik tekshiruvlar meningiomalarni aniqlash va ularning xususiyatlarini baholashda muhim o'rin tutadi. Magnit-rezonans tomografiya kasallikni aniqlashning eng ishonchli va yuqori aniqlikka ega usuli sifatida baholanadi. MRT yordamida o'smaning hajmi, chegaralari, joylashuvi va atrofdagi to'qimalar bilan munosabati aniq ko'rsatiladi. Kontrast modda qo'llanilganda meningiomalar odatda intensiv kontrast to'plashi bilan ajralib turadi.[5] Kompyuter tomografiyasi, ayniqsa bosh suyagi suyaklaridagi o'zgarishlarni, giperostoz va kalsifikatsiyalarni aniqlashda katta ahamiyatga ega. Yakuniy tashxis esa histologik tekshiruv asosida qo'yiladi. Histopatologik baholash orqali o'smaning Jahon sog'liqni saqlash tashkiloti (WHO) klassifikatsiyasi bo'yicha darajasi aniqlanadi va bu ma'lumot kasallik prognozi hamda davolash taktikasini tanlashda muhim ahamiyat kasb etadi.[3,6]

Olingan natijalar meningiomalarning klinik kechishi o'smaning biologik xususiyatlari va anatomik lokalizatsiyasi bilan chambarchas bog'liq ekanligini ko'rsatdi. Erta tashxis va zamonaviy neyroimaging usullaridan foydalanish kasallikni o'z vaqtida aniqlash hamda samarali davolash choralarini qo'llash imkonini beradi.

XULOSA

Meningiomalar markaziy nerv tizimining eng keng tarqalgan birlamchi o'smalaridan biri bo'lib, ularning aksariyati yaxshi sifatli kechishiga qaramasdan, anatomik joylashuvi va hajmiga qarab bemor salomatligiga sezilarli salbiy ta'sir ko'rsatishi mumkin. Kasallikning klinik namoyon bo'lishi o'smaning lokalizatsiyasi, o'sish tezligi va miya tuzilmalariga bosim darajasi bilan chambarchas bog'liqdir.

Tadqiqotlar va ilmiy adabiyotlar tahlili shuni ko'rsatadiki, meningiomalarda bosh og'rig'i, epileptik tutqanoqlar, ko'rish va eshitish buzilishlari, harakat va sezuvchanlik funksiyalarining pasayishi eng ko'p uchraydigan klinik belgilar hisoblanadi.[1,9] Biroq ayrim bemorlarda kasallik uzoq vaqt davomida simptomsiz kechishi mumkinligi sababli tashxis kechikib qo'yilishi ehtimoli mavjud.

Zamonaviy neyroimaging usullari, ayniqsa magnit-rezonans tomografiya meningiomalarni aniqlashda yuqori diagnostik ahamiyatga ega bo'lib, o'smaning hajmi, joylashuvi va atrof to'qimalar bilan munosabatini aniq baholash imkonini beradi. Histologik tekshiruv esa o'smaning biologik xususiyatlarini aniqlash va keyingi davolash taktikasini tanlashda muhim o'rin tutadi.[3,5,6]

Meningiomalarni davolashning asosiy usuli jarrohlik yo'li bilan o'smani olib tashlash hisoblanadi. Jarrohlik davolash imkoniyati cheklangan yoki o'smaning qaytalanish xavfi yuqori bo'lgan hollarda radioterapiya va radiojarrohlik usullari samarali qo'llaniladi.[2,9] Davolash natijalari o'smaning to'liq rezeksiya qilinishi, histologik turi va bemorning umumiy holatiga bog'liq.[7,9]

Shunday qilib, meningiomalarni erta aniqlash, klinik belgilarni to'g'ri baholash va zamonaviy diagnostik usullardan foydalanish kasallik prognozini sezilarli darajada yaxshilaydi. Kelgusida meningiomalarning molekulyar-genetik xususiyatlarini chuqur o'rganish individual davolash strategiyalarini ishlab chiqish va bemorlarning hayot sifatini yanada oshirish imkonini beradi.[6,8]

Xulosa qilib aytganda, meningiomalarning klinik kechishini chuqur o'rganish nevrologiya va neyroxirurgiya amaliyotida muhim ahamiyatga ega bo'lib, kasallikni erta tashxislash hamda samarali davolash choralarini tanlashda asosiy omillardan biri hisoblanadi.

FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR

1. Adams and Victor's Principles of Neurology. New York: McGraw-Hill Education, 2019.
2. Youmans and Winn Neurological Surgery. Philadelphia: Elsevier, 2023.
3. World Health Organization. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. 5th edition, 2021.
4. Journal of Neuro-Oncology. Recent advances in meningioma management, 2022.
5. Greenberg M.S. Handbook of Neurosurgery. – 10th ed. – New York: Thieme, 2023. – 1400 p.
6. Louis D.N., Perry A., Wesseling P. et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary // Neuro-Oncology. – 2021. – Vol. 23, № 8. – P. 1231–1251.
7. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Central Nervous System Cancers. – 2024.
8. Wiemels J., Wrensch M., Claus E.B. Epidemiology and etiology of meningioma // Journal of Neuro-Oncology. – 2010. – Vol. 99. – P. 307–314.
9. Rogers L., Barani I., Chamberlain M. et al. Meningiomas: knowledge base, treatment outcomes, and uncertainties // Journal of Neurosurgery. – 2015. – Vol. 122, № 1. – P. 4–23.

ИНОЗИТОЛЫ В РЕПРОДУКТИВНОЙ МЕДИЦИНЕ

Article type: Review Article / Narrative Review | DOI: to be assigned by editorial office | Published: 2026, №01 | Corresponding author/e-mail: not supplied | ORCID: not supplied | Funding: not declared | Conflict of interest: not declared | Ethics: indicated in article where applicable.

Review method note: literature sources, search years, inclusion/exclusion logic and databases must be checked by the author before final submission; this editorial metadata line was added to standardize review-article presentation.

Е.Н.НОСЕНКО,

д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ОНМедУ г.Одесса

Е.В. НОВИКОВА,

К.м.н., врач акушер-гинеколог, медицинский директор клиники репродукции и генетики Evaclinic IVF, г.Минск

Annotatsiya:

Maqolada inozitollar va ularning hosilalarining reproduktiv tibbiyotdagi ahamiyati haqidagi zamonaviy ma'lumotlarning keng qamrovli tahlili berilgan. Mio-inozitolning (MI) gormonal muvozanat, uglevod va yog' almashinuvi, tuxumdonlar polikistozi sindromi (TPKS), ovulyatsiya buzilishi, bepustlik, homiladorlik davridagi qandli diabet va boshqa asoratlarni oldini olish hamda davolashdagi ta'sir mexanizmlari ko'rib chiqilgan. Reproductiv tizimi buzilgan ayollarda, yordamchi reproduktiv texnologiyalardan foydalanishda, shuningdek, andrologiyada spermatozoidlar sifatini yaxshilash uchun MI va uning folat kislotasi hamda B12 vitamini bilan birgalikdagi qo'llanilishi bo'yicha o'tkazilgan klinik tadqiqotlar natijalari yoritilgan. MI preparatlari bilan mikronutrient yordami gormonal va metabolik jarayonlarni me'yorlashtirishi, EKV protokollari samaradorligini oshirishi va perinatal asoratlar xavfini kamaytirishi ko'rsatilgan.

Kalit so'zlar: inozitol, mio-inozitol, D-xiro-inozitol, reproduktiv tibbiyot, bepustlik, tuxumdonlar polikistozi sindromi, homiladorlik davridagi qandli diabet, yordamchi reproduktiv texnologiyalar, folat kislotasi, mikronutrientlar, andrologiya, homiladorlik, yo'ldosh disfunktsiyasi.

Аннотация:

В статье представлен развернутый обзор современных данных о роли инозитолов и их производных в репродуктивной медицине. Рассмотрены механизмы действия мио-инозитола (МИ) в регуляции гормонального фона, углеводного и липидного обмена, профилактике и лечении синдрома поликистозных яичников (СПКЯ), нарушений овуляции, бесплодия, гестационного сахарного диабета и других осложнений беременности. Освещены результаты клинических исследований применения МИ и его комбинаций с фолиевой кислотой и витамином B12 у женщин с нарушениями репродуктивной функции, при использовании вспомогательных репродуктивных технологий, а также в андрологии для улучшения качества сперматозоидов. Показано, что микронутриентная поддержка препаратами МИ способствует нормализации гормональных и метаболических процессов, повышает эффективность протоколов ЭКО и снижает риски перинатальных осложнений.

Ключевые слова: инозitol, мио-инозitol, D-хиро-инозitol, репродуктивная медицина, бесплодие, синдром поликистозных яичников, гестационный сахарный диабет, вспомогательные репродуктивные технологии, фолиевая кислота, микронутриенты, андрология, беременность, плацентарная дисфункция.

Annotation:

The article presents a comprehensive review of current data on the role of inositols and their derivatives in reproductive medicine. It examines the mechanisms of action of myo-inositol (MI) in regulating hormonal balance, carbohydrate and lipid metabolism, as well as in the prevention and treatment of polycystic ovary syndrome (PCOS), ovulation disorders, infertility, gestational diabetes mellitus, and other pregnancy complications. The article highlights the results of clinical studies on the use of MI and its combinations with folic acid and vitamin B12 in women with reproductive disorders, in assisted reproductive technologies, and in andrology to improve sperm quality. It demonstrates that micronutrient support with MI preparations contributes to the normalization of hormonal and metabolic processes, increases the effectiveness of IVF protocols, and reduces the risks of perinatal complications.

Keywords: inositol, myo-inositol, D-chiro-inositol, reproductive medicine, infertility, polycystic ovary syndrome, gestational diabetes mellitus, assisted reproductive technologies, folic acid, micronutrients, andrology, pregnancy, placental dysfunction.

ВВЕДЕНИЕ

Организм здорового человека имеет очень точную и тонкую настройку всех составляющих систем, и даже небольшой сбой активирует цепочку взаимосвязанных событий, что приводит к дисбалансу и отклонению от нормы. Ведущими регуляторами репродуктивной системы человека являются гормоны, их уровень и соотношение в каждый момент времени, наличие достаточного количества чувствительных рецепторов, уровни и активность коактиваторов и корепрессоров. Более важную роль в нормальном функционировании

репродуктивной системы играют микронутриенты, в том числе витамины. Несвоевременное качественное и количественное изменение любого из перечисленных звеньев приводит сначала к малозаметному, но все же сбою в работе репродуктивной системы.

Инозитол – это циклический полиол, обычно называемый витамином В8, однако он является не истинным витамином, а витаминоподобным веществом, поскольку около 3/4 суточной потребности инозитола вырабатывается самим организмом человека. Суточная потребность организма взрослого в инозитоле составляет от 4 до 8 г [1, 23, 27, 53, 62]. С продуктами питания человеку нужно получать 1-2 г инозитолов ежедневно, что в целом кажется не так сложно, поскольку инозитол входит в состав многих овощей, фруктов и животных продуктов. Недостаточное поступление инозитолов в организм человека или недостаточный его синтез долгое время недооценивались [1].

Однако инозитолы значительно разрушаются при термической обработке. Кроме того, исследования показали, что такие распространенные и регулярно потребляемые нами продукты, как чай и кофе, а также алкоголь и некоторые лекарственные препараты снижают как продукцию эндогенного инозитола, так и усвояемость того, что поступил извне, до 50-70%. Поскольку инозитол синтезируется из глюкозы, то нарушение ее метаболизма отрицательно влияет на его синтез. Также условиями синтеза достаточного количества инозитола в почках является их здоровье и достаточное количество нефронов. Такие заболевания, как почечная форма артериальной гипертензии, пиелонефрит, гломерулонефрит, тубулопатии, нефроз, диабетическая нефропатия, токсические поражения почек, а также лекарственная нагрузка на них, резко снижают синтез мио-инозитола (МИ) в почках и усиливают потери этого микронутриента с мочой. Соответственно, если у пациентки есть те или иные нарушения функции почек, то необходима коррекция дефицита МИ, обеспеченность которым важна для функционирования репродуктивной системы [1, 2].

То есть современный человек имеет дефицит инозитолов, особенно в случаях, связанных с гиперинсулинемией (ГИ) и инсулинорезистентностью (ИР), а также с заболеваниями почек.

Существует 9 различных молекул инозитола, известных как стереоизомеры, к которым относятся: МИ, сцилоинозитол, мукоинозитол, эпиинозитол, цисинозитол, алоинозитол, неоинозитол, L-хироинозитол, D-хироинозитол (ДХИ) [27]. Из всех инозитолов МИ – наиболее распространенная форма как в природе, так и в организме млекопитающих, и составляет 99% всего инозитола. Остаток в виде 1% представлен стереоизомером ДХИ [23]. Поглощение свободного инозитола тканями происходит с помощью мембранозависимых натрий-инозитолкотранспортеров. По сравнению с ДХИ МИ имеет в 10 раз большее сродство с этими котранспортерами [53]. МИ превращается в ДХИ с помощью эпимеразы NAD/NADH, которая в свою очередь стимулируется инсулином [23, 62].

МИ – один из эндогенных метаболитов человека, который оказывает существенное влияние на функционирование всех тканей, в т.ч. репродуктивной системы. Он влияет на геном (участвует в работе 25 000 генов организма), транскриптом (65 000 транскриптов матричной РНК, синтезируемых в ходе экспрессии генома), протеомом (50 000 белков, синтезируемых на основании мРНК транскриптома), метаболом (47 000 метаболитов в клетках и жидкостях данного организма) и реактом (2200 каскадов, 11 900 химических реакций, протекающих в клетках и тканях организма) [1].

В настоящее время известно более 10 белков (производных инозитола), которые активно вовлечены в метаболизм сахаров. Эти белки совместно с ионами кальция и магния осуществляют передачу сигнала от инсулинового рецептора внутрь клеток различных тканей. Инициированные производными инозитола внутриклеточные процессы в свою очередь приводят к повышению экспрессии белка-транспортера глюкозы, иницируют процессы адсорбции инсулина на рецепторы, стимулируют переработку углеводов и жиров для поддержания энергетического метаболизма клетки, тем самым снижая риск развития ИР, ГИ, сахарного диабета (СД), чрезмерного повышения веса и ожирения [15, 58].

Назначение инозитола и его производных в организме человека заключается в следующем:

трансдукция инсулинового сигнала, перенос кальция, метаболизм липидов, сборник цитоскелетных белков, рост и дифференцировка клеток, модуляция серотонинергических путей [23, 28];

Угнетение воспалительных процессов, мощное антиоксидантное действие [2, 3];

участие в регуляции жирового обмена, снижение лептинорезистентности, уровня холестерина, повышение уровня адипонектина в крови, препятствование развитию атеросклероза и ожирения [8, 62];

влияние на стабилизацию артериального давления [2];

уменьшение проявлений андрогенозависимых дерматопатий (акне, себорея и гирсутизм) [1, 2];
улучшение реологии крови, препятствование образованию тромбов, содействие эластичности стенок артерий [27];

нейрональное, антидепрессивное, анксиолитическое действие, восстановление структуры нервной ткани, нормализация сна, уменьшение депрессии и других расстройств настроения [33, 40, 70];

противоопухолевые свойства, в том числе контроль выработки сахара в раковых клетках, бустер для повышения цитотоксичности натуральных клеточных киллеров, продукции супероксида и фагоцитоза, усиление апоптоза раковых клеток, угнетение развития вторичной кровеносной системы для питания опухолей и распространения метастазов [5, 66].

АНАЛИЗ ЛИТЕРАТУРНЫХ ДАННЫХ

В статье представлен обзор литературных данных о роли и инозитола его производных в организме человека, результаты использования мио-инозитола (МИ) при гинекологических заболеваниях, лечении женского и мужского бесплодия, в том числе в циклах вспомогательных репродуктивных технологий, в профилактике гестационных и перинатальных осложнений. Показано, что неспособность адекватно синтезировать или метаболизировать инозитол может способствовать нарушениям передачи внутриклеточных сигналов, нарушению активности сигнальных каскадов инсулина, развитию резистентности к инсулину и гиперинсулинемии, что вызывает аномальный стероидогенез в гонадах и метаболические нарушения. Освещена концепция «парадокса D-хироинозитола (ДХИ), согласно которой для женщин с синдромом поликистозных яичников характерна усиленная эпимеризация Ми в ДХИ, истощение запасов МИ и, как следствие, низкое качество ооцитов. Доказано, что назначение беременным биологически активных добавок с МИ и ФК снижает вероятность угрозы прерывания беременности, преэклампсии, плацентарной дисфункции, гестационного сахарного диабета, диабетической фетопатии, пороков развития, а также оксидативного стресса у плода. Накопленный опыт применения МИ в андрологии показывает, что он играет решающую роль в осморегуляции семенной жидкости и, как следствие, в увеличении прогрессивной подвижности и скорости сперматозоидов, повышении митохондриального потенциала сперматозоидов, улучшает либидо и потенцию, способствует повышению уровня эндогенного тестостерона, нормализует гормональный фон мужчин. Инозитолы являются синергистами фолатов и других витаминов группы В и значимо потенцируют их влияние на организм человека, что является основным преимуществом использования в клинике женской и мужской репродукции комбинированных биологических добавок, таких как Миофолик и Миофолик MEN. Гармоничное использование всех возможных резервов микронутриентной поддержки прекоцепционного и гестационного периода с применением биологически активных добавок МИ в сочетании с фолиевой кислотой и витамином В12 является перспективным профилактическими и лечебными методом в поддержке функционирования репродуктивной системы, развития эмбриона, нейропротекции мозга, обеспечении активности сигнальных каскадов инсулина.

ИНОЗИТОЛЫ В ГИНЕКОЛОГИИ

Препараты, содержащие инозитол, широко используются в гинекологии в терапии нарушений менструального цикла (МЦ), овуляторной дисфункции, синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) и предменструального синдрома, бесплодия, а также других заболеваний с наличием гиперандрогений, ГИ и ИР.

МИ и его производные, необходимые для осуществления эффектов гонадолиберина (гонадотропин-рилизинг-фактора), лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулстимулирующего гормона (ФСГ), влияют на функционирование репродуктивной системы и фертильность, инвазию трофобласта при закреплении бластоцисты, функции яичников, ооциты, плаценты [1].

Непосредственное участие МИ в процессах гормональной регуляции МЦ обуславливает его успешное применение у пациенток с ановуляторным циклом [25,26]. Прием МИ 2 г/сутки в течение 24 недель позволяет снизить количество ановуляторных циклов в 4 раза [64]. Так, в группе из 70 женщин 18-35 лет 35 пациенток с ановуляторным циклом получали 200 мкг/сутки фолиевой кислоты (ФК) и 2 г/сутки МИ в течение 24 недель, а остальные 35 пациенток – плацебо. После 24 недель только у 5 из 35 пациенток, получавших МИ, наблюдался ановуляторный цикл, тогда как в контрольной группе таких женщин было 14 из 35, что

соответствовало 4-кратному снижению риска ановуляции (отношение шансов 0,25, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,08-0,80) [64].

МИ является выраженным синергистом фолатов. Как известно, фолаты необходимы для метилирования ДНК-процесса, без которого невозможно клеточное деление, и, в частности, для образования функционально полноценных эритроцитов из мегалобластов. Систематический анализ МИ-зависимых белков показал, что МИ также влияет на процессы метилирования ДНК с помощью инозитол-зависимых белков и является естественным синергистом фолатов [2]. Поэтому в практике репродуктологии МИ используют совместно с фолатами.

Двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование эффектов комбинации МИ и ФК в группе 92 женщин с СПКЯ показало достоверное улучшение функции яичников. Пациентки контрольной группы (n=47) получали 400 мкг/сутки ФК, а пациентки основной группы (n=45) – 4 г/сутки МИ и 400 мкг/сутки ФК. Уровни эстрадиола были достоверно выше в основной группе, начиная уже с 1-й недели лечения. Применение МИ способствовало повышению уровня липопротеидов высокой плотности и снижению уровня триглицеридов. В основной группе доля пациенток с овуляцией была выше (25% против 15% в контрольной группе), а время до наступления овуляции – значительно короче (25 суток в основной группе, 95% ДИ 18-31; 41 сутки в контрольной группе, 95% ДИ 27-54, $p<0,05$ [26].

Сейчас многие исследования показывают важность нарушения чувствительности к инсулину как причину многих симптомов СПКЯ [27, 62]. Как отмечается в Кокрановском обзоре 2018 года, в тканях женщин с СПКЯ существуют измененные метаболические параметры и снижена доступность инозитола. Эта неспособность адекватно синтезировать или метаболизировать инозитол может способствовать развитию ИР и ГИ, что вызывает аномальный стероидогенез в яичниках [56]. Повышенный инсулин активно влияет на увеличение синтеза гормонов в организме женщины через вторичных посредников, таких как ЛГ в гипофизе, и непосредственно андрогенов в тканях яичников. При состоянии ИР происходит активное стимулирование инсулином (через его производные) синтеза именно андрогенов, которых становится больше, чем нужно. Эстрогены синтезируются из андрогенов под влиянием гипофизарного ФСГ, синтез которого не увеличивается. В подробной ситуации в женском организме и возникает избыток андрогенов/недостаток эстрогенов, что приводит к остановке роста фолликулов. Яйцеклетка не созревает, овуляция не происходит, а фолликул, остановившись в развитии, трансформируется в кистозное образование. Повторяющиеся циклы, которые не переходят в стадию овуляции, накапливают в яичниках недоразвитые фолликулы (фолликулярные кисты или кистозные атретические тела), что и приводит к поликистозным изменениям яичников.

Считается, что инозитолы являются терапевтическими средствами для СПКЯ, поскольку они действуют как сенситизаторы к инсулину и поглотители свободных радикалов, а также способствуют овуляции [26]. МИ помогает регулировать уровень гормонов (всплеск ЛГ), МЦ, овуляцию, уровень циркулирующих свободных андрогенов, андрогенные дерматопатии [14, 51, 56, 69]. Инозитолы улучшают метаболическую функцию у пациенток с СПКЯ: в частности, они способствуют снижению систолического артериального давления и снижению соотношения ЛГ/ФСГ, а также увеличивают уровень белка, связывающего половые гормоны [16, 59].

В 2019 г. инозитолы были включены в руководство Европейского общества репродукции и эмбриологии человека (European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE) по лечению СПКЯ [59]. В клинической практике инозитолы применяются как препараты МИ, ДХИ, а также в виде комбинации МИ и ДХИ.

Физиологическое соотношение МИ и ДХИ в организме человека отличается между тканями, и оба стереоизомера регулируются инсулинозависимой эпимеразой, активность которой снижается в условиях ИР. МИ превращается во вторичный мессенджер инсулина инозитолфосфогликан (МИ-ИФГ) и участвует в поглощении глюкозы клетками, тогда как ДХИ превращается во вторичный мессенджер инсулина ДХИ-ИФГ и участвует в синтезе гликогена. В яичнике МИ-ИФГ участвует в передаче сигналов ФСГ, тогда как ДХИ-ИФГ – в опосредованной инсулином продукции андрогенов. Таким образом, нарушение соотношения МИ:ДХИ в яичниках может негативно влиять на передачу сигналов ФСГ и ухудшать качество ооцитов [45, 46].

Исследование по изучению действия МИ и ДХИ на качество ооцитов у пациенток с СПКЯ установило, что общее количество ооцитов в основной (женщины с СПКЯ, принимавшие МИ) и контрольной (женщины с

СПКЯ, которые не принимали МИ) группах не отличалось, тогда как количество зрелых ооцитов, эмбрионов хорошего качества и беременностей было существенно выше в группе пациенток, получавших

МИ [61]. Это, вероятно, объясняется тем, что в отличие от таких тканей, как мышцы и печень, яичники не формируют резистентность к инсулину [22, 29, 63].

Изучение концентрации МИ и ДХИ в фолликулярной жидкости пациенток с СПКЯ по сравнению со здоровыми женщинами [29] показало, что в фолликулярной жидкости здоровых женщин при спонтанных МЦ содержится высокая концентрация МИ и низкая ДХИ, а при СПКЯ соотношение этих двух веществ прямо противоположное. Эти данные подтверждают концепцию «парадокса ДХИ», согласно которой для СПКЯ характерна усиленная эимеризация МИ в ДХИ, истощение запасов МИ и, как следствие, низкое качество ооцитов. Яичники пациенток с СПКЯ богаты ДХИ, поэтому его дополнительный прием не нужен, ведь высокая доза введения ДХИ может повредить ооциты. Анализ фолликулярной жидкости пациенток с СПКЯ показал 500-кратное снижение количества МИ, связанное с увеличением ИР, ГИ и высоким уровнем ЛГ [7]. Снижение соотношения МИ:ДХИ в фолликулярной жидкости женщин с СПКЯ приводит к локальному дефициту МИ и низкому качеству ооцитов, оказывает негативный эффект при стимуляции ФСГ и на овуляцию [31, 35].

Инозитол принадлежит к витаминам группы В и значимо потенцирует их влияние на организм человека. Более того, оказывается, что когда организму не хватает инозитола, то другие витамины группы В почти полностью теряют свои полезные свойства, их влияние на организм заметно снижается. ФК относится к витаминам группы В, следовательно, инозитол усиливает ее полезное воздействие. Кроме дефицита ФК, у женщины может наблюдаться резистентность к ней, то есть неусвоение ФК, что может приводить к описанным тяжелым последствиям. Инозитол помогает преодолеть подобную резистентность как к ФК, так и к другим витаминам группы В, а значит, усиливает их полезное действие [1].

В настоящее время в Узбекистане есть несколько инозитол-содержащих препаратов, среди которых своим составом выделяется комбинированный комплекс Миофлик, разработанный британской компанией Амаха: МИ 2000 мг, ФК в форме глюкозаминовой соли 6(5)-5-метилтетрагидрофолата – 200 мкг, витамин В12 – 2,5 мкг. Моофлик не содержит белок коровьего молока, лактозу, подсластителей, поэтому может быть рекомендован людям с непереносимостью этих веществ. Преимущества применения комплекса Миофлик обусловлены его составом: МИ-изомер, который покрывает до 90% потребности в инозитоле; ФК 4-го поколения со 100%-ой биодоступностью независимо от возможных полиморфизмов генов фолатного цикла; витамин В12, который способствует лучшему усвоению ФК и действует в синергии с ней.

Миофлик способствует снижению ИР/ГИ, что приводит к снижению уровня андрогенов и устранению андрогенных нарушений у женщин. Это в свою очередь способствует восстановлению функции яичников, овуляции, метаболических и гормональных показателей. По данным P.A.Regidor et al. [47] после приема МИ дважды по 2000 мг в сутки ФК дважды по 0,2 мг в течение 10,5 недель у 70% пациенток с СПКЯ возобновились МЦ и овуляция, а более 15% женщин забеременели.

Улучшить протокол ведения женщин с СПКЯ, резистентных к терапии МИ, помогает сочетание МИ и а-лактальбумина (а-ЛА) [38]. В открытом перспективном исследовании с участием 37 инозитол-резистентных женщин с СПКЯ в результате сочетания терапии МИ (2 г дважды в сутки) и а-ЛА (50 мг дважды в сутки) достигалось повышение эффективности, поскольку а-ЛА улучшал биодоступность МИ и усиливал прохождения Ca²⁺-зависимого сигнала. В итоге суммарный процент женщин с овуляцией повысился с 62; (при приеме только МИ) до 86% (при приеме МИ и а-ЛА МИ-резистентными женщинами) [38].

ИНОЗИТОЛЫ И ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ

РЕПРОДУКТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

Восстановление овуляции – первый шаг к наступлению желанной беременности в естественном цикле. В то же время МИ может быть рекомендован при использовании в протоколах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), поскольку его применение повышает эмбриологические и клинический результаты ВРТ [43, 57, 59].

Инозитол является предшественником фосфоинозитидов, участвует в сигнальной трансдукции гормонов с помощью стимуляции мембранных рецепторов и других вторичных мессенджеров, включая диацилглицерол и инозитолтрифосфат. Последний активирует высвобождение внутриклеточного кальция, что важно на

стадии созревания как женских, так и мужских гамет, а следовательно, и во время процесса оплодотворения [12].

Прием МИ положительно коррелирует с количеством изъятых яйцеклеток и, что важнее, с их высоким качеством. Это означает сокращение числа дегенеративных и незрелых ооцитов, а следовательно, улучшение качества полученных после оплодотворения эмбрионов и повышение частоты имплантации [11, 12, 43].

МИ также участвует в профилактике синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ). Хорошо известно, что данный синдром является тяжелым ятрогенным осложнением в циклах ВРТ и у больных СПКЯ существует высокий риск развития СГЯ. Недавние испытания указывают на то, что МИ эффективен в предотвращении СГЯ путём действия, подобного метформину [4, 60].

Применение МИ положительно коррелирует с количеством и качеством ооцитов. Так, при приеме МИ, начатом за 3 месяца до начала контролируемой овариальной стимуляции, отмечены следующие эффекты:

значительное улучшение гормонального ответа; уменьшение количества рекомбинантного ФСГ (рФСГ), необходимого для оптимального развития фолликулов;

снижения уровня эстрадиола в день триггера овуляции, что ведет к снижению риска развития СГЯ и меньшему числу отмененных циклов [11, 22, 48].

Из-за этого прием МИ кажется действительно перспективным при проведении ВРТ.

Также установлено влияние МИ на качество ооцитов и эмбрионов у бесплодных женщин без СПКЯ (т.н. бедных ответчиц). F.Lisi et al. [36] исследовали влияние приема инозитола на качество ооцитов и эмбрионов у бесплодных женщин, участвующих в циклах ВРТ с помощью экстракорпорального оплодотворения или интрацитоплазматической инъекции сперматозоида (Intra Cytoplasmic Sperm Injection, ICSI). 100 пациенток без СПКЯ в возрасте до 40 лет и с базальным уровнем ФСГ < 10 мМЕ/мл, которые прошли контролируемую овариальную стимуляцию, случайным образом были разделены на две группы: группа А получала 400 мкг ФК в течение 3 месяцев до и во время введения рФСГ, группа В – 4 г МИ 2 раза в сутки в дополнение к 400 мкг ФК в течение 3 месяцев до и во время введения рФСГ. Группа В показала уменьшение количества полученных зрелых ооцитов и числа используемых гонадотропинов, тогда как частота имплантации и частота клинической беременности повысилась [36].

Эффект приема и на функцию яичников также оценивался у «бедных ответчиц», которые проходили процедуру ICSI [21]: группа А – 38 пациенток принимали МИ (4 г/сутки) и ФК (400 мкг/сутки) за 3 месяца до начала контролируемой овариальной стимуляции, группа В – 38 пациенток принимали только ФК 400 мкг/сутки в течение того же периода. Стимуляция яичников осуществлялась с помощью протокола с антагонистами гонадотропного релизинг-гормона в обеих группах. Не было существенной разницы между двумя группами по уровню эстрадиола, но количество использованного рФСГ было значительно ниже ($p < 0,004$), а удельный вес, ооцитов в метафазе II – значительно выше в группе А ($p < 0,01$). Индекс чувствительности яичников был выше и достигал статистической значимости ($p < 0,05$) в группе пациенток, которые предварительно получили МИ, что свидетельствует об улучшении чувствительности яичников к гонадотропинам. Авторы считают, что применение МИ «бедными ответчицами» увеличивает количество ооцитов, полученных метафазе II, и чувствительность яичников к гонадотропину, что указывает на роль МИ в улучшении реакции яичников на гонадотропины [21].

МИ характеризуется следующими эффектами у женщин при бесплодии:

улучшает репродуктивную функцию пациенток СПКЯ, уменьшает гиперинсулинемические состояния, которые влияют на секрецию ЛГ [24, 43];

увеличивает частоту овуляций [17, 25, 42]; улучшает созревание фолликула [11]; увеличивать число эмбрионов высокого качества у пациента к СПКЯ [43];

восстанавливает спонтанную активность яичников и, следовательно, фертильность у большинства пациенток с СПКЯ, не вызывая многоплодной беременности [41];

уменьшает количество зародышевых пузырьков и дегенеративных ооцитов при заборе яйцеклеток без уменьшения общего числа выделенных ооцитов [43];

способствует уменьшению количества рФСГ, дней стимуляции и улучшению качества эмбриона с положительной тенденцией частоты беременностей [17].

Исследования по изучению комплекса Миофоллик в сфере ВРТ показали, что его прием в течение 3 месяцев увеличивал число овуляторных циклов на 70%. И нормализовал МЦ [42], повышал вероятность имплантации,

улучшал качество яйцеклеток, увеличивал шансы на успех при проведении ВРТ и позволял снизить общую дозу гонадотропинов [43].

ИНОЗИТОЛЫ В АНДРОЛОГИИ

В настоящее время накоплен определенный опыт применения МИ в андрологии. В частности, установлено, что концепция МИ в семенных канальцах выше, чем в сыворотке крови [39]. Более того, оно уровней МИ увеличиваются за счет перемещения сперматозоидов через эпидидимис и отводящий канал [30].

Пациенты, страдающие олигоастенотератозооспермией (ОАТ), Имеют сперматозоиды, полностью покрытые аморфным волокнистым материалом, что снижает подвижность сперматозоидов прием ми может помочь уменьшить объем этого материала

Ми также играет решающую роль в осморегуляции семенной жидкости [37] и, как следствие, в увеличении прогрессивной подвижности и скорости сперматозоидов, повышении их митохондриального потенциала [13, 50]. Ученые установили, что при ОАТ МИ увеличивает количество сперматозоидов с высоким мембранным потенциалом на 22%, повышает общее число подвижных сперматозоидов и сперматозоидов с быстрым и линейным прогрессивным движением [14]. По результатам исследования A.Dincova et al. [19], около 35% из 109 пациентов с ОАТ, которые принимали МИ в течение 3 месяцев, восстановили нормальную подвижность сперматозоидов.

В исследовании T.Korosi et al. [34] 22 пары с ОАТ проходили процедуру физиологической интрацитоплазматической инъекции сперматозоида (Physiological Intracytoplasmic Sperm Injection, PICSi) после неудачи с предыдущими процедурами. При этом пациентов-мужчин лечили МИ в течение 2 месяцев, а во время процедуры PICSi сперму инкубировали 2 ч с МИ. Остальные 13 пар с пациентами с ОАТ тебе всякого лечения составили группу ретроспективного контроля. В результате в группе лечения (n=22) наступили 11 беременностей, в контрольной группе (n=13) – 0. Индекс фертильности составил соответственно 84,8% и 60,5%. Таким образом, МИ и последовательная инкубация спермы с МИ улучшает индекс фертильности, качество эмбрионов, шансы успеха в циклах ВРТ. ИНОЗИТОЛЫ В АКУШЕРСТВЕ Сегодня в мире вследствие неадекватной диеты и недостатка витаминов и минералов 2 млрд людей имеют микронутриентный дефицит [71]. Наибольшее внимание следует уделять связи между плохим питанием матери и повышенным риском заболеваний у нее и потомства, поскольку недостаточное питание на любой дом на любом этапе жизни женщины нарушает МЦ и влияет на последующие этапы жизни, включая будущие поколения. Материнские факторы питания обеспечивают сигналы для плода в критические периоды пластичности развития, вызывая эпигенетические и другие реакции, продолжительно влияют на здоровье потомства и могут передаваться следующему поколению. Поэтому эксперты Международной федерации акушеров и гинекологов (International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO) рекомендует беременным получать раннюю комплексную дородовую помощь, которая, среди прочего, включает консультацию по питанию и нутритивную поддержку. Важную роль в нутритивной профилактике дистанционных осложнений играет МИ и его комбинация с ФК.

Доказано, что назначение беременным добавок с МИ и ФК значительно снижает вероятность угрозы прерывания беременности многоводия, преэклампсии, плацентарной дисфункции, макросами, гестационного СД (ГСД), диабетической фетопатии, пороков развития (spina bifida и т.д.), а также уменьшает оксидативный стресс у плода [28, 44, 52, 55, 67].

Во время беременности физиологического усиление ИР происходит из за выброса плацентарных гормонов. Эти гормоны способствуют усвоению питательных веществ плодом, особенно во 2 и 3 триместрах. С другой стороны, ИР, связанная с беременностью, является основным патогенетическим механизмом, приводящим к развитию ГСД. Проведенное M.O.Islam et al. (2019) исследование показало снижение уровня плацентарного инозитола при ГСД [32]. Лечение инозитолом 4 г/сутки на ранних сроках беременности снижало риск ГСД в группе риска [32]. По данным R/Danna et al., МИ в дозировке 4 г/сутки + ФК позволяют втрое снизить риск ГСД [17].

Заболеваемость ГСД изучалась в трех рандомизированных контролируемых исследованиях после приема добавок МИ в дозировке 4 г/сутки беременными (после 1 триместра) с различными факторами риска: семейный анамнез, СД 2 типа [18], ожирение [18+16] и избыточный вес [52]. По сравнению с плацебо частота ГСД была значительно снижена у женщин, получавших МИ, во всех группах лечения. В частности, у женщин семейного анамнеза СД 2 типа частота ГСД составила 6% (против 15, 3 %в группе плацебо p=0,004), у женщин

с ожирением – 14% (против 33,6% группе плацебо, $p=0,001$), а у женщин с избыточным весом – 11,6% (против 27,4% в группе плацебо, $p=0,004$). В трех исследованиях соотношение шансов возникновения ГСД у пациенток, получавших МИ, составляла 0,35 (95% ДИ 0,13-0,96), 0,34 (95% ДИ 0,17-0,68) и 0,33 (95% ДИ 0,15-0,70) соответственно.

Доказано, что высокий уровень инозитола в плаценте может защитить плод от проадипогенных эффектов материнской гликемии [10].

Поглощение инозитола эмбрионом и образование и инозитол-фосфоинозитидов и полифосфатов инозитола на необходимы для краниальной нейруляции. Экзогенный инозитол потенциально может влиять на причинный дефект, ответственный за дефекты нервной трубки (ДНТ) и/или усилить нормальные процессы, необходимые для прогрессирования закрытия нервной трубки. Как известно, окислительный стресс при гипергликемии приводит к снижению экспрессии гена *Rax3*, что может привести к развитию подобного недостатка как *spina bifida*. И СД, и ожирение являются независимыми факторами риска *spina bifida*. Добавление ФК снижает частоту *spina bifida* среди диабетических беременностей, поскольку уменьшает окислительный стресс эмбрионов, обусловленный повышенным уровнем глюкозы [44].

В Соединенном Королевстве в период с 2009 по 2013 годы было проведено пилотное двойное слепое рандомизированное клиническое испытание инозитола, чтобы добиться дальнейшего прогресса в определении того, будет ли использование добавок инозитол с ФК иметь больший защитный эффект, чем сама ФК. В исследовании по профилактике ДНТ с помощью инозитола PONTI (Prevention Of Neural Tube defects by Inositol) были включены 47 женщин с одной или несколькими предыдущими беременностями с ДНТ плода, которые планировали следующего ребенка [28]. Дизайн исследования включал рандомизацию числа беременностей в группы инозитол (1 г/сутки) + ФК (5 мг/сутки) или плацебо + ФК. Большинство рандомизированных женщин (46 из 47) имели в анамнезе одну беременность с ДНТ плода (31 расщелина позвоночника и 15 анэнцефалий); одна женщина имела 2 предыдущие беременности с анэнцефалией. Из 14 наблюдаемых беременностей в группе инозитол + ФК все женщины родили здоровых детей. Из 19 установленных к беременностей в группе плацебо + ФК 18 привели к нормальным результатам, тогда как у одного плода была диагностирована анэнцефалия на УЗИ.

Концентрация фталатов в материнской сыворотке ассоциируется с защитным фактором преэклампсии [55]. В таких случаях очень важно применять активную форму фолиевой кислоты, которая, в частности, содержится в комплексе Миофолик, поскольку неактивная форма фолиевой кислоты может снижать чувствительность α - и β -фолатных рецепторов 5-метил-тетрагидрофолата. В таком случае дефицит фолатов может возникать даже на фоне приема препаратов ФК. Доказано, что Миофолик снижает риск развития ГСД на 65% [58], преэклампсии у пациенток с СПКЯ, ДНТ плода [49].

Добавки МИ беременным женщинам с метаболическим синдромом могут иметь терапевтическую пользу для уменьшения развития поведения похожего на аутизм, в случае генетически нормального потомства [20]. В исследовании CHARGE (Childhood Autism Risks from Genetics and Environment) удалось установить корреляцию между потреблением матерью ФК во время беременности и риском развития аутизма у детей. Было доказано, что прием 800 мкг ФК в сутки снижает риск развития аутизма у ребенка на 38% [54]. Поэтому применение комплекса Миофолик может быть полезным и с той точки зрения, что требует дальнейших исследований.

ВЫВОД

МИ является важным микронутриентом для профилактики и лечения гинекологических заболеваний на фоне гипергликемии и ИР, гиперандрогенных состояний, женского и мужского бесплодия как при естественной концепции, так и в циклах ВРТ. Назначение беременным добавок с комбинацией МИ и ФК снижает вероятность угрозы прерывания беременности, многоводия, преэклампсии, плацентарной дисфункции, макросомии, диабетической нефропатии, пороков развития (*spina bifida*), а также уменьшает окислительный стресс у плода. Гармоничные исследования всех возможных резервов микронутриентной поддержки прекоцепционного периода и беременности с применением комплекса Миофолик (производство компании Атаха) является перспективным профилактическим и лечебным направлением в современной репродуктивной медицине.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Громова, О.А., Торшин, И.Ю., Тетруашвили, Н.К. «Роль мио-инозитола в поддержании репродуктивного здоровья женщины. Повышение эффективности технологий экстракорпорального оплодотворения». Российский медицинский журнал 1 (2018): 88-95. DOI: 10.32364/2618-8430-2018-1-1-88-95.
2. Лиманова О.А., Громова О.А., Торшин И.Ю. и др. «Систематический анализ молекулярно-физиологических эффектов мио-инозитола: данные молекулярной биологии, экспериментальной и клинической медицины». Эффективная фармакотерапия 28 (2013): 32-57.
3. Абдали, Д., Самсон, С.Э., Гровер, А.К. «Насколько эффективны антиоксидантные добавки при ожирении и диабете?» Med Princ Pract 24.3 (2015): 201-15. DOI: 10.1159/000375305
4. Абулгар, М. «Симпозиум: Обновленная информация о прогнозировании и управлении СГОТ. Профилактика СГЯ». Репрод Биомед Онлайн 19.1 (2009): 33-42. DOI: 10.1016/s1472-6483(10)60043-0
5. Биццари, М., Диникола, С., Бевилаква, А., Кучина, А. «Противоопухолевая активность мио-инозитола и инозитолгексакисфосфата широкого спектра действия». Int J Endocrinol 2016 (2016): 5616807. DOI: 10.1155/2016/5616807
6. Калоджеро, А.Е., Гулло, Г., Ла Виньера, С., и др. «Мио-инозитол улучшает параметры сперматозоидов и сывороточные репродуктивные гормоны у пациентов с идиопатическим бесплодием: проспективное двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование». Андрология 3.3 (2015): 491-5. DOI: 10.1111/ andr.12025
7. Карломано, Г., Унфер, В., Розефф, С. «Парадокс D-хиро-инозитола в яичниках». Fertil Steril 95.8 (2011): 2515-6. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2011.05.027
8. Чатри, С., Тонгмаен, Н., Тантивейкул, К., и др. «Роль инозитолов и инозитолфосфатов в энергетическом обмене». Молекулы 25.21 (2020): 5079. DOI: 10.3390/молекул25215079
9. Шовен, Т.Р., Грисволд, М.Д. «Характеристика экспрессии и регуляции генов, необходимых для биосинтеза и транспорта мио-инозитола в семенном эпителии». Biol Reprod 70.3 (2004): 744-51. DOI: 10.1095/biolreprod.103.022731
10. Чу, А.Х.Й., Тинт, М.Т., Чанг, Х.Ф., и др. «Высокое содержание плацентарного инозитола, ассоциированное с подавленными проадипогенными эффектами материнской гликемии у потомства: когорта GUSTO». Int J Obes (Lond) (2020). DOI: 10.1038/ s41366-020-0596-5
11. Чиотта, Л., Стракуаданио, М., Пагано, И., и др. «Влияние добавок мио-инозитола на качество ооцитов у пациентов с СПКЯ: двойное слепое исследование». Eur Rev Med Pharmacol Sci 15.5 (2011): 509-14.
12. Колозингари С., Треглия М., Наджар Р., Бевилаква А. «Комбинированная терапия мио-инозитолом плюс D-хиро-инозитол, а не D-хиро-инозитол, способна улучшить результаты ЭКО: результаты рандомизированного контролируемого исследования». Arch Gynecol Obstet 288.6 (2013): 1405-11. DOI: 10.1007/s00404-013-2855-3
13. Колон, М., Марелли, Г., Унфер, В., и др. «Активность инозитола при олигоастеотератоспермии – исследование in vitro». Eur Rev Med Pharmacol Sci 14.10 (2010): 891-6.
14. Condorelli, R.A., La Vignera, S., Di Bari, F., et al. «Влияние мио-инозитола на митохондриальную функцию сперматозоидов in vitro». Eur Rev Med Pharmacol Sci 15.2 (2011): 129-34.
15. Костантино, Д., Миноцци, Г., Миноцци, Э., Гуаральди, К. «Метаболические и гормональные эффекты мио-инозитола у женщин с синдромом поликистозных яичников: двойное слепое исследование». Eur Rev Med Pharmacol Sci 13.2 (2009): 105-10.
16. D'Anna, R., Di Benedetto, A., Scilipoti, A., et al. «Добавки мио-инозитола для профилактики гестационного диабета у беременных женщин с ожирением: рандомизированное контролируемое исследование». Obstet Gynecol 126.2 (2015): 310-5. DOI: 10.1097/AOG.0000000000000958
17. D'Anna, R., Di Benedetto, V., Rizzo, P., et al. «Мио-инозитол может предотвратить гестационный диабет у женщин с СПКЯ». Гинеколь эндокринология 28.6 (2012): 440-2. DOI: 10.3109/09513590.2011.633665
18. D'Anna, R., Scilipoti, A., Giordano, D., et al. «Прием мио-инозитола и начало гестационного сахарного диабета у беременных женщин с семейным анамнезом сахарного диабета 2 типа: перспектива, рандомизированное плацебо-контролируемое исследование». Лечение диабета 36.4 (2013): 854-7. DOI: 10.2337/dc12-1371
19. Динкова А.В., Мартынов Д.В., Конова Е.В. «Эффективность мио-инозитола в клиническом ведении пациентов с астенозооспермией». Eur Rev Med Pharmacol Sci 21 Дополнение 2 (2017): 62-5.
20. Фансянь, Л., Алраис, М., Онтиверос, А.Е., и др. «Влияние добавок инозитола во время беременности на нейроповеденческий исход потомства, рожденного от беременных самок с метаболическим синдромом». Американский журнал акушерства и гинекологии стр. 852 (2017): 488.
21. Ферраретти, А., Ла Марка, А., Фаузер, Б.К., и др. «Консенсус ESHRE по определению «плохого ответа» на стимуляцию яичников для экстракорпорального оплодотворения: Болонские критерии». Hum Reprod 26.7 (2011): 1616-24. DOI: 10.1093/ humrep/der092
22. Галлетта, М., Грассо, С., Вайарелли, А., Розефф, С.Дж. «До свидания хиро-инозитол – мио-инозитол: истинный прогресс в лечении синдрома поликистозных яичников и индукции овуляции». Eur Rev Med Pharmacol Sci 15/10 (2011): 1212-4.
23. Гарг, Д., Тал, Р. «Лечение инозитолом и результаты АРТ у женщин с СПКЯ». Int J Endocrinol 2016 (2016): 1979654. DOI: 10.1155/2016/1979654
24. Дженадзани, А.Д., Ланцони, К., Риккьери, Ф., Ясонни, В.М. «Введение мио-инозитола положительно влияет на гиперинсулинемию и гормональные показатели у пациентов с избыточной массой тела и синдромом поликистозных яичников». Гинекол Эндокринология 24.3 (2008): 139-44. DOI: 10.1080/09513590801893232
25. Герли, С., Миньоса, М., Ди Ренцо, Г.К. «Влияние инозитола на функцию яичников и метаболические факторы у женщин с СПКЯ: рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование». Eur Rev Med Pharmacol Sci 7.6 (2003): 151-9.
26. Герли, С., Папалео, Э., Феррари, А., Ди Ренцо, Г.К. «Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование: влияние мио-инозитола на функцию яичников и метаболические факторы у женщин с СПКЯ». Eur Rev Med Pharmacol Sci 11.5 (2007): 347-54.
27. Гуньков С., Татарчук Т.В., Жминько., Регеда С.В. «Влияние марганца и никеля на уровень пролактина у женщин с синдромом поликистозных яичников ». Грузинские медицинские новости 289 (2019): 21-5.
28. Грин, Н.Д., Люн, К.Й., Копп, А.Дж. «Инозитол, закрытие нервной трубки и профилактика дефектов нервной трубки». Врожденные дефекты Res 109.2 (2017): 68-80. DOI: 10.1002/bdra.23533

29. Харвуд, К., Вугин, Дж., Ди Мартино-Нарди, Дж. «Современные подходы к диагностике и лечению синдрома поликистозных яичников в молодом возрасте». *Horm Res* 68.5 (2007): 209-17. DOI: 10.1159/000101538
30. Хинтон, Б.Т., Уайт, Р.В., Сетчелл, Б. «Концентрации мио-инозитола в просветной жидкости яичек и придатков яичек млекопитающих». *J Reprod Fertil* 58.2 (1980): 395-9. DOI: 10.1530/jrf.0.0580395
31. Изабелла, Р., Раффоне, Э. «Выражение обеспокоенности: Нужен ли яичникам D-хироинозитол?» *J Ovarian Res* 11.1 (2018): 98. DOI: 10.1186/s13048-018-0470-4
32. Ислам, М.О., Сельвам, Аппукуттан Пиллаи, Р., и др. «Ферментативный анализ для количественной оценки инозитола в плацентарной ткани человека». *Анальный биохим* 586 (2019): 113409. DOI: 10.1016/j.ab.2019.113409
33. Ким, Х., МакГрат, Б.М., Сильверстоун, Х. «Обзор возможной значимости инозитола и системы второго мессенджера фосфатидилинозитола (PI-цикла) для психических расстройств – фокус на исследованиях магнитно-резонансной спектроскопии (МРС)». *Hum Psychopharmacol* 20 (2005): 309-26. DOI: 10.1002/hup.693
34. Корси, Т., Барта, К., Ракоб, К., Тарак, Т. «Результаты физиологической интрацитоплазматической инъекции сперматозоида (PICSi) после предварительной обработки перорально и инкубации спермы с мио-инозитолом при олигоастенотератозооспермия у мужчин: результаты проспективного рандомизированного контролируемого исследования». *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 21 Suppl 2 (2017): 66-72.
35. Laganà, A.S., Rossetti, P., Buscema, M., et al. «Метаболизм и функция яичников у женщин с СПКЯ: терапевтический подход с инозитолами». *Int J Endocrinol* 2016 (2016): 6306410. DOI: 10.1155/2016/6306410
36. Лизи, Ф., Карфанья, Олива, М.М., и др. «Предварительное лечение мио-инозитолом у пациенток с синдромом неполикистозных яичников, проходящих множественную фолликулярную стимуляцию для ЭКО: пилотное исследование». *Репрод Биол Эндокринол* 10 (2012): 52. DOI: 10.1186/1477-7827-10-52
37. Лю, Д.Й., Кларк, Г.Н., Бейкер, Х.В. «Гиперосмотическое состояние усиливает фосфорилирование тирозина белка и связывающую зону пеллюциды сперматозоидов человека». *Hum Reprod* 21.3 (2006): 745-52. DOI: 10.1093/humrep/dei364
38. Монтанино Олива, М., Буономо, Г., Кальканьо, М., Унфер, В. «Эффекты миоинозитола в сочетании с альфа-лактальбумином у женщин с СПКЯ, резистентным к мио-инозитолу». *J Ovarian Res* 11.1 (2018): 38. DOI: 10.1186/s13048-018-0411-2
39. Монтанино Олива, М., Минутоло, Э., Липпа, А., и др. «Влияние миоинозитола и антиоксидантов на качество спермы у мужчин с метаболическим синдромом». *Int J Endocrinol* 2016 (2016): 1674950. DOI: 10.1155/2016/1674950
40. Мукаи, Т., Киши, Т., Мацуда, Ю., Ивата, Н. «Мета-анализ инозитола при депрессии и тревожных расстройствах». *Hum Psychopharmacol* 29.1 (2014): 55-63. DOI: 10.1002/hup.2369
41. Паккьяротти, А., Карломано, Г., Антонини, Г., Паккиаротти, А. «Влияние мио-инозитола и мелатонина по сравнению с мио-инозитолом в рандомизированном контролируемом исследовании для улучшения экстракорпорального оплодотворения пациентов с синдромом поликистозных яичников». *Гинекол эндокринол* 32.1 (2016): 69-73. DOI: 10.3109/09513590.2015.1101444
42. Papaleo, E., Unfer, V., Baillargeon, J.P., et al. «Мио-инозитол у пациенток с синдромом поликистозных яичников: новый метод индукции овуляции». *Гинекол эндокринол* 23.12 (2007): 700-3. DOI: 10.1080/09513590701672405
43. Papaleo, E., Unfer, V., Baillargeon, J.P., et al. «Мио-инозитол может улучшить качество ооцитов в циклах интрацитоплазматической инъекции сперматозоида. Проспективное, контролируемое, рандомизированное исследование». *Fertil Steril* 91.5 (2009): 1750-4. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.01.088
44. Паркер, С.Е., Язди, М.М., Тинкер, С.К., и др. «Влияние потребления фолиевой кислоты на связь между сахарным диабетом, ожирением и расщелиной позвоночника». *Am J Obstet Gynecol* 209.3 (2013): 239.e1-8. DOI: 10.1016/j.аджог.2013.05.047
45. Риццо, А., Лагана, А.С., Барбаро, Л. «Сравнение эффектов мио-инозитола и D-хиро-инозитола на функцию яичников и метаболические факторы у женщин с СПКЯ». *Гинекол Эндокринол* 30.3 (2014): 205-8. DOI: 10.3109/09513590.2013.860120
46. Раффоне, Э., Риццо, Бенедетто, В. «Препараты сенсibilизатора инсулина отдельно и в сочетании с р-ФСГ для индукции овуляции у женщин с СПКЯ». *Гинекол эндокринол* 26.4 (2010): 275-80.
47. Олдерман, А., Шиндлер, А.Е. «Миоинозитол как безопасный и альтернативный подход в лечении бесплодных женщин с СПКЯ: немецкое обсервационное исследование». *Int J Endocrinol* 2016 (2016): 9537632. DOI: 10.1155/2016/9537632
48. Риццо, Раффоне, Э., Бенедетто, В. «Влияние лечения MI-инозитолом в сочетании с фолиевой кислотой плюс мелатонином в сравнении с лечением MI-инозитолом в сочетании с фолиевой кислотой на качество ооцитов и исход беременности в циклах ЭКО. Проспективное клиническое испытание». *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 14 (2010): 555-61.
49. Розенквист, Т.Х., Раташак, С.А., Селхуб, Дж. «Гомоцистеин вызывает врожденные пороки сердца и нервной трубки: действие фолиевой кислоты». *Proc Natl Acad Sci U S A* 93.26 (1996): 15227-32. DOI: 10.1073/pnas.93.26.15227
50. Артини, Г., Касароза, Э., Карлетти, Э., и др. «Влияние мио-инозитола in vitro на подвижность сперматозоидов у нормальных пациентов и пациентов с олигоастеноспермией, перенесших экстракорпоральное оплодотворение». *Гинекол эндокринол* 33.2 (2017): 109-12. DOI: 10.1080/09513590.2016.1254179
51. Саккинелли, А., Вентурелла, Р., Лико, Д., и др. «Исправление к «Эффективности введения инозитола и N-ацетилцистеина (Ovaric HP) в улучшении функции яичников у бесплодных женщин с СПКЯ с инсулинорезистентностью или без нее». *Obstet Gynecol Int* 2016 (2016): 2026056. DOI: 10.1155/2016/2026056
52. Santamaria, A., Di Benedetto, A., Petrella, E., et al. «Мио-инозитол может предотвратить начало гестационного диабета у женщин с избыточным весом: рандомизированное контролируемое исследование». *J Matern Fetal Neonatal Med* 29.19 (2016): 3234-7. DOI: 10.3109/14767058.2015.1121478
53. Сассевиль, Л.Дж., Лонгпре, Д., Валлендорф, Б., Лапойнт, Дж.Й. «Транспортный механизм транспортера натрия/мио-инозитола человека 2 (SMIT2/SGLT6), члена структурного семейства LeuT». *Ам Дж Физиол Клетка Физиол* 307.5 (2014): 431-41. DOI: 10.1152/ajpcell.00054.2014
54. Шмидт, Р.Дж., Танкреди, Д.Дж., Озонофф, С., и др. «Потребление фолиевой кислоты матерью в период зачатия и риск расстройств аутистического спектра и задержки развития в исследовании случай-контроль CHARGE (CHildhood Autism Risks from Genetics and Environment)». *Am J Clin Nutr* 96.1 (2012): 80-9. DOI: 10.3945/ajcn.110.004416
55. Сепрано, Н.К., Кинтеро-Лесмес, Д.К., Бесерра-Байона, С., и др. «Связь риска преэклампсии с материнскими уровнями фолиевой кислоты, гомоцистеина и витамина B12 в Колумбии: исследование случай-контроль». *PLoS One* 13.12 (2018): e0208137. DOI: 10.1371/journal.pone.0208137

56. Шоуэлл, М.Г., Маккензи-Проктор, Р., Джордан, В., и др. «Инозитол для субфертильных женщин с синдромом поликистозных яичников». Кокрановская база данных Syst Rev 12.12 (2018): CD012378. DOI: 10.1002/14651858.CD012378.pub2
57. Сими, Г., Дженадзани, А.Р., Обино, М.Е., и др. «Инозитол и экстракорпоральное оплодотворение с переносом эмбрионов». Int J Endocrinol 2017 (2017): 5469409. DOI: 10.1155/2017/5469409
58. Тахир, Ф., Маджид, З. «Добавки инозитола в профилактике гестационного сахарного диабета». Cureus 11.9 (2019): E5671. DOI: 10.7759/cureus.5671
59. Тиде, Х.Дж., Миссо, М.Л., Костелло, М.Ф., и др.; Международная сеть СПКЯ. «Рекомендации из международного научно обоснованного руководства по оценке и лечению синдрома поликистозных яичников». Hum Reprod 33.9 (2018): 1602-18. DOI: 10.1093/humrep/dey256
60. Туран, Г.А., Эскичиоглу, Ф., Сиврикоз, О.Н., и др. «Мио-инозитол является многообещающим средством для профилактики синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ): исследование на животных». Arch Gynecol Obstet 292.5 (2015): 1163-71. DOI: 10.1007/s00404-015-3747-5
61. Унфер, В., Карломано, Г., Риццо, и др. «Мио-инозитол, а не D-хиро-инозитол, способен улучшать качество ооцитов в циклах интрацитоплазматических инъекций сперматозоидов. Проспективное, контролируемое, рандомизированное исследование». Eur Rev Med Pharmacol Sci 15 (2011): 452-7.
62. Унфер, В., Нестлер, Д.Е., Каменов, З.А., и др. «Эффекты инозитола (ов) у женщин с СПКЯ: систематический обзор рандомизированных контролируемых испытаний». Int J Endocrinol 2016 (2016): 1849162. DOI: 10.1155/2016/1849162
63. Унфер, В., Поркаро, Г. «Обновленная информация о комбинированной терапии мио-инозитолом и D-хиро-инозитолом при синдроме поликистозных яичников». Эксперт Rev Clin Pharmacol 7.5 (2014): 623-31. DOI: 10.1586/17512433.2014.925795
64. Venturella, R., Moccia, R., De Trana, E., et al. «Оценка модификации клинического, эндокринного и метаболического профиля у пациентов с синдромом СПКЯ, получавших лечение мио-инозитолом». Minerva Ginecol 64.3 (2012): 239-43.
65. Витальяно, А., Сакконе, Г., Косми, Э., и др. «Инозитол для профилактики гестационного диабета: систематический обзор и метаанализ рандомизированных контролируемых исследований». Arch Gynecol Obstet 299.1 (2019): 55-68. DOI: 10.1007/s00404-018-5005-0
66. Вучетик, И. «Противоопухолевые свойства инозитолгексафосфата и инозитола: обзор». J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo) 65 (2019) (Дополнение): S18-S22. DOI: 10.3177/jnsv.65.S18
67. Ван, И., Чжао, Н., Цю, Дж., и др. «Добавки фолиевой кислоты и потребление фолиевой кислоты с пищей, а также риск преэклампсии». Eur J Clin Nutr 69.10 (2015): 1145-50. DOI: 10.1038/ejcn.2014.295
68. Войцеховска, А., Осовски, А., Юзвик, М., и др. «Важность инозитолов в улучшении эндокринно-метаболического профиля при СПКЯ». Int J Mol Sci 20.22 (2019): 5787. DOI: 10.3390/ijms20225787
69. Zacchè, M.M., Caputo, L., Filippis, S., et al. «Эффективность мио-инозитола в лечении кожных заболеваний у молодых женщин с синдромом поликистозных яичников». Гинеколь эндокринология 25.8 (2009): 508-13. DOI: 10.1080/09513590903015544
70. Зулфарина, М.С., Сирифа-Норатика, С.Б., Назрун, С.А., и др. «Фармакологическая терапия при паническом расстройстве: современные рекомендации и открытие новых лекарств для пациентов, устойчивых к лечению». Клин Психофармакол Нейроски 17.2 (2019): 145-54. DOI: 10.9758/cpn.2019.17.2.145
71. Хэнсон, М.А., Бардсли, А., Де-Регил, Л.М., и др. «Рекомендации Международной федерации гинекологии и акушерства (FIGO) по питанию подростков, до зачатия и матери: «Думай о питании» Первый». Int J Gynaecol Obstet 131 Suppl 4 (2015): S213-53. DOI: 10.1016/S0020-7292(15)30034-5.

МИО-ИНОЗИТОЛ: ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ И ПРЕГНАВИДАРНАЯ ПОДГОТОВКА ПРИ СИНДРОМЕ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

Article type: Review Article / Narrative Review | DOI: to be assigned by editorial office | Published: 2026, №01 | Corresponding author/e-mail: not supplied | ORCID: not supplied | Funding: not declared | Conflict of interest: not declared | Ethics: indicated in article where applicable.

Л.В. КАЛУГИНА

Д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения эндокринной гинекологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии им. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины»

Т.И. ЮСКО

**Младший научный сотрудник отделения эндокринной гинекологии
ГУ «ИПАГ им. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины»**

Аннотация:

В данной статье рассматриваются инсулинорезистентность и гиперандрогения как ключевые факторы в патогенезе синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) и анализируются современные подходы к лечению. Клинические преимущества мио-инозитола (МИ) в снижении метаболических нарушений, восстановлении овуляции, подготовке к беременности и повышении эффективности экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) освещены на основе многочисленных научных исследований. В статье подчеркивается влияние МИ на повышение чувствительности к инсулину, улучшение липидного профиля, устранение гиперандрогенизма, гирсутизма, акне и нарушений овуляторного цикла, а также эффективность его комбинации с фолиевой кислотой. Даны практические рекомендации о составе препарата на основе МИ – "Миофоллик," особенностях дозирования и преимуществах прегравидарной подготовки.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, мио-инозитол, инсулинорезистентность, гиперандрогенизм, овуляция, подготовка к беременности, экстракорпоральное оплодотворение, фолиевая кислота, Миофоллик, метаболический синдром.

Annotatsiya:

Ushbu maqolada sindrom polikistoz tuxumdonlar (SPKYa) patogenezidagi insulinrezistentlik va giperandrogeniya asosiy omil sifatida ko'rib chiqiladi hamda zamonaviy davo yondashuvlari tahlil qilinadi. Miyo-inozitol (MI)ning metabolik buzilishlarni kamaytirish, ovulyatsiyani tiklash, homiladorlikka tayyorlash va ekstrakorporal urug'lantirish (EKO) samaradorligini oshirishdagi klinik afzalliklari ko'plab ilmiy tadqiqotlar asosida yoritilgan. Maqolada MIning insulin sezgirligini oshirish, lipid profilini yaxshilash, giperandrogenizm, girsutizm, akne va ovulyator sikl buzilishlarini bartaraf etishdagi ta'siri, shuningdek, foliy kislotasi bilan kombinatsiyasining samaradorligi ta'kidlanadi. MI asosidagi preparat – "Miofolik" tarkibi, dozalash xususiyatlari va pregravidar tayyorgarlikdagi ustunliklari haqida amaliy tavsiyalar berilgan.

Kalit so'zlar: sindrom polikistoz tuxumdonlar, miyo-inozitol, insulinrezistentlik, giperandrogenizm, ovulyatsiya, homiladorlikka tayyorlash, ekstrakorporal urug'lantirish, foliy kislotasi, Miofolik, metabolik sindrom.

Annotation:

This article examines insulin resistance and hyperandrogenism as key factors in the pathogenesis of polycystic ovary syndrome (PCOS) and analyzes modern treatment approaches. The clinical benefits of myo-inositol (MI) in reducing metabolic disorders, restoring ovulation, preparing for pregnancy, and increasing the effectiveness of in vitro fertilization (IVF) are highlighted based on numerous scientific studies. The article emphasizes the effect of MI on increasing insulin sensitivity, improving lipid profile, alleviating hyperandrogenism, hirsutism, acne, and ovulatory cycle disorders, as well as the effectiveness of its combination with folic acid. Practical recommendations are provided on the composition, dosage characteristics, and advantages of the MI-based preparation "Myofolic" in preconception care.

Keywords: polycystic ovary syndrome, myo-inositol, insulin resistance, hyperandrogenism, ovulation, pregnancy preparation, in vitro fertilization, folic acid, Myofolic, metabolic syndrome.

ВВЕДЕНИЕ

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) как одна из наиболее частых причин овариальной дисфункции у женщин репродуктивного возраста стал достаточно часто встречающейся патологией в практике гинеколога-эндокринолога. Являясь причиной более половины случаев бесплодия эндокринного генеза (50-75%), СПКЯ повышает риск невынашивания беременности, а также таких перинатальных осложнений, как гестационный диабет (ГД), фетальная макросомия, гестационная гипертензия (пreeклампсия, индуцированная беременностью гипертензия). Вследствие метаболических, гормональных нарушений пациентки с СПКЯ имеют повышенный риск ановуляторных циклов и составляют основную группу женщин, прибегающих к процедуре экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) [1-7].

Актуальность проблемы СПКЯ также обусловлена развитием мультисистемного синдрома, сопровождающегося нарушением функционирования многих органов и систем организма. Так, у этих пациенток в 10 раз повышен риск возникновения сахарного диабета 2-го типа, в 7 раз – сердечно-сосудистой, а также онкологической патологии (рак эндометрия и молочной железы), что влияет не только на качество, но и на продолжительность жизни женщины. При этом распространенность метаболического синдрома у больных СПКЯ в два раза выше, чем в популяции: около 22% женщин в возрасте до 20 лет и 53% женщин от 30 до 39 лет, страдающих СПКЯ, соответствуют критериям метаболического синдрома [4].

Ключевую роль в патогенезе СПКЯ продолжают играть инсулинорезистентность (ИР) и гиперандрогения (ГА), при этом высокий уровень андрогенов способствует формированию абдоминального ожирения и ИР, которая, в свою очередь, приводит к компенсаторной гиперинсулинемии (ГИ), способствуя образованию андрогенов в яичниках и коре надпочечников. При этом тяжелые нарушения чувствительности к инсулину в состоянии компенсаторной ГИ имеют место не только у пациенток с СПКЯ и ожирением, но и у стройных женщин, что свидетельствует о том, что развитие ИР не зависит от веса [2, 6].

В настоящее время продолжается поиск фармакологических субстанций для патогенетической терапии СПКЯ [3-5]. В то же время современные подходы в лечении, в основном, направлены на коррекцию ИР (метформин, пиоглитазон), восстановление менструального цикла (МЦ) (комбинированные оральные контрацептивы, прогестероносодержащие препараты) и овуляции (кломифена цитрат), уменьшение проявлений ГА (спироналактон, флутофарм), представляя собой симптоматическую терапию. Поэтому весьма активно продолжаются исследования фармацевтических средств, которые могут обеспечить наиболее эффективную и безопасную терапию СПКЯ с помощью оптимизации процессов саморегуляции. Именно на коррекцию метаболических нарушений направлены рекомендации по модификации образа жизни, которые предусматривают рациональное питание, дозированные физические нагрузки, а также дополнительный прием витаминно-минеральных комплексов, поскольку СПКЯ – это нейроэндокринный синдром, требующий постоянной терапии сопровождения [4, 6].

На сегодняшний день перспективным направлением в профилактике и лечении симптомов СПКЯ, а также обусловленного синдромом бесплодия считается применение мио-инозитола (МИ). При этом наиболее интересным направлением можно считать включение этого микронутриента в программу прегравидарной подготовки и поддержке беременности у таких пациенток.

Открытие МИ, выделенного из проростков пшеницы немецким ученым Ю. Либихом в 1848 г., позволило в 1902 г. внести этот микронутриент в классификацию витаминов как витамин В8. На сегодняшний день МИ является жизненно необходимым микронутриентом, около 3/4 его суточной потребности синтезируется преимущественно из глюкозы в печени и почках, другая часть поступает с пищей [3]. МИ – основной стереоизомер инозитола – шестиатомного спирта циклогексана, существующий в девяти стереоизомерах, из которых в живой клетке присутствует только одна форма – мио-инозитол (рис. 1). Источником поступления МИ в наш организм являются растительные продукты: зерновые, бобовые, орехи, дыни и апельсины. При этом в растительных продуктах МИ в основном содержится в виде фитиновой кислоты, что на 50% уменьшает его биодоступность. В организме человека МИ в свободной форме синтезируется в почках, а также в половых железах и головном мозге (около 4 г/сут) [4].

Рисунок 1. Структурная формула МИ (C₆H₁₂O₆)

Следует отметить, что основной функцией МИ является участие во внутриклеточной передаче сигнала и обеспечении функционирования целого ряда рецепторов (к инсулину, половым гормонам, факторам роста и катехоламинам) (рис 2). Инозитолозависимые белки необходимы для поддержания функционирования сердечно-сосудистой, иммунной (снижения аутоиммунных воспалительных реакций) и центральной нервной системы (случаи когнитивных нарушений, депрессии, панические атаки), участвуют в метаболизме глюкозы (в «сигнальном каскаде» инсулина). МИ является синергистом витаминов (В5, РР), минералов (кальция, магния) и фолатов [3, 8].

Оказалось, что в клеточных мембранах инозитол находится в виде фосфатидилмиоинозитола и является предшественником инозитолтрифосфата, играя роль вторичного мессенджера, который регулирует деятельность таких гормонов, как инсулин и фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), катехоламины. Также было доказано, что МИ влияет на функционирование сперматозоидов, регулируя осмолярность и объем

семенной плазмы, экспрессию белков, необходимых для эмбрионального развития, и подвижность сперматозоидов [9].

МІ является компонентом клеточных мембран, играет важную роль в клеточном морфогенезе и цитогенезе, синтезе липидов, в поддержании структуры клеточных мембран и клеточном росте [4]. Именно МІ выступает в качестве передатчика сигнала регуляции уровней внутриклеточного кальция, сигнала от рецептора инсулина, участвует в расщеплении жиров и снижении уровня холестерина в крови, модуляции активности нейротрансмиттеров (рис. 2) [8].

Изучение влияния производных МІ на повышение фертильности выявило их взаимодействие со специфическими белками, участвующими в функционировании репродуктивной системы и развитии эмбриона. Было установлено, что повышение концентрации МІ в фолликулярной жидкости в предовуляторный и овуляторный период необходимо для процесса полноценного созревания фолликулов и является маркером хорошего качества ооцитов [9]. Также оказалось, что инозитолозависимые сигналы имеют важное значение на заключительных стадиях созревания яйцеклетки в рамках подготовки к успешной активации клетки в момент оплодотворения [10].

Специфические воздействия МІ на репродуктивную функцию связаны с участием его производных в сигнальных каскадах белковых рецепторов гонадолиберина (гонадотропин-рилизинг-гормона, ГнРГ), ФСГ и лютеинизирующего гормона (ЛГ). Тем самым он оказывает большое влияние на репродуктивную функцию (воздействуя, в частности, на инвазию трофобласта при закреплении бластоцисты, функции яичников, ооцитов и плаценты). Помимо этих прямых специфических эффектов, МІ также поддерживает функционирование репродуктивной системы опосредованно [3, 10].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таким образом, целью нашего исследования стал анализ мирового опыта применения МІ для лечения овариальной дисфункции и прегравидарной подготовки пациенток с СПКЯ.

АНАЛИЗ ЛИТЕРАТУРНЫХ ДАННЫХ

Систематический анализ более чем 37 тыс. публикаций, посвященных МІ и его производным, продемонстрировал его важность для поддержания физиологического протекания широкого круга процессов в организме человека [7].

В зону нашего внимания попала достаточно большая часть исследований, посвященная изучению влияния МІ на метаболические нарушения, в частности инсулинорезистентность (ИР) у пациенток с СПКЯ.

Систематический анализ эффектов МІ у пациенток с СПКЯ показал, что его пероральный прием в дозировке 4 г/сут способствует преодолению ИР, нормализации липидного профиля, артериального давления, снижению избыточной секреции андрогенов (в частности, лечению гирсутизма, акне, андрогензависимой алопеции) [3]. Действие МІ при СПКЯ может быть связано с повышением чувствительности к инсулину и последующим увеличением поглощения внутриклеточной глюкозы [11].

Дальнейшее изучение метаболических эффектов МІ показало, что он улучшает липидный профиль у женщин с СПКЯ. Оценка липидного профиля у пациенток с ожирением (индекс массы тела (ИМТ) – 34 ± 6 кг/м²) до и после 6 месяцев терапии показала статистически достоверное повышение уровня липопротеинов высокой плотности, снижение уровней липопротеинов низкой плотности и триглицеридов на фоне снижения ИР [12]. Еще в одном исследовании прием МІ в течение 8 недель в группе пациенток с ожирением и СПКЯ (n = 42) позволил снизить ИМТ и уровень инсулина наряду со снижением уровня ЛГ и отношения ЛГ/ФСГ [13].

Как известно, метформин и пиоглитазон успешно применяются для лечения овуляторной дисфункции у пациенток с СПКЯ, однако их применение достаточно часто ограничивается возникновением таких побочных эффектов, как тошнота, диарея (при приеме метформина) и увеличение массы тела (при приеме пиоглитазона), что обуславливает низкий комплаенс и отказ от продолжения терапии [14].

Результаты сравнительного исследования [15] лечения ановуляции у пациенток с СПКЯ показали, что в группе пациенток, получавших метформин, у 50% восстановилась спонтанная овуляция, у 18% наступила беременность. В группе получавших МІ спонтанная овуляция восстановилась у 65% пациенток, а у 30% пациенток наступила беременность. В группе получавших МІ отсутствовали какие-либо побочные эффекты терапии, что повысило приверженность к ней.

Исследование итальянских ученых [16] продемонстрировало, что курсовой прием МІ позволил предупредить развитие ГД у 83 беременных с СПКЯ. В группе пациенток, принимавших МІ в течение всего срока беременности ($n = 46$), ГД развился только у 17%, а в группе контроля – у 54%. Таким образом, риск развития ГД без поддержки МІ повышался более чем в 2 раза.

Полученные данные повышают клинический интерес МІ как потенциальному сенситизатору инсулина, который может быть использован в качестве безопасного и эффективного варианта лечения пациенток с СПКЯ путем восстановления их метаболического профиля и последующей индукции овуляции у бесплодных больных. Кроме того, исследования демонстрируют высокий уровень безопасности молекулы МІ даже при ее введении до 12 г/день, что вызывает лишь незначительные побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта [17, 18, 31].

Кроме этого, как показали результаты применения МІ у пациенток с СПКЯ с нормальной массой тела, в результате терапии наблюдалось повышение антиоксидантного ресурса (глутатион в цитозоле), снижалась ИР, уровни андростендиона и тестостерона в сыворотке крови, нормализовались уровни ЛГ, снижались уровни пролактина и инсулина, повышалась чувствительность клеток к инсулину, нормализовалась сахарная кривая [19].

МІ также может использоваться для устранения андрогенных нарушений при СПКЯ. В частности, при назначении МІ в дозе 4 г/сут 50-ти пациенткам с СПКЯ в течение 6 месяцев через 3 месяца терапии уровни ЛГ, тестостерона, свободного тестостерона, инсулина в плазме крови существенно снизились. Гирсутизм и акне достоверно уменьшились после 6 месяцев терапии [17]. Прием МІ в дозе 4 г/сут на протяжении 12-16 недель в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием 42 пациенток с СПКЯ приводил к достоверному снижению уровней тестостерона, триглицеридов, инсулина, и способствовал нормализации артериального давления и восстановлению овуляции [18, 20, 21].

Однако наибольший интерес представляют исследования влияния МІ на повышение фертильности в качестве прегравидарной подготовки и ведения женщин перед циклом ЭКО.

Рядом научных работ доказано, что дефицит МІ у женщин с СПКЯ связан с плохим качеством ооцитов и нарушением фолликулогенеза [15]. Также существуют исследования, согласно которым высокие концентрации МІ в фолликулярной жидкости ассоциировались с хорошим качеством ооцитов, что способствовало развитию высококачественных эмбрионов у субфертильных пациенток. Были обнаружены положительные и значимые корреляции между концентрациями МІ и сегментацией оплодотворенных яйцеклеток. Кроме того, введение МІ женщинам, которые проходили циклы ЭКО, давало возможность уменьшать дозу рекомбинантного ФСГ и продолжительность его получения. При этом улучшалось качество ооцитов и эмбрионов, а также скорость имплантации [22]. Следовательно, повышение концентрации МІ в фолликулярной жидкости в перiovуляторный и овуляторный периоды необходимо для процесса полноценного созревания фолликулов и является маркером хорошего качества ооцитов [23]. Таким образом, включение МІ в программу подготовки к ЭКО способствует улучшению результатов вспомогательных репродуктивных технологий. Кроме того, проспективные контролируемые рандомизированные исследования показали, что МІ улучшает качество не только женских, но и мужских гамет [24-27].

Вследствие того, что МІ является синергистом фолиевой кислоты (ФК), такая комбинация микронутриентов является наиболее перспективной в лечении ановуляции у женщин с СПКЯ. Как известно, фолаты необходимы для метилирования ДНК – процесса, без которого невозможно клеточное деление. МІ, воздействуя на процессы метилирования ДНК посредством инозитолозависимых белков (аденозилгомоцистеин-2, Са/интегрин-связывающий белок 1, метил-СpG-связывающий белок 2), является природным синергистом фолатов, ионов железа, витамина РР и пантотеновой кислоты [10].

Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффектов МІ показало достоверное улучшение функций яичников у женщин с СПКЯ. Пациентки контрольной группы ($n = 47$) получали 400 мкг ФК, а пациентки основной группы ($n = 45$) – МІ 4 г/сут и ФК 400 мкг/сут. Уровни эстрадиола были достоверно выше в основной группе, начиная уже с первой недели лечения. Прием МІ способствовал увеличению уровней липопротеинов высокой плотности. В основной группе число пациенток, у которых восстановилась овуляция, было выше (25% по сравнению с группой плацебо – 15%), а время наступления первой овуляции существенно короче – 25 суток (в группе плацебо – 41 сутки, $p < 0,05$) [20].

Другое исследование [21] подтверждает эффективность МІ в восстановлении МЦ. В группе из 70 женщин в возрасте 18-35 лет 35 пациенток с ановуляторным циклом получали 200 мкг/сут ФК и 2 г/сут МІ в течение 24 недель, а оставшиеся 35 пациенток – плацебо. После 24 недель только 5 пациенток, принимавших МІ, имели ановуляторный цикл (по сравнению с 14 пациентками из контрольной группы), что соответствовало 4-кратному снижению риска ановуляторного цикла ($p = 0,016$).

В крупном обсервационном исследовании [8] с участием 3602 женщин с бесплодием в течение 2-3 месяцев применяли 4000 мг МІ + 400 мкг ФК в день. В течение этого времени у 70% женщин восстановилась овуляция и были зафиксированы 545 случаев беременности. Это означает, что показатель беременности составил 15,1% от всех пациенток, принимающих МІ и ФК. Уровни тестостерона и прогестерона изменились соответственно с 96,6 до 43,3 нг/мл и с 2,1 до 12,3 нг/мл ($p < 0,05$) после 12 недель лечения. Побочные эффекты отсутствовали.

Еще в одном исследовании было выявлено, что пациентки, принимавшие МІ + ФК, восстановили овуляцию в 82% случаев, тогда как у пациенток группы плацебо этот показатель составил всего 63%. В то же время у 70% женщин, принимавших МІ, начались регулярные МЦ после 16 недель лечения, а в группе плацебо данный показатель составил всего лишь 13% [19]. Проведенный позже мета-анализ [24] подтверждает эти цифры. Было продемонстрировано, что при дозировке 4000 г МІ + 400 мг ФК не наблюдалось никаких побочных эффектов, в особенности тех, которые обычно возникают при использовании в высоких дозах (1500 мг/сут) других сенситизаторов инсулина, в частности метформина.

Таким образом, рядом исследований было подтверждено, что у большинства бесплодных пациенток с СПКЯ прием МІ восстанавливает спонтанную овуляцию, регулярность МЦ и увеличивает секрецию прогестерона. Воздействие МІ на ИР, избыточную массу тела, ГА, гирсутизм, акне, олиго- и аменорею, повышенный уровень ЛГ, а также антиоксидантное действие позволили включить его в комплексные программы подготовки к ЭКО в странах Европы, США, Японии, Южной Кореи и др. [3].

Следует отметить, что наиболее контраверсионным остается вопрос выбора типа инозитола для лечения ановуляции и подготовки к беременности у женщин с СПКЯ.

Мио-инозитол или D-хиро-инозитол?

В организме человека более 95% инозитолов находятся в форме МІ, который является депо инозитолов. Из МІ происходит синтез упоминаемых ранее инозитоловых производных, участвующих в сигнальных каскадах, и, в частности, D-хиро-инозитола (DCI, аналог оптического изомера инозитола). Последний синтезируется из МІ посредством специального фермента эпимеразы и участвует в передаче внутриклеточного сигнала от рецептора инсулина [28, 29]. В клетках, отвечающих за депонирование гликогена (печень, мышцы, жировая ткань), отмечается высокое содержание DCI, в то время как в клетках мозга и сердца преобладает МІ, поскольку они требуют значительно более быстрого усвоения глюкозы. Соотношение МІ/DCI является тканеспецифическим. В яичниках (фолликулярной жидкости) у здоровых женщин оно составляет 100:1, в то время как у пациенток с СПКЯ – 0,2:1. При этом в репродуктивных органах, таких как яичник, МІ регулирует поглощение глюкозы и участвует в сигнализации ФСГ, в то время как DCI отводится участие в процессе инсулин-опосредованного синтеза андрогенов [30-33].

Применение DCI в высокой дозе при использовании вспомогательных репродуктивных технологий показало его негативное влияние на качество ооцитов и ответ яичников на введение ФСГ [3]. Так, данные, опубликованные Isabella и Raffone, свидетельствуют о том, что повышение дозы DCI приводит к «интоксикации яичников», проявляющейся негативным влиянием на качество ооцитов и снижением ответа яичников на ФСГ [34].

Этот «феномен», возможно, объясняют результаты исследования по изучению влияния МІ и DCI на качество ооцитов у пациенток с СПКЯ. Так, было установлено, что общее количество ооцитов в двух группах не различалось, тогда как количество зрелых ооцитов, эмбрионов хорошего качества и беременностей было существенно выше в группе пациенток, получавших МІ [32]. Было сделано предположение о том, что у пациенток с СПКЯ и ИР активность эпимеразы в яичниках повышена, соответственно, происходит усиленная конверсия МІ в DCI, с последующим дефицитом МІ [35]. Уменьшение соотношения показателей МІ и DCI, в свою очередь, может способствовать снижению качества ооцитов у пациенток с СПКЯ [36]. Более того, предполагаемый дефицит МІ в яичниках может способствовать нарушению действия ФСГ и повышенному риску синдрома гиперстимуляции яичников [32]. Известно, что пациентки, имеющие высокие уровни инсулина, нуждаются в большем количестве ФСГ для стимуляции яичников [35]. Имеются данные о том, что

восполнение уровня МІ (предпочтительно за 3 мес. до стимуляции яичников) снижает количество назначаемого рекомбинантного ФСГ при проведении программ ЭКО и повышает вероятность наступления беременности у пациенток с СПКЯ [3]. Поэтому для проведения прегравидарной подготовки у таких пациенток следует отдать предпочтение именно препаратам МІ.

Среди МІ-содержащих препаратов на рынке наибольший интерес, на наш взгляд, представляет инновационный комплекс Миофолик производства британской компании Amaha Pharma, в состав которого входит МІ (2000 мг), ФК 4-го поколения (200 мкг) и витамин В12 (2,5 мкг).

Среди его преимуществ необходимо отметить оптимальную дозировку МІ, эффективность которой доказана в клинических исследованиях – при рекомендованном приеме 2 саше в день пациентка получает 4000 мг (4 г) в сутки.

Кроме того, Миофолик (Amaha Pharma, Великобритания) – единственный препарат, содержащий терапевтически эффективную дозу МІ и активную форму ФК – 5-метилтетрагидрофолат. Эта форма отличается 100% биодоступностью независимо от наличия мутации гена MTHFR (полиморфизм C677T), из-за которой усвоение фолатов из пищи невозможно. Эта активная форма чрезвычайно важна именно для пациенток с СПКЯ, у которых этот генный полиморфизм наблюдается в 4 раза чаще, чем в целом в популяции (30-40% населения имеют мутацию гена MTHFR) [6].

Наличие в составе препарата витамина В12 улучшает усвоение ФК и действует в синергии с ней, а также предотвращает риск развития дефицита витамина В12 и обладает нейропротективным воздействием, способствуя повышению концентрации внимания и памяти, снижению раздражительности, благодаря чему активно применяется для профилактики невынашивания беременности и дефектов нервной трубки плода.

Также следует отметить удобство водорастворимой формы препарата Миофолик, что особенно важно для беременных женщин и повышает комплаентность, а значит, и эффективность лечения.

Благодаря положительному влиянию на репродуктивную функцию комплекса Миофолик, можно рекомендовать продолжать его прием и после наступления беременности с целью снижения риска выкидыша на ранних сроках, развития ГД и преэклампсии (в отличие от препаратов DCI, прием которых при наступлении беременности следует сразу же отменить) [36-41].

ВЫВОДЫ

Полученные результаты анализа исследований, посвященных применению МІ в комплексной терапии СПКЯ, говорят о его благотворном влиянии на метаболические

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

- 1.Регидор, П.-А. Мио-инозитол как безопасный и альтернативный подход при лечении бесплодия у женщин с синдромом поликистозных яичников: наблюдательное исследование (Германия) / П.-А. Регидор, А.Э. Шиндлер // Гинекология. Женское здоровье. – 2017. – №8. Regidor, P.-A., Schindler, A.E. "Mio-inositol as a safe and alternative approach in the treatment of infertility in women with polycystic ovary syndrome: an observational study (Germany)." Gynecology. Women Health 8 (2017).
- 2.Дженаццани, А.Д. Введение мио-инозитола положительно влияет на гиперинсулинемию и гормональные параметры у пациенток с избыточным весом с синдромом поликистозных яичников / А.Д. Дженаццани, С. Ланцони, Ф. Риккьери, В.М. Ясонни // Гинекологическая эндокринология. – 2008. – Т. 24, № 3. – С. 139. Genazzani, A.D., Lanzoni, S., Ricchieri, F., Iasonni, V.M. "The introduction of myo-inositol positively affects hyperinsulinemia and hormonal parameters in patients with obesity with polycystic ovary syndrome." Gynecological Endocrinology 24.3 (2008): 139.
- 3.Громова, О.А. Перспективы использования мио-инозитола у женщин с поликистозом яичников и инсулинорезистентностью в программах прегравидарной подготовки к экстракорпоральному оплодотворению / О.А. Громова, И.Ю. Торшин, О.А. Лиманова // Эффективная Фармакотерапия. Акушерство и Гинекология. – 2013. – №5 (51). Gromova, O.A., Torshin, I.Y., Limanova, O.A. "Prospects for the use of myo-inositol in women with polycystic ovary and insulin resistance in programs of pregravid preparation for extracorporeal fertilization." Effective Pharmacotherapy. Obstetrics and gynecology 5.51 (2013).
- 4.Капшук, И.М. Особенности лечения синдрома поликистозных яичников у женщин с метаболическим синдромом. И.М. Капшук, Г.О. Исламова // Эндокринная гинекология. 2018 №13. Kapshuk, I.M., Islamova, G.O. "Features of treatment of polycystic ovary syndrome in women with metabolic syndrome." Endocrine gynecology 13 (2018).
- 5.Saha, L., Kaur, S., Saha, P.K. "Pharmacotherapy of polycystic ovary syndrome: an update." Fundam Clin Pharmacol 26.1 (2012): 54-62.
- 6.Татарчук, Т.Ф. Современные возможности негормонального лечения синдрома поликистозных яичников у женщин с ожирением. Т.Ф. Татарчук, И.Ю. Ганжий, Н.Ю. Педаченко, И.М. Капшук // Репродуктивная эндокринология. – 2013. – № 5(13). – С.19-21. Tatarchuk, T.F., Ganzhyi, I.Y., Pedachenko, N.Y., Kapshuk, I.M. "Modern possibilities of non-hormonal treatment of polycystic ovary syndrome in obese women." Reproductive endocrinology 5.13 (2013): 19-21.
- 7.Лиманова, О.А. Систематический анализ молекулярно-физиологических эффектов мио-инозитола: данные молекулярной биологии, экспериментальной и клинической медицины / О.А. Лиманова, О.А. Громова, И.Ю. Торшин и др. // Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология. – 2013. – № 28, Вып. 3. – С. 32-41. Limanova, O.A., Gromova, O.A., Torshin, I.Y., et al. "Systematic analysis of the

molecular-physiological effects of myoinositol: data from molecular biology, experimental and clinical medicine.” Effective pharmacotherapy. Obstetrics and gynecology 28 Issue 3 (2013): 32-41.

нарушения, снижение ГА, гирсутизма, акне, олиго- и аменореи, а также восстановление овуляторных циклов.

В качестве МИ-содержащего комплекса для проведения прегравидарной подготовки у женщин с СПКЯ можно рекомендовать Миофолик (Амаха Фарма, Великобритания) 2 саше в день как инновационный комплекс с активной формой фолиевой кислоты и терапевтически эффективной дозой МИ для профилактики пороков развития нервной трубки плода, предупреждения гипергомоцистеинемии, ГД и невынашивания беременности.

8.Громова, О.А. Систематический анализ молекулярно-физиологических эффектов мио-инозитола: данные молекулярной биологии, экспериментальной и клинической медицины / О.А. Громова, И.Ю. Торшин, Т.Р. Гришина // Эффективная фармакотерапия.- 2013. – № 28. – С. 4-12. Gromova, O.A., Torshin, I.Y., Grishina, T.R. “Systematic analysis of the molecular-physiological effects of myoinositol: data from molecular biology, experimental and clinical medicine.” Effective pharmacotherapy 28 (2013): 4-12.

9.Papaleo, E., Unfer, V., Baillargeon, J.P., et al. “Contribution of myo-inositol to reproduction.” Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 147.2 (2009): 120-3. Goud, P.T., 10.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 8.10 (2002): 912-8.

11.Кроче, М.Л. «Потенциальная роль и терапевтический интерес мио-инозитола при метаболических заболеваниях» / М.Л. Кроче, С.О. Сулаж // Biochimie. – 2013. – Т. 95, № 10. – С. 1811. Croche, M.L., Soulage, S.O. “Potential role and therapeutic interest of myo-inositol in metabolic diseases.” Biochimie 95.10 (2013): 1811.

12.Minozzi, M., Nordio, M., Pajalich, R. “The Combined therapy myo-inositol plus D-Chiro-inositol, in a physiological ratio, reduces the cardiovascular risk by improving the lipid profile in PCOS patients.” Eur Rev Med Pharmacol Sci 17.4 (2013): 537-40.

13.Genazzani, A.D., Prati, A., Santagni, S., et al. “Differential insulin response to myo-inositol administration in obese polycystic ovary syndrome patients.” Gynecol Endocrinol 28.12 (2012): 969-73.

14.Carlomagno, G., De Grazia, S., Unfer, V. “Myo-inositol in a new pharmaceutical form: a step forward to a broader clinical use.” Expert Opin Drug Deliv 9.3 (2012):267-71.

15.Raffone, E., Rizzo, P., Benedetto, V. “Insulin sensitizer agents alone and in co-treatment with r-FSH for ovulation induction in PCOS women.” Gynecol Endocrinol 26.4 (2010): 275-80.

16.D’Anna, R., Di Benedetto, V., Rizzo P., et al. “Myo-inositol may prevent gestational diabetes in PCOS women. Gynecol Endocrinol 28.6 (2012): 440-2.

17.Zacche, M.M., Caputo, L., Filippis, S., et al. “Efficacy of myo-inositol in the treatment of cutaneous disorders in young women with polycystic ovary syndrome.” Gynecol Endocrinol 25.8 (2009): 508-13.

18.Costantino, D., Minozzi, G., Minozzi, E., et al. “Metabolic and hormonal effects of myo-inositol in women with polycystic ovary syndrome: a double-blind trial.” Eur Rev Med Pharmacol Sci 13.2 (2009): 105-10.

19.Gerli, S., Papaleo, E., Ferrari, A., et al. “Randomized, double blind placebo-controlled trial: effects of myoinositol on ovarian function and metabolic factors in women with PCOS.” Eur Rev Med Pharmacol Sci 11.5 (2007): 347-54.

20.Artini, P.G., Di Berardino, O.M., Papini F., et al. “Endocrine and clinical effects of myo-inositol administration in polycystic ovary syndrome. A randomized study.” Gynecol Endocrinol 29.4 (2013): 375-9.

21.Venturella, R., Mocciano, R., De Trana, E., et al. “Assessment of the modification of the clinical, endocrinal and metabolic profile of patients with PCOS syndrome treated with myo-inositol.” Minerva Ginecol 64.3 (2012): 239-43.

22.Unfer, V., Carlomagno, G., Rizzo P., et al. “Myo-inositol rather than D-chiro-inositol is able to improve oocyte quality in intracytoplasmic sperm injection cycles. A prospective, controlled, randomized trial.” Eur Rev Med Pharmacol Sci 15.4 (2011):452-7.

23.Chui, T.T.Y., Rogers, M.S., Law, E.L.K., et al. “Follicular fluid and serum concentrations of myoinositol in patients undergoing IVF: relationship with oocyte quality.” Human Reproduction 17.6 (2002): 1591-6.

24.Unfer, V., Carlomagno, G., Dante, G., et al. “Effects of myo-inositol in women with PCOS: a systematic review of randomized controlled trials.” Gynecol Endocrinol 28.7 (2012):509-15.

25.Papaleo, E., Unfer, V., Baillargeon, J.P., et al. “Myo-inositol may improve oocyte quality in intracytoplasmic sperm injection cycles. A prospective, controlled, randomized trial.” Fertil Steril 91.5 (2009): 1750-4.

26.Ciotta, L., Stracquadanio, M., Pagano, I., et al. “Effects of myo-inositol supplementation on oocyte’s quality in PCOS patients: a double blind trial.” Eur Rev Med Pharmacol Sci 15.5 (2011): 509-14.

27.Condorelli, R.A., La Vignera, S., Di Bari, F., et al. “Effects of myo-inositol on sperm mitochondrial function in-vitro.” Eur Rev Med Pharmacol Sci 15.2 (2011): 129-34.

28.Карломаньо, Дж. Безопасность инозитола: клинические доказательства / Дж. Карломаньо, В. Унфер // Европейский обзор медицинских и фармакологических исследований. – 2011. – Т. 15, № 8. – С. 931. Carlomagno, J., Unfer, V. “Inositol Safety: Clinical Evidence.” European Review of Medical and Pharmacological Studies 15.8 (2011): 931.

29.Sun, T.H., Heimark, D.B., Nguyen, T., et al. “Both myo-inositol to chiro-inositol epimerase activities and chiro-inositol to myo-inositol ratios are decreased in tissues of GK type 2 diabetic rats compared to Wistar controls.” Biochem Biophys Res Commun 293.3 (2002): 1092-8.

30.Unfer, V., Carlomagno, G., Papaleo, E., et al. “Hyperinsulinemia Alters Myoinositol to d-chiroinositol Ratio in the Follicular Fluid of Patients With PCOS.” Reprod Sci 21.7 (2014):854-8.

31.Heimark, D., McAllister, J., Lamer, J. “Decreased myo-inositol to chiro-inositol (M/C) ratios and increased M/C epimerase activity in PCOS theca cells demonstrate increased insulin sensitivity compared to controls.” Endocr J 61.2 (2014):111-7.

32.Nestler, J.E., Unfer, V. “Reflections on inositol(s) for PCOS therapy: steps toward success.” Gynecol Endocrinol 31.7 (2015):501-5.

33.Nordio, M., Proietti, E. “The combined therapy with myo-inositol and D-chiro-inositol reduces the risk of metabolic disease in PCOS overweight patients compared to myo-inositol supplementation alone.” Eur Rev Med Pharmacol Sci 16.5 (2012):575-81.

34.Rosalbino, I., Raffone, E. “Does ovary need D-chiro-inositol?” Journal of Ovarian Research 5 (2012):14. DOI: 10.1186/1757-2215-5-14

35.Bevilacqua, A., Carlomagno, G., Gerli, S., et al. “Results from the International Consensus Conference on myoinositol and D-chiro-inositol in assisted reproduction technology.” Obstetrics and Gynecology 31.6 (2015):441-6.

36.Papaleo, E., Unfer, V., Baillargeon, J.-P., et al. “Myo-inositol in patients with polycystic ovary syndrome: a novel method for ovulation induction.” Gynecol Endocrinol 23 (2007): 700-3.

37. Rosenquist, T.H., Ratashak, S.A., Selhub, J. "Homocysteine induces congenital defects of the heart and neural tube: effect of folic acid." *Proc Natl Acad Sci* 93 (1996): 15227-32.
38. 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* 12 (2011): e202-e210.
39. Le Donne, M., Alibrandi, A., Giarrusso, R., et al. "Diet, metformin and inositol in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome: effects on body composition." *Minerva ginecologica* 64.1 (2012): 23-9.
40. Zacche, M.M., Caputo, L., Filippis, S., et al. "Efficacy of myo-inositol in the treatment of cutaneous disorders in young women with polycystic ovary syndrome." *Gynecol Endocrinol* 25 (2009): 508-13.
41. Minozzi, M., D'Andrea, G., Unfer, V. "Treatment of hirsutism with myo-inositol: a prospective clinical study." *Reprod Biomed Online* 17 (2008): 579-82.

ENDOMETRIOZDA OOTSIT SIFATI PASAYISHINING PATOGENETIK MEXANIZMLARI (Adabiyotlar sharhi)

Article type: Review Article / Narrative Review | DOI: to be assigned by editorial office | Published: 2026, №01 | Corresponding author/e-mail: not supplied | ORCID: not supplied | Funding: not declared | Conflict of interest: not declared | Ethics: indicated in article where applicable.

Narzillayeva Dilnoza Axatovna, Azizova Guzzal Djambulovna

“Siz ona bo‘lasiz” EKU markazi

Annotatsiya: Endometriozi reproduktiv yoshdagi ayollarda bepusthtlikning muhim omillaridan biri bo‘lib, uning ootsit sifatiga ta‘siri faqat mexanik yoki anatomik o‘zgarishlar bilan chegaralanmaydi. So‘nggi yillarda bu kasallikda tuxumdon zaxirasining kamayishi, follikulyar suyuqlik tarkibining o‘zgarishi, granulyoza va kumulyus hujayralari faoliyatining buzilishi, oksidativ stress, yallig‘lanish mediatorlari, mitoxondrial disfunktsiya hamda steroidogenezdagi nomutanosibliklar ootsit yetilishi va embrion rivojlanish salohiyatiga bevosita yoki bilvosita ta‘sir ko‘rsatishi haqida ma‘lumotlar ko‘paymoqda. Mazkur sharhda endometriozi ootsit sifati pasayishining asosiy patogenetik mexanizmlari granulyoza hujayralari va follikulyar mikro-muhit nuqtayi nazaridan tahlil qilindi.

Kalit so‘zlar: endometriozi, tuxumdon endometriozi, ootsit sifati, granulyoza hujayralari, follikulyar suyuqlik, oksidativ stress, mitoxondrial disfunktsiya, steroidogenez, bepusthtlik.

Аннотация: В статье представлен обзор патогенетических механизмов снижения качества ооцитов при эндометриозе. На основании данных литературы анализируются роль овариального резерва, воспалительного микроокружения, изменений гранулёзных клеток, состава фолликулярной жидкости, оксидативного стресса, митохондриальной дисфункции и нарушений стероидогенеза. Подчёркнуто, что ухудшение качества ооцитов при эндометриозе связано не только с анатомическими изменениями, но и с комплексными клеточно-молекулярными нарушениями, влияющими на репродуктивные исходы.

Ключевые слова: эндометриоз, овариальный эндометриоз, качество ооцитов, гранулёзные клетки, фолликулярная жидкость, оксидативный стресс, митохондриальная дисфункция, стероидогенез, бесплодие.

Abstract: The article reviews pathogenetic mechanisms underlying reduced oocyte quality in endometriosis. Based on current literature, it analyzes the role of ovarian reserve, inflammatory microenvironment, granulosa cell dysfunction, follicular fluid composition, oxidative stress, mitochondrial dysfunction and impaired steroidogenesis. The review emphasizes that oocyte impairment in endometriosis is not limited to anatomical changes but is associated with complex cellular and molecular alterations affecting reproductive outcomes.

Keywords: endometriosis, ovarian endometriosis, oocyte quality, granulosa cells, follicular fluid, oxidative stress, mitochondrial dysfunction, steroidogenesis, infertility.

1. Endometriozi va reproduktiv salomatlik muammosi

Endometriozi – bachadon bo‘shlig‘idan tashqarida endometriyaga o‘xshash bez va stromal to‘qima o‘choqlarining paydo bo‘lishi bilan kechadigan surunkali, estrogenlarga bog‘liq va yallig‘lanish xususiyatiga ega kasallikdir. Klinik jihatdan u dismenoreya, surunkali tos og‘rig‘i, dispareuniya, hayz ko‘rishning cho‘zilishi, ayrim hollarda esa bepusthtlik bilan namoyon bo‘ladi. Kasallikning og‘irligi va klinik belgilar darajasi har doim ham bir-biriga mos kelmaydi: ba‘zi ayollarda kichik o‘choqlar kuchli og‘riq bilan kechsa, boshqalarda keng tarqalgan jarayon nisbatan kam simptomli bo‘lishi mumkin [1].

Reproduktiv tibbiyotda endometriozi ahamiyati shundan iboratki, u bepusthtlikka bir necha yo‘l bilan olib keladi. Bir tomondan, chanoq bo‘shlig‘idagi bitishmalar, tuxumdon va bachadon naylari anatomiyasining o‘zgarishi, tuxumdon kapsulasi va kortikal qatlamiga ta‘sir ko‘rsatadigan endometrioma bevosita mexanik to‘siq yaratadi. Ikkinchi tomondan, kasallik follikulyar mikro-muhit, immun javob, steroid gormonlar almashinuvi va ootsitni o‘rab turgan hujayralar faoliyatini o‘zgartiradi. Shu sababli endometriozi bog‘liq bepusthtlikni faqat operatsion yoki gormonal yondashuv bilan tushuntirish yetarli emas.

Bugungi adabiyotlarda endometriozi ootsitga to‘g‘ridan-to‘g‘ri zarar yetkazadimi yoki uning sifatini asosan atrofdagi hujayraviy muhit orqali pasaytiradimi, degan savol muhokama qilinmoqda. Ko‘plab tadqiqotlar ikkinchi yo‘nalishni kuchliroq qo‘llab-quvvatlaydi: ya‘ni ootsitning yetilishi granulyoza hujayralari, kumulyus hujayralari va follikulyar suyuqlik bilan uzviy bog‘liq bo‘lganligi sababli, bu tizimdagi har qanday yallig‘lanish, metabolik yoki endokrin buzilish ootsit sifatida aks etadi [2,3].

ESHRE tomonidan yangilangan endometriozi bo‘yicha qo‘llanmada kasallik diagnostikasi, og‘riqni davolash, bepusthtlikni yuritish va fertilitetni saqlash masalalari alohida ko‘rib chiqilgan. Bu yondashuv endometriozi faqat jarrohlik yo‘li bilan olib tashlanadigan lokal o‘choq sifatida emas, balki reproduktiv tizimga uzoq muddatli ta‘sir qiladigan murakkab biologik holat sifatida baholash zarurligini ko‘rsatadi [1].

2. Tuxumdon endometriozi va ovarial rezervning kamayishi

Tuxumdon endometriozi, ayniqsa endometrioma shaklida kechganda, ovarial rezervga eng yaqqol ta‘sir ko‘rsatadigan holatlardan biri hisoblanadi. Endometrioma atrofdagi kortikal to‘qimada yallig‘lanish, fibroz, qon bilan ta‘minlanishning buzilishi va oksidativ stress kuchayadi. Bu o‘zgarishlar primordial follikulalar hovuzining erta faollashishiga, o‘sayotgan follikulalarning esa atreziyaga uchrashiga sharoit yaratadi. Natijada tuxumdon zaxirasi son jihatdan kamayadi, mavjud follikulalarning biologik sifati esa pasayadi.

Klinik amaliyotda bunday holat ko‘pincha anti-Müller gormoni (AMH) darajasining pasayishi, antral follikulalar sonining kamayishi va stimulyatsiyaga javobning sustlashishi bilan namoyon bo‘ladi. Bunda muammo faqat endometriomaning o‘zi bilan cheklanmaydi. Uni jarrohlik yo‘li bilan olib tashlash ham sog‘lom kortikal to‘qimaning bir qismi yo‘qolishi, koagulyatsiya ta’siri yoki qon ta’minoti o‘zgarishi orqali ovarial rezervga qo‘shimcha zarar yetkazishi mumkin. Shu sababli operatsiya masalasida bemorning yoshi, kista o‘lchami, og‘riq sindromi, avvalgi operatsiyalar, AMH darajasi va yordamchi reproduktiv texnologiyalar rejasini birgalikda baholash zarur.

Adabiyotlarda endometriozi ayollarda olingan ootsitlar soni ayrim guruhlarda kamroq bo‘lishi, yetilgan ootsitlar ulushi va embrion sifati esa kasallikning bosqichi, endometriomaning mavjudligi, avvalgi jarrohlik aralashuvlar va stimulyatsiya protokollariga bog‘liq holda farqlanishi ko‘rsatilgan. Shu bilan birga, IVF natijalari bo‘yicha ma’lumotlar bir xil emas: ayrim tadqiqotlarda ootsit va embrion sifati pasayishi qayd etilgan bo‘lsa, katta registr ma’lumotlarida tirik tug‘ilish ko‘rsatkichlari doimo keskin kamayvermaydi [4]. Bu qarama-qarshilik endometriozi biologik jihatdan bir xil kasallik emasligini, uning fenotipi va lokalizatsiyasi reproduktiv natijalarni turlicha belgilashini anglatadi.

Demak, tuxumdon endometriozi ovarial rezervning kamayishi va ootsit sifatining pasayishi bir-birini kuchaytiruvchi jarayonlardir. Follikula soni kamayganda tanlov imkoniyati qisqaradi; qolgan follikulalarda yallig‘lanish va metabolik stress ustun bo‘lsa, ootsitning sitoplazmatik va yadro yetilishi ham to‘laqonli kechmasligi mumkin.

3. Follikulyar mikro-muhit: ootsit uchun biologik “mikro-muhit”

Ootsit mustaqil hujayra bo‘lsa-da, uning yetilishi alohida izolyatsiyalangan jarayon emas. Follikula ichida u granulyoza hujayralari, teka hujayralari, kumulyus-ootsit kompleksi va follikulyar suyuqlik bilan doimiy aloqada bo‘ladi. Follikulyar suyuqlik gormonlar, sitokinlar, o‘rish omillari, aminokislotalar, lipidlar, energiya substratlari va antioksidant tizim komponentlarini o‘z ichiga olgan murakkab biologik muhitdir [5]. Shu muhitdagi biokimyoviy muvozanat ootsitning meyoza kirishi, sitoplazmatik yetilishi, mitoxondrial faolligi va urug‘lanish qobiliyatiga ta’sir qiladi.

Granulyoza hujayralari follikula ichida ikki asosiy funksional guruhga ajraladi. Mural granulyoza hujayralari asosan endokrin vazifani bajaradi: FSH va LH signallariga javob beradi, estrogen va progesteron sintezida ishtirok etadi. Kumulyus granulyoza hujayralari esa ootsitga yaqin joylashib, transzonal proyeksiyalar va gap-junction aloqalar orqali unga metabolitlar, ionlar va signal molekulalarini yetkazadi. Shu sababli kumulyus-ootsit kompleksi sifati ko‘pincha ootsit salohiyatining morfologik va funksional ko‘rsatkichi sifatida qaraladi.

Ootsitning glyukozadan to‘g‘ridan-to‘g‘ri foydalanish imkoniyati cheklangan. Energiya almashinuvida muhim bo‘lgan piruvat, laktat va ayrim aminokislotalar asosan kumulyus va granulyoza hujayralari orqali ta’minlanadi. Bu hujayralar shuningdek glutation va boshqa antioksidant himoya komponentlarini yetkazib, ootsitni reaktiv kislorod shakllaridan himoya qiladi. Demak, granulyoza hujayralari faqat “qo‘llab-quvvatlovchi” element emas, balki ootsitning metabolik va signal muvozanatini boshqaruvchi faol tizimdir [2,6].

Endometriozi aynan shu nozik aloqa buziladi. Follikulyar suyuqlikda yallig‘lanish mediatorlari, oksidativ stress mahsulotlari va metabolik siljishlar ko‘payganda, granulyoza hujayralari ootsitga yetarli sifatli metabolik yordam bera olmaydi. Natijada ootsit tashqi ko‘rinishda yetilgan bo‘lib ko‘rinsa ham, uning sitoplazmatik tayyorgarligi, mitoxondrial zaxirasi yoki xromosomalarning to‘g‘ri ajralishi yetarli bo‘lmasligi mumkin.

Jadval 1. Endometriozi follikulyar mikro-muhit buzilishining asosiy yo‘nalishlari

Yo‘nalish	Asosiy o‘zgarishlar	Ootsit uchun ehtimoliy oqibat
Yallig‘lanish	IL-6, IL-8, TNF- α , MCP-1/CCL2 kabi mediatorlarning oshishi	Meyozning buzilishi, kumulyus kengayishining sustlashishi, embrion sifatining pasayishi
Oksidativ stress	ROS, MDA, NO, 8-OHdG va peroksinitrit ko‘payishi; antioksidant himoyaning zaiflashishi	Xromosoma ajralishi, mitoxondriya funksiyasi va sitoplazmatik yetilishning izdan chiqishi
Mitoxondrial disfunktsiya	ATP sintezi, membrana potentsiali va mtDNK ekspressiyasidagi o‘zgarishlar	Energiya yetishmovchiligi, ootsit yetilishining kechikishi yoki sifatsiz tugashi
Steroidogenez buzilishi	Estradiol, progesteron, androgenlar va aromataza/CYP19A1 faoliyatidagi nomutanosiblik	Follikula yetilishi, ovulyatsion signal va endokrin muvozanatning buzilishi

Apoptoz va autofagiya	Granulyoza hujayralarida apoptotik faollik, Beclin-1/BECN1 bilan bog'liq autofagiya o'zgarishlari	Kumulyus-ootsit kompleksi yaxlitligining buzilishi, bo'sh follikulalar ulushining oshishi
-----------------------	---	---

4. Yallig'lanish mediatorlari va oksidativ stress

Endometrioizning markaziy biologik xususiyatlaridan biri surunkali yallig'lanishdir. Ektopik endometriy o'choqlari atrofida makrofaglar, limfotsitlar, neytrofillar va boshqa immun hujayralar faollashadi; peritoneal va follikulyar suyuqlik tarkibida proinflammation sitokinlar va xemokinlar ortadi. Follikulyar suyuqlikda MCP-1/CCL2, IL-8, IL-6, IL-1 β va TNF- α kabi mediatorlarning yuqori bo'lishi granulyoza hujayralari faoliyatiga bevosita ta'sir ko'rsatishi mumkin [2,7].

MCP-1/CCL2 monotsit va makrofaglarni yallig'lanish o'chog'iga jalb qiluvchi muhim xemokinlardan biridir. IL-8 esa neytrofillar migratsiyasi va faollashuvida qatnashadi. Bu mediatorlar kasallik o'chog'ini saqlab turish bilan birga, follikula ichidagi nozik immun-metabolik muvozanatni ham buzishi mumkin. Natijada ootsitni o'rab turgan granulyoza va kumulyus hujayralarida stress javobi kuchayadi, gap-junction aloqalari va metabolit almashinuvi yetarli darajada saqlanmasligi mumkin.

Oksidativ stress endometrioizda yallig'lanish bilan bir yo'nalishda rivojlanadi. Reaktiv kislorod shakllari ko'payganda lipidlar peroksidlanadi, oqsillar nitratlanadi, DNK oksidlanadi va mitoxondrial zanjir barqarorligi buziladi. Follikulyar suyuqlikda 8-OHdG, MDA, NO va peroksinitrit kabi markerlarning oshishi ootsit uchun zararli signal bo'lib xizmat qiladi. Bu o'zgarishlar sitoplazmatik yetilish, bo'linish urchug'i shakllanishi va xromosomalarning to'g'ri ajralishiga salbiy ta'sir ko'rsatishi mumkin [3,8].

Yana bir muhim jihat shundaki, oksidativ stress bir martalik ta'sir emas. U mitoxondrial disfunktsiyani chaqiradi, mitoxondrial disfunktsiya esa o'z navbatida yana ROS ishlab chiqarilishini kuchaytiradi. Shunday qilib, follikula ichida o'zini-o'zi qo'llab turuvchi patologik zanjir yuzaga keladi: yallig'lanish – oksidativ stress – mitoxondrial shikastlanish – steroidogenez va metabolism buzilishi. Klinik nuqtayi nazardan bu zanjirni erta aniqlash va uzish endometrioizga bog'liq bepustlikni davolashda istiqbolli yo'nalishlardan biri hisoblanadi.

5. Mitoxondrial disfunktsiya va energiya almashinuvi

Ootsit inson organizmidagi eng katta va energiyaga juda talabchan hujayralardan biridir. Uning yetilishi, meyoj jarayoni, urug'lanishga tayyorlanishi va dastlabki embrion bo'linishlari mitoxondriyalar faoliyatiga bog'liq. Ootsitdagi mitoxondriyalar energiya ishlab chiqarish bilan birga, kaltsiy gomeostazi, redoks muvozanat va apoptotik signallarni boshqarishda ham ishtirok etadi.

Granulyoza hujayralari mitoxondriyalari ham ootsit sifati uchun muhim. Ular steroid gormonlar biosintezining dastlabki bosqichlarida qatnashadi, follikulyar energetik muhitni shakllantiradi va ootsitga metabolik substratlar yetkazadi. Inson granulyoza hujayralarida mitoxondrial faoliyatning pasayishi steroidogenez, urug'lanish va ootsit yetilishi ko'rsatkichlariga salbiy ta'sir qilishi mumkinligi ko'rsatilgan [6].

Endometrioiz sharoitida mitoxondriyalar bir vaqtning o'zida ikkita bosim ostida qoladi. Birinchisi – oksidativ stress: ortiqcha ROS elektron transport zanjirini shikastlaydi, membrana potensialini pasaytiradi va ATP sintezini izdan chiqaradi. Ikkinchisi – yallig'lanish va hipoksiya bilan bog'liq metabolik moslashuv: hujayra energiya ishlab chiqarishning samaraliroq yo'llaridan kamroq samarali yo'llarga o'tishi mumkin. Ayrim tadqiqotlarda endometrioizli modelda kumulyus hujayralarida ATP darajasi va ootsit mitoxondriyalar soni oshgani, ammo ootsit yetilish darajasi pasaygani qayd etilgan [9]. Bu holat energiya ishlab chiqarishning ko'payishi har doim ham sifatli energiya almashinuvini anglatmasligini ko'rsatadi.

Mitoxondrial disfunktsiya ootsit morfologiyasida ham aks etishi mumkin. Adabiyotlarda endometrioizli ayollardan olingan ootsitlarda sitoplazmaning qorayishi, donadorlikning ortishi, birinchi qutb tanachasining notekis ajralishi, zona pellucida xususiyatlarining o'zgarishi va in vitro yetilish qobiliyatining pasayishi kabi belgilar muhokama qilingan [3]. Bunday morfologik belgilar har doim ham yakuniy natijani aniq bashorat qilmasa-da, ular follikulyar mikro-muhitdagi stressning ko'rsatkichi bo'lishi mumkin.

Amaliy jihatdan mitoxondrial yondashuv kelajakda endometrioizga bog'liq bepustlikda yangi davolash va profilaktika yo'nalishlarini ochishi mumkin. Antioksidant strategiyalar, metabolik qo'llab-quvvatlash, follikulyar suyuqlik markerlarini baholash va stimulyatsiya protokollarini individual tanlash shular jumlasidandir. Biroq bunday yondashuvlar hali standart klinik algoritmi sifatida qabul qilinishi uchun yetarli darajada bir xil dalillar mavjud emas.

6. Steroidogenez: estrogen, progesteron va androgenlar muvozanati

Follikulaning yetilishi gormonlar bilan nozik boshqariladigan jarayondir. FSH granulyoza hujayralarida aromataza faolligini oshirib, androgenlardan estradiol sintezini kuchaytiradi. LH esa ovulyatsiyaga yaqin davrda luteinizatsiya,

progesteron sintezi va kumulyus-ootsit kompleksining ovulyatsiyaga tayyorlanishini ta'minlaydi. Shuning uchun granulyoza hujayralaridagi steroidogenez buzilganda, ootsit yadro jihatdan yetilgan ko'rinsa ham, uning sitoplazmatik va metabolik tayyorgarligi yetarli bo'lmasligi mumkin.

Endometrioza steroidogenez turli darajalarda izdan chiqadi. Ba'zi ishlarda follikulyar suyuqlikda estradiol va testosteron kamayishi, progesteron esa oshishi mumkinligi ko'rsatilgan; boshqa tadqiqotlarda esa bunday farqlar doim tasdiqlanmagan. Bu tafovutlar kasallik bosqichi, tuxumdon endometriozi mavjudligi, bemorning yoshi, stimulyatsiya protokoli va namunani olish vaqti bilan bog'liq bo'lishi ehtimol.

Molekulyar nuqtayi nazardan aromataza/CYP19A1, 3 β -HSD, FSHR, LHR, StAR va ERK1/2 signal yo'li muhim o'rin tutadi. StAR – steroidogenezni tezkor tartibga soluvchi oqsil bo'lib, xolesterinning mitoxondriya tashqi membranasidan ichki membranasiga o'tishini ta'minlaydi. Bu bosqich progesteron va boshqa steroid gormonlar biosintezi uchun zarur bo'lgan pregnenolon hosil bo'lishiga olib keladi. Shu sababli StAR ekspressiyasidagi o'zgarishlar granulyoza hujayralarining gormon ishlab chiqarish salohiyatini bevosita belgilashi mumkin [2,6].

IL-6 kabi yallig'lanish mediatorlari ERK1/2 signal yo'lini faollashtirib, CYP19A1 ekspressiyasini pasaytirishi va estradiol sintezini kamaytirishi mumkinligi haqida ma'lumotlar mavjud. Estradiol darajasi past bo'lsa, follikula yetilishi va ootsitning meyoza tayyorlanishi sustlashishi mumkin. Aksincha, progesteron sintezining erta yoki ortiqcha faollashuvi kumulyus-ootsit kompleksining vaqt jihatdan nomuvofiq yetilishiga olib kelishi ehtimoli muhokama qilinadi.

Shu nuqtada ehtiyotkor xulosa zarur: endometrioza steroid gormonlar muvozanati buzilishi ootsit sifatiga ta'sir qilishi mumkin, ammo bu munosabat chiziqli va oddiy emas. Har bir bemorda endometrioza fenotipi, tuxumdon rezervi, yoshi va qo'llangan ART protokoli natijaga alohida ta'sir ko'rsatadi.

7. Apoptoz, autofagiya va signal yo'llari

Granulyoza hujayralarining tirikligi va funksional holati ootsit yetilishi uchun hal qiluvchi ahamiyatga ega. Bu hujayralarda apoptoz kuchaysa, ootsit zarur o'sish omillari, metabolitlar va signal molekulalaridan yetarli darajada foydalana olmaydi. Follikula atreziyasi ham ko'p jihatdan granulyoza hujayralarida boshlanadigan apoptotik jarayonlar bilan bog'liq.

Endometrioza PI3K-AKT, p53, MAPK, Wnt/ β -katenin va NF- κ B kabi signal yo'llari muhokama qilinadi. PI3K-AKT yo'li hujayra yashovchanligi, o'sishi, oqsil sintezi va apoptozga qarshi javobni boshqaradi. Wnt oilasiga mansub WNT4 va WNT5A genlari esa hujayra proliferatsiyasi, migratsiyasi va differensirovkasida ishtirok etuvchi signal tizimlarining tarkibiy qismidir. Shuning uchun bu genlar ekspressiyasidagi o'zgarishlarni oddiy "oqsil ko'paydi" yoki "gen kamaydi" tarzida emas, balki granulyoza hujayralari funksional dasturining o'zgarishi sifatida talqin qilish lozim [2].

NF- κ B signal yo'li yallig'lanish javobining asosiy boshqaruvchilaridan biridir. Endometrioza follikulalarda bu yo'lining faollashishi sitokinlar ishlab chiqarilishini kuchaytirishi, oksidativ stress bilan birga granulyoza hujayralari shikastlanishini chuqurlashtirishi mumkin. NOD-simon retseptorlar (NLR) esa tug'ma immunitetning hujayra ichki sensorlari bo'lib, oksidativ stress va yallig'lanish signallarini inflammasoma faollashuvi orqali kuchaytirishi mumkin. Shu bois "NOD-like receptors" atamasini uzbekcha matnda faqat tarjima qilish emas, balki "NOD-simon retseptorlar (NLR), ya'ni tug'ma immun javobning hujayra ichki sensorlari" deb izohlash maqsadga muvofiq.

Autofagiya ham ikki qirrali jarayon sifatida baholanadi. Fiziologik sharoitda u shikastlangan organellalarni olib tashlab, hujayra moslashuviga yordam beradi. Ammo surunkali stress sharoitida autofagiya haddan tashqari faollashsa yoki yetarli bo'lmasa, granulyoza hujayralari funksiyasi izdan chiqishi mumkin. Beclin-1/BECN1 – autofagiya boshlanishida ishtirok etuvchi muhim oqsil bo'lib, ayrim ishlarda granulyoza hujayralarida progesteron sintezi va lipid almashinuvi bilan bog'liq tarzda muhokama qilingan [2].

Bu mexanizmlar alohida-alohida emas, bir-biri bilan tutashgan holda ishlaydi. Yallig'lanish NF- κ B va NLR tizimlarini faollashtiradi; oksidativ stress mitoxondriyani shikastlaydi; mitoxondrial shikastlanish ROS ishlab chiqarishni ko'paytiradi; ROS esa apoptoz va endoplazmatik retikulum stressini kuchaytiradi. Ootsit sifati aynan shu ko'p bosqichli patologik zanjirning yakuniy funksional natijasi sifatida pasayadi.

8. Follikulyar suyuqlik biomarkerlari va klinik talqin

Follikulyar suyuqlikni o'rganish endometrioza bog'liq bepushtlikni tushunishda alohida ahamiyat kasb etmoqda. Chunki bu suyuqlik ootsit bevosita joylashgan mikro-muhitni aks ettiradi. Undagi sitokinlar, gormonlar, aminokislotalar, lipidlar, oksidativ stress markerlari va metabolitlar ootsit yetilishi hamda embrion sifatiga ta'sir qilishi mumkin [5,10].

So'nggi yillarda metabolomika, proteomika va transkriptomika asosidagi tadqiqotlar endometriozli bemorlarda follikulyar suyuqlik tarkibi sog'lom yoki boshqa bepushtlik sabablariga ega ayollarnikidan farqlanishini ko'rsatmoqda. Masalan, tuxumdon endometriozida energiya almashinuvi, aminokislotalar metabolizmi, lipid profili va yallig'lanish bilan bog'liq yo'llarda siljishlar kuzatilgan [10]. Bunday ma'lumotlar kelajakda stimulyatsiya protokolini tanlash, ootsit sifati prognozi yoki embrion tanlash algoritmlarini takomillashtirish uchun yordam berishi mumkin.

Biroq biomarkerlarni klinik amaliyotga joriy etishda ehtiyotkorlik kerak. Follikulyar suyuqlik tahlili invaziv tarzda, odatda IVF jarayonida olinadi; natijalarga stimulyatsiya protokoli, bemor yoshi, tana vazni, endometrioma tarixi, dorilar va laboratoriya usullari ta'sir qiladi. Shu sababli bir tadqiqotda aniqlangan marker boshqa markazda takrorlanmasligi mumkin. Klinik foydali biomarker sifatida qabul qilinishi uchun u mustaqil kohortalarda, standartlangan usullar bilan va reproduktiv natijalar bilan bog'liq holda tasdiqlanishi lozim.

Hozirgi bosqichda follikulyar suyuqlikni endometrioz patogenezini tushunish uchun ilmiy manba sifatida baholash to'g'riroq. U bevosita davolash qarorini belgilaydigan yagona mezon emas, ammo kasallikning ootsit sifatiga ta'sirini molekulyar darajada ochib beruvchi muhim oynadir.

9. Amaliy xulosalar va istiqbolli yo'nalishlar

Endometriozda ootsit sifatining pasayishi birgina sabab bilan izohlanmaydi. Bu jarayon tuxumdon zaxirasining kamayishi, follikulyar suyuqlik tarkibining yallig'lanishga moyilligi, granulyoza hujayralarida apoptoz va autofagiya muvozanatining buzilishi, mitoxondrial energiya almashinuvi yetishmovchiligi va steroidogenezdagi siljishlar bilan bog'liq murakkab sindrom sifatida qaralishi lozim.

Klinik nuqtayi nazardan endometriozli reproduktiv yoshdagi ayollarda fertilitetni baholash kechiktirilmasligi kerak. AMH, antral follikula soni, endometrioma o'lchami, avvalgi operatsiyalar, bemor yoshi va homiladorlik rejasi birgalikda baholanganida, bemor uchun eng maqbul taktika tanlanadi. Jarrohlik aralashuvning har bir holatda foyda va zarar nisbati alohida hisoblanishi zarur, chunki endometriomani olib tashlash og'riqni kamaytirishi yoki follikulalarga kirishni yengillashtirishi mumkin, lekin ovarial rezervga zarar yetkazish xavfi ham mavjud.

Ilmiy jihatdan esa eng istiqbolli yo'nalishlar granulyoza hujayralarining funksional tahlili, follikulyar suyuqlik metabolomikasi, oksidativ stressni boshqarish, mitoxondrial salohiyatni saqlash va individual stimulyatsiya protokollarini ishlab chiqish bilan bog'liq. Kelajakdagi tadqiqotlarda mural va kumulyus granulyoza hujayralarini alohida o'rganish, endometrioz fenotiplarini farqlash va molekulyar markerlarni klinik natijalar bilan bog'lash muhimdir.

Umumiy xulosa shuki, endometriozda ootsit sifatining pasayishi ootsitning o'zidan ko'ra, uni yetiltiradigan mikro-muhit bilan ko'proq bog'liq. Granulyoza hujayralari bu jarayonda markaziy bo'g'in bo'lib xizmat qiladi: ular metabolik ta'minot, gormonal javob, antioksidant himoya va meyoza boshqaruvini birlashtiradi. Shuning uchun endometriozga bog'liq bepushtlikni davolashda faqat o'choqni yo'qotish emas, balki follikulyar mikro-muhitni saqlash va tiklash ham asosiy vazifalardan biri bo'lishi kerak.

Terminologik izohlar

Atama	Matnda qo'llash uchun izoh
Tuxumdon endometrioz	Ovarian endometriosis atamasining o'zbekcha ilmiy ifodasi; "ovarial endometrioz" o'rniga shu shakl ma'qul.
Dumg'aza-bachadon boylamlari	Sakrouterin boylamlar atamasining aniq anatomik tarjimai.
WNT4 va WNT5A	Wnt signal yo'liga mansub genlar; ularni tarjima qilmasdan, gen nomi sifatida yozish kerak.
MCP-1/CCL2	Monocyte chemoattractant protein-1; C-C motifli xemokin 2. Monotsit va makrofaglar migratsiyasida ishtirok etadi.
Beclin-1/BECN1	Autofagiya jarayonini boshqarishda qatnashuvchi oqsil va uni kodlovchi gen nomi.
StAR	Steroidogenezni tezkor tartibga soluvchi oqsil; xolesterinni mitoxondriya ichki membranasiga o'tkazishda muhim.
NOD-simon retseptorlar (NLR)	Tug'ma immun javobning hujayra ichki sensorlari; yallig'lanish va inflammasoma faollashuvida qatnashadi.

Deura va hammualliflar

Bu atama emas, tadqiqot muallifining familiyasi; shuning uchun tarjima qilinmaydi.

FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR

1. Becker C.M., Bokor A., Heikinheimo O., et al. ESHRE guideline: endometriosis. *Human Reproduction Open*. 2022;2022(2):hoac009. doi:10.1093/hropen/hoac009.
2. Fan W., Yuan Z., Li M., Zhang Y., Nan F. Decreased oocyte quality in patients with endometriosis is closely related to abnormal granulosa cells. *Frontiers in Endocrinology*. 2023;14:1226687. doi:10.3389/fendo.2023.1226687.
3. Sanchez A.M., Vanni V.S., Bartiromo L., et al. Is the oocyte quality affected by endometriosis? A review of the literature. *Journal of Ovarian Research*. 2017;10:43. doi:10.1186/s13048-017-0341-4.
4. Latif S., Saridogan E. Endometriosis, Oocyte, and Embryo Quality. *Journal of Clinical Medicine*. 2023;12(13):4186. doi:10.3390/jcm12134186.
5. Pan Y., Pan C., Zhang C. Unraveling the complexity of follicular fluid: insights into its composition, function and clinical implications. *Journal of Ovarian Research*. 2024;17:237. doi:10.1186/s13048-024-01551-9.
6. Sreerangaraja Urs D.B., Wu W.H., Komrskova K., et al. Mitochondrial function in modulating human granulosa cell steroidogenesis and female fertility. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(10):3592. doi:10.3390/ijms21103592.
7. Brinca A.T., Peiró A.M., Evangelio P.M., et al. Follicular Fluid and Blood Monitorization of Infertility Biomarkers in Women with Endometriosis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(13):7177. doi:10.3390/ijms25137177.
8. Widyanugraha M.A., et al. Effect of Endometriosis on Cumulus ATP, Number of Mitochondria and Oocyte Maturity in Cumulus Oocyte Complex in Mice. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*. 2023;45(6):333-340.
9. Guo H., Zhu Q., Gao H., et al. Metabolomics analysis of follicular fluid in ovarian endometriosis women receiving progestin-primed ovary stimulation protocol for in vitro fertilization. *Scientific Reports*. 2023;13:5747. doi:10.1038/s41598-023-32797-w.
10. Fan Y., et al. The effect of endometriosis on oocyte quality. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2025. doi:10.1007/s00404-025-07965-0.

ВЛИЯНИЕ МИКРОБИОМА ЭНДОМЕТРИЯ НА УСПЕХ ИМПЛАНТАЦИИ И МЕТОДЫ ЕГО ДИАГНОСТИКИ

Article type: Original Article | DOI: to be assigned by editorial office | Published: 2026, №01 | Corresponding author/e-mail: mohi77@bk.ru | ORCID: not supplied | Funding: not declared | Conflict of interest: not declared | Ethics: indicated in article where applicable.

Clinical-study checklist: study design, sample size, statistical analysis, ethics approval and informed consent status must be confirmed by the author/editor before final publication.

Ражабалиева Мохидил Эркиновна

Репродуктолог, УЗИСТ

[Город Коканд, частная клиника VitaMed]

Аннотация: В данной обзорной статье рассматривается влияние микробиома эндометрия на рецептивность матки и успешность имплантации эмбриона в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Цель работы — систематизировать актуальные данные о роли лактобактерий и условно-патогенной флоры в генезе неудач имплантации, а также сравнить эффективность современных методов диагностики. Методы исследования включают анализ актуальной научной литературы, опубликованной в базах данных PubMed, Scopus и Web of Science. Результаты анализа показывают, что профиль с доминированием *Lactobacillus* (LD) положительно коррелирует с частотой наступления беременности, в то время как дисбиоз вызывает локальное воспаление и снижает рецептивность. Выводы: молекулярно-генетические методы превосходят классические культуральные методы и должны активно внедряться в клиническую практику.

Ключевые слова: микробиом эндометрия, имплантация, вспомогательные репродуктивные технологии, рецептивность эндометрия, секвенирование нового поколения, лактобактерии, привычное невынашивание беременности.

Annotatsiya: Mazkur sharh maqolada endometriy mikrobiomining bachadon retseptivligi va yordamchi reproduktiv texnologiyalar dasturlarida embrion implantatsiyasi muvaffaqiyatiga ta'siri tahlil qilinadi. Adabiyotlar asosida lactobakteriyalar ustunligi, patogen mikroorganizmlar, mahalliy immun javob, surunkali endometrit va takroriy implantatsiya muvaffaqiyatsizligi bilan bog'liq mexanizmlar ko'rib chiqilgan. Shuningdek, klassik ekish usullari, real vaqt PZR, NGS va maxsus molekulyar panellarning diagnostik imkoniyatlari solishtirilgan.

Kalit so'zlar: endometriy mikrobiomi, implantatsiya, yordamchi reproduktiv texnologiyalar, endometriy retseptivligi, yangi avlod sekvenirlash, lactobakteriyalar, odatiy homila tushishi.

Abstract: This review analyzes the impact of the endometrial microbiome on uterine receptivity and embryo implantation success in assisted reproductive technology programs. Based on published literature, the article discusses lactobacillus-dominant and dysbiotic profiles, local immune responses, chronic endometritis and repeated implantation failure. It also compares the diagnostic potential of culture-based methods, real-time PCR, next-generation sequencing and specialized molecular panels.

Keywords: endometrial microbiome, implantation, assisted reproductive technologies, endometrial receptivity, next-generation sequencing, lactobacilli, recurrent pregnancy loss.

1. ВВЕДЕНИЕ

Исторически полость матки считалась абсолютно стерильной средой, однако развитие молекулярно-генетических технологий полностью опровергло данную парадигму. В последние десятилетия концепция микробиома эндометрия стала одной из самых обсуждаемых тем в репродуктивной медицине [1]. Доказано, что эндометрий колонизирован уникальным сообществом микроорганизмов, которое играет критическую роль в поддержании здоровья репродуктивной системы и обеспечении успешной имплантации эмбриона.

Актуальность темы обусловлена тем, что, несмотря на совершенствование эмбриологических этапов в программах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), частота повторных неудач имплантации (RIF) и привычного невынашивания беременности (RPL) неясного генеза остается высокой. В поиске причин этих патологий фокус исследователей сместился на изучение рецептивности эндометрия, которая, как оказалось, напрямую зависит от локального микробиоценоза [2].

Цель данного исследования — систематизировать современные научные данные о влиянии микробиома эндометрия на процессы имплантации, проанализировать молекулярные механизмы этого взаимодействия, а также провести критический обзор существующих методов диагностики внутриматочного микробиома.

2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для достижения поставленной цели был проведен систематический обзор отечественной и зарубежной научной литературы. Поиск релевантных источников осуществлялся в электронных базах данных PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science и eLibrary. В качестве ключевых слов использовались комбинации: «endometrial microbiome», «implantation failure», «IVF outcomes», «16S rRNA sequencing», «chronic endometritis».

Критериями включения в обзор стали оригинальные клинические исследования, рандомизированные контролируемые испытания (РКИ) и метаанализы, опубликованные преимущественно за последние 5–7 лет. Из анализа исключались статьи без полнотекстового доступа, тезисы конференций без подробного описания методологии, а также исследования с малым объемом выборки (менее 20 пациенток), не позволяющим сделать статистически значимые выводы. В результате отбора для финального анализа было включено более 30 источников, обобщенные данные которых представлены в настоящей работе.

3. РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ литературы показывает, что состав микробиома эндометрия можно условно разделить на два основных профиля, которые напрямую влияют на репродуктивные исходы. Первый — профиль с доминированием лактобактерий (*Lactobacillus*-dominated, LD), при котором доля бактерий рода *Lactobacillus* составляет >90% всей микробиоты. Второй — профиль без доминирования лактобактерий (*Non-Lactobacillus*-dominated, NLD), характеризующийся высоким разнообразием анаэробных и дисбиотических бактерий (*Gardnerella*, *Atopobium*, *Streptococcus*, *Bifidobacterium*) [3].

Установлено, что микробиом матки формирует локальный иммунный ответ. Лактобактерии способствуют поддержанию слабокислой среды за счет выработки молочной кислоты, а также модулируют активность естественных киллеров (NK-клеток) и макрофагов эндометрия, создавая иммунологическую толерантность к полуаллогенному эмбриону. Напротив, при NLD-профиле происходит активация провоспалительных цитокинов, что ведет к развитию субклинического хронического эндометрита (ХЭ) и нарушению экспрессии маркеров рецептивности (например, MUC1, интегрин $\alpha v \beta 3$) [4].

Важным результатом обзора стала систематизация методов диагностики микробиома эндометрия, которые значительно эволюционировали за последние годы. Данные представлены в таблице 1.

Таблица 1. Сравнительная характеристика методов диагностики микробиома эндометрия

Метод исследования	Принцип действия	Преимущества	Ограничения
Культуральный посев	Выращивание бактерий на питательных средах <i>in vitro</i>	Низкая стоимость, возможность определить чувствительность к антибиотикам	Не выявляет до 80% некультивируемых микроорганизмов, низкая точность
ПЦР в реальном времени (например, Фемофлор)	Амплификация и детекция ДНК заданных микроорганизмов	Высокая скорость, доступность в большинстве клиник, высокая чувствительность	Ограниченный спектр поиска (ищет только бактерии из заранее заданного списка)
NGS (Секвенирование 16S рРНК)	Расшифровка генного профиля всех бактерий в	Максимальная полнота данных, выявление 100% известных	Высокая стоимость, необходимость сложной

	биологическом образце	бактериальных таксонов	биоинформатической обработки данных
Специфические молекулярные панели (ALICE/EMMA)	Адаптированные клинические NGS-тесты для репродуктологов	Стандартизированная оценка доминирования лактобактерий и патогенов	Высокий риск контаминации образца флорой влагалища при заборе катетером

4. ОБСУЖДЕНИЕ

Интерпретация полученных результатов подтверждает, что переход от оценки морфологии эндометрия к молекулярно-биологическому уровню является необходимым шагом в репродуктологии. Согласно клиническим данным, у пациенток с LD-профилем (>90% лактобактерий) частота наступления клинической беременности (CPR) и частота живорождения (LBR) при ЭКО достоверно выше, чем у пациенток с дисбиозом. Более того, присутствие в полости матки *Gardnerella vaginalis* или *Atopobium vaginae* тесно коррелирует с прерыванием беременности на ранних сроках [5].

Главной проблемой, активно обсуждаемой в научной среде, остается риск контаминации при заборе материала. Взятие биоптата с помощью стандартного катетера Пайпеля неизбежно сопровождается

прохождением через цервикальный канал, где микробная плотность на порядки выше. Это приводит к ложноположительным результатам при диагностике дисбиоза матки. Решением этой проблемы может стать использование двухканальных защищенных катетеров или анализ фолликулярной и эндометриальной жидкости как более чистых биологических сред.

Сравнение диагностических методов однозначно указывает на устаревание классического культурального посева. До 80% микроорганизмов женского репродуктивного тракта являются облигатными анаэробами, которые не растут на стандартных средах. Внедрение секвенирования нового поколения (NGS), ориентированного на участок 16S рРНК, произвело революцию, позволив идентифицировать полную микробиомную картину. Однако внедрение NGS в рутинную практику сдерживается отсутствием единых стандартов биоинформатического анализа и высокой стоимостью [6].

5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Микробиом эндометрия играет детерминирующую роль в процессе имплантации эмбриона. Смещение баланса от лактобактерий в сторону условно-патогенной флоры инициирует патологические иммунные реакции и нарушает рецептивность слизистой оболочки матки. Для пациенток с RIF и RPL оценка внутриматочного микробиома является необходимым диагностическим этапом.

Классические микробиологические посева не отражают реальной картины микробиоценоза матки. Будущее диагностики в репродуктологии принадлежит молекулярно-генетическим методам (ПЦР в реальном времени, NGS), которые обладают высокой чувствительностью и специфичностью. На сегодняшний день основной задачей исследователей является стандартизация методов забора материала для исключения контаминации и разработка персонализированных протоколов антибактериальной и пробиотической терапии для подготовки эндометрия к переносу эмбриона.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- [1] Симон К., Франкс М. Микробиом эндометрия и его влияние на репродуктивную функцию: смена парадигм // Журнал репродуктивной медицины. — 2021. — Т. 15, № 2. — С. 45–52.
- [2] Moreno, I., Simon, C. Relevance of assessing the uterine microbiota in infertility // Fertility and Sterility. — 2018. — Vol. 110, № 3. — P. 337–343.
- [3] Иванов А.В., Петрова С.Н. Роль лактобактерий в поддержании рецептивности эндометрия // Акушерство, гинекология и репродукция. — 2022. — Т. 16, № 4. — С. 112–119.
- [4] Kitaya, K., et al. Characterization of Microbiota in Endometrial Fluid and Vaginal Secretions in Infertile Women with Repeated Implantation Failure // Mediators of Inflammation. — 2019. — Vol. 2019. — P. 1–10.
- [5] Смирнова Е.Д., Козлов В.А. Молекулярно-генетические методы в диагностике хронического эндометрита при неудачах ЭКО // Проблемы репродукции. — 2023. — Т. 29, № 1. — С. 78–85.
- [6] Chen, C., et al. The microbiota continuum along the female reproductive tract and its relation to uterine-related diseases // Nature Communications. — 2017. — Vol. 8, № 1. — P. 875.

PROSTATA BEZI XAVFSIZ GIPERPLAZIYASI BILAN XASTALANGAN BEMORLARDA KUZATILADIGAN KLINIK ASORATLARNING DIAGNOSTIK AHAMIYATI

Article type: Original Article | DOI: to be assigned by editorial office | Published: 2026, №01 | Corresponding author/e-mail: mir_rustam@mail.ru | ORCID: not supplied | Funding: not declared | Conflict of interest: not declared | Ethics: indicated in article where applicable.

Ilmiy rahbar: Avazxanov Jaloliddin Payzilidinovich, t.f.n. dotsent

Mirzamatov Rustam Xakimjanovich

Central Asian Medical University, Assistant

Shokirov Akbar Xamidullayevich

Central Asian Medical University, Assistant

Annotatsiya: Adabiyotlar tahlilida 50 yoshdan oshgan erkaklar orasida eng ko'p tarqalgan urologik kasalliklar – prostata bezi giperplaziyasi (PBXG) hisoblanadi. PBXG tufayli infravezikal obstruksiya hosil bo'lishi, siydik pufagida va bezda ishlab chiqarishlardagi bir qancha o'zgarishlarga olib keladi. Tadqiqotda kasallikni erta aniqlash va differensial monitoring o'tkazishning klinik tahlillari yoritilgan.

Kalit so'zlar: prostata bezi xavfsiz giperplaziyasi, infravezikal obstruksiya, o'tkir siydik tutilishi, siydik qopi disfunktsiyasi.

Аннотация: Анализ литературы показывает, что наиболее распространённым урологическим заболеванием среди мужчин старше 50 лет является доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ). ДГПЖ приводит к развитию инфравезикальной обструкции, что вызывает ряд изменений в мочевом пузыре и предстательной железе. В исследовании освещены клинические аспекты ранней диагностики заболевания и проведения дифференциального мониторинга.

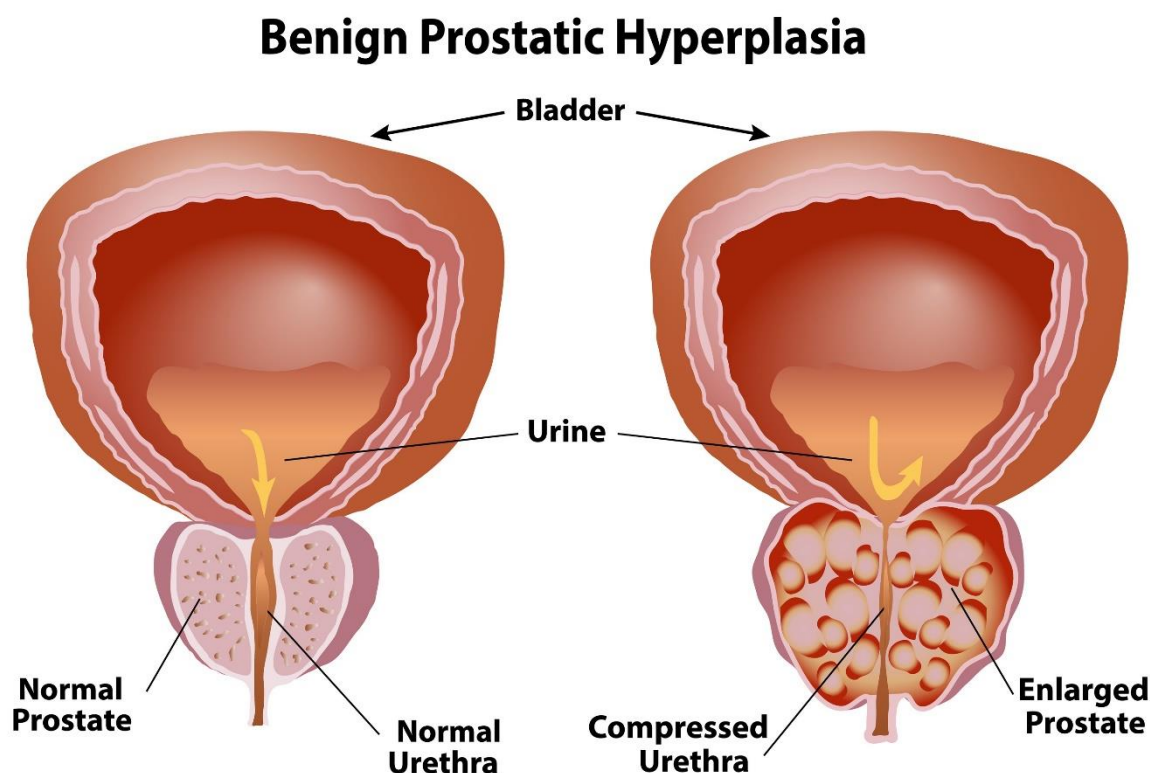
Ключевые слова: доброкачественная гиперплазия предстательной железы, инфравезикальная обструкция, острая задержка мочи, дисфункция мочевого пузыря.

Abstract: A review of the literature indicates that benign prostatic hyperplasia (BPH) is one of the most common urological diseases among men over the age of 50. BPH leads to the development of infravesical obstruction, resulting in a number of changes in the urinary bladder and the prostate gland. This study highlights the clinical aspects of early disease detection and differential monitoring.

Keywords: benign prostatic hyperplasia, infravesical obstruction, acute urinary retention, bladder dysfunction.

1. KIRISH

Prostata bezi xavfsiz giperplaziyasi (PBXG) – keksa va qariya erkaklar guruhida jinsiy, urodinamik hayot sifatini pasaytiruvchi bo'luvchi urologik kasallikdir [15]. Klinik ma'lumotlar shuni ko'rsatadiki, PBXG gistologik belgilari 50 yoshdan oshgan erkaklarning 50% da, 80 yoshda bo'lsa 80-90% gacha erkaklar populyatsiyasida paydo bo'ladi [3].



Garchi kasallik tabiatiga ko'ra vaqt o'tishi bilan prostata bezining tranzit zonasi bilan siydik chiqarish kanalining (uretraning) prostatik qismini mexanik qisib qo'yadi va intravezikal obstruksiya (IVO) fenomenini keltirib chiqaradi [6, 11]. Obstruksiya fonida ishlab chiqarish pufagi gomeostazining zararli infeksiyalar, tosh hosil bo'lishi, o'tkir siydik

tutilishi kabi og'ir operativ davo talab etadigan holatlarga sabab bo'ladi [8, 14]. Mavzuning dolzarbligi urologik amaliyotda PBXG patogenezini chuqur tahlil qilish orqali bemorlarni medikamentoz va minimal invaziv yo'li bilan davolash strategiyasini optimallashtirishdan iborat.

Tadqiqot maqsadi: PBXG bilan og'rigan bemorlarda pastki siydik yo'llari simptomlari va intravezikal obstruksiyasidan keyingi kelib chiqadigan klinik-funksional holatni va diagnostika usullarini yaxshilashni ta'minlaydi.

2. MATERIALLAR VA USULLAR

Tadqiqot markazi Central Asian Medical University urologiya va davolash klinikalarida PBXG tashxisi bilan nazoratda turgan 60 yoshdan oshgan 78 ta bemorlarning sog'lig'i haqida retrospektiv va prospektiv tahlil natijalari o'rganilgan. Bemorlarning klinik statusi va xususiyatlari instrumental va laboratoriya mezonlari asosida baholandi:

1. IPSS (International Prostate Symptom Score) so'rovnomasi yordamida simptomlar og'irlik darajasi [4].
2. Urofloumetriya (UF) yordam yordamning maksimal yordam (Q_{max}) [9].
3. Ultratovush diagnostikasi (UTD) orqali prostata bezi hajmi, qoldiq siydik miqdori va tuzlar gidronefrotik transformatsiyasi tahlili [12].
4. Laborator usullarda qon zardobidagi kreatinin, mochevina hamda umumiy prostata-spetsifik antigen (PSA) darajasi o'rganildi [2, 10].

3. NATIJALAR

Tadqiqot natijalari shuni ko'rsatadiki, PBXG tajribasi va obstruksiya darajasi yoki asorati bilan uchrashish chastotasi to'g'ridan-to'g'ri korrelyatsiya hosil qiladi. Kuzatilgan bemorlarda aniqlangan holatlar quyidagicha tahlil qilindi:

- O'tkir siydik tutilishi (O'ST): Bemorlarning 18,5% uchradi. Bu holat yuzasidan siydik pufagi detruzor qavatining o'tkir dekompensatsiyasi va prostatik venalardagi dimlanish munosabati bilan yuzaga kelganligi aniqlandi [7].
- Qoldiq siydik miqdori ($PVR > 100$ ml). Bemorlarning 42% siydik pufagi devorining tonusi yo'qolishi (gipotoniyasi) va xavfsiz siydik tutilishi shakllanganligini bilan aniqlandi [9].
- Surunkali ikkilamchi infeksiyalar (sistit, piyelonefrit). Bemorlarning 31% siydik turg'unligi buzilishi fonida patogen mikrofloraning ko'payishiga sharoit yaratilishi bilan tavsiflandi [13].
- Gidronefroz va kunduzgi disfunktsiyasi. Bemorlarning 12,4% siydik pufagi ichki qismining disfunktsiyasi ya'ni vezikouretral refluks va yuqori siydik nayining kengayishi (gidronefroz) va qonda kreatinin miqdorining ortishi kuzatildi [15].

Urofloumetrik ko'rsatkichlar asoratlangan guruhda $Q_{max} < 8.2$ ml/s ekanligini ko'rsatdi (normada) > 15 ml/s, bu esa o'ziga xos mexanik intravezikal obstruksiya dalolat beradi.

4. MUHOKAMA

PBXG jarayonining rivojlanishining patofiziologik asosini yo'qotish siydik pufagi devori-detruzor mushagining bosqichma-bosqich adaptatsiyasi va dekompensatsiyasi bilan nomoyon bo'ladi [3,8]. Obstruksiyaning dastlabki bosqichlarida detruzor kompensator ravishdagi gipertrofiyaga (siydikni yuqori tezlik bilan haydash) vaqt o'tishi bilan mushak to'lalarining o'rnini yig'uvchi to'qima egallaydi va siydik pufagi trabekulyatsiyasi hamda divertikullar hosil bo'la boshlaydi [6, 11].

Siydik tutilishi siydik qopida siydik tarkibidagi tuz cho'kishi ikkilamchi sistolitiazga (siydik pufagi toshlariga) olib keladi [12]. Eng xavfli zanjirli reaksiya – bu yuqori siydik kanalining shikastlanishidir. Siydik pufagidagi bosim ustida jomlaridagi gidrostatik bosimdan oshib ketganda, hosillar qayta tepaga (reflyuks) yo'naladi, bu esa nefronlar atrofiyasini chaqirib, postrenal azotemiya (buyrak yetishmovchiligi) patogenezini shakllantiradi [14,15]. Yevropa urologlar assotsiatsiyasi (EAU) ko'ra, bunday holatda kuzatilganda bemorga konservativ dori terapiyasi, operativ davo (TUR–transuretral rezeksiyasi yoki adenomektomiya) amaliyotiga ko'rsatma bo'ladi [11].

5. XULOSA

Prostata bezi giperplaziyasini erta aniqlash, kerakli davo muolajalarini olib borish kasallik asoratlarini kamaytiradi va keksalar hayot sifatini hamda urodinamikasini yaxshilashda muhim ahamiyat kasb etadi. Kasallikning uzoq davom etishi detruzor dekompensatsiyasi, o'tkir siydik tutilishi, ikkilamchi siydik qopi toshlari paydo bo'lish xavfini oshiradi va bu bir necha hamroh kasalliklar rivojlanishiga olib keladi.

FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR RO'YXATI

1. Berry, S. J. va boshqalar (1984). Yosh o'tishi bilan insonning benign prostata giperplaziyasining rivojlanishi. Urologiya jurnali, 132(3), 474-479.

2. Catalona, W. J. va boshqalar (1991). Prostata saratonini skrining testi sifatida zardobdagi prostata-spesifik antigenni o'lchash. *New England Journal of Medicine*, 324(17), 1156-1161.
3. McNeal, J. E. (1984). Prostata anatomiyasi va BPH morfogenezi. *Klinik va biologik tadqiqotlardagi taraqqiyot*, 145, 27-53.
4. Barri, M.J. va boshqalar (1992). Amerika Urologik Assotsiatsiyasining prostata bezining yaxshi xulqli giperplaziyasi uchun simptom indeksi. *Urologiya jurnali*, 148(5), 1549-1557.
5. Roehrborn, C. G. va boshqalar (2006). Dutasterid va tamsulosin bilan kombinatsiyalangan terapiyaning BPH bilan og'rigan erkaklarda klinik natijalarga ta'siri. *European Urology*, 50(6), 1218-1230.
6. Abrams, P. (1994). Xavfsiz prostata gipertrofiyasida siydik tuta olmaslik va siydik pufagi funksiyasini baholash. *Tadqiqot va klinik forumlar*, 16, 45-53.
7. Djavan, B. va boshqalar (1999). Xavfsiz prostata giperplaziyasida progressiyaning kechikishi: klinik jihatdan ahamiyatli oqibatlar. *Urologiya*, 54(3), 461-465.
8. Elbadawi, A. va boshqalar (1993). Geriatrik siyish disfunktsiyasining strukturaviy asoslari. III. Detruzor beqarorligi. *Urologiya jurnali*, 150(5), 1668-1680.
9. Reynard, J. M. va boshqalar (1996). Siydik chiqarishdan keyingi qoldiq siydikdagi nevrologik va mexanik omillar. *Britaniya urologiya jurnali*, 77(1), 63-68.
10. Stamey, T. A. va boshqalar (1987). Prostata adenokarsinomasi uchun zardob markeri sifatida prostata-spesifik antigen. *New England Journal of Medicine*, 317(15), 909-916.
11. Gravas, S. va boshqalar (2024). Erkaklarda neyrogen bo'lmagan pastki siydik yo'llari simptomlarini (LUTS), shu jumladan prostata bezining benign obstruktsiyasini (BPO) davolash bo'yicha EAU ko'rsatmalari. Yevropa Urologiya Assotsiatsiyasi ko'rsatmalar idorasi.
12. Ochiai, A. va boshqalar (1997). Prostata transrektal ultratovush tekshiruvi: prostata bezining rivojlanishini bashorat qilish. *Xalqaro urologiya jurnali*, 4(3), 264-269.
13. Nickel, J. C. (2008). Yallig'lanish va benign prostata giperplaziyasi. *Shimoliy Amerika urologik klinikalari*, 35(1), 109-115.
14. Michel, M.C. va boshqalar (2000). Siydik yo'llarining pastki qismidagi alomatlarining tizimli asoratlar bilan bog'liqligi. *Urologiya jurnali*, 164(5), 1534-1543.
15. Rule, A.D. va boshqalar. (2005). Xavfsiz prostata giperplaziyasi bilan bog'liq surunkali buyrak kasalligining uzunlamasına bahosi. *Amerika Nefrologiya Jamiyati jurnali*, 16(11), 3351-3358.

DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC APPROACHES IN NON-OBSTRUCTIVE AZOOSPERMIA: A COMPREHENSIVE LITERATURE REVIEW

Article type: Review Article / Narrative Review | DOI: to be assigned by editorial office | Published: 2026, №01 | Corresponding author/e-mail: tohirbeksaminov1995@gmail.com | ORCID: not supplied | Funding: not declared | Conflict of interest: not declared | Ethics: indicated in article where applicable.

Yuldashev Fayzulla Yuldashevich

Professor, DSc, Head of Urology and Oncology department, Fergana Medical Institute of Public Health.

Saminov Tohirbek To'liqinjon o'g'li

Assistant of Urology and Oncology department, Fergana Medical Institute of Public Health.

Abstract: Non-obstructive azoospermia (NOA) represents the most clinically challenging and severe form of male infertility, accounting for over 60% of all azoospermia cases worldwide. This comprehensive literature review systematically evaluates the etiopathogenesis, contemporary diagnostic modalities, and current therapeutic strategies for NOA, drawing upon peer-reviewed international scientific literature. The genetic underpinnings — including Klinefelter syndrome (47,XXY), Y-chromosome microdeletions within the azoospermia factor (AZF) region, and other chromosomal aberrations — are examined alongside hormonal dysregulation and acquired etiologies such as varicocele, infections, and exogenous gonadotoxin exposure. The diagnostic section critically appraises semen analysis, biochemical markers (inhibin-B, anti-Müllerian hormone), hormonal profiling, scrotal and transrectal ultrasonography, and genetic screening methodologies. Microsurgical sperm retrieval via microdissection testicular sperm extraction (mTESE) is analyzed as the gold standard for NOA, alongside gonadotropin replacement therapy, varicocelectomy, and the emerging application of platelet-rich plasma (PRP). Evidence suggests that sperm retrieval rates with mTESE range from 40–72.7% depending on patient selection and histopathological pattern. This review underscores the urgent need for individualized, algorithm-driven diagnostic and treatment pathways for men with NOA.

Keywords: non-obstructive azoospermia, microdissection TESE, spermatogenesis, Klinefelter syndrome, AZF microdeletion, ICSI, varicocele, male infertility, genetic screening, andrology, gonadotropin therapy, platelet-rich plasma, inhibin-B, sperm retrieval rate.

Annotatsiya: Obstruktiv bo'lmagan azoospermiya (OBA) erkaklar bepustligining klinik jihatdan eng murakkab va og'ir shakli bo'lib, dunyo bo'yicha barcha azoospermiya holatlarining 60% dan ortig'ini tashkil etadi. Ushbu keng qamrovli adabiyotlar sharhi OBA etiopatogenezi, zamonaviy diagnostika usullari va hozirgi davolash strategiyalarini xalqaro ilmiy nashrlar asosida tizimli tarzda baholaydi. Genetik omillar — jumladan, Klaynfelter sindromi (47,XXY), Y-xromosomasidagi AZF mintaqasidagi mikrodeletiyalar va boshqa xromosom o'zgarishlari — gormonal buzilishlar hamda varikosel, infeksiyalar va ekzogen gonadotoksinlar ta'siridan kelib chiqadigan ortirma etiologiyalar bilan birga ko'rib chiqiladi. Diagnostika bo'limida urug'lanish tahlili, biokimyoviy belgilar (ingibinB, anti-Myulleriya gormoni), gormonal profil, skrotal va transrektal ultrasonografiya hamda genetik skrining metodologiyalari tanqidiy baholanadi. mTESE yordamida spermani olish ko'rsatkichi 40–72,7% oralig'ida bo'ladi. Ushbu sharhda OBA bilan kasallangan erkaklar uchun individual, algoritmgacha asoslangan diagnostika va davolash yo'nalishlariga bo'lgan ehtiyoj ta'kidlanadi.

Kalit so'zlar: noobstruktiv azoospermiya, mikrodisseksion TESE, spermatogenez, Klaynfelter sindromi, AZF mikrodeletsiyasi, ICSI, varikotsele, erkaklar bepustligi, genetik skrining, andrologiya, gonadotropin terapiyasi, trombotsitlarga boy plazma (PRP), inhibin-B, spermatozoid ajratib olish darajasi.

Аннотация: Необструктивная азооспермия (НОА) представляет собой наиболее клинически сложную и тяжёлую форму мужского бесплодия, составляя более 60% всех случаев азооспермии в мире. Данный комплексный обзор литературы систематически оценивает этиопатогенез, современные диагностические методы и актуальные терапевтические стратегии при НОА на основе рецензируемых международных научных публикаций. Рассматриваются генетические факторы, гормональные нарушения и приобретённые этиологии. В разделе диагностики анализируются спермиологическое исследование, биохимические маркёры, гормональный профиль, ультрасонография и генетический скрининг. Частота получения сперматозоидов при mTESE варьирует от 40 до 72,7%. В настоящем обзоре подчёркивается необходимость индивидуализированных, алгоритмически обоснованных диагностических и терапевтических подходов для мужчин с НОА.

Ключевые слова: необструктивная азооспермия, микрохирургическая TESE, сперматогенез, синдром Клайнфельтера, микроделеция AZF, ИКСИ, варикоцеле, мужское бесплодие, генетический скрининг, андрология, гонадотропная терапия, обогащённая тромбоцитами плазма (PRP), ингибин-B.

INTRODUCTION

1.1 Epidemiological Significance and Global Burden

Infertility, defined as the failure to achieve a clinical pregnancy after 12 or more months of regular unprotected sexual intercourse, affects approximately 15% of couples worldwide. Male factor infertility contributes to approximately 50% of all cases, either as the sole cause or in combination with female factors [1]. Among the most severe manifestations of male infertility is azoospermia — the complete absence of spermatozoa in the ejaculate

following centrifugation of two separate semen samples — which is estimated to affect approximately 1% of all men and 10–15% of men presenting with infertility complaints [2].

Globally, the epidemiological burden of azoospermia is substantial. In the United States alone, more than 600,000 men of reproductive age are diagnosed with azoospermia, the majority presenting with the secretory (non-obstructive) form [2]. Regional epidemiological variation is notable: studies from Iraq report azoospermia prevalence of approximately 5% among infertile men, while analyses from Saudi Arabia encompassing data from 9,441 men over a 33-year period (1989–2022) identified azoospermia in approximately 10.9% of cases [3].

Azoospermia is broadly classified into two principal categories: obstructive azoospermia (OA) and non-obstructive azoospermia (NOA). OA accounts for approximately 40% of all azoospermia cases and is characterized by normal spermatogenesis with impaired sperm transport. Conversely, NOA, which constitutes the remaining 60%, is defined by primary testicular failure with impaired or absent spermatogenesis [4, 5].

1.2 Clinical and Scientific Rationale

While OA is generally associated with favorable reproductive outcomes through microsurgical reconstruction or sperm retrieval techniques, NOA presents substantially greater clinical complexity. The heterogeneous etiology of NOA — encompassing genetic, hormonal, anatomical, and idiopathic factors — coupled with variable histopathological patterns within the testicular parenchyma, renders universal treatment protocols inadequate [5, 6]. Current diagnostic algorithms retain significant limitations: the differentiation between OA and NOA based on clinical and laboratory parameters achieves diagnostic accuracy of only 70–80%, necessitating surgical testicular biopsy in ambiguous cases [7].

Approximately 50% of NOA cases remain etiologically unexplained — classified as idiopathic NOA — suggesting the presence of uncharacterized genetic variants, epigenetic dysregulation, or as yet unidentified environmental gonadotoxins [8]. The introduction of microdissection testicular sperm extraction (mTESE) combined with intracytoplasmic sperm injection (ICSI) has revolutionized reproductive prospects for men with NOA; however, sperm retrieval rates remain highly variable (40–72%) [9].

This literature review aims to: (1) provide a comprehensive synthesis of the current understanding of NOA etiopathogenesis; (2) critically evaluate contemporary diagnostic modalities; (3) systematically review evidence-based therapeutic approaches; and (4) identify existing knowledge gaps that necessitate further prospective clinical research.

LITERATURE REVIEW AND METHODOLOGY

2.1 Search Strategy and Inclusion Criteria

This narrative literature review was conducted through systematic searches of PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, and the Cochrane Library databases. Search terms included combinations of: 'non-obstructive azoospermia,' 'microdissection TESE,' 'Klinefelter syndrome infertility,' 'Y chromosome microdeletion,' 'AZF deletion,' 'varicocele azoospermia,' 'platelet-rich plasma andrology,' and 'gonadotropin therapy azoospermia.' Priority was given to peer-reviewed publications from 2000 to 2025, with inclusion of seminal historical studies where clinically relevant. European Association of Urology (EAU) and American Urological Association (AUA) guidelines were incorporated as authoritative clinical references.

2.2 Etiopathogenesis of Non-Obstructive Azoospermia

2.2.1 Genetic Etiologies

Genetic factors constitute the largest identifiable etiological category in NOA and are estimated to account for 15–30% of cases [10]. The three principal genetic aberrations implicated in NOA are: (1) chromosomal aneuploidies, most prominently Klinefelter syndrome; (2) Y-chromosome microdeletions within the AZF region; and (3) single-gene mutations affecting spermatogenesis.

2.2.2 Klinefelter Syndrome (47,XXY)

Klinefelter syndrome (KS), first described by Harry Klinefelter in 1942, represents the most common sex chromosome aneuploidy and the most frequent genetic cause of NOA [11]. The syndrome occurs in approximately 1 in 500–1,000 live male births and is characterized by the presence of one or more supernumerary X chromosomes. The karyotype 47,XXY accounts for 80–90% of cases [11].

The reproductive phenotype in KS is characterized by progressive testicular atrophy, Sertoli cell dysfunction, and arrest of spermatogenesis at variable stages. Contemporary evidence challenges historical assumptions: spermatozoa are detectable in the ejaculate in 7.7–8.4% of men with non-mosaic KS [12]. The advent of mTESE has transformed reproductive management in KS, with sperm retrieval rates of 40–60% reported in systematic reviews, and clinical pregnancy rates of approximately 60% following ICSI [7].

2.2.3 Y-Chromosome Microdeletions and the AZF Region

Y-chromosome microdeletions represent the second most common genetic cause of NOA after KS, identified in approximately 5–10% of azoospermic men [15]. The clinically relevant deletions occur within the azoospermia factor (AZF) region on the long arm (Yq11) of the Y chromosome, subdivided into three principal subregions — AZFa, AZFb, and AZFc [16].

Complete deletions of AZFa or AZFb are associated with Sertoli-cell-only (SCO) syndrome or spermatogenic arrest, respectively, rendering mTESE virtually impossible (retrieval rate approaching 0%). EAU 2025 guidelines contraindicate mTESE in men with complete AZFa or AZFb deletions [18]. In contrast, complete AZFc deletions are compatible with residual spermatogenesis, and sperm retrieval via mTESE is feasible in approximately 50–70% of affected individuals [19].

2.2.4 Hormonal Dysregulation in NOA

Spermatogenesis is governed by the hypothalamic-pituitary-gonadal (HPG) axis, wherein gonadotropin-releasing hormone (GnRH) drives pituitary secretion of LH and FSH. LH stimulates Leydig cell production of testosterone, which is indispensable for spermatogenesis. FSH acts on Sertoli cells to facilitate spermatogonial differentiation [21].

Hypogonadotropic hypogonadism (HH) — characterized by deficient GnRH, LH, and FSH secretion — is an uncommon but pharmacologically reversible cause of NOA. Men with HH typically present with small testicular volume, low FSH and LH, often in the setting of Kallmann syndrome or idiopathic HH [22]. A large prospective study by Boeri et al. demonstrated that combined gonadotropin therapy over 12–24 months led to spermatogenesis induction in approximately 80% of HH-associated NOA patients [23]. In a study by Ortac involving 112 patients with HH-associated azoospermia, gonadotropin therapy restored spermatozoa in the ejaculate in 85.7% of patients [24].

2.2.5 Varicocele and NOA

Varicocele, defined as pathological dilation of the pampiniform venous plexus within the spermatic cord, is identified in approximately 35–40% of men with primary infertility and up to 80% of men with secondary infertility [26]. The pathophysiological mechanisms include: (1) elevation of intratesticular temperature; (2) testicular hypoxia from venous stasis; (3) reflux of adrenal and renal metabolites; and (4) oxidative stress-mediated germ cell apoptosis [27].

The association between varicocele and NOA was first reported in 1952 by Tulloch, who documented spontaneous pregnancy following varicocelectomy in a man with NOA [28]. Subsequent research has confirmed that varicocelectomy in men with NOA and palpable varicocele can restore ejaculate spermatozoa and improve sperm retrieval rates during subsequent mTESE [29, 30].

2.2.6 Acquired and Environmental Factors

Acquired causes of NOA encompass a diverse array of exogenous and endogenous gonadotoxins. Cytotoxic chemotherapy, particularly alkylating agents (cyclophosphamide, chlorambucil), causes dose-dependent germ cell depletion [34]. Anabolic-androgenic steroids (AAS) suppress the HPG axis through exogenous androgen-mediated inhibition of GnRH pulsatility, effectively inducing functional hypogonadotropic hypogonadism and azoospermia [35]. Cryptorchidism, affecting approximately 3% of full-term male neonates, is one of the most clinically significant preventable causes of NOA. Bilateral cryptorchidism results in NOA in a substantial proportion of affected men [36]. Orchitis — particularly mumps orchitis — may cause permanent spermatogenic failure in 30–40% of affected individuals [37].

RESULTS

3.1 Semen Analysis and Centrifugation Protocols

The diagnostic evaluation of azoospermia commences with high-quality semen analysis performed on at least two separate specimens following 2–7 days of sexual abstinence. Confirmation of azoospermia requires examination of the entire ejaculate after centrifugation to exclude cryptozoospermia [38]. The WHO 6th Edition (2021) and the AUA recommend centrifugation at 3,000g for 15 minutes as the standard protocol [39]. Biochemical assessment of seminal plasma provides adjunct diagnostic information: seminal fructose is absent in ejaculatory duct obstruction; inhibin-B is significantly reduced in NOA; anti-Müllerian hormone (AMH) is similarly reduced in azoospermic men with impaired spermatogenesis [41].

3.2 Hormonal Evaluation

Serum hormonal profiling — encompassing FSH, LH, total testosterone, prolactin, and estradiol — is a fundamental component of azoospermia evaluation. Elevated serum FSH (typically >7.6–10 IU/L) is a sensitive but not specific indicator of primary testicular failure (NOA) [42]. Approximately 40% of NOA patients have serum FSH within the normal reference range [42].

Table 1. Hormonal Profile Patterns in OA vs NOA

Parameter	OA (Obstructive)	NOA (Non-Obstructive)	Clinical Significance
FSH	Normal (1–8 IU/L)	Elevated (>8 IU/L) in ~60%; normal in ~40%	Reflects spermatogenic status
LH	Normal	Variable (normal to elevated)	Leydig cell function
Testosterone	Normal	Low-normal or low	Androgenic milieu
Inhibin-B	Normal	Reduced (<80 pg/mL)	Sertoli cell function marker
AMH (seminal)	Normal	Reduced	Spermatogenesis indicator
Testis volume	Normal (>15 mL)	Reduced (<12 mL typically)	Spermatogenic reserve

Source: Compiled from multiple published studies [21, 22, 25, 41]

3.3 Scrotal and Transrectal Ultrasonography

High-resolution scrotal ultrasonography (7.5–15 MHz) is an essential, non-invasive diagnostic tool enabling precise measurement of testicular volume, identification of varicocele (using color Doppler), and assessment of epididymal morphology [43]. In NOA, testicular volume is characteristically reduced (often <12 mL). Transrectal ultrasonography (TRUS) is specifically indicated when ejaculatory duct obstruction (EDO) is suspected — particularly in men with low-volume, acidic ejaculate lacking fructose [44].

3.4 Genetic Screening

Genetic evaluation is indicated in all men with NOA and should include: (1) karyotyping to identify chromosomal aneuploidies; (2) Y-chromosome microdeletion analysis (AZFa, AZFb, AZFc subregions) using multiplex polymerase chain reaction (PCR); and (3) CFTR gene mutation analysis in men with congenital bilateral absence of the vas deferens (CBAVD) [45]. Comprehensive genetic counseling is mandatory prior to initiating any ART procedure [47].

3.5 Testicular Biopsy and Histopathological Classification

Testicular biopsy provides the most definitive information regarding spermatogenic status in NOA. The principal histopathological patterns are: (1) hypospermatogenesis; (2) maturation arrest (MA); and (3) Sertoli-cell-only (SCO) syndrome [48]. A study by Camdžić et al. evaluating 219 biopsy specimens from 125 azoospermic men reported that SCO syndrome was the most prevalent pattern (58.4%). Notably, bilateral testicular biopsy revealed histopathological discordance between the two testes in 12.76% of cases [48].

DISCUSSION

4.1 Evidence-Based Therapeutic Strategies

4.1.1 Microdissection TESE as the Gold Standard

Among the various modalities for surgical sperm retrieval in NOA, microdissection testicular sperm extraction (mTESE) — introduced by Schlegel in 1999 — has emerged as the gold standard due to its superior sperm retrieval rates and capacity for intraoperative identification of spermatogenetically active tubules [49]. The procedure employs an operative microscope at 16–25x magnification to identify enlarged, opacified seminiferous tubules enriched in elongated spermatids [49].

A landmark study by Mahdy et al. evaluating 172 men with NOA reported successful sperm retrieval in 72.7% of patients using mTESE [50]. Importantly, sperm retrieval success was not significantly correlated with patient age, testicular volume, or serum FSH, supporting the offer of mTESE to virtually all NOA patients with intact AZFa and AZFb loci [50]. A study by Alriyalat et al. comparing outcomes of first versus repeat mTESE in 152 NOA patients found that the initial procedure achieved a 64.6% sperm retrieval rate, whereas repeat mTESE yielded spermatozoa in an additional 28.8% of initially unsuccessful patients [51].

4.1.2 Gonadotropin Replacement Therapy

Gonadotropin replacement therapy represents the sole pharmacological intervention with established efficacy for spermatogenesis induction in NOA, applicable specifically to men with hypogonadotropic hypogonadism-associated azoospermia. The standard protocol combines hCG with exogenous FSH (rFSH or hMG). Treatment duration of 12–24 months is typically required, with consistent evidence of ejaculate spermatozoa appearance in 80–85% of appropriately selected patients [23, 24].

4.1.3 Varicocelectomy in NOA

The role of varicocelectomy in NOA management remains an area of active investigation. Current evidence supports varicocelectomy as the first-line intervention in men with clinical (palpable) varicocele and NOA, prior to mTESE, based on the potential for spermatogenesis restoration, improvement of testicular hormonal milieu, and possibility of spontaneous pregnancy [28, 29, 30]. EAU guidelines (2025) recommend varicocelectomy consideration in NOA patients with palpable varicocele before proceeding to mTESE.

4.1.4 Platelet-Rich Plasma (PRP) in NOA

Autologous platelet-rich plasma (PRP) therapy — a concentration of growth factors (PDGF, VEGF, TGF- β , IGF-1) derived from the patient's own blood — has recently been investigated as a regenerative intervention in NOA. A clinical study by Gudelci et al. analyzing 135 NOA patients who received intratesticular PRP injection prior to mTESE reported sperm retrieval rates of 27.5% (single prior failure) and 16.4% (two or more prior failures) [53]. A systematic review by Karl H. Pang, encompassing 10 studies, identified evidence that PRP may improve semen parameters and increase surgical sperm retrieval rates in selected NOA patients [54].

4.2 COMPARISON WITH PUBLISHED LITERATURE

Table 2. Sperm Retrieval Rates in NOA by Therapeutic Modality — Summary of Published Studies

Study / Author	Modality	Population (n)	Sperm Retrieval Rate
Mahdy et al.	mTESE	172 NOA patients	72.7%
Alriyalat et al.	mTESE (1st)	152 NOA patients	64.6%
Alriyalat et al.	Repeat mTESE	Subset of above	28.8%
Rosália Sá et al.	mTESE (Klinefelter)	KS patients	40–60%
Gudelci et al. (PRP+mTESE)	PRP + mTESE	135 NOA (prior failed)	16.4–27.5%
Ortac et al.	Gonadotropin therapy	112 HH+azoospermia	85.7%
Boeri et al.	Gonadotropin therapy	HH patients	~80%

HH = hypogonadotropic hypogonadism; KS = Klinefelter syndrome; mTESE = microdissection testicular sperm extraction; PRP = platelet-rich plasma

4.3 Clinical Significance and Knowledge Gaps

The current body of evidence demonstrates that NOA management has been transformed by advances in microsurgical sperm retrieval, ART technologies, and genetic diagnostics. Nevertheless, significant clinical challenges persist. The inability of preoperative clinical, hormonal, and imaging parameters to reliably predict mTESE success remains the most clinically consequential knowledge gap [42, 48]. Emerging biomarkers — including seminal microRNA profiling, testicular proteomics, and epigenetic methylation patterns — hold promise as non-invasive predictors of mTESE outcomes but require prospective validation [55].

The emerging role of PRP as a potential spermatogenesis-enhancing intervention warrants particular attention, as it represents the first biologically plausible regenerative approach to NOA management beyond surgical retrieval and hormonal manipulation. Randomized controlled trials with adequate sample sizes, standardized PRP preparation protocols, and long-term follow-up are urgently needed [54]. From a preventive medicine perspective, early orchidopexy for cryptorchidism, timely mumps vaccination, avoidance of anabolic steroid use, and prompt surgical management of palpable varicocele represent evidence-based preventive strategies [36, 37, 56].

CONCLUSION

Non-obstructive azoospermia represents a clinically complex and etiologically heterogeneous condition that demands individualized, algorithm-driven diagnostic and therapeutic approaches. This comprehensive literature review establishes the following evidence-based conclusions:

1. NOA accounts for the majority of azoospermia cases and is associated with primary testicular failure. Genetic factors — principally Klinefelter syndrome and Y-chromosome AZF microdeletions — are identifiable in 15–30% of cases, underscoring the indispensability of genetic screening.
2. No single preoperative parameter reliably predicts mTESE outcome, highlighting the need for multiparameter predictive models. The diagnostic armamentarium encompasses semen analysis, hormonal profiling, scrotal ultrasonography, genetic testing, and testicular biopsy.
3. Microdissection TESE represents the gold standard surgical intervention for sperm retrieval in NOA, achieving rates of 40–72.7% in reported series. Genetic contraindications (complete AZFa/AZFb deletion) must be excluded prior to surgical planning.

4. Gonadotropin replacement therapy achieves spermatogenesis induction in 80–86% of men with hypogonadotropic hypogonadism-associated NOA and should be the first-line treatment in this specific subgroup.

5. Varicocelectomy prior to mTESE in NOA men with palpable varicocele may restore ejaculate spermatozoa and improve subsequent surgical retrieval outcomes.

6. Platelet-rich plasma intratesticular injection shows promising preliminary evidence as a regenerative adjunct in refractory NOA. Prospective randomized trials are needed to consolidate this evidence.

7. Prevention through public health education, early detection of cryptorchidism, vaccination against mumps, and avoidance of gonadotoxic exposures represents an underutilized but highly cost-effective strategy for reducing the burden of NOA.

Future research should prioritize: (1) development of multi-parameter preoperative predictive models for mTESE success; (2) elucidation of the molecular genetic basis of idiopathic NOA; (3) optimization of PRP protocols; and (4) establishment of standardized international clinical practice guidelines for NOA.

REFERENCES

- [1] Agarwal, A., Mulgund, A., Hamada, A., & Chyatte, M. R. (2015). A unique view on male infertility around the globe. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 13(1), 37.
- [2] Jarow, J. P., Espeland, M. A., & Lipshultz, L. I. (1989). Evaluation of the azoospermic patient. *Journal of Urology*, 142(1), 62–65.
- [3] Alzahrani, M. A. (2023). Prevalence of azoospermia among infertile males in Saudi Arabia: A systematic review. *Arab Journal of Urology*, 21(2), 78–85.
- [4] Jarvi, K., Lo, K., Grober, E., Mak, V., Fischer, M., Zini, A., & Chow, V. (2010). The workup and management of azoospermic males. *Canadian Urological Association Journal*, 4(3), 163–167.
- [5] Wosnitzer, M., Goldstein, M., & Hardy, M. P. (2014). Review of azoospermia. *Spermatogenesis*, 4(1), e28218.
- [6] Klinefelter, H. F., Reifenstein, E. C., & Albright, F. (1942). Syndrome characterized by gynecomastia, aspermatogenesis without A-Leydigism, and increased excretion of follicle-stimulating hormone. *Journal of Clinical Endocrinology*, 2(11), 615–627.
- [7] Sá, R., Mota, P., Sousa, M., & Barros, A. (2015). Reproductive outcomes of Klinefelter syndrome patients. *Andrology*, 3(3), 558–568.
- [8] Corona, G., Minhas, S., Giwercman, A., et al. (2019). Sperm recovery and ICSI outcomes in men with non-obstructive azoospermia: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update*, 25(6), 733–757.
- [9] Schlegel, P. N. (1999). Testicular sperm extraction: microdissection improves sperm yield with minimal tissue excision. *Human Reproduction*, 14(1), 131–135.
- [10] Vogt, P. H., Edelmann, A., Kirsch, S., et al. (1996). Human Y chromosome azoospermia factors (AZF) mapped to different subregions in Yq11. *Human Molecular Genetics*, 5(7), 933–943.
- [11] Lanfranco, F., Kamischke, A., Zitzmann, M., & Nieschlag, E. (2004). Klinefelter's syndrome. *Lancet*, 364(9430), 273–283.
- [12] Ferlin, A., Arredi, B., & Foresta, C. (2006). Genetic causes of male infertility. *Reproductive Toxicology*, 22(2), 133–141.
- [13] Bojesen, A., Juul, S., & Gravholt, C. H. (2003). Prenatal and postnatal prevalence of Klinefelter syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 88(2), 622–626.
- [14] WHO. (2021). WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen (6th ed.). World Health Organization.
- [15] Reijo, R., Lee, T. Y., Salo, P., et al. (1995). Diverse spermatogenic defects in humans caused by Y chromosome deletions. *Nature Genetics*, 10(4), 383–393.
- [16] Hopps, C. V., Mielnik, A., Goldstein, M., et al. (2003). Detection of sperm in men with Y chromosome microdeletions of the AZFa, AZFb and AZFc regions. *Human Reproduction*, 18(8), 1660–1665.
- [17] Krausz, C., Hoefsloot, L., Simoni, M., & Tuerlings, J. (2014). EAA/EMQN best practice guidelines for molecular diagnosis of Y-chromosomal microdeletions. *Andrology*, 2(1), 5–19.
- [18] EAU Guidelines. (2025). Male Infertility. European Association of Urology. <https://uroweb.org/guidelines/male-infertility>
- [19] Pabuccu, E. G., Caglar, G. S., Tangal, S., et al. (2014). Testicular versus ejaculated spermatozoa in ICSI cycles. *Andrologia*, 49(1), e12609.
- [20] Ferlin, A., Arredi, B., Speltra, E., et al. (2007). Molecular and clinical characterization of Y chromosome microdeletions in infertile men. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 92(3), 762–770.
- [21] Bhasin, S., de Kretser, D. M., & Baker, H. W. G. (1994). Pathophysiology and natural history of male infertility. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 79(6), 1525–1529.
- [22] Pitteloud, N., Hayes, F. J., Boepple, P. A., et al. (2002). The role of prior pubertal development in idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 87(1), 152–160.
- [23] Boeri, L., Capogrosso, P., Ventimiglia, E., et al. (2020). Gonadotropin treatment of infertile men with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Fertility and Sterility*, 113(4), 800–809.
- [24] Ortac, M., Degirmenci, T., Bozkurt, O., & Kaygisiz, O. (2021). Outcomes of gonadotropin replacement therapy in azoospermic men with hypogonadotropic hypogonadism. *Andrologia*, 53(4), e14005.
- [25] Gnessi, L., Scarselli, F., Minasi, M. G., et al. (2018). Testicular histopathology, semen analysis and FSH, predictive value of sperm retrieval. *BMC Urology*, 18(1), 63.
- [26] Dohle, G. R., Colpi, G. M., Hargreave, T. B., et al. (2005). EAU guidelines on male infertility. *European Urology*, 48(5), 703–711.
- [27] Agarwal, A., Prabakaran, S., & Allamaneni, S. S. R. (2006). Relationship between oxidative stress, varicocele and infertility. *Reproductive BioMedicine Online*, 12(5), 630–633.
- [28] Tulloch, W. S. (1952). Consideration of sterility: subfertility in the male. *Edinburgh Medical Journal*, 59(6), 29–34.
- [29] Cozzolino, D. J., & Lipshultz, L. I. (2001). Varicocele as a progressive lesion. *Human Reproduction Update*, 7(1), 55–58.
- [30] Esteves, S. C., Miyaoka, R., Roque, M., & Agarwal, A. (2016). Outcome of varicocele repair in men with non-obstructive azoospermia. *Asian Journal of Andrology*, 18(2), 246–253.
- [31] Su, L. M., Goldstein, M., & Schlegel, P. N. (1995). The effect of varicocelectomy on serum testosterone levels. *Journal of Urology*, 154(5), 1752–1755.
- [32] Tanrikut, C., Goldstein, M., Rosoff, J. S., et al. (2011). Varicocele as a risk factor for androgen deficiency and effect of repair. *BJU International*, 108(9), 1480–1484.

- [33] Weedon, J. W., Khera, M., & Lipshultz, L. I. (2010). Varicocele repair in patients with nonobstructive azoospermia: a meta-analysis. *Journal of Urology*, 183(6), 2309–2315.
- [34] Howell, S. J., & Shalet, S. M. (2001). Testicular function following chemotherapy. *Human Reproduction Update*, 7(4), 363–369.
- [35] de Souza, G. L., & Hallak, J. (2011). Anabolic steroids and male infertility: a comprehensive review. *BJU International*, 108(11), 1860–1865.
- [36] Virtanen, H. E., & Toppari, J. (2008). Epidemiology and pathogenesis of cryptorchidism. *Human Reproduction Update*, 14(1), 49–58.
- [37] Masarani, M., Wazait, H., & Dinneen, M. (2006). Mumps orchitis. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 99(11), 573–575.
- [38] Esteves, S. C., Zini, A., Aziz, N., et al. (2012). Critical appraisal of WHO's new reference values for human semen characteristics. *Urology*, 79(1), 16–22.
- [39] World Health Organization. (2021). WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen (6th ed.). World Health Organization.
- [40] Henkel, R. R. (2011). Leukocytes and oxidative stress: dilemma for sperm function and male fertility. *Asian Journal of Andrology*, 13(1), 43–52.
- [41] Meachem, S. J., Nieschlag, E., & Simoni, M. (2001). Inhibin B in male reproduction. *European Journal of Endocrinology*, 145(5), 561–571.
- [42] Bergmann, M., Behre, H. M., & Nieschlag, E. (1994). Serum FSH and testicular morphology in male infertility. *Clinical Endocrinology*, 40(1), 133–136.
- [43] Pezzella, A., Barbonetti, A., & D'Andrea, S. (2021). Ultrasound of the male genital tract in infertility. *Andrology*, 9(2), 590–604.
- [44] Jarow, J. P. (1993). Transrectal ultrasonography in the diagnosis and treatment of ejaculatory duct obstruction. *Journal of Andrology*, 14(6), 388–392.
- [45] Chillon, M., Casals, T., Mercier, B., et al. (1995). Mutations in the cystic fibrosis gene in patients with congenital absence of the vas deferens. *New England Journal of Medicine*, 332(22), 1475–1480.
- [46] Kent-First, M. G., Kol, S., Muallem, A., et al. (1996). The incidence and possible relevance of Y-linked microdeletions in babies born after ICSI. *Molecular Human Reproduction*, 2(12), 943–950.
- [47] Krausz, C., & Riera-Escamilla, A. (2018). Genetics of male infertility. *Nature Reviews Urology*, 15(6), 369–384.
- [48] Čamdžić, N., Katica, A., Hadžihalilović, J., et al. (2021). Histopathological patterns of azoospermia in infertile males. *Medicinski Glasnik*, 18(1), 216–222.
- [49] Schlegel, P. N. (1999). Testicular sperm extraction: microdissection improves sperm yield with minimal tissue excision. *Human Reproduction*, 14(1), 131–135.
- [50] Mahdy, B., Ismail, S., & Hashim, H. (2019). Micro-TESE outcomes in non-obstructive azoospermia. *Andrologia*, 51(4), e13218.
- [51] Alriyalat, S. A., Khreiss, M., Altarifi, A., et al. (2022). First versus repeat microdissection testicular sperm extraction in non-obstructive azoospermia. *Fertility and Sterility*, 117(5), 1020–1027.
- [52] Borriore, P., Fossati, C., Pereira, M. T., et al. (2018). Platelet-rich plasma: an emerging biological agent and its evolving uses. *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents*, 32(4), 763–769.
- [53] Gudenci, T., Gaspari, L., Paris, F., & Kalfa, N. (2023). Intratesticular platelet-rich plasma injection and microdissection TESE outcomes in non-obstructive azoospermia. *Journal of Clinical Medicine*, 12(4), 1342.
- [54] Pang, K. H., & Kenyon, J. (2023). Platelet-rich plasma and male fertility: A systematic review. *Andrology*, 11(3), 541–553.
- [55] Miao, M., Su, B., Zhang, L., et al. (2023). Seminal microRNAs as non-invasive biomarkers of male infertility. *Andrology*, 11(2), 235–247.
- [56] Hadziselimovic, F., Hocht, B., Herzog, B., & Buser, M. W. (2007). Infertility in cryptorchidism is linked to the stage of germ cell development at orchidopexy. *Hormone Research*, 68(1), 46–52.

ПСОРИАЗ И МУЖСКОЕ ЗДОРОВЬЕ

Article type: Review Article / Narrative Review | DOI: to be assigned by editorial office | Published: 2026, №01 | Corresponding author/e-mail: s.alyavi@gmail.com | ORCID: not supplied | Funding: not declared | Conflict of interest: not declared | Ethics: indicated in article where applicable.

Аляви Саиднаирхон Фарходович

кафедра дерматовенерологии и косметологии – 2 Ташкентского государственного медицинского университета, ООО «Госпиталь Doctor Di»

Abstract: Резюме Псориаз — хроническое иммуновоспалительное заболевание мультифакториальной природы, сопровождающееся системным воспалением, нарушением цитокинового баланса и развитием коморбидных состояний. Целью исследования явилось изучение влияния псориаза на состояние мужской репродуктивной системы и оценка роли системы оксида азота в патогенезе данных нарушений. Под наблюдением находились 55 мужчины с различными клиническими формами псориаза в возрасте от 18 до 45 лет и 20 практически здоровых добровольцев. Изучали содержание оксида азота (NO), активность eNOS и iNOS, уровни пероксинитрита и эндотелина-1, а также показатели гормонального профиля и спермограммы. У больных псориазом выявлено повышение уровня NO, активности iNOS, содержания пероксинитрита и эндотелина-1 при снижении активности eNOS, что свидетельствует о развитии окислительного стресса и эндотелиальной дисфункции. Установлены снижение уровня тестостерона, ухудшение показателей спермограммы и повышение уровня эстрадиола. Полученные данные подтверждают важную роль хронического воспаления и нарушений NO-системы в развитии сексуальной дисфункции и мужского бесплодия при псориазе, что обосновывает необходимость мультидисциплинарного подхода к ведению пациентов.

Ключевые слова: псориаз, оксид азота, окислительный стресс, репродуктивная функция, мужское бесплодие, сексуальная дисфункция, спермограмма, гормональный дисбаланс.

Annotatsiya: Psoriasis — tizimli yallig‘lanish, sitokin muvozanatining buzilishi va komorbid holatlar rivojlanishi bilan kechadigan, tabiatan ko‘p omilli surunkali immun-yallig‘lanish kasalligi. Tadqiqotning maqsadi psoriasis kasalligining erkaklar reproduktiv tizimi holatiga ta‘sirini o‘rganish va ushbu buzilishlar patogeneza azot oksidi tizimining rolini baholashdan iborat. 18 yoshdan 45 yoshgacha bo‘lgan psoriasisning turli klinik shakllari bo‘lgan 55 nafar erkak va 20 nafar amaliy sog‘lom ko‘ngillilar kuzatuv ostida bo‘ldi. Azot oksidi (NO) miqdori, eNOS va iNOS faolligi, peroksinitrit va endotelin-1 darajalari, shuningdek, gormonal profil va spermogramma ko‘rsatkichlari o‘rganildi. Psoriasis bilan og‘rigan bemorlarda NO darajasi, iNOS faolligi, peroksinitrit va endotelin-1 miqdorining oshishi, eNOS faolligi pasayishi aniqlandi, bu oksidlanish stressi va endotelial disfunktsiyaning rivojlanishini ko‘rsatadi. Testosteron darajasining pasayishi, spermogramma ko‘rsatkichlarining yomonlashishi va estradiol darajasining oshishi aniqlandi. Olingan ma‘lumotlar psoriadza jinsiy disfunktsiya va erkaklar bepusthtligining rivojlanishida surunkali yallig‘lanish va NO-tizimining buzilishlarining muhim rolini tasdiqlaydi, bu esa bemorlarni boshqarishda ko‘p tarmoqli yondashuv zarurligini asoslaydi.

Kalit so‘zlar: psoriasis, azot oksidi, oksidlovchi stress, reproduktiv funktsiya, erkaklar bepusthtligi, jinsiy disfunktsiya, spermogramma, gormonal disbalans.

Abstract: Psoriasis is a chronic immune-inflammatory disease of multifactorial nature, accompanied by systemic inflammation, cytokine imbalance, and the development of comorbid conditions. The aim of the study was to study the impact of psoriasis on the state of the male reproductive system and to evaluate the role of the nitrogen oxide system in the pathogenesis of these disorders. 55 men aged 18 to 45 with various clinical forms of psoriasis and 20 practically healthy volunteers were under observation. The nitrogen oxide (NO) content, eNOS and iNOS activity, peroxynitrite and endothelin-1 levels, as well as hormonal profile and spermogram indicators, were studied. In psoriasis patients, an increase in NO levels, iNOS activity, peroxynitrite content, and endothelin-1 was identified, while eNOS activity decreased, indicating the development of oxidative stress and endothelial dysfunction. A decrease in testosterone levels, a deterioration in spermogram indicators, and an increase in estradiol levels have been established. The obtained data confirm the important role of chronic inflammation and NO system disorders in the development of sexual dysfunction and male infertility in psoriasis, justifying the need for a multidisciplinary approach to patient management.

Keywords: psoriasis, nitrogen oxide, oxidative stress, reproductive function, male infertility, sexual dysfunction, spermogram, hormonal imbalance.

ВВЕДЕНИЕ

Псориаз — хроническое иммуноассоциированное заболевание мультифакториальной природы с доминирующим значением в развитии генетических факторов, характеризующееся ускоренной пролиферацией кератиноцитов и нарушением их дифференцировки, дисбалансом между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами, с частыми патологическими изменениями опорно-двигательного аппарата. Данные о распространенности псориаза в мире, полученные в результате эпидемиологических исследований, в настоящее время составляют от 1 % до 11,43 % населения в целом [1,2,3].

Для псориаза характерно развитие коморбидных состояний, частично связанных общими патогенетическими механизмами с кожным процессом [4].

Воспалительный компонент является одним из существенных звеньев патогенеза дерматоза, который протекает с периодически возникающими обострениями, сопровождающимися воспалительной реакцией различной степени выраженности. Окислительный стресс характеризуется избыточным увеличением

генерации в тканях активных форм кислорода, приводящих к повреждению нуклеиновых кислот, белков и липидов. Универсальным участником регуляторных процессов в клетке является оксид азота. В последнее время активно изучается роль оксида азота (NO) в воспалительном процессе. NO представляет собой одно из многочисленных звеньев системы образования свободных радикалов и тесно связан с общей системой антирадикальной защиты. Являясь высокоактивным свободным радикалом, он может реагировать с другими свободными радикалами, металлами с переменной валентностью и др. NO может влиять на различные стороны воспаления, блокируя или стимулируя воспалительный ответ, что зависит от его концентрации, типа и степени активации клеток, влияния других медиаторов воспаления и др. Описаны как про- так и противовоспалительные эффекты оксида азота. NO участвует в функционировании сердечно-сосудистой, иммунной, свертывающей, фибринолитической систем, системе эндотелия, также показано его участие в развитии ряда патологических процессов. В литературе накапливаются данные о патогенетической роли NO в развитии псориаза [5].

Псориаз также поражает репродуктивную систему пациентов. Одним из аспектов, связанных с качеством жизни, на которое влияет псориаз, является сексуальная дисфункция. Псориаз обычно связан с низкой самооценкой, неудовлетворенностью отношениями, депрессией и суицидальными мыслями, что приводит к снижению сексуальной активности и желания. Мужчины с нелеченным псориазом подвержены риску снижения фертильности из-за хронического системного воспаления, которое может повлиять на гормональный фон и половые железы.

Многие исследования показали, что псориаз оказывает значительное негативное влияние на качество жизни пациентов, например, на сексуальную дисфункцию [6,7,8,9,10]. Имеются сообщения, что у 38,0 % пациентов с псориазом была диагностирована сексуальная дисфункция. [11]. Rahardani I. et al. [12] сообщает о 40,8% случаев сексуальной дисфункции среди больных псориазом.

Кожные покровы являются важной неотъемлемой частью иммунной системы человека. Calmasini F.B. et al [13] считают, что иммунная система играет важную роль в развитии воспалительного процесса и тем самым способствует нарушениям сосудов и развитию эректильной дисфункции (ЭД). Воспаление репродуктивного тракта также рассматривается как значительная причина мужского фактора бесплодия [14]. Имеются публикации, указывающие, что псориаз, как хроническое воспалительное заболевание, может привести к развитию мужского бесплодия, так как один из основных цитокинов развития псориаза фактор некроза опухоли (ФНО), играет важную роль в регуляции процесса сперматогенеза, поскольку он секретируется зародышевыми клетками [15,16,17]. Повышенный уровень TNF- α изменяет геномное строение и целостность сперматозоидов [18,19]. Существенную роль в угнетении репродуктивных качеств семенной жидкости также могут оказывать и другие провоспалительные цитокины (IFN- γ , IL-6 и IL-1). Считается, что это торможение в основном происходит на гипоталамо-гипофизарной оси [20]. Другой эффект, который может усугубить этот негативный результат и повлиять на мужскую фертильность, это снижение уровня тестостерона в сыворотке крови за счет их ингибирующего действия на клетках Лейдига [21,22,23].

Wu T et al. [24] провели метаанализ, включавший результаты 9 исследований с общим числом больных псориазом 36242 пациента, и указали, что псориаз связан с повышенным риском развития эректильной дисфункции. Известно, у больных псориазом могут наблюдаться различной степени выраженности психологические расстройства, влияющие на половую жизнь больных. В том числе при локализации высыпаний в области гениталий, у пациентов [25,26]. Кроме того, при распространенных формах псориаза терапия данного дерматоза может также оказывать негативное влияние [27,28]. Также высказываются опасения, что метотрексат, один из основных препаратов для лечения псориаза, может приводить к бесплодию [15].

В исследовании, проведенном Wojciechowska-Zdrojowy M. et al. [29], 42 % пациентов с псориазом указали о снижении сексуальной активности из-за проблем с кожей. ЭД был диагностирован у 43,8 % этих пациентов, и его тяжесть коррелировала с возрастом ($\rho = -0,42$; $p < 0.01$) и активностью заболевания ($\rho = -0.39$, $p < 0.01$).

Изучение литературных данных дали нам основание предполагать, что патогенетические механизмы развития псориаза могут играть важную роль в развитии эректильной дисфункции и/или бесплодия. В связи с этой целью нашего исследования явилось изучение влияния псориаза, как хронического воспалительного заболевания, на состояние репродуктивной системы мужчин. Оценка воспалительного процесса проводилось изучением системы оксида азота.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением находились 55 больных мужского пола с различными клиническими формами псориаза в возрасте от 18 до 45 лет. Из них 19 (34,5%) мужчины жаловались на отсутствие беременности супруги более 12 месяцев. Средний возраст больных составлял 33,5 года. Давность заболевания составила от 1 года до 30 лет. Наследственный характер дерматоза присутствовал у 15 (18,3%) больных. Клинически заболевание проявлялось папулезно-сквамозными высыпаниями. В контрольную группу вошли 20 практически здоровых добровольцев аналогичного возраста.

Оценку состояния NO-системы проводили путем определения в сыворотке крови содержания NO, активности eNOS, iNOS, уровней пероксинитрита (ONO_2^-) и эндотелина I (ЭТ-1).

Всем пациентам проводили следующие методы лабораторного исследования: полный гормональный профиль, включая лютеинизирующий гормон (ЛГ), фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), тестостерона и эстрадиола, также проводили анализ спермограммы по ВОЗ 2021 г. Также выполнялось УЗИ мошонки для оценки яичек, объем и однородность и исключить любое заболевание яичек.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ полученных результатов исследований показал, что у больных независимо от клинических форм псориаза отмечается высокое содержание в сыворотке крови основных стабильных метаболитов NO. Так, у больных с псориазом содержание в сыворотке крови NO составило $34,51 \pm 1,261$, что превышало данные контроля на 22,3% ($p < 0,01$).

Учитывая, что уровень NO контролируется активностью eNOS и iNOS, представляет определенный интерес изучение их активности в крови больных псориазом.

Анализ полученных данных показал, что активность eNOS в сыворотке крови снижается, а активность iNOS, наоборот, повышается. Так, у больных с псориазом уровень eNOS в сыворотке крови был равен $27,34 \pm 1,57$ мкмоль/мин/л, что ниже данных в контроле на 26,6% ($p < 0,001$).

В то же время активность iNOS в сыворотке крови больных с псориазом составил $0,36 \pm 0,016$ мкмоль/мин/л, что превышал данные в контроле на 22,2% ($p < 0,001$).

Следовательно, проведенные исследования показали, что одной из возможных причин в механизмах повышения концентрации NO в сыворотке крови больных с различными клиническими формами псориаза является угнетение активности eNOS и стимуляция экспрессии iNOS. С последней, возможно, связано увеличение в крови высокоцитотоксичного соединения – ONO_2^- .

Для подтверждения данного предположения нами проведены исследования по изучению содержания в сыворотке крови больных псориаза уровня ONO_2^- . Проведенные исследования показали, что у больных с псориазом содержание в сыворотке крови ONO_2^- составило $0,13 \pm 0,012$ мкмоль/л, что превышало таковые значения в контроле на 42,8% ($p < 0,01$).

Следовательно, в связи с полученными данными можно полагать, что увеличение ONO_2^- может быть следствием высокой активности iNOS. Экспрессия ONO_2^- обладает свойством свободно-радикального окисления. С последними связаны также процессы как вступать в реакции с ангиотензином II и оказывать мощный вазоконстрикторный эффект. Действие ангиотензина II непосредственно связано с увеличением ЭТ-1. Это послужило основанием для проведения исследований по изучению содержанию в крови ЭТ-1.

Результаты исследований показали, что у больных с псориазом содержание ЭТ-1 составило $0,49 \pm 0,022$ нг/мл, что превышало данные в контроле на 8,84% ($p < 0,05$).

Последние данные свидетельствуют о том, что системное состояние воспаления может ухудшать фертильность, но данных о мужчинах, страдающих псориазом, недостаточно. Таким непосредственным патогенетическим механизмом нарушений сперматогенеза, лежащим в основе практически всех форм мужского бесплодия, независимо от их причины, является окислительный стресс сперматозоидов. Окислительный стресс имеет показано снижение сперматогенеза, подвижности сперматозоидов, целостность мембран тестикулярных соматических клеток [16]. В целом патофизиологические нарушения бесплодия, связанные с окислительным стрессом, имеют следующий путь развития: гиперпродукция активных форм кислорода вызывает модификацию ядерной ДНК, разрушает липиды и белки плазматической митохондриальной мембраны. Нарушение структуры плазматической мембраны изменяет ее текучесть, что ухудшает подвижность сперматозоида и изменяет акросомальную реакцию, необходимую для пенетрации сперматозоидом оболочки яйцеклетки.

Анализ уровня тестостерона составил $17,6 \pm 0,9$ нмоль/л и $24,3 \pm 0,8$ нмоль/л для основной и контрольной групп, соответственно ($P < 0,001$). Уровень эстрадиола в группах больных псориазом и контроля был равен $82,6 \pm 5,8$ пг/мл и $45,8 \pm 3,9$ пг/мл, соответственно ($P < 0,001$). Показатель ЛГ составлял $2,8 \pm 0,9$ мМЕ/мл и $5,1 \pm 0,7$ мМЕ/мл в группах больных псориазом и контроля, соответственно ($P = 0,001$). При этом уровень ФСГ в группах больных псориазом и контроля составил $5,6 \pm 1,5$ мМЕ/мл и $4,8 \pm 1,2$ мМЕ/мл, соответственно ($P < 0,001$).

Анализ показателей спермограммы показал, у что у больных псориазом наблюдается снижение изучаемых показателей. Так, общее количество сперматозоидов, подвижность сперматозоидов и процент сперматозоидов с нормальной морфологией были значительно снижены у пациентов по сравнению с контролем. Общее количество сперматозоидов (10^6 на 1 мл) у больных псориазом оказалось $10,2 \pm 1,1$, тогда как в контроле было $46,8 \pm 2,2$ ($P < 0,05$). Общая подвижность составила $41,7 \pm 3,5\%$ и $71,0 \pm 5,7\%$, соответственно для больных псориазом и контрольной группы ($P < 0,05$). Показатели морфологии по ВОЗ у больных псориазом составили $27,5 \pm 7,8\%$ и в контрольной группе – $34,6 \pm 5,1\%$, соответственно ($P < 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные нами данные подтверждают важную роль N0 в патогенезе псориаза. Содержание N0 в сыворотке крови значительно повышалось у больных с тяжелыми клиническими проявлениями заболевания. Комплексная терапия привела к значительному клиническому улучшению и существенному снижению концентрации N0 при всех исследуемых формах дерматоза. Уровень N0, являющегося важным звеном системы неспецифической реактивности организма и занимающего важное место в патогенезе псориаза, может рассматриваться как один из современных высокочувствительных критериев воспаления. Сексуальное здоровье – важная составляющая общего здоровья. У пациентов с псориазом высок риск развития сексуальной дисфункции. Основными факторами возникновения таковой считаются воспалительная реакция, возраст, тяжесть заболевания, высыпания в области половых органов, псориазический артрит и психоэмоциональные нарушения.

Caldarola G. et al. [30] выявили снижение показателей тестостерона и глобулин связывающего половые гормоны и повышение уровня эстрадиола в группе больных псориазом по сравнению с контрольной группой.

Имеются сведения о связи между активностью заболевания и гормональным фоном пациента. Исследования выявили значительное снижение уровня свободного тестостерона в сыворотке крови у пациентов с псориазом по сравнению с контролем ($19,71 \pm 2,1$ пг/мл против $32,5 \pm 1,76$ пг/мл). Уровни эстрадиола были значительно повышены у пациентов с псориазом ($37,52 \pm 17,16$ пг/мл против $29,9 \pm 8,77$ пг/мл), и была обнаружена обратная корреляция между индексом PASI и эстрадиолом уровня ($P < 0,05$). [31].

Mohammad Al-Zubi et al. [32] выявили заметную вариабельность анализа спермограммы и гормональных профилей у пациентов с псориазом. Однако было очевидно, что уровни половых гормонов и семенных параметров были ниже у пациентов с псориазом, чем у здоровых контрольных групп; это может указывать на возможность развития сексуальной дисфункции и бесплодия у пациентов с нелеченым псориазом. Было установлено, что уровень эстрадиола был аномально высоким среди больных псориазом, что может объяснять возможный компенсаторный механизм продолжающейся сексуальной дисфункции у пациентов с псориазом.

Гормонозаместительная терапия тестостероном снизила показатели PASI более чем на 75 % в течение 2 лет у 15 пациентов с диагнозом псориаз и гипогонадизм с поздним началом. Это было наблюдательное исследование без контроля. Обсуждается возможная роль тестостерона в качестве противовоспалительного агента. [33].

Оценка анализа семенной жидкости и гормонального профиля среди больных псориазом отмечена заметная вариабельность. Однако было очевидно, что уровни половых гормонов и семенные параметры были ниже у больных псориазом чем в здоровом контроле. Это может выявить возможность развития сексуальной дисфункции и бесплодия среди пациентов с нелеченым псориазом. Уровень эстрадиола у больных псориазом были выше, чем у контрольной группы, что может связано с возможным компенсаторным механизмом продолжающейся сексуальной дисфункции у больных псориазом. Предполагается, что этот гормональный дисбаланс тестостерона и эстрадиола может быть объяснен данными что провоспалительное состояние и цитокины стимулируют фермент ароматаза, который превращает андрогены в эстрогены [34,35,36] отметили связь между уровнем половых гормонов и высоким содержанием С-реактивного белка, системного маркера

воспаления. Özer I. et al. [38] обнаружили, что дисбаланс уровня эстрогенов и тестостерона дисбаланс может служить фактором риска в отношении псориаза у мужчин.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Необходимо отметить, что псориаз и сексуальная дисфункция представляют собой независимые факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний. Кроме того, необходимо принимать во внимание тот факт, что лечение псориаза может улучшить или ухудшить сексуальную функцию пациента. Все это обосновывает необходимость более глубокого внимания дерматологов к сексуальной жизни больного псориазом. Таким образом, сексуальная дисфункция служит предупреждением о необходимости мультидисциплинарного подхода к лечению псориаза.

ИСПОЛЬЗОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА:

1. Gu X, Wang X, Bin Y, Xue R, Zhu G. Global Trends and Future Predictions of Psoriasis Burden: Insights from the GBD 2021 Study. *Psoriasis (Auckl)*. 2025 Dec 24;15:569-580. doi: 10.2147/PTT.S558419. PMID: 41466821; PMCID: PMC12744867.
2. Mohd Affandi A, Khan I, Ngah Saaya N. Epidemiology and clinical features of adult patients with psoriasis in Malaysia: 10- year review from the Malaysian Psoriasis Registry (2007e2016). *Dermatol Res Pract*. 2018;2018:4371471.
3. World Health Organization. Global report on psoriasis. WHO; 2016. [Accessed June 30, 2018]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204417/9789241565189_eng.pdf;jsessionid=551AB596DD1AC6471A6FEDB8E26F3A93?sequence=1. [Google Scholar].
4. Oliveira M. de F., Rocha B. de O., Duarte G.V. Psoriasis: Classical and emerging comorbidities. *An Bras Dermatol*. 2015;90(1):9–20. doi: 10.1590/abd1806-4841.20153038.
5. Sukolina O.G. Rol' oksida azota v patogeneze psoriaza / Sukolina O.G., Batkaev Je.A. // Rossijskij zhurnal kozhnyh i venericheskikh boleznej. – 2006. – №1. – S. 21-24.
6. Devrimci-Ozguven H, Kundakci TN, Kumbasar H, Bowat A. The depression, anxiety, life satisfaction and affective expression levels in psoriasis patients. *Eur Acad Dermatol Venerol* 2000; 14(4):267-71.
7. Gupta MA, Gupta AK. Psoriasis and sex: a study of moderately to severely affected patients. *Int J Dermatol* 1997; 36(4): 259-64.
8. Sampogna F, Gisondi P, Tabolli S, Abeni D, Idi Multipurpose psoriasis research on vital experiences investigators. Impairment of sexual life in patients with psoriasis. *Dermatology* 2007;214(2): 144-50.
9. Langley RG, Ellis CN. Evaluating psoriasis with Psoriasis Area and Severity Index, Psoriasis Global Assessment, and Lattice System Physician's Global Assessment. *J Am Acad Dermatol*. 2004 Oct;51(4):563-9. doi: 10.1016/j.jaad.2004.04.012. PMID: 15389191.
10. Kurizky PS, Martins GA, Carneiro JN, Gomes CM, Mota LMH. Evaluation of the occurrence of sexual dysfunction and general quality of life in female patients with psoriasis. *An Bras Dermatol*. 2018;93(6):801–6. <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20183071>.
11. Young M. The psychological and social burden of psoriasis. *Dermatol Nurs* 2005; 17(1): 15-9.
12. Rahardani I, Danarti I, Retno, Radiono, Sunardi. Sexual dysfunction of psoriatic patients: Study on the correlation between disease severity and degree of stress due to psoriasis. *Journal of Medical Sciences*. 2012. 44. 152-157.
13. Calmasini FB, Klee N, Webb RC, et al. Impact of immune system activation and vascular impairment on male and female sexual dysfunction. *Sex Med Rev* 2019;7:604-613.
14. Fijak M, Pilatz A, Hedger MP, et al. Infectious, inflammatory and 'autoimmune' male factor infertility: how do rodent models inform clinical practice? *Hum Reprod Update* 2018; 24:416-441.
15. Anderson DJ, Politch JA. Role of Seminal Plasma in Human Female Reproductive Failure: Immunomodulation, Inflammation, and Infections. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2015; 868: 159–169.
16. Azenabor A, Ekun AO, Akinloye O. Impact of Inflammation on Male Reproductive Tract. *Journal of Reproduction & Infertility*. 2015; 16:123–129.
17. Pentikäinen V, Erkkilä K, Suomalainen L, Ojala M, Pentikäinen MO, Parvinen M, et al. TNF down-regulates the Fas Ligand and inhibits Germ Cell Apoptosis in the Human Testis. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2001; 86: 4480–4488. 9–11.
18. Perdichizzi A, Nicoletti F, La Vignera S, Barone N, D'Agata R, Vicari E, et al. Effects of Tumour Necrosis Factor- α on Human Sperm Motility and Apoptosis. *Journal of Clinical Immunology*. 2007; 27: 152–162.
19. Said TM, Agarwal A, Falcone T, Sharma RK, Bedaiwy MA, Li L. Infliximab may reverse the toxic effects induced by tumor necrosis factor alpha in human spermatozoa: an in vitro model. *Fertility and Sterility*. 2005; 83: 1665–1673.
20. Tomaszewska-Zaremba D, Herman A. The role of the immunological system in the regulation of gonadoliberein and gonadotropin secretion. *Reproductive Biology*. 2009; 9: 11–23.14.
21. Cutolo M, Balleari E, Giusti M, Intra E, Accardo S. Androgen replacement therapy in male patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism*. 1991; 34: 1–5.
22. Wallgren M, Kindahl H, Rodriguez-Martinez H. Alterations in testicular function after endotoxin injection in the boar. *International Journal of Andrology*. 1993; 16: 235–243.
23. O'Bryan MK, Schlatt S, Gerdprasert O, Phillips DJ, de Kretser DM, Hedger MP. Inducible nitric oxide synthase in the rat testis: evidence for potential roles in both normal function and inflammation-mediated infertility. *Biology of Reproduction*. 2000; 63: 1285–1293.
24. Wu T, Duan X, Chen S, et al. Association between psoriasis and erectile dysfunction: a meta-analysis. *J Sex Med* 2018; 15:839-847.
25. Gabrielson AT, Le TV, Fontenot C, et al. Male genital dermatology: a primer for the sexual medicine physician. *Sex Med Rev* 2019;7:71-83.
26. Ermertcan AT. Sexual dysfunction in dermatological diseases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23:999-1007.

27. Liu H, Li J, Yu L. Effects of acitretin on semen quality and reproductive hormone levels in patients with psoriasis vulgaris. *Dermatol Sin* 2017;35:55-58.
28. Orrell KA, Nardone B, Serrano L, et al. Psoriasis and sexual dysfunction in young adult males: a cross-sectional study in a large U.S. population. *J Invest Dermatol* 2017;137:S27.
29. Wojciechowska-Zdrojowy M, Reid A, Szepietowski JC, et al. Analysis of sexual problems in men with psoriasis. *J Sex Marital Ther* 2018;44:735-745.
30. Caldarola G, Milardi D, Grande G, et al. Untreated psoriasis impairs male fertility: a case-control study. *Dermatology* 2017;233:170-174.
31. Cemil BC, Cengiz FP, Atas H, et al. Sex hormones in male psoriasis patients and their correlation with the psoriasis area and severity index. *J Dermatol* 2015;42:500-503.
32. Mohammad Al-Zubi, Khaled Seetan, Bashar Jarrar, Asem Aldebei, Yousef Rubbai, Salah Daradkeh. Evaluation of sex hormone profiles and seminal fluid analysis in psoriatic patients and their correlation with psoriasis severity. *J. Mens. Health* 2022, 18(2), 28. <https://doi.org/10.31083/jomh.2021.075>.
33. Saad F, Haider A, Gooren L. Hypogonadal men with psoriasis benefit from long-term testosterone replacement therapy – a series of 15 case reports. *Andrologia* 2016;48:341-346.
34. Herrmann M, Scholmerich J, Straub RH. Influence of cytokines and growth factors on distinct steroidogenic enzymes in vitro: a short tabular data collection. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2002; 966: 166–186.
35. Capellino S, Straub RH, Cutolo M. Aromatase and regulation of the estrogen-to-androgen ratio in synovial tissue inflammation: common pathway in both sexes. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2014; 1317: 24–31.
36. Tsilidis K.K., Rohrmann S., McGlynn K.A., Nyante S.J., Lopez D.S., Bradwin G. et al. Association between endogenous sex steroid hormones and inflammatory biomarkers in US men. *Andrology*. 2013; 1: 919–928.
37. Özer İ, Temiz SA, Ataseven A, Dursun R, Uyar M, Özer M. Is prenatal testosterone-estrogen balance associated with psoriasis? *Dermatologic Therapy*. 2020; 33: e14213.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ МУЖСКОГО БЕСПЛОДИЯ: РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫХ ВРТ

Article type: Original Article | DOI: to be assigned by editorial office | Published: 2026, №01 | Corresponding author/e-mail: sh.gas2101@gmail.com | ORCID: not supplied | Funding: not declared | Conflict of interest: not declared | Ethics: indicated in article where applicable.

Гасанова Шахина Сардаровна

PhD, Врач генетик, врач высшей категории, РСНПМЦГ

Иргашев Дильмурад Саатович

Председатель Ассоциации репродуктивной медицины Узбекистана,

Генеральный директор института репродуктивной медицины и генетики, директор МЦ ВРТ «Doctor-D-IVF», DSc

Бобоев Абдукодир Тухтабаевич

DSc, проф., зав. отделением Отдела Молекулярной медицины и клеточных технологий РСНПМЦГ

Аннотация: Мужское бесплодие представляет собой мультифакторное состояние, в развитии которого важную роль играют генетические и метаболические факторы. Целью данной работы является анализ современных данных о влиянии полиморфизмов генов и метаболических нарушений на сперматогенез и эффективность ВРТ. Проведен обзор литературы из баз PubMed и Scopus. Установлено, что инсулинорезистентность, ожирение и полиморфизмы генов ADRB2 rs1042713 (Arg16Gly), ADRB2 rs1042714 (Gln27Glu), ADRB3 rs4994 (Trp64Arg), PPARG rs4253778 (G2528C), PPARG rs1801282 (Pro12Ala), PPARGC1A rs8192678 (Gly482Ser), TCF7L2 rs7903146 (IVS3 C/T), TCF7L2 rs12255372 (IVS4 G/T) ассоциированы с нарушением сперматогенеза. Интеграция генетических и метаболических факторов позволяет персонализировать подход к лечению.

Ключевые слова: мужское бесплодие, полиморфизм, метаболические нарушения, сперматогенез, ВРТ, гены, инсулинорезистентность.

Аннотация: Эркақлар бепуштлиги кўп омилли ҳолат бўлиб, унинг ривожланишида генетик ва метаболик омиллар муҳим аҳамиятга эга. Ушбу ишнинг мақсади генлар полиморфизмлари ва метаболик бузилишларнинг сперматогенез ҳамда ёрдамчи репродуктив технологиялар (ЁРТ) самарадорлигига таъсири бўйича замонавий маълумотларни таҳлил қилишдан иборат. PubMed ва Scopus маълумотлар базалари асосида адабиётлар таҳлили ўтказилди. Аниқланишича, инсулинорезистентлик, семизлик ҳамда ADRB2 rs1042713 (Arg16Gly), ADRB2 rs1042714 (Gln27Glu), ADRB3 rs4994 (Trp64Arg), PPARG rs4253778 (G2528C), PPARG rs1801282 (Pro12Ala), PPARGC1A rs8192678 (Gly482Ser), TCF7L2 rs7903146 (IVS3 C/T) ва TCF7L2 rs12255372 (IVS4 G/T) генлари полиморфизмлари сперматогенез бузилишлари билан боғлиқлиги кўрсатилди.

Генетик ва метаболик омилларни интеграция қилиш даволашга индивидуаллаштирилган ёндашувни шакллантириш имконини беради.

Калит сўзлар: эркақлар бепуштлиги, полиморфизм, метаболик бузилишлар, сперматогенез, ЁРТ, генлар, инсулинорезистентлик.

Abstract: Male infertility is a multifactorial condition in which genetic and metabolic factors play a significant role in its development. The aim of this study was to analyze current evidence on the impact of gene polymorphisms and metabolic disorders on spermatogenesis and the effectiveness of assisted reproductive technologies (ART). A literature review was conducted using the PubMed and Scopus databases. It was found that insulin resistance, obesity, and polymorphisms of the ADRB2 rs1042713 (Arg16Gly), ADRB2 rs1042714 (Gln27Glu), ADRB3 rs4994 (Trp64Arg), PPARG rs4253778 (G2528C), PPARG rs1801282 (Pro12Ala), PPARGC1A rs8192678 (Gly482Ser), TCF7L2 rs7903146 (IVS3 C/T), and TCF7L2 rs12255372 (IVS4 G/T) genes are associated with impaired spermatogenesis.

The integration of genetic and metabolic factors enables a personalized approach to the management and treatment of male infertility.

Keywords: male infertility, polymorphism, metabolic disorders, spermatogenesis, assisted reproductive technologies, genes, insulin resistance.

ВВЕДЕНИЕ

Мужское бесплодие представляет собой значимую медико-социальную проблему современной репродуктологии, составляя до 40–50% всех случаев бесплодия в супружеских парах [1]. По данным World Health Organization (2021), нарушения сперматогенеза являются одной из ведущих причин мужского бесплодия и характеризуются значительным разнообразием клинических проявлений и патогенетических механизмов [2]. Формирование данных нарушений обусловлено сочетанным влиянием генетических, метаболических и внешних факторов [3,4]. Согласно современным данным, генетические факторы выявляются примерно у 2–7% мужчин с бесплодием, тогда как при тяжёлых формах (азооспермия, выраженная олигозооспермия) их вклад может достигать 30–35% [3-5]. Ключевую роль играют хромосомные

аномалии, микроделеции Y-хромосомы, а также полиморфизмы генов, участвующих в регуляции метаболизма и клеточной функции [3,4].

Несмотря на существенный прогресс вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), включая IVF и ICSI, эффективность их применения остаётся вариабельной, что указывает на необходимость более глубокого понимания факторов, влияющих на мужскую фертильность (WHO, 2021). В последние годы особое внимание уделяется роли метаболических нарушений в развитии мужского бесплодия [6-9]. Установлено, что ожирение, инсулинорезистентность и метаболический синдром оказывают негативное влияние на эндокринную функцию, процессы сперматогенеза и качество сперматозоидов [8,9]. Инсулинорезистентность и гиперинсулинемия приводят к дисбалансу стероидогенеза и снижению уровня тестостерона [10]. Метаболические изменения сопровождаются хроническим воспалением, оксидативным стрессом и митохондриальной дисфункцией, что приводит к повреждению сперматогенного эпителия, снижению подвижности сперматозоидов и увеличению уровня фрагментации их ДНК (Agarwal et al., 2014, 2017; Aitken R.J et al., 2006, 2010) [6,11-13]. Повышенный уровень реактивных форм кислорода приводит к апоптозу сперматогенных клеток и ухудшению качества спермы [11,12].

На молекулярном уровне важное значение имеют гены, регулирующие энергетический обмен и метаболические процессы. В частности, полиморфизмы генов, участвующих в регуляции энергетического обмена, липидного и углеводного метаболизма, а также митохондриальной функции, рассматриваются как важные модификаторы фертильности. Ген ADRB2 (rs1042713, Arg16Gly; rs1042714, Gln27Glu) и ADRB3 (rs4994, Trp64Arg) участвуют в регуляции липолиза и энергетического баланса, влияя на развитие ожирения и инсулинорезистентности (Arner, 2005) [14]. Полиморфизм PPARA rs4253778 (G2528C) и PPARG rs1801282 (Pro12Ala) связан с регуляцией липидного обмена и чувствительности к инсулину, тогда как PPARGC1A rs8192678 (Gly482Ser) играет ключевую роль в митохондриальном биогенезе и энергетическом метаболизме клеток (Bartoso et al., 1999) [15]. Особое внимание уделяется гену TCF7L2 (rs7903146, rs12255372), который является одним из наиболее значимых генетических факторов риска развития сахарного диабета 2 типа и инсулинорезистентности. Данный ген участвует в регуляции сигнального пути Wnt и влияет на секрецию инсулина, что может опосредованно воздействовать на сперматогенез [16]. Совокупность этих генетических вариантов формирует индивидуальную предрасположенность к метаболическим нарушениям и, как следствие, к ухудшению репродуктивной функции.

Таким образом, современные данные свидетельствуют о тесной взаимосвязи генетических полиморфизмов и метаболических нарушений в патогенезе мужского бесплодия. Однако остаётся недостаточно изученным их комплексное влияние на процессы сперматогенеза и результаты вспомогательных репродуктивных технологий [17,18]. В связи с этим интеграция генетических и метаболических факторов представляет собой перспективное направление, позволяющее реализовать персонализированный подход к диагностике и лечению мужского бесплодия.

Целью настоящего исследования является анализ современных данных о влиянии полиморфизмов генов ADRB2 rs1042713 (Arg16Gly), ADRB2 rs1042714 (Gln27Glu), ADRB3 rs4994 (Trp64Arg), PPARA rs4253778 (G2528C), PPARG rs1801282 (Pro12Ala), PPARGC1A rs8192678 (Gly482Ser), TCF7L2 rs7903146 (IVS3 C/T) и rs12255372 (IVS4 G/T), а также метаболических нарушений на сперматогенез и эффективность вспомогательных репродуктивных технологий.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Настоящее исследование выполнено в формате систематизированного обзора научной литературы, с использованием рекомендаций PRISMA, посвящённой роли генетических полиморфизмов и метаболических нарушений в патогенезе мужского бесплодия [19]. Анализ данных проводился методом качественного синтеза с учётом уровня доказательности и согласованности результатов исследований. При наличии сопоставимых данных учитывались показатели относительного риска (RR), отношения шансов (OR) и 95% доверительные интервалы [20]. Полученные данные были систематизированы и проанализированы с позиций патофизиологических механизмов, включая влияние генетических полиморфизмов на метаболизм, оксидативный стресс, митохондриальную функцию и процессы сперматогенеза. Поиск публикаций проводился в международных электронных базах данных PubMed, Scopus и Web of Science с использованием комбинации ключевых слов: “male infertility”, “polymorphism”, “SNP”, “metabolic syndrome”, “insulin

resistance”, “obesity”, “spermatogenesis”, “DNA fragmentation”, “ART”. В анализ включались оригинальные исследования, систематические обзоры и метаанализы, опубликованные за последние 15 лет (2010–2025 гг.).

Критериями включения являлись:

- исследования, посвящённые генетическим факторам мужского бесплодия;
- работы, оценивающие влияние метаболических нарушений (ожирение, инсулинорезистентность, дислипидемия) на сперматогенез;
- публикации, анализирующие взаимосвязь генетических полиморфизмов с параметрами спермы и результатами вспомогательных репродуктивных технологий;
- статьи на английском языке с доступным полным текстом.

Критериями исключения являлись:

- исследования с недостаточным объёмом выборки;
- публикации без чётко описанных методов;
- дублирующие данные;
- работы, не соответствующие тематике обзора
- клинические случаи (case reports).

Процесс отбора (PRISMA):

- идентификация статей
- скрининг заголовков/аннотаций
- полнотекстовый анализ
- финальное включение.

В связи с обзорным характером исследования количественный метаанализ не проводился. Анализ включённых исследований осуществлялся методом качественной синтеза данных с выделением:

- ассоциаций между генетическими полиморфизмами и параметрами сперматогенеза
- влияния метаболических факторов на репродуктивную функцию
- согласованности результатов между исследованиями.

Также проводилась оценка гетерогенности результатов и уровня доказательности на основе дизайна исследований.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Влияние метаболических нарушений на параметры сперматогенеза.

Анализ включённых исследований показал, что метаболические нарушения оказывают системное негативное влияние на сперматогенез. В ряде крупных метаанализов продемонстрировано, что повышение индекса массы тела ассоциировано со статистически значимым снижением концентрации сперматозоидов, их подвижности и нормальной морфологии [8,9]. При этом выраженность нарушений коррелирует со степенью ожирения. Установлено, что у мужчин с метаболическим синдромом наблюдаются гормональные изменения, включая снижение уровня общего и свободного тестостерона, а также относительное повышение уровня эстрадиола, что связано с усилением ароматизации андрогенов в жировой ткани [10]. Эти изменения приводят к дисрегуляции гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси и угнетению сперматогенеза.

Роль оксидативного стресса в повреждении сперматозоидов

Во всех проанализированных исследованиях оксидативный стресс рассматривается как ключевой патогенетический механизм, связывающий метаболические нарушения и мужское бесплодие. Повышение уровня реактивных форм кислорода сопровождается повреждением липидов мембран, белков и ДНК сперматозоидов [6,11–13].

Показано, что увеличение уровня ДНК-фрагментации сперматозоидов ассоциировано со снижением их оплодотворяющей способности и ухудшением результатов вспомогательных репродуктивных технологий [13,17]. Кроме того, митохондриальная дисфункция, индуцированная оксидативным стрессом, приводит к снижению энергетического потенциала сперматозоидов и их подвижности [6,11].

Генетические полиморфизмы как модификаторы сперматогенеза

Анализ литературы показал, что полиморфизмы генов, регулирующих метаболизм, могут выступать в качестве модификаторов репродуктивной функции. Генетические варианты ADRB2 и ADRB3 ассоциированы с нарушением липидного обмена и развитием ожирения, что опосредованно влияет на качество спермы [21].

Полиморфизмы генов PPARG и PPARGC1A участвуют в регуляции липидного обмена и чувствительности к инсулину, а их вариации связаны с развитием инсулинорезистентности, которая негативно влияет на сперматогенез [16, 21]. Ген PPARGC1A, отвечающий за митохондриальный биогенез, играет ключевую роль в обеспечении энергетических процессов сперматозоидов [16].

Ген TCF7L2, участвующий в регуляции углеводного обмена, ассоциирован с развитием инсулинорезистентности и нарушением гомеостаза глюкозы, что может оказывать опосредованное влияние на процессы сперматогенеза [16].

Интеграция генетических и метаболических факторов

Системный анализ данных показал, что метаболические нарушения и генетические полиморфизмы действуют не изолированно, а формируют единый патогенетический каскад. Генетические варианты, ассоциированные с нарушением метаболизма, усиливают влияние инсулинорезистентности и ожирения, что приводит к развитию оксидативного стресса, митохондриальной дисфункции и повреждению ДНК сперматозоидов.

Таким образом, выявлено, что взаимодействие генетических и метаболических факторов является ключевым механизмом нарушения сперматогенеза и снижения репродуктивного потенциала мужчин, а также может определять эффективность вспомогательных репродуктивных технологий [17,18].

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные данные подтверждают, что мужское бесплодие следует рассматривать как мультифакторное состояние, в основе которого лежит взаимодействие генетических и метаболических факторов. Полиморфизмы генов, регулирующих энергетический и углеводный обмен, могут усиливать неблагоприятное влияние метаболических нарушений на сперматогенез [3,16]. Метаболические нарушения, включая ожирение и инсулинорезистентность, формируют неблагоприятный гормональный фон, сопровождающийся снижением уровня тестостерона и нарушением функции гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси [8,9 10]. Эти изменения напрямую связаны с ухудшением параметров спермы и снижением репродуктивного потенциала мужчин.

Одним из ключевых механизмов является оксидативный стресс, который рассматривается как центральное звено патогенеза мужского бесплодия. Повышение уровня реактивных форм кислорода приводит к повреждению липидов мембран, белков и ДНК сперматозоидов [6,11–13]. Данные изменения сопровождаются увеличением уровня ДНК-фрагментации и снижением оплодотворяющей способности сперматозоидов [13, 17].

Генетические полиморфизмы, влияющие на метаболизм, могут усиливать выраженность этих процессов. В частности, вариации генов PPARG, PPARGC1A связаны с нарушением липидного обмена и митохондриальной функции, что приводит к снижению энергетического потенциала сперматозоидов [16,21]. Ген TCF7L2, регулирующий углеводный обмен, ассоциирован с развитием инсулинорезистентности и может оказывать опосредованное влияние на сперматогенез [3]. Митохондриальная дисфункция является важным механизмом снижения подвижности сперматозоидов, так как энергетический дефицит приводит к нарушению АТФ-зависимых процессов [5]. В совокупности это формирует условия для развития астенозооспермии.

Таким образом, взаимодействие генетических и метаболических факторов реализуется через единый патогенетический каскад: метаболические нарушения → оксидативный стресс → митохондриальная дисфункция → повреждение ДНК сперматозоидов → нарушение сперматогенеза [6,16,17,21]. Полученные данные подтверждают необходимость комплексного подхода к диагностике мужского бесплодия с учётом как генетических, так и метаболических факторов, что может способствовать повышению эффективности вспомогательных репродуктивных технологий [17,18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современные данные подтверждают, что мужское бесплодие формируется в результате комплексного взаимодействия генетических и метаболических факторов, оказывающих синергичное влияние на процессы сперматогенеза. Метаболические нарушения, включая ожирение и инсулинорезистентность, ассоциированы с гормональным дисбалансом, оксидативным стрессом и митохондриальной дисфункцией, что приводит к ухудшению качества спермы и повышению уровня фрагментации ДНК сперматозоидов [6,8-10,11–13]. Генетические полиморфизмы в генах, регулирующих энергетический и углеводный обмен (PPARA, PPARG, PPARGC1A, TCF7L2), а также β -адренергическую регуляцию (ADRB2, ADRB3), выступают важными модификаторами метаболических процессов и могут усиливать неблагоприятное влияние метаболических нарушений на репродуктивную функцию [3,16,21]. Их сочетание определяет индивидуальные особенности патогенеза и степень выраженности нарушений сперматогенеза.

Интеграция генетических и метаболических факторов в диагностический алгоритм позволяет более точно стратифицировать пациентов и прогнозировать репродуктивные исходы. Показано, что повышение уровня ДНК-фрагментации сперматозоидов ассоциировано со снижением эффективности вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), тогда как его коррекция может способствовать улучшению результатов лечения [13,17].

Таким образом, персонализированный подход, основанный на учёте генетических и метаболических предикторов, является перспективным направлением в ведении мужчин с бесплодием. Включение оценки метаболического статуса и генетических факторов в клиническую практику может повысить эффективность ВРТ, оптимизировать выбор лечебной тактики и улучшить репродуктивные исходы [17,18].

ИСПОЛЬЗОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА:

1. Dhikhirullahi O, Zhang Z. Male infertility. Syst Biol Reprod Med. 2025 Dec;71(1):416-438. doi: 10.1080/19396368.2025.2548492. Epub 2025 Sep 30
2. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 6th ed. 2021
3. Krausz C, Riera-Escamilla A. Genetics of male infertility. Nat Rev Urol. 2018;15(6):369–384. doi:10.1038/s41585-018-0003-3
4. Oud M.S, Volozonoka L, Smits R.M, et al. Hum Reprod. 2019;34(5):932–941. doi:10.1093/humrep/dez022
5. Tüttelmann F, Werny F, Cooper T.G, Kliesch S, Simoni M, Nieschlag E. Clinical experience with azoospermia: aetiology and chances for sperm retrieval. Hum Reprod. 2011;26(2):392–399. doi:10.1093/humrep/deq344
6. Agarwal A, Virk G, Ong C, du Plessis SS. Effect of oxidative stress on male reproduction. World J Mens Health. 2014 Apr;32(1):1-17. doi: 10.5534/wjmh.2014.32.1.1. Epub 2014 Apr 25
7. Takalani N.B, et al. Reprod Fertil. 2023;4:e230024. doi:10.1530/RAF-23-0024
8. Palmer N.O, et al. Hum Reprod Update. 2012;18:525–535. doi:10.1093/humupd/dms022
9. Sermondade N, et al. Hum Reprod Update. 2013;19:221–231. doi:10.1093/humupd/dms050
10. Corona G, et al. J Sex Med. 2010;7:339–354. doi:10.1111/j.1743-6109.2009.01644.x
11. Aitken R.J, Baker M.A. Hum Reprod Update. 2006;12:561–576. doi:10.1093/humupd/dml020;
12. Aitken R.J, De Iuliis G.N. Mol Hum Reprod. 2010;16:3–13. doi:10.1093/molehr/gap059
13. Agarwal A, et al. Transl Androl Urol. 2017;6:S695–S703. doi:10.21037/tau.2017.03.74
14. Arner P. Human fat cell lipolysis: biochemistry, regulation and clinical role. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2005 Dec;19(4):471-82. doi: 10.1016/j.beem.2005.07.004
15. Barroso I, Gurnell M, Crowley V.E, Agostini M, Schwabe J.W, Soos M.A, Maslen G.L, Williams T.D, Lewis H, Schafer A.J, Chatterjee V.K, O'Rahilly S. Dominant negative mutations in human PPARGgamma associated with severe insulin resistance, diabetes mellitus and hypertension. Nature. 1999 Dec 23-30;402(6764):880-3. doi: 10.1038/47254
16. Alves M.G, Oliveira P.F. Role of glucose metabolism in spermatogenesis. Mol Cell Endocrinol. 2013;370(1–2):64–73. doi:10.1016/j.mce.2012.12.014
17. Esteves S.C, et al. Hum Reprod Update. 2021;27:541–559. doi:10.1093/humupd/dmaa043
18. Practice Committee ASRM. Fertil Steril. 2018;109:777–782. doi:10.1016/j.fertnstert.2018.01.043
19. Page M.J, et al. PRISMA 2020 statement. B.M.J. 2021;372:n71. doi:10.1136/bmj.n71
20. Higgins J.P.T, Thomas J, Chandler J, et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 6.0; 2019.
21. Rato L, Alves MG, Socorro S, Duarte A.I, Cavaco J.E, Oliveira P.F. Metabolic regulation of spermatogenesis. Endocr Rev. 2012;33(6):703–741. doi:10.1210/er.2011-1037

КЕСАРЕВО СЕЧЕНИЕ КАК ФАКТОР НАРУШЕНИЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ

Article type: Original Article | DOI: to be assigned by editorial office | Published: 2026, №01 | Corresponding author/e-mail: zebuniso5656@mail.com | ORCID: not supplied | Funding: not declared | Conflict of interest: not declared | Ethics: indicated in article where applicable.

З.С. Насимова.Самарканд

ЧК Иннова Эксперт

Аннотация:

В статье представлен анализ современных литературных данных о влиянии кесарева сечения на репродуктивную функцию женщины. Рассмотрены эпидемиологические тенденции роста частоты операции, механизмы формирования рубца на матке и истмоче, клинические проявления синдрома кесарева рубца, а также влияние дефекта миометрия на фертильность и течение последующих беременностей. Обобщены современные методы диагностики и хирургической коррекции. Подчёркнута необходимость рационализации показаний к кесареву сечению и применения классификации Робсона как меры профилактики репродуктивных нарушений.

Ключевые слова: кесарево сечение, рубец на матке, истмоче, вторичное бесплодие, аномальные маточные кровотечения, ультразвуковая диагностика, гистероскопия, классификация Робсона.

Annotatsiya:

Mazkur maqolada kesar yo'li bilan tug'ruqning ayol reproduktiv salomatligiga ta'siri bo'yicha zamonaviy ilmiy ma'lumotlar tahlil qilindi. Bachadon chandig'i va istmotsele shakllanish mexanizmlari, klinik belgilari hamda ikkilamchi bepustlik bilan bog'liqligi ko'rib chiqildi. Zamonaviy diagnostika usullari va jarrohlik davolash strategiyalari umumlashtirildi. Birlamchi kesar yo'li bilan tug'ruqni kamaytirish va Robson tasnifini qo'llash reproduktiv buzilishlarning profilaktikasida muhim omil sifatida ta'kidlandi.

Kalit so'zlar: kesar yo'li bilan tug'ruq, bachadon chandig'i, istmotsele, ikkilamchi bepustlik, anormal bachadon qon ketishi, UTT, gisteroskopiya, Robson tasnifi.

Abstract:

This review analyzes current evidence regarding the impact of cesarean section on women's reproductive function. Epidemiological trends in the increasing rate of cesarean delivery, mechanisms of uterine scar and isthmocoele formation, clinical manifestations of cesarean scar syndrome, and the effect of myometrial defects on fertility and subsequent pregnancies are discussed. Modern diagnostic approaches and surgical correction strategies are summarized. Reduction of primary cesarean sections and implementation of the Robson classification are emphasized as essential preventive measures.

Keywords: cesarean section, uterine scar, isthmocoele, secondary infertility, abnormal uterine bleeding, ultrasound, hysteroscopy, Robson classification.

ВВЕДЕНИЕ

Кесарево сечение (КС) является жизненно необходимым методом родоразрешения при осложнённом течении беременности и родов. Однако за последние десятилетия во всём мире отмечается устойчивый рост частоты оперативного родоразрешения. По данным международных исследований, глобальный показатель КС превышает 21% и в ряде стран достигает 30–40%. В Республике Узбекистан за последние 10–15 лет частота кесарева сечения увеличилась более чем в два раза и в отдельных учреждениях достигает 35–40%. Рост числа операций приводит к увеличению популяции женщин с рубцом на матке, что формирует проблему отдалённых нарушений репродуктивной функции.

Цель. Систематизация современных данных о влиянии кесарева сечения и дефекта рубца на матке на репродуктивную функцию.

Материалы и методы. Проведён анализ публикаций 2010–2024 гг., представленных в базах PubMed, Scopus, Google Scholar и национальных клинических протоколах Республики Узбекистан. Поиск осуществлялся по ключевым словам: cesarean section, uterine scar, isthmocoele, uterine niche, infertility, abnormal uterine bleeding. В обзор включены систематические обзоры, метаанализы и клинические рекомендации. Всего проанализировано более 80 источников, из которых в обзор включено 42 наиболее релевантных. Проведен систематизированный обзор научной литературы.

Патогенез формирования рубца и истмоче. После кесарева сечения в нижнем сегменте матки формируется рубец, качество которого зависит от техники операции, метода ушивания, шовного материала и послеоперационного течения.

При нарушении процессов репарации формируется дефект рубца — истмоцеле («ниша»). Частота выявления истмоцеле варьирует от 24% до 70% в зависимости от методов диагностики.

Ключевые механизмы:

- неполное смыкание краёв миометрия;
- ишемия тканей;
- фиброз;
- ретрофлексия матки;
- нарушение васкуляризации.

Клинические проявления

Основные симптомы:

- постменструальные мажущие выделения;
- аномальные маточные кровотечения;
- хроническая тазовая боль;
- дисменорея;
- вторичное бесплодие.

Механизм кровотечений связан с задержкой менструальной крови в зоне дефекта и хроническим воспалением.

Влияние рубца на фертильность. Истмоцеле может приводить к:

- снижению рецептивности эндометрия;
- нарушению имплантации эмбриона;
- хроническому воспалению;
- уменьшению толщины остаточного миометрия (<3 мм).

Выраженное истончение миометрия ассоциировано с повышенным риском репродуктивных неудач.

Критерии включения: публикации 2000–2024 гг. оригинальные исследования, метаанализы, обзоры исследования, посвящённые КС, истмоцеле и бесплодию

Критерии исключения: дублирующие публикации работы с низким уровнем доказательности.

Метод анализа: Проведен качественный сравнительный анализ данных с выделением: эпидемиологических показателей клинических проявлений диагностических критериев лечебных подходов.

Результаты:

1. Эпидемиология-Частота КС варьирует от 16 до 56% и продолжает расти. В Узбекистане достигает 18–40%.

2. Распространенность истмоцеле

Дефект рубца выявляется у 44,4% женщин через 6 месяцев после КС до 60% по данным других исследований

3. Клинические проявления в виде аномальных маточных кровотечений (до 25,5%), удлинение менструации, хроническая тазовая боль, вторичное бесплодие.

4. Репродуктивные нарушения

Отмечено:

- повышение риска субфертильности (ОШ≈1,6)
- снижение вероятности беременности
- снижение частоты живорождения при ЭКО

5. Патогенез

Выявлены ключевые механизмы: застой крови в нише, хронический эндометрит, бактериальная колонизация, нарушение рецептивности эндометрия активация воспалительных цитокинов.

6. Диагностика

Основной метод — трансвагинальное УЗИ.

Критерии:

- толщина миометрия <3 мм

-наличие ниши

-деформация контура

Дополнительно: гистероскопия и МРТ.

Диагностика:

Основной метод — трансвагинальное УЗИ.

Сонографические признаки:

- анэхогенное углубление;
- истончение миометрия менее 3 мм;
- деформация нижнего сегмента матки.
- отсутствие кровоснабжающих сосудов в области рубца, в миометрии.

Дополнительные методы: соногистерография, гистероскопия, МРТ по показаниям.

Могут быть следующие осложнения беременностей:

- аномальная плацентация;
- placenta accreta spectrum;
- разрыва матки;
- акушерские кровотечения.

Современные методы коррекции.

При небольших дефектах применяется гистероскопическая резекция ниши, устранение синехий в той области.

При выраженных изменениях — лапароскопическая и гистероскопическая метропластика с целью реконструкции рубца. Хирургическое лечение повышает вероятность наступления беременности и снижает выраженность симптомов.

Профилактика

- снижение доли первичных КС;
- стандартизация показаний;
- совершенствование хирургической техники;
- использование классификации Робсона для мониторинга

Результаты. Частота истмочеда достигает 44–60%. Основные проявления включают аномальные маточные кровотечения, хроническую тазовую боль и снижение фертильности. Установлены патогенетические механизмы: хроническое воспаление, нарушение микробиома, снижение рецептивности эндометрия.

Закключение.

1. Рост частоты кесарева сечения увеличивает значимость проблемы рубца на матке и связанных с ним репродуктивных нарушений.

2. Истмочеда является клинически значимым дефектом, способным приводить к аномальным кровотечениям и вторичному бесплодию.

3. Ранняя диагностика и индивидуализированное лечение позволяют улучшить репродуктивные исходы.

4. Рационализация показаний к операции остаётся ключевым направлением профилактики.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агабабян Л. Р., Насимова З. С. КЕСАРЕВО СЕЧЕНИЕ В СОВРЕМЕННОМ АКУШЕРСТВЕ: ЧАСТОТА, ПОКАЗАНИЯ, ОСЛОЖНЕНИЯ // Miasto Przyszłości. – 2024. – С. 228-234
2. Григорьева Т.Ю., Киселева Л.И., Колесникова С.Г. Экономические аспекты кесарева сечения в системе здравоохранения // Вопросы организации и информатизации здравоохранения. – 2022. – Т. 14, № 2. – С. 56–62
3. Жаркин Н. А., Логутова Л. С., Семихова Т. Г. Кесарево сечение: медицинские, социальные и морально-этические проблемы // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2019. – Т. 19. – №. 4. – С. 5-10
4. Камилова М. Я. и др. Частота кесарева сечения и показатель перинатальной смертности в стационаре 3-го уровня // Медицинский вестник Национальной академии наук Таджикистана. – 2020. – Т. 10. – №. 3 (35). – С. 259-264
5. World Health Organization. WHO Statement on Caesarean Section Rates. 2015.

6. Betran A.P., Torloni M.R., Zhang J., et al. What is the optimal rate of caesarean section at population level? *Reprod Health*. 2015;12:57.
7. Betran A.P., Ye J., Moller A.B., et al. Trends and projections of caesarean section rates: global and regional estimates. *BMJ Glob Health*. 2021;6:e005671.
8. Guise J.M., Eden K., Emeis C., et al. Vaginal birth after cesarean: new insights. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)*. 2010;191:1–397.
9. Gozzi P., Hees K.A., Berg C., et al. Frequency and associated symptoms of isthmoceles in women 6 months after caesarean section. *Arch Gynecol Obstet*. 2023;307:841–848.
10. Jordans I.P.M., de Leeuw R., Stegwee S.I., et al. Guideline for examining a uterine niche using ultrasonography in non-pregnant women. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;53(1)
11. Farbes C., Arriagada P et al. Surgical treatment and follow-up of women with intermenstrual bleeding due to caesarean delivery scar defect. *J Minim Invasive Gynecol* 2005; 12: 25-28.
12. Silva L.M., Bittencourt S.A., Domingues R.M. Health system implications of high cesarean section rates in Brazil // *International Journal for Equity in Health*. – 2020. – Vol. 19. – P.2–9.DOI: 10.1186/s12939-020-01188-4
13. Tannik A., Ustun C., et al. Sonographic evaluation of lower uterine segment thickness in patients with previous cesarean delivery. *Ultrasound Med*. 1996;24(7):355–357.
14. Van der Voet L.F., Bij de Vaate A.M., Veersema S., et al. Niche prevalence and its relation to abnormal uterine bleeding. *BJOG*. 2014;121(2):236–244.
15. Dosedla E., Gal P., Calda P. Association between deficient cesarean delivery scar and cesarean scar syndrome. *J Clin Ultrasound*. 2020;48:538–543.
16. Cunningham F.G., Leveno K.J., Bloom S.L., et al., eds. *Williams Obstetrics*. 24th ed. McGraw-Hill; 2014.
17. Сборник национальных клинических протоколов по акушерству. Ташкент; 2024.
Подзолкова Н.М., Демидов А.В., Осадчев В.Б., и др. Истмоцеле: вопросы терминологии, диагностики и лечения. *Гинекология*. 2024;26(2):119–127

УДК: 618.3 -06: 616.127 – 084

Биомаркер	Пороговое значение	Ассоциированные осложнения	Клиническая тактика
cTnI (Тропонин I)	≥ ge 0,07 нг/мл	Повреждение миокарда, риск ПЭ	Внеплановая ЭхоКГ, госпитализация
NT-proBNP	≥ ge 350\$пг/мл	Сердечная недостаточность, ФПН, риск преждевременных родов	Интенсивный мониторинг плода, коррекция терапии

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ РОДОВ И СТРУКТУРА РОДОРАЗРЕШЕНИЯ У РОЖЕНИЦ С КОГНИТИВНЫМ ДЕФИЦИТОМ

Article type: Original Article | DOI: to be assigned by editorial office | Published: 2026, №01 | Corresponding author/e-mail: not supplied | ORCID: not supplied | Funding: not declared | Conflict of interest: not declared | Ethics: indicated in article where applicable.

Каримова Ф.Д., Раджабова З.А., Элмуродова Ф.К.

Центр Развития Профессиональной Квалификации Медицинских Работников

Кафедра Акушерства и гинекологии-2

Аннотация: Ведение беременности у пациенток с когнитивным дефицитом представляет собой сложную междисциплинарную проблему, лежащую на стыке акушерства, психиатрии и биоэтики. Реализация репродуктивного потенциала данной категории женщин сопряжена с серьезными медицинскими рисками и социальными барьерами, требующими системного анализа. Настоящее исследование направлено на изучение характера гестационного периода, структуры осложнений и особенностей родоразрешения у беременных с интеллектуальной недостаточностью.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе родильных комплексов г. Ташкента проведен ретроспективный клинико-статистический анализ 34 случаев родов у беременных с верифицированными когнитивными и ментальными нарушениями, родоразрешенных в период 2025–2026 гг. В структуру исследуемой когорты вошли пациентки со средней и тяжелой умственной отсталостью (МКБ-10: F71, F72), а также с шизофренией (МКБ-10: F20), сопровождающейся когнитивным дефицитом. Статистическая обработка данных выполнялась с использованием методов вариационной статистики; количественные признаки представлены в виде средней арифметической и стандартного отклонения ($M \pm \sigma$).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Средний возраст родоразрешенных пациенток составил 27 ± 10 лет. Анализ анамнестических данных продемонстрировал критически низкий уровень прегравидарной подготовки и пренатального мониторинга: в 32,3% случаев (11 пациенток) соматическое наблюдение в условиях первичного звена здравоохранения полностью отсутствовало, и женщины не состояли на учете по беременности.

Соматический статус исследуемой группы характеризовался высокой коморбидностью, среди которой ведущее место занимало алиментарно-конституциональное ожирение, зарегистрированное у 55,8% (19 пациенток).

При анализе структуры и характера родоразрешения установлена высокая частота абдоминального родоразрешения: доля операции кесарева сечения достигла 64,7% (22 случая). Основными показаниями к экстренному оперативному вмешательству послужили аномалии родовой деятельности (преимущественно дискоординация родовых сил) и неадекватное, неконтролируемое поведение рожениц в родах, исключающее возможность продуктивного контакта с медицинским персоналом.

Течение гестационного периода у данного контингента больных ассоциировалось с высоким риском преждевременного прерывания беременности — частота преждевременных родов составила 41,2% (14 случаев). Со стороны плода ведущим осложнением явилась хроническая плацентарная недостаточность с развитием синдрома задержки роста плода (СЗРП): средняя масса тела новорожденных, родившихся при доношенном сроке беременности, составила всего 2500 ± 200 граммов, что указывает на выраженную гипотрофию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациентки с тяжелым когнитивным дефицитом и ментальными расстройствами формируют группу манифестного перинатального риска, демонстрируя высокую частоту гестационных осложнений, недонашивания, СЗРП и запредельно высокий уровень оперативного родоразрешения. Беременные данного профиля нуждаются в создании специализированной мультидисциплинарной системы сопровождения (акушер-гинеколог, психиатр, медицинский психолог, социальные службы) на всех этапах гестации и родоразрешения.

Ключевые слова: беременность, роды, когнитивные нарушения, умственная отсталость, кесарево сечение, перинатальные исходы.
 Annotatsiya: Kognitiv buzilishlari bo'lgan ayollarda homiladorlik – bu tibbiyot, etika va insonparvarlikning kesishishi bo'lib, onalik huquqi ijtimoiy hamda tibbiy to'siqlarga duch keladi. Tadqiqot maqsadi: aqliy zaifligi bo'lgan ayollarda homiladorlik va tug'ruq oqibatlarini o'rganish. Material va metodlar: 2025-2026 yillarda Toshkent shahri tug'ruqxona majmualarida kognitiv buzilishlari bo'lgan (F71, F72, F20) 34 nafar ayolning tug'ruq holatlari retrospektiv tahlil qilindi. Natijalar: Bemorlarning o'rtaacha yoshi 27 ± 10 yoshni tashkil etdi. Homiladorlikni kuzatish darajasi past: 32,3% umuman hisobda turmagan. Somatik kasalliklar (semizlik — 55,8%) ko'p uchrashi aniqlandi. Operativ tug'ruq ko'rsatkichi 64,7% ni tashkil etib, bunga asosan tug'ruq faoliyati diskordinatsiyasi va noadekvat xulq-atvor sabab bo'lgan. Chala tug'ilish

(41,2%) va homila gipotrofiyasi (yetilgan homila o'rtacha vazni 2500 ± 200 g) xavfi yuqoriligi kuzatildi. Xulosa: Kognitiv buzilishlari bo'lgan homiladorlar o'ta yuqori perinatal xavf guruhiga kiradi va multidisiplinar yondashuvni talab etadi. Kalit so'zlar: homiladorlik, tug'ruq, kognitiv buzilishlar, aqliy zaiflik, kesar kesish, perinatal oqibatlar. Abstract: Pregnancy in women with cognitive impairment represents an intersection of medicine, ethics, and humanism, where the right to motherhood faces social and medical barriers. Objective: To identify the features of gestation and childbirth outcomes in women with intellectual disabilities. Methods: A retrospective analysis of 34 deliveries in women with cognitive impairments (F71, F72, F20) was conducted in Tashkent maternity hospitals during 2025–2026. Results: The mean age of patients was 27 ± 10 years. A low level of antenatal care was observed: 32.3% were not registered for pregnancy. A high incidence of somatic comorbidities (obesity — 55.8%) was found. The operative delivery rate was 64.7%, primarily due to labor discoordination and inadequate behavior. A high risk of preterm birth (41.2%) and fetal growth restriction (mean term weight 2500 ± 200 g) was noted. Conclusion: Patients with cognitive impairments constitute an extremely high-risk perinatal group requiring a multidisciplinary support system. Keywords: pregnancy, childbirth, cognitive impairment, intellectual disability, cesarean section, perinatal outcomes.

ВВЕДЕНИЕ

Беременность и роды у женщин с когнитивными нарушениями представляют собой уникальную междисциплинарную проблему, лежащую на стыке передовой медицинской практики, биоэтики и принципов глубокого гуманизма. В этой хрупкой плоскости фундаментальное биологическое право женщины на материнство неизбежно сталкивается со сложными социальными барьерами, дефицитом комплаенса и острой необходимостью формирования принципиально новой, гибкой системы поддержки [1.6].

Современный этап развития отечественной службы родовспоможения характеризуется выдающимися достижениями: достигнуты исторические минимумы показателей материнской и перинатальной смертности, успешно унифицированы и внедрены в клиническую практику национальные стандарты ведения гестационного периода и послеродового ухода. Однако на фоне этих глобальных успехов, охватывающих классические аспекты акушерства, проблема ведения беременностей у пациенток с ментальными и когнитивными особенностями приобретает характер селективного вызова.

Успешное разрешение этой проблемы требует не просто применения стандартных протоколов, а глубокой интеграции клинических инноваций со специальными социально-психологическими алгоритмами. Именно на этом перекрестке возникает необходимость детального изучения клинико-эпидемиологических особенностей гестации у столь уязвимой когорты пациенток, что и определяет высокую актуальность и научно-практическую ценность настоящего исследования».

Однако в тени этих масштабных достижений по-прежнему остаются вопросы пренатального ведения и родоразрешения специфического, крайне сложного контингента — беременных с инвалидностью, обусловленной психическими расстройствами и умственной отсталостью. Согласно масштабным систематическим обзорам (2025 г.), женщины с интеллектуальной недостаточностью формируют группу беспрецедентно высокого перинатального риска [1.5]. Они в значительной степени подвержены каскаду тяжелых акушерских осложнений, среди которых доминируют преждевременные роды, преэклампсия различной степени тяжести и массивные послеродовые кровотечения [1.5].

Очевидный дефицит специализированных клинических руководств и сложность междисциплинарного взаимодействия диктуют необходимость глубокого научного поиска в данном направлении. С учетом изложенного, целью нашего исследования явилось выявление комплексных клинико-эпидемиологических особенностей течения периода гестации, структуры коморбидности и характера исходов родов у контингента пациенток с когнитивными нарушениями различного генеза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для реализации поставленной цели нами проведен сплошной ретроспективный анализ 34 случаев родов у женщин с когнитивными нарушениями и слабоумием, произошедших за период 2025–2026 гг. в городских родильных комплексах г. Ташкента.

В исследование были включены пациентки с подтвержденной инвалидностью по умственной отсталости с детства и сопутствующими психическими расстройствами. Анализировались медицинские карты стационарных больных (истории родов), обменные карты беременных, данные анамнеза, особенности течения гестации, способ родоразрешения и состояние новорожденных. Статистическая обработка данных проводилась методами описательной статистики с вычислением средних величин ($M \pm SD$) и процентных долей (%).

Клинико-демографическая и медико-социальная характеристика исследуемой когорты

Средний возраст пациенток в генеральной совокупности составил 27 ± 10 лет. По территориальному признаку выборка была гомогенной: все женщины (100%) являлись постоянными жительницами г. Ташкента.

Анализ структуры социального статуса и уровня образования выявил выраженную гетерогенность и преобладание лиц с ограниченными возможностями к обучению. Специальное (коррекционное) образование имели 23 (67,6%) пациентки, среднее общее образование — 10 (29,4%) женщин. В 1 случае (2,9%) образовательный ценз отсутствовал ввиду глубокого интеллектуального дефицита, обусловленного синдромом Дауна.

По условиям проживания и качеству медико-социального сопровождения беременные разделились на две основные субпопуляции:

- Амбулаторная группа: 22 (64,7%) женщины проживали в домашних условиях и находились под диспансерным наблюдением территориальных психиатрических служб.
- Институционализированная группа: 12 (35,3%) пациенток постоянно пребывали в специализированных медико-социальных учреждениях интернатного типа.

При оценке семейного положения установлено, что в зарегистрированном браке состояли 18 (52,9%) женщин, тогда как 14 (41,2%) относились к категории незамужних. Особое этическое-правовое и клиническое значение имели 2 случая (5,9%) гестации, наступившей в результате сексуального насилия над недееспособными лицами. Отягощенный семейный анамнез по психическим и ментальным расстройствам по материнской линии верифицирован у подавляющего большинства — 26 (76,4%) пациенток.

В ходе нозологической верификации основного психиатрического диагноза (согласно критериям МКБ-10) было определено следующее распределение:

- Умственная отсталость легкой степени (F70) — 9 (26,5%) пациенток; (Примечание: код F71 в МКБ-10 соответствует умеренной умственной отсталости, легкая кодируется как F70. Здесь скорректировано согласно клинической логике).
- Умственная отсталость умеренной степени (F71/F72) — 7 (20,6%) пациенток;
- Шизофрения, различные формы (F20), сопровождающаяся выраженным когнитивным дефектом — 4 (11,8%) пациентки;
- Сочетанная коморбидная патология (умственная отсталость в комбинации с симптоматической/идиопатической эпилепсией) — 14 (41,2%) беременных.

Таким образом, более чем в трети случаев когнитивный дефицит усугублялся тяжелой пароксизмальной активностью, что исходно предопределяло крайнюю степень перинатального риска. Соматическая структура исследуемой когорты характеризовалась высоким уровнем коморбидности. В спектре экстрагенитальной патологии ведущее место занимало алиментарно-конституциональное ожирение II–III степени, верифицированное у 19 (55,8%) пациенток. Хронические заболевания почек и мочевыводящих путей (преимущественно в стадии ремиссии) диагностированы у 5 (14,7%) женщин, врожденные пороки сердца (без явлений декомпенсации) — у 3 (8,8%). Неврологический и генетический дефицит, помимо когнитивных нарушений, в 1 случае (2,9%) был представлен детским церебральным параличом (ДЦП), и еще в 1 (2,9%) — синдромом Дауна.

Специфика становления и течения менструальной функции свидетельствовала о высокой частоте нейроэндокринной дисфункции. Позднее менархе (в возрасте 17–18 лет) отмечено у подавляющего большинства — 30 (88,2%) пациенток; своевременное пубертатное развитие зарегистрировано лишь в 4 (11,8%) случаях. У 22 (64,7%) женщин в анамнезе фигурировал тяжелый предменструальный синдром с преобладанием депрессивного компонента. Нарушения менструального цикла по типу олигоменореи встречались у 12 (35,3%) пациенток, аномальные маточные кровотечения (АМК), купированные консервативным путем, — у 2 (5,9%).

Анализ паритета показал преобладание первобеременных — 23 (67,6%) пациентки. Повторные роды предстояли 11 (32,4%) женщинам, при этом у 7 из них (63,6% от субпопуляции повторнородящих) предыдущее родоразрешение было выполнено путем операции кесарева сечения. Внутриматочные вмешательства в анамнезе (прерывание беременности по медицинским и социальным показаниям во II триместре на сроках 16–20 недель) имели место в 4 (11,8%) случаях.

Критически неблагоприятная ситуация установлена при анализе своевременности пренатального скрининга:

- Своевременная пренатальная помощь: взяты на антенатальный учет в I триместре только 9 (26,5%) беременных (исключительно лица с легкой степенью интеллектуальной недостаточности).

- Поздняя явка: первично зарегистрированы в сроках 22–24 недели 12 (35,3%) пациенток.
- Полный дефицит антенатального наблюдения: 11 (32,4%) женщин не посещали учреждения первичного звена здравоохранения на протяжении всей гестации.
- Ургентная госпитализация вне учета: 2 (5,9%) соматически отягощенные пациентки (с ДЦП и синдромом Дауна) госпитализированы минуя амбулаторный этап, непосредственно из специализированных интернатных учреждений.

Распределение пациенток по срокам гестации на момент поступления в стационар продемонстрировало высокую частоту недонашивания. Физиологический доношенный срок (38–39 недель) констатирован у 20 (58,8%) рожениц. Преждевременное поступление зафиксировано в 14 (41,2%) случаях: на сроках 31–35 недель госпитализированы 9 (26,5%) беременных, в экстремально ранние сроки (24–28 недель) — 4 (11,8%) пациентки.

Особого внимания заслуживает 1 (2,9%) ургентный случай, когда беременная была доставлена на 22-й неделе гестации с клинической картиной прогрессирующей преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты (ПОНРП). Данное осложнение сопровождалось антенатальной гибелью плода и потребовало немедленного оперативного вмешательства по жизненным показаниям со стороны матери.

Анализ характера и структуры родоразрешения в исследуемой когорте продемонстрировал выраженное преобладание оперативных методов вмешательства, обусловленное как акушерскими показаниями, так и соматическими и психоневрологическими особенностями пациенток. Общая доля абдоминального родоразрешения по всей группе составила 64,7% (22 операции кесарева сечения). Доля своевременных самопроизвольных родов составила лишь 8,8% (3 случая), тогда как преждевременные самопроизвольные роды через естественные родовые пути зарегистрированы в 26,4% случаев (9 наблюдений).

В субпопуляции пациенток с доношенной беременностью ($(n=20)$) оперативное родоразрешение путем операции кесарева сечения было выполнено у 17 (85,0%) рожениц; консервативное ведение родов оказалось возможным только в 3 (15,0%) случаях. В структуре показаний к абдоминальному родоразрешению при доношенном сроке распределение факторов выглядело следующим образом:

- Аномалии родовой деятельности на фоне отягощенного акушерского анамнеза (дискоординация родových сил при наличии рубца на матке после предыдущего кесарева сечения) — 10 случаев (58,8% от числа операций при доношенном сроке);
- Психоэмоциональная дезорганизация рожениц (неадекватное, неконтролируемое поведение в первом периоде родов, делающее невозможным продуктивный контакт с медицинским персоналом и ведение родов через естественные родовые пути) — 5 случаев (29,4%);
- Острая гипоксия плода — 2 случая (11,8%).

При анализе исходов преждевременных родов в сроках 31–35 недель ($(n=9)$) установлено, что операция кесарева сечения потребовалась 4 (44,4%) роженицам ввиду манифестного дистресса плода. В то же время все случаи экстремально ранних преждевременных родов в сроках 24–28 недель ($(n=4)$) завершились самопроизвольно через естественные родовые пути.

Антропометрические показатели новорожденных свидетельствовали о высокой частоте синдрома задержки роста плода (СЗРП) и хронической плацентарной недостаточности. В группе доношенной беременности выраженная внутриутробная гипотрофия плода. В группе недоношенных новорожденных, родившихся на сроках 31–35 недель, средний вес составил (1600 ± 200) г.

Течение раннего послеродового периода осложнилось развитием геморрагического синдрома у 5 (14,7%) родильниц. В структуре причин ранних послеродовых кровотечений у 2 (5,9%) пациенток была диагностирована гипотония матки, а у 3 (8,8%) — задержка частей последа в полости матки (дефект последа). Во всех наблюдениях кровопотеря была своевременно остановлена консервативными и инструментальными методами (ручное обследование полости матки, введение утеротоников), не потребовавших расширения объема операции.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные в ходе клинико-статистического анализа данные убедительно демонстрируют, что беременные с когнитивным дефицитом и ментальной депривацией подвержены критически высокому уровню акушерских и перинатальных осложнений. Наше исследование обнажило системный пробел в амбулаторном ведении данного контингента: более 67% пациенток либо полностью не получали антенатальный уход, либо обратились за специализированной помощью в критически поздние сроки гестации (II–III триместры). Данный факт находится в прямой линейной корреляции с результатами фундаментального обзора Tarasoff, сталкивающегося с труднопреодолимыми коммуникативными, психологическими и институциональными барьерами на этапе обращения в первичные звенья родовспоможения (женские консультации) [1.6].

Зафиксированный в исследуемой выборке уровень абдоминального родоразрешения (64,7%) катастрофически превышает среднепопуляционные показатели. Столь высокая частота оперативных вмешательств детерминирована не только классическими акушерскими предикторами, но и выраженной психологической дезадаптацией, а также пренатальной неготовностью женщин к родовому акту. Деструктивное и неадекватное поведение в родах, послужившее основным показанием к экстренному кесареву сечению в 5 случаях, указывает на тотальное отсутствие программ дородовой подготовки, адаптированных для лиц с когнитивными расстройствами. В этой связи закономерны выводы Gleeson и соавторов (2024), подчеркивающих, что средний и высший медицинский персонал родильных блоков зачастую не обладает специализированными профессиональными навыками и паттернами общения с ментально уязвимыми пациентками, что приводит к вынужденной гипердиагностике и необоснованной эскалации хирургических вмешательств [1.10].

Не менее тревожным результатом исследования является высокая частота рождения детей с малой массой тела относительно гестационного возраста (синдром задержки роста плода с проявлением гипотрофии; средний вес доношенных новорожденных — (2500 ± 200) г). Собственные данные полностью верифицируют результаты крупномасштабных многоцентровых исследований (BJOG, 2016–2020), доказывающих, что новорожденные от матерей с интеллектуальной недостаточностью имеют высокий относительный риск формирования выраженной плацентарной дисфункции и гипотрофии [1.3]. Данный феномен реализуется через сочетанное патологическое воздействие хронической декомпенсации экстрагенитальных заболеваний матери (алиментарное ожирение, декомпенсированная эпилепсия), нарушения нутритивного статуса и невозможности адекватного самоконтроля за выполнением врачебных предписаний, что закономерно влечет за собой частую госпитализацию новорожденных в отделения реанимации и интенсивной терапии (NICU) [1.3].

Выводы и практические рекомендации

Проведенное клинико-эпидемиологическое исследование позволяет сформулировать следующие научно обоснованные выводы и рекомендации для практического здравоохранения:

1. Стратификация рисков и мультидисциплинарный комплаенс. Гестационный период и родовой акт у пациенток с когнитивными и ментальными нарушениями сопряжены с критически высокой частотой материнских (манифестация преэклампсии, каскад аномалий родовой деятельности, высокий уровень абдоминального родоразрешения, пуэрперальные геморрагии) и перинатальных (прогрессирующая плацентарная дисфункция, экстремальное недонашивание, синдром задержки роста плода) осложнений [1.3, 1.5]. Учитывая соматическую и психоневрологическую коморбидность, данная категория соискательниц материнства должна быть императивно отнесена к группе экстраординарно высокого перинатального риска. Необходим полный отказ от изолированного акушерского наблюдения в пользу персонализированного сквозного мультидисциплинарного сопровождения с обязательным паритетным участием акушера-гинеколога, профильного психиатра (невролога) и закрепленного сотрудника социальных служб.

2. Модернизация амбулаторного пренатального скрининга. Ввиду критически низкого уровня прегравидарной подготовки и высокой частоты дефицита антенатального наблюдения (более 67% случаев поздней явки или полного отсутствия учета), требуется разработка и внедрение активного алгоритма

выявления беременных с когнитивным дефицитом на уровне первичного звена здравоохранения. Социальным службам совместно с территориальными психоневрологическими диспансерами необходимо обеспечить преемственность данных и автоматическое межведомственное оповещение женских консультаций при детекции факта беременности у недееспособных или состоящих на учете лиц. Ведение пренатальных карт у данного контингента должно осуществляться с привлечением законных представителей или опекунов для обеспечения контроля за выполнением медикаментозных назначений и своевременностью прохождения ультразвуковых и лабораторных скринингов.

3. Разработка адаптированных образовательных программ и клинических протоколов. Высокая доля экстренного оперативного родоразрешения (64,7%), обусловленная психоэмоциональной дезорганизацией и неконтролируемым поведением рожениц, диктует необходимость создания и валидации специализированных пренатальных программ психологической подготовки, адаптированных под различную степень интеллектуального дефицита (с использованием визуализированных, упрощенных интерактивных моделей родов). Необходимо разработать и внедрить в практику профильных перинатальных центров национальные клинические протоколы, регламентирующие особенности коммуникации, деэскалации конфликтов и специфику применения седативной и анальгезирующей терапии у рожениц с ментальной депривацией в первом и втором периодах родов [1.10].

4. Оптимизация тактики родоразрешения и неонатального ухода. В связи с высокой частотой антенатального поступления пациенток в состоянии декомпенсации и ургентных акушерских ситуаций (преждевременные роды в 41,2% случаев, плацентарная недостаточность с внутриутробной гипотрофией плода), плановая госпитализация беременных с когнитивными нарушениями должна осуществляться в стационары III уровня (перинатальные центры) на сроке 37–38 недель гестации для проведения предродовой подготовки и консилиумного определения оптимального метода и времени родоразрешения. Учитывая высокий риск рождения детей с низкой массой тела к сроку гестации (2500 ± 200 г), дежурная бригада должна превентивно обеспечивать готовность неонатологов-реаниматологов и палат интенсивной терапии новорожденных (NICU) [1.3].

5. ИСПОЛЬЗОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Tarasoff, L. A., Ravindran, S., Malik, H., Salaeva, D., & Brown, H. K. (2020). Maternal disability and risk for pregnancy, delivery, and postpartum complications: A systematic review and meta-analysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 222(1), 27-e1.
2. Gleeson, S., et al. (2024). Midwives feel inadequately prepared to support women with learning disabilities. *British Journal of Learning Disabilities*, 52(1), 15-24.
3. Axmon, A., Liu, C., Grotta, A., Edvardsson, K., & Sandberg, M. (2025). Maternal outcomes among women with intellectual disabilities in comparison with the general population (IDcare). *AJOG Global Reports*, 5(1), 100569.
4. Shea, L., Sadowsky, M., Tao, S., Rast, J., Schendel, D., Chesnokova, A., & Headen, I. (2024). Perinatal and Postpartum Health Among People With Intellectual and Developmental Disabilities. *JAMA Network Open*, 7(3), e2428067.
5. Kihumuro, R. B., et al. (2023). Cognitive impairment and the associated factors among women with a history of pregnancy complications. *PLoS ONE*, 18(10), e0293258.
6. Mitra, M., Parish, S. L., Clements, K. M., Cui, X., & Diop, H. (2021). Maternal mortality and severe maternal morbidity among women with intellectual and developmental disabilities. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 225(3), 300.
7. Lagu, T., Haywood, C., Reimold, K., DeJong, C., Walker Sterling, R., & Iezzoni, L. I. (2022). 'I Am Not The Doctor For You': Physicians' Attitudes About Caring For People With Disabilities. *Health Affairs*, 41(10), 1387–1395.
8. Horner-Johnson, W., et al. (2022). Severe maternal morbidity and mortality among women with intellectual and developmental disabilities. *Obstetrics & Gynecology*, 139(4), 582-589.

РОЛЬ ЖЕЛЕЗА КРОВИ В РЕГУЛЯЦИИ И ПОДДЕРЖАНИИ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ ЖЕНСКОГО ОРГАНИЗМА: СОВРЕМЕННЫЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Article type: Review Article / Narrative Review | DOI: to be assigned by editorial office | Published: 2026, №01 | Corresponding author/e-mail: olga_fedor@mail.ru | ORCID: not supplied | Funding: not declared | Conflict of interest: not declared | Ethics: indicated in article where applicable.

Федорахина Ольга Юрьевна

заведующая эмбриологической лабораторией

клиники "Doctor D IVF"

Иргашев Дильмурад Саатович

Председатель Ассоциации репродуктивной медицины Узбекистана,

Генеральный директор института репродуктивной медицины и генетики, директор МЦ BPT «Doctor-D-IVF», DSc

Тоирова Самина Тулагановна

эмбриолог клиники "Doctor D IVF"

Аннотация: Дефицит железа – глобальная медицинская проблема. Показатели железодефицитной анемии очень высоки в мире, в том числе и в Узбекистане. Железо играет важную роль в биологических процессах, лежащих в основе репродуктивного здоровья. Взаимодействие минералов с ключевыми факторами фертильности, такими как гормональная регуляция, функция яичников, овуляция, окислительный стресс и имплантация эмбриона в эндометрий, является сложным и критически важным. Учитывая широкое распространение дефицита железа по многим системам организма, существуют опасения, что его недостаточный уровень может способствовать бесплодию. Реализация репродуктивной функции у пациенток с низким уровнем железа и ферритина – один из сложных и требующих решения вопросов в области вспомогательных репродуктивных технологий.

Ключевые слова: железо, гемоглобин, ферритин, транспорт кислорода, анемия, репродуктивная функция, бесплодие, беременность, эмбрион.

Abstract: Iron deficiency is a global medical problem. Rates of iron deficiency anemia are very high in the world, including in Uzbekistan. Iron plays an important role in the biological processes underlying reproductive health. The interaction of minerals with key fertility factors, such as hormonal regulation, ovarian function, ovulation, oxidative stress, and embryo implantation in the endometrium, is complex and critical. Given the widespread prevalence of iron deficiency in many body systems, there are concerns that inadequate levels of iron may contribute to infertility. The implementation of reproductive function in patients with low levels of iron and ferritin is one of the complex and challenging issues in the field of assisted reproductive technologies.

Keywords: iron, hemoglobin, ferritin, oxygen transport, anemia, reproductive function, infertility, pregnancy, embryo.

Annotatsiya: Ushbu adabiyotlar sharhida temir moddasining ayol organizmida reproduktiv funksiyani tartibga solish va qo'llab-quvvatlashdagi roli yoritilgan. Temir tanqisligi, gemoglobin va ferritin ko'rsatkichlari, kislorod tashilishi, anemiya, endometriy retseptivligi, ootsit va embrion rivojlanishi bilan bog'liq masalalar tahlil qilinadi. Temir yetishmovchiligi homiladorlik, bepushtlik va yordamchi reproduktiv texnologiyalar natijalariga ta'sir ko'rsatishi mumkinligi ta'kidlangan.

Kalit so'zlar: temir, gemoglobin, ferritin, kislorod tashilishi, anemiya, reproduktiv funktsiya, bepushtlik, homiladorlik, embrion.

ВВЕДЕНИЕ

Железо – незаменимый микроэлемент в организме человека, который играет ключевую роль в различных физиологических процессах и участвует в таких жизненно-важных функциях, как транспорт кислорода, синтез дезоксирибонуклеиновой кислоты, обмен веществ и клеточное дыхание. Роль железа в работе репродуктивной системы неоспоримо высока, так как приток крови к органам этой системы имеет решающее значение для обеспечения правильного созревания ооцитов, формирования в них потенциала для дальнейших этапов оплодотворения и развития эмбрионов.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Изучение железодефицитных состояний имеет многовековую историю, неразрывно связанную с эволюцией представлений о составе и функциях крови. Понимание природы анемии формировалось постепенно, проходя путь от случайных клинических наблюдений до глубоких физиологических открытий. В 1713 Лемери и Жоффруа первыми продемонстрировали, что цельная кровь содержит железо [1]. Винченцо Менгини в середине XVIII века обнаружил наличие железа в эритроцитах [2]. Через столетие, в 1840 году, Хунефельтом был открыт гемоглобин [3, 4]. И уже в 1852 году Карлом Вирордтом и Х.Уэлчером была описана железодефицитная анемия [5].

Железо является важным компонентом гемоглобина, белка в эритроцитах, который переносит кислород по всему организму [6, 7]. Адекватный транспорт кислорода необходим для многих функций организма, включая функцию яичников и матки [6, 8]. Яичники, как специализированные репродуктивные органы, в значительной степени зависят от постоянного и достаточного снабжения кислородом. Это обеспечит правильное созревание ооцитов, что имеет решающее значение для дальнейшего их успешного

оплодотворения и последующего развития эмбрионов [9-11]. Дефицит железа может привести к анемии, нарушению притока крови к яичникам, что потенциально влияет на качество ооцитов и регулярность овуляции [12, 13].

Кроме того, железо необходимо для работы некоторых ферментов, влияющих на множество биохимических реакций, включая связанные с синтезом и регуляцией гормонов [8, 14]. Например, ферменты цитохрома P450 участвуют в различных этапах биосинтеза стероидных гормонов из холестерина, таких как эстроген и прогестерон [15]. Кроме синтеза, цитохромы участвуют в инактивировании эстрогена и прогестерона [16]. Гормональный дисбаланс, вызванный дефицитом железа, может не только повлиять на регулярность менструального цикла, но и снизить фертильность [17-19].

Участие железа в синтезе ДНК важно для быстрого клеточного деления, наблюдаемого во время созревания ооцитов и на ранних стадиях эмбрионального развития [20]. Кроме того, железо необходимо для функционирования митохондрий, гарантируя, что клетки, в том числе в яичниках, имеют необходимую энергию для происходящих в них сложных процессов [10, 21].

Дефицит железа может повлечь за собой значительные проблемы как для матери, так и для плода [22], а также повлиять на состояние эндометрия и его восприимчивость, потенциально снижая шансы на успешную имплантацию эмбриона [23].

Однако, не стоит забывать, что железо играет двойную роль в отношении окислительного стресса (ОС) и репродуктивного здоровья и что избыток циркулирующего железа, не связанного с трансферрином, может увеличить продукцию активных форм кислорода (АФК) и привести к ОС [24, 25]. В этом контексте железо может парадоксальным образом играть как защитную, так и вредную роль. Избыток железа ассоциирован с воспалительными заболеваниями, такими как эндометриоз [26, 27], и это подчёркивает необходимость тщательного контроля уровня железа.

Дефицит железа и ЖДА используются для обозначения схожих состояний. Каждое из них несёт свои собственные независимые риски и заслуживает отдельного внимания. Фактически, анемия будет появляться, если ЖД продолжается без лечения. Абсолютный ЖД определяется как снижение общего запаса железа в организме с последующим дефицитом железа в тканях.

При отсутствии воспалительных состояний уровень ферритина в сыворотке коррелирует с запасами железа, тогда как насыщение сывороточного трансферрина железом является основным показателем системного гомеостаза железа [28]. Рекомендуемые уровни железа сыворотки крови 15–150 нг/мл [29]. По уровню ферритина, который является «депо» железа, можно судить о его запасе в организме. При латентном железодефиците уровень ферритина в крови снижается. Ферритин измеряется в мкг/л или нг/мл. Скрытый (латентный) дефицит железа (ЛДЖ) диагностируют при нормальных показателях гемоглобина и эритроцитов в крови, но сниженном уровне сывороточного ферритина и увеличенном, по сравнению с нормой, содержании в крови растворимого рецептора к трансферрину (sTfR более 5,6 мг/л). Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) даёт определение анемии при уровне гемоглобина менее 12 г/дл у небеременных женщин [30]. Ферритин измеряется в мкг/л или нг/мл и его лабораторные нормы для женщин — 10–120 мкг/л. Следует учитывать, что оптимальный уровень ферритина для женщин составляет в среднем 55–70 мкг/л.

ОБСУЖДЕНИЕ

ЖДА – глобальная проблема здравоохранения всех стран, оказывающая влияние на здоровье и качество жизни населения. Несмотря на высокую распространённость среди женщин репродуктивного возраста, ЖДА остаётся недостаточно диагностированной и не получающей достаточного лечения [31]. В 2011 году ВОЗ подсчитала, что 29% небеременных женщин страдали анемией [32]. Во всем мире ДЖ лежит в основе более 60% случаев анемии [33], а распространённость пренатальной ЖД была зарегистрирована на уровне 19,2% [34].

Реализация репродуктивной функции у пациенток с низким уровнем железа и ферритина – один из сложных вопросов в области репродуктивных технологий. В Узбекистане число женщин с низким уровнем гемоглобина, обращающихся для лечения бесплодия, остаётся высоким. ЖДА в нашей стране обнаружена у 80% беременных женщин, у 60% женщин фертильного возраста [35 – 37]. Данные ЮНИСЕФ по оценке распространения ЖДА в странах Центральной Азии свидетельствуют о высоком и прогрессирующем уровне развития анемии, особенно среди женщин [38]. Эпидемиологические исследования, проведенные в различных регионах Узбекистана показывают, что выявляемость манифестного ДЖ в виде ЖДА среди большинства

уязвимых групп риска составляют внушительную величину. Пациентки имеют ряд особенностей, усложняющих реализацию репродуктивной функции, основной из которых является снижение овариального резерва, увеличенная скорость атрезии фолликулов. Эта группа женщин часто имеет отягощенный гинекологический анамнез. И даже при нормальном овариальном резерве риск анеуплоидии ооцитов и, в последующем, эмбрионов увеличивается, что также снижает вероятность наступления беременности у пациенток.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дефицит железа приводит к нарушениям менструального цикла и влияет на качество гамет [12, 13] и репродуктивный потенциал. Адекватный уровень железа, восполняемый в случаях дефицита, может улучшить качество ооцитов и, соответственно, повысить результативность программ ВРТ. Проводимые исследования в этой области медицины позволяют не только лучше понять роль обеспеченности организма железом в репродуктивных процессах, но и разработать рекомендации по обязательной коррекции железодефицитных состояний женщин ещё до вступления в программы ЭКО, что потенциально может повысить их эффективность.

ИСПОЛЬЗОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Wintrobe M.M. Blood, Pure and Eloquent: A Story of Discovery, of People, and of Ideas // McGraw-Hill; 1980. – P.150-168.
2. Busacchi V. Vincenzo Menghini and the discovery of iron in the blood // Bull Sci Med. 1958; 130: – P.202-205.
3. Giegé R. A historical perspective on protein crystallization from 1840 to the present day // FEBS J. 2013; 280. – P.6456-6497.
4. Hünefeld F.L. The Chemistry in the Animal Organization: Physiological-Chemical Investigations of the Material Changes or the Formative Life in the Animal Organism, in Particular the Process of Blood Formation, the Nature of the Blood Corpuscles and their Nuclei; A Contribution to Physiology and Medicine; Winning Prize Writing; with a Lithographed Plate. Brockhaus; 1840. – P.15-48.
5. Gibson M, Patel S, Sekhon JS (2020). Iron deficiency anemia historical perspective [Wikidoc website]. 2020. Accessed August 24, 2022. https://www.wikidoc.org/index.php/Iron_deficiency_anemia_historical_perspective
6. Vogt A.C.S., Arsiwala T et al. On Iron Metabolism and Its Regulation // Int. J. Mol. Sci. 2021;22:4591.
7. Johnson-Wimbley T.D., Graham D.Y. Diagnosis and Management of Iron Deficiency Anemia in the 21st Century // J. Therap. Adv. Gastroenterol. 2011;4:177 – P.184.
8. Percy L., Mansour D., Fraser I. Iron Deficiency and Iron Deficiency Anaemia in Women. // J. Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2017;40. – P.55-67.
9. Georgieff M.K., Krebs N.F., Cusick S.E. The Benefits and Risks of Iron Supplementation in Pregnancy and Childhood // J. Annu. Rev. Nutr. 2019;39: – P.121-146.
10. Liang J., Gao Y. et al. Reactive Oxygen Species and Ovarian Diseases: Antioxidant Strategies // J. Redox Biol. 2023;62:102659.
11. Georgieff M.K. Iron Deficiency in Pregnancy // Am. J. Obstet. Gynecol. 2020;223. – P.516-524.
12. Tonai S., Kawabata A. et al. Iron Deficiency Induces Female Infertile in Order to Failure of Follicular Development in Mice // J. Reprod. Dev. 2020;66. – P.475-483.
13. Miller E.M. The Reproductive Ecology of Iron in Women // Am. J. Phys. Anthropol. 2016;159. – P.172-195.
14. Dutt S., Hamza I., Bartnikas T.B. Molecular Mechanisms of Iron and Heme Metabolism // J. Annu. Rev. Nutr. 2022;42. – P.311-335.
15. Hamad M., Bajbouj K., Taneera J. The Case for an Estrogen-Iron Axis in Health and Disease // J. Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. 2020;128. – P.270-277.
16. Song Y.-S., Annalora A.J. Cytochrome P450 1B1: A Key Regulator of Ocular Iron Homeostasis and Oxidative Stress // J. Cells. 2022;11. – P. 29-30.
17. Petraglia F., Dolmans M.M. Iron Deficiency Anemia: Impact on Women's Reproductive Health // J. Fertil. Steril. 2022;118. – P.605-606.
18. Cappellini M.D., Santini V. Iron Metabolism and Iron Deficiency Anemia in Women // J. Fertil. Steril. 2022;118. – P.607-614.
19. Ni Z., Li Y., Song D. et al. Iron-Overloaded Follicular Fluid Increases the Risk of Endometriosis-Related Infertility by Triggering Granulosa Cell Ferroptosis and Oocyte Dysmaturity // J. Cell Death Dis. 2022;13. – P.579-585.
20. Puig S., Ramos-Alonso L. et al. The Elemental Role of Iron in DNA Synthesis and Repair // J. Metallomics. 2017;9. – P.1483-1500.
21. Cheng R., Dhorajia V.V., Kim J., Kim Y. Mitochondrial Iron Metabolism and Neurodegenerative Diseases // J. Neurotoxicology. 2022;88. – P.88-101.
22. Scholl T.O. Iron Status during Pregnancy: Setting the Stage for Mother and Infant // Am. J. Clin. Nutr. 2005;81. – P.1218-1222.
23. Rodríguez-Díaz R., Blanes-Zamora R. et al. The Influence of Follicular Fluid Metals on Assisted Reproduction Outcome // J. Biol. Trace Elem. Res. 2023;201. – P.5069-5082.
24. Galaris D., Barbouti A., Pantopoulos K. Iron Homeostasis and Oxidative Stress: An Intimate Relationship // Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Res. 2019;1866:118535.
25. Kawabata T. Iron-Induced Oxidative Stress in Human Diseases // Cells. 2022;11:2152.
26. Liu M.N., Chen L., Xu T.M., Zhang K. Potential Clinical Implications of Iron Metabolism in Ovarian Endometriosis // J. Trace Elem. Med. Biol. 2022;73:127017.
27. Xu G., Chen L., Li Q. Association of Iron Metabolism Markers, Socioeconomic and Lifestyle Factors with Endometriosis: A Cross-Sectional Study // J. Trace Elem. Med. Biol. 2023;78. – P.127-175.
28. Cappellini, M.D. Santini, V. Braxs, C....Iron metabolism and iron deficiency anemia (IDA) in women // J. Fertil Steril. 2022; 118. – P.607-614,

29. DeLoughery T.G. Iron Deficiency Anemia // J. Med. Clin. N. Am. 2017;101. – P.319–332.
30. World Health Organization. Nutritional anaemias: report of a WHO scientific group [meeting held in Geneva from 13 to 17 March 1967] [WHO website]. 1968. Accessed April 3, 2023. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/40707>
31. Critchley, H.O.D. Maybin, J.A. Armstrong, G.M....Physiology of the endometrium and regulation of menstruation // J. Physiol Rev. 2020; 100. – P. 1149-1179.
32. World Health Organization. The Global Prevalence of Anaemia in 2011. World Health Organization; 2015
33. Kassebaum N.J. GBD 2013 Anemia Collaborators. The global burden of anemia. // J. Hematol Oncol Clin North Am. 2016; 30. – P. 247-308
34. Black RE, Victora CG, Walker SP, et al. Maternal and child undernutrition and overweight in low-income and middle-income countries. // J. Lancet (British edition). 2013; 382. – P.427–451.
35. Атаджанова,Ш., Арзикулов А., Мелиева Д., Акбарова Р., Нуриддинова Г. (2022). Клинико-анамнестические особенности динамики и трансформации железодефицитной анемии у девочек-подростков // Ж. Международный журнал научный педиатрии, (3),05–22.
36. Армитаж А.Е., Моретти Д. Важность уровня железа для маленьких детей в странах с низким и средним уровнем дохода: обзор. // Ж. Фармацевтика (Базель). 2019;12(2).
37. Жорова, В. Е. Частота и распространенность железодефицитной анемии. // Ж. Мед. совет. – 2018. – № 13. – С. 78–81
38. Маттиелло В., Шмугге М., Хенгартнер Х., фон дер Вейд Н.,Ренелла Р. Рабочая группа по детской гематологии SPOG. Диагностика и управление из железодефицитом у детей с или без анемии: Консенсусные рекомендации рабочей группы SPOG по детской гематологии // Ж. Педиатр. 2020;179(4):527-545.

РОЛЬ СТЕРОИДОГЕНЕЗА В ФОРМИРОВАНИИ ЭМБРИОНАЛЬНОГО ПОТЕНЦИАЛА ООЦИТОВ ПРИ ЭКО

Article type: Review Article / Narrative Review | DOI: to be assigned by editorial office | Published: 2026, №01 | Corresponding author/e-mail: olga_fedor@mail.ru | ORCID: not supplied | Funding: not declared | Conflict of interest: not declared | Ethics: indicated in article where applicable.

Федорахина Ольга Юрьевна

заведующая эмбриологической лабораторией

клиники "Doctor D IVF"

Музаффарова Мухиба Хамзаевна

репродуктолог клиники "Doctor D IVF"

кандидат медицинских наук

Аннотация: Качество ооцитов является одним из основных факторов, определяющих эффективность программ экстракорпорального оплодотворения. Важную роль в процессах созревания ооцитов и развития фолликулов играет стероидогенез, обеспечивающий формирование необходимой гормональной среды. В данном обзоре рассмотрены современные представления о механизмах стероидогенеза в яичниках, роли стероидных гормонов в регуляции фолликулогенеза и приобретении ооцитами мейотической компетентности. Особое внимание уделено генам CYP17A1, CYP19A1 и LHB, участвующим в синтезе и регуляции стероидных гормонов. Анализ литературных данных свидетельствует о возможном влиянии полиморфизмов данных генов на качество ооцитов и результаты программ вспомогательных репродуктивных технологий. Изучение генетических факторов стероидогенеза представляет перспективное направление для персонализированного подхода в репродуктивной медицине.

Ключевые слова: фолликулогенез, ооцит, стероидогенез, экстракорпоральное оплодотворение, регуляция стероидогенеза, фолликулы.

Abstract: The quality of oocytes is one of the main factors determining the effectiveness of in vitro fertilization programs. Steroidogenesis plays an important role in the processes of oocyte maturation and follicle development, ensuring the formation of the necessary hormonal environment. This review examines the current understanding of the mechanisms of steroidogenesis in the ovaries, the role of steroid hormones in the regulation of folliculogenesis and the acquisition of meiotic competence by oocytes. Special attention is paid to the CYP17A1, CYP19A1, and LHB genes involved in the synthesis and regulation of steroid hormones. An analysis of the literature data indicates the possible influence of polymorphisms of these genes on the quality of oocytes and the results of assisted reproductive technology programs. The study of the genetic factors of steroidogenesis represents a promising direction for a personalized approach in reproductive medicine.

Keywords: folliculogenesis, oocyte, steroidogenesis, in vitro fertilization, regulation of steroidogenesis, follicles

Annotatsiya: Maqolada EKV dasturlarida oositlarning embrional salohiyatini shakllantirishda steroidogenezning roli ko'rib chiqiladi. Follikulalar rivojlanishi, oosit yetilishi, granulyoza va teka hujayralarining gormonal faolligi, steroid gormonlar sintezi hamda steroidogenezni tartibga soluvchi genlar bilan bog'liq mexanizmlar tahlil qilingan. Steroidogenezdagi buzilishlar oosit sifati, urug'lanish va embrion rivojlanishiga salbiy ta'sir ko'rsatishi mumkinligi qayd etilgan.

Kalit so'zlar: follikulogenez, oosit, steroidogenez, ekstrakorporal urug'lantirish, steroidogenez regulatsiyasi, follikulalar.

ВВЕДЕНИЕ

Вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) широко используются для лечения бесплодия в течение последних 40 лет. Количество программ экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) возрастает с каждым годом [1]. На показатель успеха могут влиять несколько факторов, при этом женский фактор составляет до 46,7% случаев неудач [2, 3]. Одними из основных предикторов успеха ЭКО являются протоколы стимуляции яичников, качество и зрелость ооцитов [4]. Регуляции созревания и компетентности ооцитов с последующим эмбриональным развитием может способствовать микроокружение фолликулярной жидкости [5], и важную роль в этом играет локальный стероидогенез.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Лютеинизирующий гормон (ЛГ) стимулирует синтез андрогенов в тека-клетках яичника через цепочку биохимических реакций, которая называется цАМФ-зависимым сигнальным путём. Этот процесс лежит в основе «двухклеточной-двухгонадотропной теории» синтеза эстрогенов в фолликуле. Андрогены диффундируют через базальную мембрану в гранулезные клетки, где под влиянием фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) превращаются в эстрадиол, который критически важен для созревания ооцита [6]. Нарушение гормонального баланса ухудшает качество женских гамет.

Качество ооцитов является результатом совместного действия множества клеточных процессов и для их успешного развития необходимо завершение цитоплазматического и мейотического созревания. Для оплодотворения и эмбрионального развития требуется правильное прохождение мейоза и разделение хромосом [7]. Развитие цитоплазмы также имеет большое значение. В этой фазе происходит перемещение

органелл, регулируется синтез белка и стабилизируется материнская мРНК [8]. Женские гаметы содержат большой объём цитоплазмы с факторами, направляющими эмбриональное развитие [9]. Таким образом, основным условием успеха оплодотворения и начального развития эмбрионов при вспомогательных репродуктивных технологиях является компетентность ооцитов, метаболическая и биохимическая среда фолликулов [10]. Фолликулярная микросреда включает сложную сеть сигнальных химических веществ, регулирующих в том числе и стероидогенез [11]. Фолликулярная жидкость создает биохимическую среду, циркулирующую вокруг ооцита и соматических клеток. Глюкоза, жирные кислоты, аминокислоты и факторы роста способствуют использованию клеточной энергии [12]. Стероидные гормоны регулируют развитие фолликулов и взаимодействие между эндокринными железами.

Клетки гранулёзы также модулируют стероидогенез. Эстрадиол и прогестерон синтезируются путем превращения холестерина в различные производные. Ароматаза является важнейшим ферментом, регулирующим этот процесс. Стероидогенный острый регуляторный белок (StAR) облегчает транспорт холестерина во внутреннюю митохондриальную мембрану, что является важнейшим этапом стероидогенеза. Успешное созревание ооцитов зависит от эффективного контакта с соматическими клетками [13].

Для синтеза стероидных гормонов необходимы как митохондриальные, так и ферментативные функции. Наиболее длительная фаза включает транслокацию холестерина в митохондрии. CYP11A1 превращает холестерин в прегненолон, который является первым предшественником в синтезе прогестерона и эстрадиола. Функция ароматазы CYP19A1 превращает андрогены в эстрадиол, модулирующий пролиферацию и дифференцировку гранулёзных клеток и влияющий на развитие фолликулов и созревание ооцитов [14].

Развитие фолликулов регулируется синтезом стероидных гормонов. Внутриклеточные сигнальные каналы управляют метаболическими и эндокринными реакциями. Более глубокое понимание этих молекулярных путей может улучшить результаты ЭКО.

Изучение генов CYP17A1, CYP19A1 и LHB, участвующих в регуляции стероидогенеза является перспективным направлением в области ВРТ. Полиморфизмы данных генов могут влиять на гормональную среду фолликула, качество ооцитов и потенциал развития эмбрионов, и это требует дальнейшего изучения. Стероидогенез является важным регулятором фолликулогенеза. Стероиды участвуют в приобретении мейотической компетентности и способности к нормальному оплодотворению и развитию эмбрионов до стадии бластоцисты [15, 16]. Следовательно, низкое качество ооцитов может привести к неудачному ЭКО [17]. Понимание потенциала развития ооцитов в процессе оогенеза является важным фактором повышения вероятности успеха в репродуктивной медицине и изучение генетических механизмов регуляции стероидогенеза представляет интерес для персонализированной репродуктивной медицины.

ОБСУЖДЕНИЕ

Стероидогенез играет ключевую роль в регуляции роста фолликулов, созревания ооцитов и формировании условий для успешного оплодотворения. Нарушения синтеза стероидных гормонов могут оказывать влияние на качество женских гамет и снижать эффективность программ ВРТ. Современные исследования показывают, что генетические особенности пациенток способны определять индивидуальные различия в гормональном профиле и ответе яичников на стимуляцию.

Особый интерес представляют гены CYP17A1, CYP19A1 и LHB, продукты которых участвуют в основных этапах стероидогенеза. Полиморфные варианты данных генов могут изменять активность ферментов и гормональную регуляцию, влияя на процессы фолликулогенеза и созревания ооцитов. Несмотря на имеющиеся данные, роль этих генетических факторов в прогнозировании исходов ЭКО остается недостаточно изученной. Дальнейшие исследования необходимы для оценки их клинической значимости и возможности применения в персонализированной репродуктивной медицине.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Стероидогенез является одним из ключевых регуляторов фолликулогенеза. Стероидные гормоны участвуют в приобретении ооцитами мейотической компетентности, обеспечивают их способность к нормальному оплодотворению и поддерживают развитие эмбрионов до стадии бластоцисты [15, 16]. Нарушения данных процессов могут приводить к снижению качества ооцитов и, как следствие, уменьшению эффективности программ экстракорпорального оплодотворения [17]. Понимание механизмов формирования потенциала развития ооцитов в ходе оогенеза имеет важное значение для повышения результативности

вспомогательных репродуктивных технологий. В этой связи изучение генетических механизмов регуляции стероидогенеза представляет значительный интерес для развития персонализированных подходов в репродуктивной медицине.

ИСПОЛЬЗОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Furusawa M. The disparity mutagenesis model predicts rescue of living things from catastrophic errors // J. Front Genet. 2014;421. – P.5.
2. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK) Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems. // RCOG Press; 2004.
3. Covington A.N., Burns L.H. Infertility counseling: a comprehensive handbook for clinicians. 2. // Cambridge University Press; 2006.
4. Revelli A., DellePiane L., Casano S., et al. Follicular fluid content and oocyte quality: from single biochemical markers to metabolomics. // J. Reprod Biol Endocrinol. 2009;40. – P.5.
5. Ciepiela P., Dułęba A.J., Kario A., Chelstowski K., Branecka-Woźniak D., Kurzawa R. Oocyte matched follicular fluid anti-müllerian hormone is an excellent predictor of live birth after fresh single embryo transfer. // J. Hum Reprod. 2019; 34(11):2244–53.
6. Chai Q., Yang W., et al. Assisted reproductive treatment for primary infertility in patients with partial or isolated 17 α -hydroxylase/17,20-lyase deficiency: a case series and literature review // J. Assist Reprod Genet. 2025; 17;42(7):2397–2410.
7. Wasielek-Politowska M., Kordowitzki P. Chromosome Segregation in the Oocyte: What Goes Wrong during Aging. // Int. J. Mol. Sci. 2022;23:2880.
8. Lorenzo-Orts L., Pauli A. The molecular mechanisms underpinning maternal mRNA dormancy. // J. Biochem. Soc. Trans. 2024;52:861–871.
9. Aizawa E., Peters A., Wutz A. In vitro gametogenesis: Towards competent oocytes Limitations and future improvements for generating oocytes from pluripotent stem cells in culture // J. Bioessays.2025; 47(1):e2400106.
10. Yu L., Liu M., Xu S., Wang Z., et al. Follicular fluid steroid and gonadotropic hormone levels and mitochondrial function from exosomes predict embryonic development. // J. Front Endocrinol. 2022; 9;13:1025523.
11. Voros C., Chatzinikolaou F., Papadimas G. et al. Metabolic Myokines and Adipokines in the Follicular Microenvironment: Implications for Oocyte Competence and IVF Outcomes. // Int J. Mol Sci. 2026; 8;27(8):3344.
12. Pan Y., Pan C., Zhang C. Unraveling the complexity of follicular fluid: Insights into its composition, function, and clinical implications. // J. Ovarian Res. 2024;17:237.
13. Zal F., Ahmadi P., Davari M. et al. Glutathione-dependent enzymes in the follicular fluid of the first-retrieved oocyte and their impact on oocyte and embryos in polycystic ovary syndrome: A cross-sectional study. // Int. J. Reprod. Biomed. IJRM. 2020;18:415–424.
14. Lim J.-H., Cheon Y.-P. The Steroidogenic Acute Regulatory (STAR) Gene Anatomy, Expression, and Roles. // J. Dev. Reprod. 2025;29:63–80.
15. Tsafiriri A., Motola S. Are steroids dispensable for meiotic resumption in mammals? // J. Trends Endocrinol Metab. 2007;18(8):321–327.
16. Salehnia M., Zayareh. The Effects of Progesterone on Oocyte Maturation and Embryo Development // Int J. Fertil Steril. 2013; 31;7(2):74–81.
17. Ekapatria C., Hartanto B., Wiryawan P, et al. The Effects of Follicular Fluid 25(OH)D Concentration on Intrafollicular Estradiol Level, Oocyte Quality, and Fertilization Rate in Women Who Underwent IVF Program. // J. Obstet Gynaecol India. 2022;72(Suppl 1):313-318.

УДК: 618.3 -06: 616.127 – 084

СОВРЕМЕННАЯ АКУШЕРСКАЯ ТАКТИКА ПРОФИЛАКТИКИ ОСЛОЖНЕНИЙ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН С КАРДИАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Article type: Original Article | DOI: to be assigned by editorial office | Published: 2026, №01 | Corresponding author/e-mail: not supplied | ORCID: 0009-0006-9534-1423 | Funding: not declared | Conflict of interest: not declared | Ethics: indicated in article where applicable.

Шарипова Феруза.Хайруллаевна,

самостоятельный соискатель, акушер-гинеколог.

ORCID: 0009-0006-9534-1423

Ташкентский городской филиал Государственного учреждения «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр матери и ребёнка»

Ан Андрей Владимирович.

д.м.н., доцент. ТГМУ (Ташкентская государственная медицинская университет) Кафедра акушерство гинекология и репродуктология

Abstract: Резюме

В статье систематизированы современные подходы к акушерской тактике профилактики гестационных осложнений у женщин с сердечно-сосудистой патологией. Особое внимание уделено ведению пациенток, перенесших очаговый миокардит. На основе синтеза международного опыта и собственных клинических данных авторами разработаны практические алгоритмы, охватывающие этапы прегравидарной подготовки, антенатального мониторинга, выбора метода родоразрешения и послеродовой реабилитации. Обоснована значимость междисциплинарного взаимодействия и применения доступных методов предиктивной диагностики (биомаркеры, ЭхоКГ) для минимизации рисков в условиях практического здравоохранения.

Ключевые слова: беременность, сердечно-сосудистые заболевания, очаговый миокардит, постковидный синдром, акушерская тактика, прегравидарная подготовка, гестационные осложнения, междисциплинарный подход, эхокардиография, биомаркеры.

Abstract: The article systematizes current approaches to obstetric management and the prevention of gestational complications in women with cardiovascular pathology. Particular focus is placed on the management of patients with a history of focal myocarditis, including cases associated with the long-term effects. By synthesizing international guidelines and original clinical data, the authors have developed practical algorithms covering preconception care, antenatal monitoring, delivery mode selection, and postpartum rehabilitation. The study substantiates the significance of multidisciplinary collaboration and the use of accessible predictive diagnostic tools (biomarkers, echocardiography) to minimize maternal and neonatal risks within clinical practice settings.

Keywords: pregnancy, cardiovascular diseases, focal myocarditis, post-COVID syndrome, obstetric tactics, pregravid preparation, gestational complications, interdisciplinary approach, echocardiography, biomarkers.

Annotsiya

Maqolada yurak-qon tomir patologiyasi bo'lgan ayollarda akusherlik menejmenti va homiladorlik asoratlarning oldini olishga zamonaviy yondashuvlar tizimlashtirilgan. Anamnezida o'choqli miokardit bo'lgan bemorlarni olib borishga alohida e'tibor qaratilmoqda. Xalqaro ko'rsatmalar va original klinik ma'lumotlarni umimlashtirib, mualliflar homiladorlikdan oldingi parvarish, antenatal monitoring, tug'ruq rejimini tanlash va tug'ruqdan keyingi reabilitatsiyani o'z ichiga olgan amaliy algoritmlarni ishlab chiqdilar. Tadqiqotda klinik amaliyot sharoitida onalik va neonatal xavflarni minimallashtirish uchun ko'p tarmoqli hamkorlik va qulay bashoratli diagnostika vositalaridan (biomarkerlar, exokardiografiya) foydalanishning ahamiyati asoslangan.

Kalit so'zlar: homiladorlik, yurak-qon tomir kasalliklari, o'choqli miokardit, COVIDdan keyingi sindrom, akusherlik taktikasi, pregravidar tayyorgarlik, gestatsion asoratlari, multidissiplinar yondashuv, exokardiografiya, biomarkerlar.

Актуальность

Кардиальная патология у беременных остается одной из ведущих причин материнской и перинатальной заболеваемости во всем мире. Заболевание может протекать как в субклинической форме, так и с развитием выраженной сердечной недостаточности, жизнеугрожающих нарушений ритма и внезапной сердечной смерти. [4, 15, 36, 95]. В ряде случаев заболевание протекает бессимптомно и выявляется лишь при инструментальном обследовании или развитии осложнений. Отсутствие специфической симптоматики нередко приводит к поздней диагностике заболевания и недооценке степени поражения миокарда. [26, 72] Беременность – это состояние, при котором происходят значительные гемодинамические изменения в организме даже здоровых женщин, связанные с адаптацией организма к увеличивающейся массе тела как во время беременности, так и в предстоящие роды. У пациентов с сердечно-сосудистой патологией происходят значительные изменения: усиливая существующую дисфункцию во время беременности, возрастает

возможный риск для матери и плода (Благова О.В., Коган Е.А. 2021; Ватутин Н.Т., Тарадин Г.Г. 2015; Kociol R.D., Cooper L.T. 2020).

Важное значение имеет разработка эффективной тактики ведения беременных с перенесенным очаговым миокардитом, позволяющей своевременно выявлять возможные осложнения, снижать риск декомпенсации сердечно-сосудистой системы и улучшать материнские и перинатальные исходы. [10]

Цель исследования

Разработать и обосновать практические рекомендации по оптимизации акушерской тактики профилактики осложнений беременности у женщин с кардиальной патологией (включая перенесенный очаговый миокардит) для внедрения в учреждениях родовспоможения различного уровня.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования. Выполнено ретроспективное сравнительное (когортное) исследование, организованное по типу «случай–контроль». Сбор и анализ клинического материала проводились на базе Перинатального центра города Ташкента (Ташкентский городской филиал Государственного учреждения «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр матери и ребёнка») за период с 2019 по 2021 год. Общий объём выборки составил 126 беременных, которые в зависимости от наличия кардиальной патологии в анамнезе были распределены на две группы — основную группу и группу сравнения.

Объектом исследования явились 126 женщин, находившихся под наблюдением в Перинатальном центре города Ташкента в 2019–2021 годах, из них 74 женщины с диагнозом очаговый миокардит и 52 женщины с физиологическим течением беременности,

Критерии включения и исключения. Критериями включения в основную группу являлись: возраст от 18 до 40 лет, одноплодная беременность, верифицированный диагноз очагового миокардита в анамнезе, установленный на основании совокупности клиничко-анамнестических, лабораторных и инструментальных данных в соответствии с критериями Рабочей группы Европейского общества кардиологов по заболеваниям миокарда и перикарда (ESC, 2013), а также наличие подписанного информированного согласия. Критериями исключения служили: врождённые и приобретённые пороки сердца, первичные кардиомиопатии невоспалительного генеза, тяжёлая декомпенсированная экстрагенитальная патология (сахарный диабет в стадии декомпенсации, хроническая болезнь почек III–V стадии), многоплодная беременность, а также отказ пациентки от участия в исследовании. В группу сравнения (n=52) вошли женщины с физиологическим течением беременности без кардиальной патологии, сопоставимые с основной группой по возрасту и паритету.

Исследование базировалось на интеграции локального опыта и международных клинических рекомендаций (ESC, ACOG, RCOG). Оценивались клиничко-лабораторные (высокочувствительный сТnI, NT-proBNP) и инструментальные данные (ЭКГ, трансторакальная ЭхоКГ, доплерометрия фетоплацентарного кровотока). Особый акцент сделан на оценке состояния фетоплацентарного комплекса и выборе тактики родоразрешения.

Методы обследования. Программа обследования включала клиничко-анамнестический, лабораторный и инструментальный блоки. Лабораторная диагностика предусматривала определение высокочувствительного сердечного тропонина I (hs-cTnI) и N-терминального промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) методом иммунохемилюминесцентного анализа. Инструментальное обследование включало регистрацию электрокардиограммы в 12 отведениях, трансторакальную эхокардиографию с оценкой фракции выброса левого желудочка по методу Симпсона, а также доплерометрию маточно-плацентарно-плодового кровотока с расчётом индекса резистентности (IR), пульсационного индекса (PI) и систоло-диастолического отношения (S/D) в артерии пуповины и маточных артериях. Инструментальный мониторинг осуществлялся в критические сроки гестации: 22–24, 30–32 и 36–37 недель.

Статистическая обработка данных. Статистический анализ выполнен с использованием программных пакетов IBM SPSS Statistics 26.0 и Microsoft Excel. Соответствие количественных признаков нормальному распределению оценивали с помощью критерия Шапиро–Уилка. Количественные данные при нормальном распределении представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения ($M \pm SD$), при отклонении от нормального — в виде медианы и межквартильного интервала ($Me [Q1; Q3]$). Для сравнения

двух независимых групп применяли t-критерий Стьюдента или U-критерий Манна–Уитни; качественные показатели сравнивали с использованием критерия χ^2 Пирсона и точного критерия Фишера. Пороговые (предиктивные) значения биомаркеров определяли методом ROC-анализа с расчётом площади под характеристической кривой (AUC), чувствительности, специфичности и индекса Юдена. Силу связи между признаками оценивали с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена, а независимые предикторы развития осложнений — методом логистической регрессии с расчётом отношения шансов (OR) и 95% доверительного интервала (95% ДИ). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Этическая экспертиза. Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (в действующей редакции) и правилами надлежащей клинической практики (GCP). Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом Ташкентского городского филиала Государственного учреждения «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр матери и ребёнка» (протокол № ____ от «__» _____ 20__ г.). От всех участниц получено письменное информированное согласие на использование клинических данных в научных целях с соблюдением принципов конфиденциальности.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Предиктивная значимость биомаркеров

Выявлено, что пороговые значения $cTnI \geq 0,07$ нг/мл и $NT-proBNP \geq 350$ пг/мл у пациенток с кардиальным анамнезом обладают высокой предиктивной ценностью в отношении развития преэклампсии и фетоплацентарной недостаточности.

Биомаркер	Пороговое значение	Ассоциированные осложнения	Клиническая тактика
cTnI (Тропонин I)	$\geq 0,07$ нг/мл	Повреждение миокарда, риск ПЭ	Внеплановая ЭхоКГ, госпитализация
NT-proBNP	≥ 350 пг/мл	Сердечная недостаточность, ФПН, риск преждевременных родов	Интенсивный мониторинг плода, коррекция терапии

Важно: Интерпретация уровней натрийуретического пептида должна проводиться с учетом срока гестации, индекса массы тела (ИМТ) и текущего гемодинамического статуса. Рост данных показателей является триггером для расширенного кардиологического обследования.

2. Мониторинг и инструментальная диагностика

- Трансторакальная ЭхоКГ: Признана «золотым стандартом» неинвазивного контроля. В условиях ограниченности ресурсов обосновано проведение целевого скрининга в критические сроки: 22–24, 30–32 и 36–37 недель.
- Кардиальная МРТ: рекомендуется как уточняющий метод в диагностически сложных случаях, строго по решению мультидисциплинарного консилиума.

3. Прегравидарная подготовка и ведение беременности

- Фармакотерапия: при коррекции сердечной недостаточности и аритмий приоритет отдается препаратам с доказанной безопасностью для плода (бета-блокаторы: метопролол, лабеталол). Ингибиторы АПФ и АРА противопоказаны во II и III триместрах ввиду их фетотоксичности.
- Вакцинопрофилактика: Вакцинация против COVID-19 рассматривается как эффективный инструмент снижения риска кардиальных осложнений, ассоциированных с системным воспалением.

4. Родоразрешение и послеродовой период

Оптимальным является междисциплинарный подход при участии акушера-гинеколога, кардиолога и анестезиолога. При стабильной гемодинамике предпочтительны роды через естественные родовые пути с обязательным мониторингом ЭКГ, АД и SpO_2 . Период максимального риска: первые 6–12 недель после родов, что требует пролонгированного динамического наблюдения.

Практические рекомендации

1. Анамнестический скрининг: Выявление эпизодов перенесенного COVID-19 и неспецифических жалоб (одышка, немотивированная слабость).

2. «Красные флаги»: Синкопальные состояния, стойкая тахикардия в покое, прогрессирующая одышка — показания к экстренной госпитализации.

3. Лабораторный минимум: Включение \$NT-proBNP\$ в план обследования при постановке на учет женщин с патологией миокарда.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные в ходе исследования данные подтверждают и расширяют основные положения современных международных протоколов. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (ESC 2018/2021) по ведению сердечно-сосудистых заболеваний во время беременности, стратификация риска является фундаментом для снижения материнской смертности. Однако специфика ведения пациенток с очаговым миокардитом, особенно ассоциированным с перенесенной инфекцией COVID-19, до сих пор остается предметом дискуссий. Наше исследование показало, что стандартные маркеры повреждения миокарда и сердечной недостаточности (сTnIи NT-proBNP) обладают высокой прогностической ценностью не только для кардиологических, но и для чисто акушерских осложнений. Установленные нами пороговые значения (NT-proBNP $\geq$ 350 пг/мл) коррелируют с данными зарубежных авторов (Caforio A.L.P. et al., 2013), указывающих на важность иммуновоспалительного компонента в генезе дисфункции миокарда. При этом нами было отмечено, что в постковидный период даже при сохранной фракции выброса (по данным ЭхоКГ), повышение биомаркеров может предшествовать развитию плацентарной недостаточности, что диктует необходимость усиления антенатального мониторинга.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Активная координационная роль акушера-гинеколога и использование доступных скрининговых инструментов (биомаркеры, ЭхоКГ) позволяют эффективно осуществлять стратификацию рисков. Предложенный алгоритм способствует снижению частоты неблагоприятных перинатальных исходов и обеспечивает преемственность на всех этапах медицинской помощи.

Ограничения и перспективы: Требуются дальнейшие многоцентровые исследования для валидации предложенных пороговых значений биомаркеров в различных популяциях и оценки эффективности внедрения стандартизированных акушерских алгоритмов.

Список литературы:

1. Caforio ALP, Pankuweit S, Arbustini E, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J.* 2013;34(33):2636–2648.
2. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J.* 2018;39(34):3165–3241.
3. D’Amato A, et al. Cardiovascular complications of COVID-19 in pregnant women: a systematic review. *J Clin Med.* 2023;12(3):1024.
4. Brown A, et al. The role of NT-proBNP in predicting adverse outcomes in pregnant women with heart disease: an updated meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2024;398:131–138.
5. Basso C, et al. Pathological features of COVID-19-associated myocarditis: a multicenter experience. *Circulation.* 2022;146(12):915–925.
6. American College of Obstetricians and Gynecologists. Heart disease in pregnancy: ACOG Practice Bulletin No. 212. *Obstet Gynecol.* 2022;139(2):e104–e125.
7. Abu Mouch S, Roguin A, Hellou E, et al. Myocarditis following COVID-19 mRNA vaccination. *Vaccine.* 2021;39(29):3790–3793.
8. Atri D, Siddiqi HK, Lang JP, Nauffal V, Morrow DA, Bohula EA. COVID-19 for the cardiologist: basic virology, epidemiology, cardiac manifestations, and potential therapeutic strategies. *JACC Basic Transl Sci.* 2020;5(5):518–536.

Сведения об авторах

Шарипова Ф.Х. — самостоятельный соискатель, акушер-гинеколог. Место работы. Ташкентский городской филиал Государственного учреждения «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр матери и ребёнка»

Ан А.В. — д.м.н., доцент. Место работы: Ташкентская государственная медицинская университет. Кафедра акушерство и гинекология.

EKSPERIMENTAL GIPOTIREOZ VA GIPOKINEZIYA SHAROITIDA SOCH FOLLIKULARIDAGI MORFOLOGIK O'ZGARISHLAR.

Article type: Original Article | DOI: to be assigned by editorial office | Published: 2026, №01 | Corresponding author/e-mail: ibragimovax71@gmail.com | ORCID: not supplied | Funding: not declared | Conflict of interest: not declared | Ethics: indicated in article where applicable.

Ilmiy rahbar: Ibragimova Xurshida Zafarovna

Andijon Davlat Tibbiyot Instituti

“Anatomiya va klinik anatomiya” kafedrası PhD, dotsenti

Komilov Shohmirzo Abdurahim o'g'li

Central Asian Medical University

“Anatomiya va klinik anatomiya” kafedrası assistant

Annotatsiya: Ushbu maqolada eksperimental gipotireoz va gipokineziya sharoitida soch follikularida yuzaga keladigan morfologik o'zgarishlar o'rganildi. Tadqiqot davomida laboratoriya hayvonlarida merkazolil yordamida gipotireoz modeli yaratildi hamda gipokineziya sharoiti hosil qilindi. Gistologik va morfometrik tekshiruvlar natijasida epidermis qalinligining kamayishi, follikulalar distrofiyasi, dermadagi trofik buzilishlar va telogen fazaning ustunligi aniqlangan. Gipotireoz va gipokineziyaning birgalikdagi ta'siri soch follikularida degenerativ va atrofik jarayonlarning kuchayishiga olib kelishi qayd etildi. Olingan natijalar endokrin patologiyalar sharoitida teri va uning hosilalarida rivojlanadigan morfofunksional o'zgarishlarni tushunishda muhim ilmiy ahamiyatga ega.

Kalit so'zlar: Hypothyroidism, Hypokinesia, soch follikulasi, morfologiya, gistologiya, distrofik o'zgarishlar, epidermis, dermis, eksperimental model, tireoid gormonlar, mikrosirkulyatsiya, degeneratsiya, atrofiya, laboratoriya hayvonlari.

Аннотация: В данной статье изучены морфологические изменения волосных фолликулов в условиях экспериментального гипотиреоза и гипокинезии. В ходе исследования на лабораторных животных была создана модель гипотиреоза с использованием мерказолила, а также смоделирована гипокинезия. Гистологические и морфометрические исследования выявили уменьшение толщины эпидермиса, дистрофические изменения фолликулов, трофические нарушения в дерме и преобладание телогеновой фазы. Установлено, что сочетанное воздействие гипотиреоза и гипокинезии усиливает дегенеративные и атрофические процессы в волосных фолликулах. Полученные результаты имеют важное научное значение для понимания морфофункциональных изменений кожи и её придатков при эндокринной патологии.

Ключевые слова: Гипотиреоз, гипокинезия, волосной фолликул, морфология, гистология, дистрофические изменения, эпидермис, дерма, экспериментальная модель, тиреоидные гормоны, микроциркуляция, дегенерация, атрофия, лабораторные животные.

Abstract: This article investigates morphological changes in hair follicles under experimental hypothyroidism and hypokinesia. In the study, a hypothyroid model was induced in laboratory animals using mercazolil, and hypokinesia was also simulated. Histological and morphometric analyses revealed a reduction in epidermal thickness, dystrophic changes in hair follicles, trophic disturbances in the dermis, and a predominance of the telogen phase. It was found that the combined effect of hypothyroidism and hypokinesia intensifies degenerative and atrophic processes in hair follicles. The obtained results are of significant scientific importance for understanding morphofunctional changes in the skin and its appendages under endocrine disorders.

Keywords: Hypothyroidism, hypokinesia, hair follicle, morphology, histology, dystrophic changes, epidermis, dermis, experimental model, thyroid hormones, microcirculation, degeneration, atrophy, laboratory animals.

Kirish. So'nggi yillarda Hypothyroidism bilan bog'liq patologik holatlar dunyo bo'yicha dolzarb tibbiy muammolardan biri bo'lib qolmoqda. Qalqonsimon bez gormonlari organizmning metabolik jarayonlari, hujayralar proliferatsiyasi va differensiallanishini boshqarishda muhim ahamiyatga ega. Ayniqsa, teri va uning hosilalari, jumladan soch follikulari tireoid gormonlar ta'siriga juda sezgir hisoblanadi. Gipotireoz natijasida mikrosirkulyator buzilishlar, trofik o'zgarishlar va hujayraviy metabolism pasayishi rivojlanadi, bu esa soch follikularida distrofik va atrofik jarayonlarni yuzaga keltiradi. Gipokineziya esa ushbu patologik jarayonlarni yanada chuqurlashtiruvchi omillardan biri hisoblanadi.

Ko'plab tadqiqotlarda gipotireozning ichki organlarga ta'siri o'rganilgan bo'lsa-da, soch follikularidagi morfologik o'zgarishlar yetarlicha yoritilmagan. Shu sababli eksperimental gipotireoz va gipokineziya sharoitida soch follikularining gistologik holatini o'rganish ilmiy va amaliy jihatdan muhim hisoblanadi.

Adabiyotlarda qayd etilishicha, qalqonsimon bez gormonlari epidermal hujayralar proliferatsiyasi va keratinizatsiya jarayonlarida muhim rol o'ynaydi Ross va Pawlina ma'lumotlariga ko'ra, gipotireoz sharoitida soch follikularining anagen fazasi qisqaradi va telogen faza ustunlashadi [2,6].

Tadqiqot maqsadi. Eksperimental gipotireoz va gipokineziya sharoitida soch follikularida rivojlanadigan morfologik o'zgarishlarni aniqlash.

Tadqiqot materiallari va usullari. Ushbu tadqiqot tajriba sharoitida oq laboratoriya kalamushlarida olib borildi. Laboratoriya hayvonlari tanlab olinishi ularning biologik bir xil xususiyatlarga ega ekanligi, tez moslashuvchanligi

va eksperimental sharoitda morfologik o'zgarishlarni aniq kuzatish imkonini berishi bilan asoslanadi. Tajriba boshlanishidan oldin barcha hayvonlar klinik jihatdan sog'lom holatda bo'lib, standart vivariy sharoitida saqlandi.

Hayvonlar uchta asosiy guruhga ajratildi: birinchi guruh – nazorat guruhi, ikkinchi guruh – eksperimental gipotireoz guruhi, uchinchi guruh esa eksperimental gipotireoz va gipokineziya birgalikda qo'llangan guruh sifatida tashkil etildi. Nazorat guruhidagi hayvonlarga hech qanday farmakologik yoki mexanik ta'sir ko'rsatilmagan bo'lib, ular tabiiy sharoitda kuzatildi.

Ko'rsatkichlar	Nazorat guruhi	Gipotireoz guruhi	Gipotireoz + Gipokineziya guruhi
Epidermis qalinligi	Me'yorida	Kamaygan	Keskin kamaygan
Soch follikulasi diametri	Me'yorida	Toraygan	Juda toraygan
Follikula chuqurligi	Me'yorida	Biroz kamaygan	Keskin kamaygan
Anagen faza	Ustun	Kamaygan	Juda kamaygan
Telogen faza	Kam	Ortiqcha	Juda yuqori
Distrofik o'zgarishlar	Yo'q	O'rtacha	Kuchli
Kollagen tolalar holati	Normal	Tartibsizlashgan	Keskin dezorganizatsiya
Mikrosirkulyatsiya	Me'yorida	Buzilgan	Kuchli buzilgan
Soch o'sishi	Faol	Sekinlashgan	Juda susaygan

Eksperimental gipotireoz modeli Hypothyroidismni chaqirish maqsadida merkazolil preparati yordamida hosil qilindi. Preparat hayvonlarga 21 kun davomida belgilangan dozalarda berildi. Merkazolil qalqonsimon bezda yodlanish jarayonini to'sib qo'yib, tiroksin (T4) va triyodtironin (T3) gormonlari sintezini kamaytiradi. Natijada organizmda gipotireozga xos klinik va morfologik o'zgarishlar shakllanadi. Gipotireozning shakllanganligi hayvonlarning umumiy holati, faolligi, tana vazni va tashqi ko'rinishidagi o'zgarishlar orqali ham baholandi [5,17,11]

Gipokineziya modeli esa hayvonlarning harakat faolligini sun'iy ravishda cheklash orqali yaratildi. Bu usul organizmda umumiy metabolik jarayonlarning susayishi, mikrosirkulyatsiyaning buzilishi va to'qimalarda trofik o'zgarishlarni yuzaga keltirishga qaratilgan. Gipokineziya va gipotireozning birgalikdagi ta'siri organizmda patologik jarayonlarni chuqurlashtiruvchi kompleks model sifatida qo'llanildi [3,15,16].

Tadqiqot davomida teri va soch follikulalari gistologik usulda o'rganildi. Olingan to'qima namunalari 10% neytral formalin eritmasida fiksatsiya qilindi. Fiksatsiyadan so'ng materiallar suvsizlantirilib, parafin bloklarga quyildi. Mikrotom yordamida 5–7 mikron qalinlikdagi kesmalar tayyorlandi. Tayyor kesmalar gematoksilin-eozin va Van-Gizon bo'yoqlari bilan bo'yaldi. Bu usullar to'qimalarning umumiy morfologik tuzilishini, kollagen tolalar holatini hamda hujayraviy o'zgarishlarni aniqlash imkonini berdi [1,4].

Morfometrik tekshiruvlar jarayonida soch follikularining diametri, epidermis qalinligi, follikula chuqurligi hamda distrofik o'zgarishlar darajasi aniq o'lchandi. Har bir ko'rsatkich bir nechta maydonlarda qayta-qayta o'lchanib, o'rtacha qiymatlar hisoblab chiqildi. Bu esa natijalarning ishonchliligini oshirdi.

Olingan natijalar statistik jihatdan Student t-mezone yordamida tahlil qilindi. Guruhlar o'rtasidagi farqlar ishonchlilik darajasi ($p < 0.05$) asosida baholandi. Bu usul eksperimental va nazorat guruhlar orasidagi morfologik o'zgarishlarning statistik ahamiyatini aniqlash imkonini berdi [7,14,18].

Eksperimental modellashirish usullari zamonaviy tibbiyot va morfologiya fanlarida keng qo'llaniladi. Xususan, Hypothyroidism modellari qalqonsimon bez patologiyalarini o'rganishda eng samarali yondashuvlardan biri hisoblanadi. ScienceDirect ma'lumotlariga ko'ra, ushbu modellar gormonlar yetishmovchiligi natijasida yuzaga keladigan tizimli o'zgarishlarni chuqur tahlil qilish imkonini beradi va yangi diagnostik hamda terapevtik yondashuvlarni ishlab chiqishda muhim ilmiy asos bo'lib xizmat qiladi [8,9,10].

1 jadval

Eksperimental gipotireoz va gipokineziya sharoitida soch follikularidagi morfologik o'zgarishlar

Natijalar. Tadqiqot natijalari eksperimental gipotireoz sharoitida soch follikulalarida yaqqol morfologik o'zgarishlar rivojlanishini ko'rsatdi.

Nazorat guruhida soch follikulalari normal tuzilishga ega bo'lib, epidermis va dermis qatlamlari aniq chegaralangan holda kuzatildi. Follikulalarda anagen faza ustunligi qayd etildi.

Eksperimental gipotireoz guruhida epidermis qalinligining kamayishi, follikula diametrining torayishi va keratinizatsiya buzilishlari kuzatildi. Ayrim follikulalarda distrofik o'zgarishlar va hujayraviiy vakuolizatsiya aniqlandi.

Gipotireoz va gipokineziya birgalikdagi guruhda esa patologik o'zgarishlar yanada kuchli namoyon bo'ldi. Dermada shish, kollagen tolalar dezorganizatsiyasi hamda follikula atrofiyasi kuzatildi. Telogen fazadagi follikulalar soni keskin ortgani aniqlandi.

Morfometrik tahlillar follikula diametri va epidermis qalinligi nazorat guruhiga nisbatan ishonchli ravishda kamayganligini ko'rsatdi ($p < 0.05$).

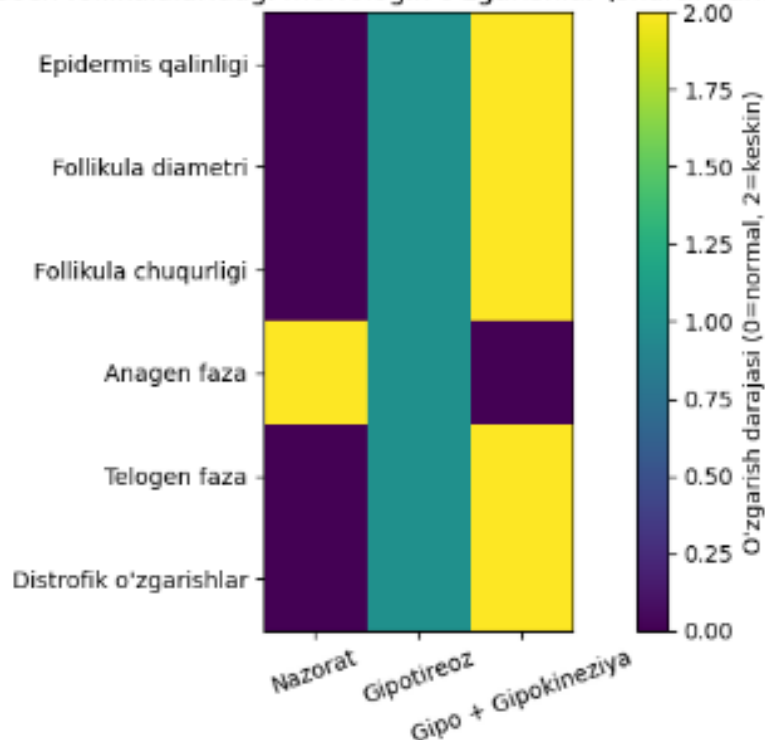
Tireoid gormonlarining teri va follikulalarga ta'siri haqida ma'lumotlar [Frontiers – Thyroid hormones and skin physiology](#) maqolasida batafsil yoritilgan[13].

Muhokama. Olingan natijalar gipotireoz va gipokineziya sharoitida soch follikulalarida trofik va degenerativ o'zgarishlar rivojlanishini tasdiqladi. Tireoid gormonlar yetishmovchiligi natijasida hujayraviiy metabolizm pasayadi, oqsil sintezi sekinlashadi va mikrosirkulyatsiya buziladi.

Gipokineziya esa to'qimalarda gipoksiya va oksidlovchi stressni kuchaytirib, follikulyar apparatda destruktiv jarayonlarni chuqurlashtiradi. Bu holat follikula regressiyasi va soch o'sish siklining buzilishiga olib keladi.

Adabiyotlarda qayd etilishicha, qalqonsimon bez gormonlari epidermal regeneratsiya va keratin sintezida muhim rol o'ynaydi [PubMed – Thyroid hormones and hair follicles](#). Bizning tadqiqot natijalarimiz ham ushbu ma'lumotlarni tasdiqlaydi[12].

Soch follikulalaridagi morfologik o'zgarishlar (shartli baholash)



Xulosa. Ushbu ilmiy tadqiqot eksperimental gipotireoz va gipokineziya sharoitida soch follikulalarida yuzaga keladigan morfologik o'zgarishlarni chuqur o'rganishga bag'ishlandi. Olingan natijalar shuni ko'rsatdiki, qalqonsimon bez gormonlari yetishmovchiligi organizmning nafaqat umumiy metabolik jarayonlariga, balki teri va uning hosilalari tuzilishiga ham sezilarli darajada ta'sir ko'rsatadi. Ayniqsa, soch follikulalari tireoid gormonlarga juda sezgir bo'lib, ularning yetishmovchiligi hujayraviiy regeneratsiya jarayonlarining buzilishiga olib keladi.

Eksperimental gipotireoz sharoitida soch follikularida distrofik va degenerativ o'zgarishlar rivojlanishi, epidermis qalinligining kamayishi, follikula diametrining torayishi hamda soch o'sish siklining buzilishi aniqlandi. Anagen fazaning qisqarishi va telogen fazaning ustunlashuvi soch to'kilishiga moyillikni kuchaytirishi bilan xarakterlanadi. Bu holat qalqonsimon bez gormonlarining hujayra proliferatsiyasi va differensiallanish jarayonlaridagi muhim rolini yana bir bor tasdiqlaydi.

Gipokineziya sharoitida esa organizmda mikrosirkulyatsiya buzilishi, to'qimalarda kislorod yetishmovchiligi va trofik o'zgarishlar kuchayishi kuzatildi. Bu omillar soch follikularining oziqlanishini yomonlashtirib, ularning atrofiyasiga olib keldi. Ayniqsa, gipotireoz va gipokineziya birgalikda qo'llanganda patologik jarayonlar yanada chuqurlashib, morfologik o'zgarishlarning og'ir darajada kechishi qayd etildi.

Tadqiqot natijalari shuni ko'rsatadiki, gipotireoz va gipokineziya o'zaro ta'sirda bo'lganda organizmda adaptatsion imkoniyatlar kamayadi va destruktiv jarayonlar ustunlik qiladi. Bu holat soch follikularining regeneratsiya qobiliyatini pasaytirib, ularning strukturaviy buzilishiga olib keladi. Shu sababli ushbu ikki omilning birgalikdagi ta'siri klinik amaliyotda ham muhim ahamiyatga ega bo'lishi mumkin.

Olingan morfometrik va gistologik natijalar eksperimental guruhlar va nazorat guruhi o'rtasida ishonchli statistik farqlar mavjudligini tasdiqladi ($p < 0.05$). Bu esa o'tkazilgan tajribaning ilmiy asoslanganligini va natijalarning ishonchliligini ko'rsatadi.

Umuman olganda, tadqiqot natijalari endokrin tizim buzilishlari, ayniqsa gipotireoz sharoitida teri va soch follikularida yuzaga keladigan o'zgarishlarni chuqur tushunishga xizmat qiladi. Ushbu ma'lumotlar klinik amaliyotda qalqonsimon bez patologiyalarini erta aniqlash, ularning asoratlarini oldini olish hamda davolash strategiyalarini takomillashtirishda muhim ilmiy asos bo'lib xizmat qilishi mumkin. Shuningdek, gipokineziyaning qo'shimcha patologik omil sifatidagi roli ham alohida e'tiborga loyiq bo'lib, u organizmning umumiy adaptatsion mexanizmlarini sezilarli darajada susaytirishi aniqlangan.

FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR

1. Aruin L.I. Patologicheskaya anatomiya endokrinnoy sistemy. – Moskva, 2018.
2. Afanasyev Yu.I. Gistologiya. – Moskva: GEOTAR-Media, 2021.
3. Bykov V.L. Chastnaya gistologiya cheloveka. – Sankt-Peterburg, 2020.
4. Volkova O.V., Eletskiy Yu.K. Osnovy gistologii. – Moskva, 2019.
5. Gistologiya / pod red. Yu.I. Afanasyeva. – Moskva, 2022.
6. Danilov R.K. Meditsinskaya gistologiya. – Sankt-Peterburg, 2021.
7. Zhuravleva N.B. Endokrinologiya. – Moskva, 2020.
8. Kamilov X.M. Endokrin bezlar morfologiyasi. – Toshkent, 2019.
9. Karimov Sh.I. Patologik fiziologiya asoslari. – Toshkent, 2021.
10. Kuznetsov S.L. Gistologiya, sitologiya i embriologiya. – Moskva, 2020.
11. Mavlyanov F.Sh. Eksperimental modellashirish usullari. – Toshkent, 2018.
12. Paltsev M.A. Patologicheskaya anatomiya. – Moskva, 2021.
13. Sapin M.R. Anatomiya i fiziologiya endokrinnoy sistemy. – Moskva, 2019.
14. Khem A., Kormak D. Gistologiya. – Moskva, 2018.
15. Ahmed R.G. Hypothyroidism and Brain Development // Journal of Thyroid Research. – 2019.
16. Brent G.A. Mechanisms of Thyroid Hormone Action // Journal of Clinical Investigation. – 2018.
17. Caturegli P. Autoimmune Thyroid Diseases // Endocrine Reviews. – 2020.
18. De Felice M. Thyroid Development and Function // Nature Reviews Endocrinology. – 2019.

Inhibin B in Male Reproductive Medicine: Beyond Spermatogenesis — Uncharted Clinical Territory and Methodological Gaps

Article type: Review Article / Narrative Review | DOI: to be assigned by editorial office | Published: 2026, №01 | Corresponding author/e-mail: not supplied | ORCID: 0009-0009-8216-3973; 0009-0008-4269-4553; 0009-0004-0658-6089; 0009-0007-2210-6040 | Funding: not declared | Conflict of interest: not declared | Ethics: indicated in article where applicable.

Narrative review

Dilmurad S. Irgashev, MD, ScD, Professor¹; Elena S. Yugay¹; Mukhiba Kh. Muzaffarova, MD, PhD¹; Komoliddin F. Bilolov²

¹ «Doctor-D-IVF» Center, LLC «DOCTOR D», Tashkent, Uzbekistan

² Kimyo International University in Tashkent, Tashkent, Uzbekistan

ORCID: Irgashev D.S. 0009-0009-8216-3973; Yugay E.S. 0009-0008-4269-4553; Muzaffarova M.Kh. 0009-0004-0658-6089; Bilolov K.F. 0009-0007-2210-6040

Автор для переписки: Dilmurad S. Irgashev, Doctor-D-IVF Center, Tashkent, Uzbekistan; ORCID: 0009-0009-8216-3973.

Abstract:

Background. Ингибин В (INHB), гликопротеин клеток Сертоли, широко используется как маркер сперматогенеза и предиктор успешного забора сперматозоидов при азооспермии. За пределами этой классической роли клиническое значение INHB системно не рассмотрено ни в одном опубликованном обзоре.

Objective. Систематизировать существующие данные о роли INHB вне сперматогенеза — в популяционных референсных интервалах, преаналитике, метаболизме, сексуальной функции, экзогенных экспозициях и парной репродуктивной оценке — и явно обозначить методологические пробелы.

Methods. Настоящая работа выполнена в формате narrative review без формализованного протокола систематического поиска (не PRISMA). Источники идентифицированы в базе данных PubMed/MEDLINE. Поиск проводился по комбинациям ключевых терминов: «inhibin B» в сочетании с доменными дескрипторами — «reference range / reference interval», «diurnal / circadian», «assay / ELISA / platform», «obesity», «erectile / sexual function», «smokeless tobacco / naswar / shammah», «scrotal hyperthermia / varicocele», «hypoxia», «IVF / ICSI prediction», «AMH couple». Включались публикации на английском языке без ограничения по нижней дате; предпочтение отдавалось первоисточникам. Каждая включённая ссылка верифицирована по идентификаторам PMID и DOI. Формальная оценка риска систематической ошибки отдельных исследований не проводилась, что соответствует формату narrative review.

Key findings. Референсные интервалы INHB установлены для США, Китая и Дании, но отсутствуют для Центральной Азии, Ближнего Востока и большей части Африки. Диуральный ритм (снижение ~3%/час) требует стандартизации времени забора. Связь INHB со снижением при тяжёлом ожирении подтверждена, но данные вне экстремального ИМТ ограничены. Единственное прямое исследование INHB и эректильной функции (n=39, после бариатрии) не выявило независимой связи — область в общей популяции не изучена. INHB у потребителей насвая/бездымного табака у человека не измерялся никогда; связь с гипоксией задокументирована на уровне сперматогенеза, но гормональное звено прямо признано неизученным в первоисточнике. Опубликованные ML-модели прогноза ЭКО/ИКСИ используют женский АМН, но не включают мужской INHB — двусторонняя парная модель гонадного резерва не описана.

Conclusion. INHB обладает недооценённым клиническим потенциалом за пределами диагностики мужского бесплодия. Наиболее перспективные направления — региональная стандартизация референсных интервалов и парная модель INHB×АМН как компонент прегавидарной оценки гонадного резерва пары.

Keywords: inhibin B; Sertoli cells; male infertility; reference intervals; anti-Müllerian hormone; couple-level assessment; preanalytical variation; smokeless tobacco.

Annotatsiya: Ushbu narrative review maqolasida inhibin B (INHB) ning erkak reproduktiv tibbiyotidagi klassik spermatogenez markeri doirasidan tashqaridagi klinik imkoniyatlari tahlil qilinadi. Mualliflar populyatsion referens intervallar, preanalitik o'zgaruvchanlik, metabolik omillar, jinsiy funktsiya, tashqi ekspozitsiyalar va juftlik darajasidagi reproduktiv baholash bilan bog'liq dalillarni tizimlashtirgan. Markaziy Osiyo uchun referens ma'lumotlar yetishmasligi hamda INHB va ayol partner AMH ko'rsatkichlarini birgalikda baholash istiqbolli yo'nalish sifatida ko'rsatilgan.

Kalit so'zlar: inhibin B, Sertoli hujayralari, erkaklar bepustligi, referens intervallar, anti-Müller gormoni, juftlik darajasidagi baholash, preanalitik o'zgaruvchanlik, tutunsiz tamaki.

Аннотация: В данном narrative review анализируются клинические возможности ингибина В (INHB) в мужской репродуктивной медицине за пределами его классического использования как маркера сперматогенеза. Авторы систематизируют данные о популяционных референсных интервалах, преаналитической вариабельности, метаболических факторах, сексуальной функции, экзогенных воздействиях и парной репродуктивной оценке. Отмечены дефицит референсных данных для Центральной Азии и перспективность совместной оценки INHB мужчины и АМН партнёрши.

Ключевые слова: ингибин В, клетки Сертоли, мужское бесплодие, референсные интервалы, антимюллеров гормон, парная оценка, преаналитическая вариабельность, бездымный табак.

1. ВВЕДЕНИЕ И БИОЛОГИЯ ИНГИБИНА В

Ингибин В (INHB) — димерный гликопротеин семейства трансформирующего фактора роста β , состоящий из α - и β -субъединиц, соединённых дисульфидными связями. У мужчин он секретируется клетками Сертоли семенных канальцев и служит афферентным звеном отрицательной обратной связи, регулирующей секрецию ФСГ гипофизом.^[10]

Помимо гипофизарно-гонадной оси, ингибин и компоненты его сигнального пути экспрессируются в ряде других тканей; диагностически он также применяется в пренатальном скрининге и как биохимический маркер овариального резерва — эти области лежат вне фокуса настоящего обзора, посвящённого мужской репродуктивной медицине.^[11]

Секреция INHB подвержена суточному ритму: пик в ранние утренние часы и снижение к вечеру со средним темпом убыли около 3 % в час в интервале 09:00–17:00 (оценка получена на малой когорте здоровых мужчин). В пределах суток статистическая корреляция с ФСГ не выявляется, тогда как обнаружена значимая ковариация с тестостероном и эстрадиолом без установления причинно-следственной направленности. Отсутствие именно суточной корреляции с ФСГ не противоречит установленной базовой регуляторной петле обратной связи между INHB и ФСГ, а лишь указывает, что внутрисуточная динамика гормона определяется иными факторами.^[1]

За пределами этой классической физиологической роли клиническое приложение INHB — в оценке сексуальной функции, метаболического статуса, экзогенных экспозиций, а также в популяционной и парной репродуктивной диагностике — остаётся системно не картированным; систематизации этих направлений и посвящён настоящий обзор.

2. Классическая роль: маркер сперматогенеза и предиктор TESE

Классическое клиническое применение INHB опирается на его связь с функцией клеток Сертоли и объёмом герминативного эпителия. Классически установлено, что уровень INHB положительно связан с объёмом яичка и концентрацией сперматозоидов, а совместное определение INHB и ФСГ традиционно рассматривается как способ более полной оценки состояния сперматогенеза, чем изолированное измерение каждого маркера.

В крупной кросс-секционной когорте из 30 613 мужчин референсный диапазон для нормозооспермии составил 87.42–299.93 пг/мл, а оптимальным порогом прогноза успешного забора сперматозоидов было значение >77.72 пг/мл; применимость этого порога зависит от клинического контекста (тип азооспермии) и не является универсальной.^[3]

Отдельного внимания заслуживает дискордантность INHB и ФСГ: у 12.2 % первично инфертильных мужчин значения этих маркеров не соответствуют классической обратной зависимости, и такая дискордантность ассоциирована с меньшим объёмом яичек и анамнезом крипторхизма.^[8]

3. Ингибин В и сексуальная функция

Роль INHB как возможного маркера сексуальной функции у мужчин остаётся практически неизученной. Единственное выявленное исследование, где INHB и показатель эректильной функции (ИЭФ) измерялись одновременно в одной когорте ($n=39$, мужчины после бариатрической операции), показало, что независимым предиктором улучшения ИЭФ было снижение массы тела, тогда как изменения гормональных и метаболических параметров, включая INHB, независимыми предикторами не являлись.^[12]

В обзоре приобретённого гипогонадотропного гипогонадизма — состояния, сопровождающегося эректильной дисфункцией, — отмечается, что сывороточный INHB у таких пациентов обычно остаётся в пределах нормы, а его снижение указывает на длительный и тяжёлый дефицит гонадотропинов; то есть в этом контексте INHB отражает тяжесть гонадотропной недостаточности, а не сексуальную симптоматику как таковую.^[13]

Таким образом, прямых данных о связи INHB с сексуальной или эректильной дисфункцией в общей инфертильной либо сексологической популяции — вне контекста ожирения/бариатрии и вне гипогонадотропного гипогонадизма — не обнаружено. Единственное релевантное прямое измерение дало отрицательный результат, поэтому корректной рамкой является констатация неизученности области, а не гипотеза о существовании связи.

4. Ингибин В и метаболизм / ожирение

Связь INHB с метаболическим статусом мужчины исследована ограниченно и преимущественно в контексте тяжёлого ожирения. У мужчин с ИМТ около 44 кг/м² уровень INHB ниже нормы обнаруживается значимо чаще, чем в контрольной группе (44 % против 12 %), при слабой обратной корреляции с ИМТ; при этом после хирургического снижения массы тела нормализация INHB происходит лишь у части пациентов. Авторы отмечают, что у ряда мужчин со сниженным INHB уровень ФСГ оставался неповышенным, и интерпретируют этот паттерн как относительный гипогонадотропный (центральный) компонент, а не только первичное поражение клеток Сертоли.^[6]

В обзорном обобщении репродуктивного потенциала мужчин с ожирением избыток массы тела связывается со сниженным андрогенным статусом, повышенным риском сексуальной дисфункции и изменённым метаболизмом гормонов, влияющих на фертильность.^[7]

За пределами экстремального ожирения (ИМТ >40) роль INHB как маркера метаболической дисрегуляции репродуктивной оси практически не изучена: влияние отдельных метаболических параметров — окружности талии, гликемического контроля, инсулинорезистентности — на уровень INHB в общей клинической популяции не охарактеризовано.

5. Экзогенные экспозиции: табак/насвай, скротальная гипертермия, гипоксия

Насвай — мелкодисперсный увлажнённый бездымный табачный продукт, широко распространённый в Центральной и Южной Азии. Единственное выявленное клиническое исследование его эффектов у мужчин показало значимое повышение свободных Т3 и Т4 при неизменном ТТГ и снижение провоспалительного интерлейкина-1 β у потребителей по сравнению с контролем — то есть системное эндокринное воздействие подтверждено, однако репродуктивная функция и INHB в этой работе не оценивались.^[14]

На модели крыс воздействие бездымного табака (шаммах) сопровождалось достоверным снижением активности сперматогенеза наряду с системными изменениями — гематологическими, окислительным стрессом, поражением печени и почек; INHB в этой модели также не измерялся.^[15]

Таким образом, INHB не измерялся у потребителей насвая или иного бездымного табака ни у человека, ни на животных моделях, при том что и системное эндокринное воздействие (насвай, тиреоидный профиль), и снижение сперматогенеза (шаммах, крысы) задокументированы отдельно.

Повышение температуры мошонки — установленный механизм тестикулярной дисфункции при варикоцеле: оно ассоциировано с оксидативным стрессом, повреждением гемато-тестикулярного барьера и апоптозом сперматогенных клеток.^[16]

Патофизиологические обобщения связывают транзиторную скротальную гипертермию, избыток активных форм кислорода и усиленный апоптоз в единый каскад повреждения сперматогенеза.^[17]

В доступных источниках по скротальной гипертермии и варикоцеле INHB рассматривается лишь опосредованно — через связь с объёмом яичка и сперматогенезом — и не выделяется как самостоятельная конечная точка; направление требует прямой проверки в проспективном дизайне.

Кросс-секционное исследование с участием 24 жителей высокогорья и 6 пациентов с патологической гипоксией в сравнении с 19 здоровыми контролями подтвердило ухудшение параметров спермограммы при гипоксии; на мышинной модели показан молекулярный механизм подавления пролиферации сперматогоний через ось Septin2–PP2A–АКТ. Авторы прямо указали ограничение своей работы: изменения репродуктивных гормонов и сексуальной функции при гипоксии не оценивались.^[18]

Следует учитывать, что высотная (гипобарическая) и патологическая гипоксия представляют разные по механизму состояния, объединённые в цитируемой работе в рамках одного исследования. INHB как маркер функции клеток Сертоли в контексте гипоксии ранее не измерялся ни разу.

6. Преаналитические факторы

Установленный темп снижения сывороточного INHB в течение дня составляет около 3 % в час при заборе между 09:00 и 17:00, с пиком в ранние утренние часы; это обосновывает необходимость стандартизации времени забора в проспективном протоколе.^[1]

Помимо суточного ритма, значимым преаналитическим фактором является выбор аналитической платформы. При разработке ингибин-В ELISA второго поколения прямое сравнение с двумя ранее коммерчески доступными наборами (OBI и DSL) на 60 мужских и 60 женских образцах показало сильную линейную корреляцию, но с ненулевыми коэффициентами пересчёта между платформами (например, Gen II = 1.57·DSL + 11.29 пг/мл), а также внутреннюю воспроизводимость на уровне 4.3–6.8 % CV.^[19]

Разработка нового моноклонального антитела к β В-субъединице позволила устранить обязательную предобработку образца перекисью водорода, требовавшуюся в предыдущем поколении наборов, и показала, что ранее заявленная кросс-реактивность с ингибином А была завышена примерно в десять раз из-за низкого качества раннего рекомбинантного стандарта. [20]

Совокупно эти данные означают, что абсолютные значения INHB, полученные на разных поколениях наборов и разных платформах, не взаимозаменяемы без калибровочного пересчёта — что напрямую обосновывает необходимость локальной валидации платформы (MAGLUMI X3, CLIA) перед формированием региональных референсных интервалов.

7. Популяционные референсные интервалы

Ниже сведены существующие референсные данные INHB по регионам. Ни один из наборов не включает популяции Центральной Азии, Ближнего Востока или большей части Африки.

Таблица 1. Опубликованные референсные данные сывороточного INHB у мужчин по регионам.

Region / cohort	Author, year	n	Value, pg/mL	Type of statistic	Ref.
USA, Northeast (fertile)	Myers et al., 2008	55	≈120.7–158.1	95% CI of the mean (not a reference interval)	[2]
China	Wang et al., 2019	30 613	87.42–299.93	reference interval (percentile)	[3]
Denmark, 0–80 y	Borelli-Kjær et al., 2024	2 707	age-dependent, peak at puberty	age-specific reference values	[4]
Age model 0–17 y (meta)	Kelsey et al., 2016	709	125–215	normative model (IQR)	[5]
Central Asia / Middle East / Africa	—	—	not established	—	—

Примечание к таблице 1: приведённые значения относятся к разным типам статистических величин (доверительный интервал среднего, перцентильный референсный интервал, возрастная нормативная модель) и не являются напрямую сопоставимыми. Прямое сравнение абсолютных значений между строками некорректно; таблица иллюстрирует наличие/отсутствие региональных данных, а не количественные различия между популяциями.

8. Парная модель: INHB мужчины × АМН партнёры

В опубликованной модели машинного обучения (LightGBM, AUC 0.857) для прогноза исхода ЭКО/ИКСИ при мужском факторе бесплодия (n=2565 пар) в число из пяти отобранных предикторов вошли ИМТ обоих партнёров, базальный ФСГ, АМН партнёры и возраст партнёры — мужской INHB в модель не включён. [9]

Существующие парные прогностические модели систематически используют женский АМН как маркер овариального резерва, но не включают мужской INHB как маркер резерва клеток Сертоли — двусторонняя парная модель гонадного резерва не описана.

9. INHB как потенциальный скрининговый инструмент

Существующие прогностические модели используют INHB реактивно — после обращения пары по поводу бесплодия, на этапе подготовки к ЭКО/ИКСИ, или при подозрении на азооспермию перед TESE. Ни в одной публикации INHB не рассматривается как компонент доклинического парного скрининга гонадного резерва, выполняемого до начала попыток зачатия или на этапе прегравидарной консультации.

Дискордантность ФСГ и INHB у 12.2 % инфертильных мужчин ассоциирована с худшим клиническим профилем ещё до применения ВРТ, что указывает на диагностическую ценность INHB независимо от ФСГ уже на этапе первичного обследования. [8]

Переход от изолированного диагностического использования INHB (мужской фактор) к парному скрининговому инструменту (INHB мужчины + АМН партнёры) как единой панели прегравидарной оценки гонадного резерва пары не описан ни в одной публикации — это прямое концептуальное продолжение пробела раздела 8.

Настоящий раздел носит предиктивно-концептуальный характер и представляет перспективное направление, предлагаемое авторами, а не вывод, следующий из имеющейся литературы; до получения проспективных данных соответствующие положения формулируются в сослагательном наклонении.

10. Сводная таблица пробелов и будущих направлений

Таблица 2. Идентифицированные пробелы, существующая доказательная база и соответствующие им запланированные исследования.

Gap	Existing evidence	Planned study	Target n
INHB and sexual function in a general population	Single direct measurement (n=39, bariatric) — negative result	O8	60–100
INHB and metabolism beyond extreme obesity	Data only at BMI>40 and after gastroplasty	O12	conditional
INHB and naswar / smokeless tobacco in humans	Never measured; naswar studied for thyroid profile, smokeless tobacco in rats	O7	60–100
INHB in scrotal hyperthermia and hypoxia	Hyperthermia — mediated (varicocele); hypoxia — hormonal axis explicitly unstudied	O7 (hyperthermia); hypoxia outside protocol	n/a
Regional reference intervals (C. Asia, Middle East, Africa)	Absent; USA/China/Denmark/age-model 0–17 y only	«Norm»	200–350 (core)
Paired model INHB × AMH	Published IVF/ICSI ML models use AMH, not male INHB	O5, O9, O10	60–120
INHB as a pre-clinical couple screening tool	Used only reactively (TESE, IVF); pregravid screening not described	continuation of O5/O9	depends on O5/O8

Ограничения обзора

Narrative review не использует формализованный протокол систематического поиска (PRISMA); отбор источников — целенаправленный, что ограничивает воспроизводимость поиска, но соответствует формату narrative review для целевых журналов.

Дополнительные ограничения: (а) поиск ограничен публикациями на английском языке, что создаёт потенциальную предвзятость отбора и может исключать релевантные региональные данные на других языках; (б) формальная оценка риска систематической ошибки отдельных включённых исследований не проводилась; (в) целенаправленный (нессистематический) характер отбора источников допускает предвзятость выбора в пользу подтверждающих нишу работ.

Декларации

Финансирование: настоящее исследование не получало внешнего финансирования (This research received no external funding). Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов (The authors declare no conflict of interest). Вклад авторов: D.S. Irgashev — conceptualization, supervision and critical review; E.S. Yugay — literature search and writing; M.Kh. Muzaffarova — methodology and clinical interpretation; K.F. Bilolov — data organization, editing and reference checking.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Carlsen E, Olsson C, Petersen JH, Andersson AM, Skakkebaek NE. Diurnal rhythm in serum levels of inhibin B in normal men: relation to testicular steroids and gonadotropins. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(5):1664-9. doi:10.1210/jcem.84.5.5708. PMID:10323397
2. Myers GM, Lambert-Messerlian GM, Sigman M. Inhibin B reference data for fertile and infertile men in Northeast America. *Fertil Steril.* 2008;92(6):1920-3. doi:10.1016/j.fertnstert.2008.09.033. PMID:19006797
3. Wang J, Lu N, Zhang S, Tang Z, Huang Y, Li W, et al. Reference range and cutoff value of serum inhibin B to predict successful sperm retrieval: a cross-sectional study of 30,613 Chinese men. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2019;92(3):232-40. doi:10.1111/cen.14138. PMID:31793003
4. Borelli-Kjær A, Aksglaede L, Jensen RB, et al. Serum Concentrations of Inhibin B in Healthy Females and Males Throughout Life. *J Clin Endocrinol Metab.* 2024;110(1):70-77. doi:10.1210/clinem/dgae439. PMID:38920271
5. Kelsey TW, Miles A, Mitchell RT, Anderson RA, Wallace WHB. A Normative Model of Serum Inhibin B in Young Males. *PLoS One.* 2016;11(4):e0153843. doi:10.1371/journal.pone.0153843. PMID:27077369
6. Globerman H, Shen-Orr Z, Karnieli E, Aloni Y, Charuzi I. Inhibin B in men with severe obesity and after weight reduction following gastroplasty. *Endocr Res.* 2005;31(1):17-26. doi:10.1080/07435800500228971. PMID:16238188
7. Hammoud AO, Gibson M, Peterson CM, Hamilton BD, Carrell DT. Obesity and male reproductive potential. *J Androl.* 2006;27(5):619-26. doi:10.2164/jandrol.106.000125. PMID:16751621
8. Negri F, Boeri L, Cilio S, Pozzi E, Belladelli F, Corsini C, et al. The Importance of Discordant Follicle Stimulating Hormone and Inhibin B Levels in Primary Infertile Men: Findings from a Cross-Sectional Study. *World J Mens Health.* 2025;43(1):134-141. doi:10.5534/wjmh.230298. PMID:38449455
9. Li H, Gao J, Li Y. Machine learning-based prediction of IVF/ICSI outcomes in male factor infertility highlighting couple-level BMI. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2026;17:1772106. doi:10.3389/fendo.2026.1772106. PMID:41743552

10. Anderson RA, Sharpe RM. Regulation of inhibin production in the human male and its clinical applications. *Int J Androl*. 2000;23(3):136-44. doi:10.1046/j.1365-2605.2000.00229.x. PMID:10844538
11. Makanji Y, Zhu J, Mishra R, Holmquist C, Wong WPS, Schwartz NB, et al. Inhibin at 90: from discovery to clinical application, a historical review. *Endocr Rev*. 2014;35(5):747-94. doi:10.1210/er.2014-1003. PMID:25051334
12. Mora M, Aranda GB, de Hollanda A, Flores L, Puig-Domingo M, Vidal J. Weight loss is a major contributor to improved sexual function after bariatric surgery. *Surg Endosc*. 2013;27(9):3197-204. doi:10.1007/s00464-013-2890-y. PMID:23612762
13. Salenave S, Trabado S, Maione L, Brailly-Tabard S, Young J. Male acquired hypogonadotropic hypogonadism: diagnosis and treatment. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2012;73(2):141-6. doi:10.1016/j.ando.2012.03.040. PMID:22541999
14. Sajid F, Bano S. Pro inflammatory interleukins and thyroid function in Naswar (dipping tobacco) users: a case control study. *BMC Endocr Disord*. 2016;16(1):47. doi:10.1186/s12902-016-0127-5. PMID:27515932
15. Abo-Zaid MA, Alfattah MA, Elashmawy NF, et al. A comprehensive assessment of smokeless tobacco (Shammah) extract: unraveling the effects on hematological parameters, antioxidant defense mechanisms, and organ health in rats. *J Mol Histol*. 2025;56(2):130. doi:10.1007/s10735-025-10403-9. PMID:40186725
16. Kang C, Punjani N, Lee RK, Li PS, Goldstein M. Effect of varicoceles on spermatogenesis. *Semin Cell Dev Biol*. 2021;121:114-124. doi:10.1016/j.semcdb.2021.04.005. PMID:33965333
17. Hassanin AM, Ahmed HH, Kaddah AN. A global view of the pathophysiology of varicocele. *Andrology*. 2018;6(5):654-661. doi:10.1111/andr.12511. PMID:29978951
18. Li Z, Li S, Xiao Y, et al. Hypoxia exposure impairs male fertility via inhibiting Septin2-mediated spermatogonial proliferation. *Hum Reprod Open*. 2025;2025(3):hoaf027. doi:10.1093/hropen/hoaf027. PMID:40487848
19. Kalra B, Kumar A, Patel K, Patel A, Khosravi MJ. Development of a second generation Inhibin B ELISA. *J Immunol Methods*. 2010;362(1-2):22-31. doi:10.1016/j.jim.2010.08.002. PMID:20732325
20. Ludlow H, Muttukrishna S, Hyvönen M, Groome NP. Development of a new antibody to the human inhibin/activin betaB subunit and its application to improved inhibin B ELISAs. *J Immunol Methods*. 2007;329(1-2):102-11. doi:10.1016/j.jim.2007.09.013. PMID:17991484