



New Day in Medicine
Новый День в Медицине

NDM



TIBBIYOTDA YANGI KUN

Ilmiy referativ, marifiy-ma'naviy jurnal



AVICENNA-MED.UZ



ISSN 2181-712X.
EiSSN 2181-2187

12 (74) 2024

Сопредседатели редакционной коллегии:

**Ш. Ж. ТЕШАЕВ,
А. Ш. РЕВИШВИЛИ**

Ред. коллегия:

М.И. АБДУЛЛАЕВ
А.А. АБДУМАЖИДОВ
Р.Б. АБДУЛЛАЕВ
Л.М. АБДУЛЛАЕВА
А.Ш. АБДУМАЖИДОВ
М.А. АБДУЛЛАЕВА
Х.А. АБДУМАДЖИДОВ
Б.З. АБДУСАМАТОВ
М.М. АКБАРОВ
Х.А. АКИЛОВ
М.М. АЛИЕВ
С.Ж. АМИНОВ
Ш.Э. АМОНОВ
Ш.М. АХМЕДОВ
Ю.М. АХМЕДОВ
С.М. АХМЕДОВА
Т.А. АСКАРОВ
М.А. АРТИКОВА
Ж.Б. БЕКНАЗАРОВ (главный редактор)
Е.А. БЕРДИЕВ
Б.Т. БУЗРУКОВ
Р.К. ДАДАБАЕВА
М.Н. ДАМИНОВА
К.А. ДЕХКОНОВ
Э.С. ДЖУМАБАЕВ
А.А. ДЖАЛИЛОВ
Н.Н. ЗОЛотова
А.Ш. ИНОЯТОВ
С. ИНДАМИНОВ
А.И. ИСКАНДАРОВ
А.С. ИЛЪЯСОВ
Э.Э. КОБИЛОВ
А.М. МАННАНОВ
Д.М. МУСАЕВА
Т.С. МУСАЕВ
М.Р. МИРЗОЕВА
Ф.Г. НАЗИРОВ
Н.А. НУРАЛИЕВА
Ф.С. ОРИПОВ
Б.Т. РАХИМОВ
Х.А. РАСУЛОВ
Ш.И. РУЗИЕВ
С.А. РУЗИБОВ
С.А. ГАФФОРОВ
С.Т. ШАТМАНОВ (Кыргызстан)
Ж.Б. САТТАРОВ
Б.Б. САФОВ (отв. редактор)
И.А. САТИВАЛДИЕВА
Ш.Т. САЛИМОВ
Д.И. ТУКСАНОВА
М.М. ТАДЖИЕВ
А.Ж. ХАМРАЕВ
Д.А. ХАСАНОВА
А.М. ШАМСИЕВ
А.К. ШАДМАНОВ
Н.Ж. ЭРМАТОВ
Б.Б. ЕРГАШЕВ
Н.Ш. ЕРГАШЕВ
И.Р. ЮЛДАШЕВ
Д.Х. ЮЛДАШЕВА
А.С. ЮСУПОВ
Ш.Ш. ЯРИКУЛОВ
М.Ш. ХАКИМОВ
Д.О. ИВАНОВ (Россия)
К.А. ЕГЕЗАРЯН (Россия)
DONG JINCHENG (Китай)
КУЗАКОВ В.Е. (Россия)
Я. МЕЙЕРНИК (Словакия)
В.А. МИТИШ (Россия)
В.И. ПРИМАКОВ (Беларусь)
О.В. ПЕШИКОВ (Россия)
А.А. ПОТАПОВ (Россия)
А.А. ТЕПЛОВ (Россия)
Т.Ш. ШАРМАНОВ (Казахстан)
А.А. ЩЕГОЛОВ (Россия)
С.Н. ГУСЕЙНОВА (Азербайджан)
Prof. Dr. KURBANHAN MUSLUMOV (Azerbaijan)
Prof. Dr. DENIZ UYAK (Germany)

ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН НОВЫЙ ДЕНЬ В МЕДИЦИНЕ NEW DAY IN MEDICINE

*Илмий-рефератив, маънавий-маърифий журнал
Научно-реферативный,
духовно-просветительский журнал*

УЧРЕДИТЕЛИ:

**БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ
ООО «ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН»**

Национальный медицинский
исследовательский центр хирургии имени
А.В. Вишневского является генеральным
научно-практическим
консультантом редакции

Журнал был включен в список журнальных
изданий, рецензируемых Высшей
Аттестационной Комиссией
Республики Узбекистан
(Протокол № 201/03 от 30.12.2013 г.)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

М.М. АБДУРАХМАНОВ (Бухара)
Г.Ж. ЖАРЫЛКАСЫНОВА (Бухара)
А.Ш. ИНОЯТОВ (Ташкент)
Г.А. ИХТИЁРОВА (Бухара)
Ш.И. КАРИМОВ (Ташкент)
У.К. КАЮМОВ (Тошкент)
Ш.И. НАВРУЗОВА (Бухара)
А.А. НОСИРОВ (Ташкент)
А.Р. ОБЛОКУЛОВ (Бухара)
Б.Т. ОДИЛОВА (Ташкент)
Ш.Т. УРАКОВ (Бухара)

12 (74)

2024

ноябрь

www.bsmi.uz

<https://newdaymedicine.com> E:

ndmuz@mail.ru

Тел: +99890 8061882

УДК 61-611.018.74-618.177-577.1

**РОЛЬ КУЛЬТУРАЛЬНОЙ СРЕДЫ С ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТОЙ ПРИ
НАСТУПЛЕНИИ БЕРЕМЕННОСТИ ПОСЛЕ ПЕРЕНОСА ЭУПЛОИДНЫХ
ЭМБРИОНОВ (обзор литературы)**

^{1,3} Халилова Камола Ойбековна, ^{1,2} Абдурахманова Ситора Ибрагимовна, ³ Бобоев Сайфулла Гафурович

¹ Израильский медицинский центр репродукции человека и семейного здоровья г.Ташкент, Узбекистан

² Ташкентского государственного стоматологического института

³ Кафедра Генетики Национального Университета Узбекистана.

✓ **Резюме**

Для улучшения результатов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) у пациенток с бесплодием используются адгезионные соединения, такие как гиалуроновая кислота (ГК). Адгезионные соединения добавляются в среду, которая используется при переносе эмбрионов, для повышения вероятности имплантации эмбрионов, что потенциально может привести к более высокой частоте клинической беременности и живорождения.

Ключевые слова: вспомогательные репродуктивные технологии, среды с гиалуроновой кислотой, перенос эмбриона.

**EUPLOID EMBRION KO'CHIRILGANDAN KEYIN HOMILADORLIK PAYTIDA
GIALURON KISLOTASI BILAN MADANIY MUHITNING ROLI (adabiyotlarni ko'rib chiqish)**

^{1,3} Xalilova Kamola Oybekovna, ^{1,2} Abdurahmonova Sitora Ibrohimovna, ³ Boboyev Sayfulla G'afurovich.

¹ Izrail inson reproduksiyasi va oila salomatligi tibbiyot markazi, Toshkent sh., O'zbekiston

² Tashkent davlat stomatologiya institutining akusherlik va ginekologiya kafedrası

³ O'zbekiston Milliy universiteti Genetika kafedrası

✓ **Rezyume**

Bepushtlik bilan og'rigan bemorlarda yordamchi reproduktiv texnologii (ART) natijalarini yaxshilash uchun gialuron kislotasi (HA) kabi yopishtiruvchi birikmalar qo'llaniladi.

Embrionni implantatsiya qilish ehtimolini oshirish uchun embrionni ko'chirish paytida ishlatiladigan vositaga yopishtiruvchi birikmalar qo'shiladi, bu esa klinik homiladorlik va tirik tug'ilishning yuqori darajasiga olib keladi.

Kalit so'zlar: yordamchi reproduktiv texnologiyalar, gialuron kislotali muhit, embrion transferi.

**THE ROLE OF THE CULTURE MEDIUM WITH HYALURONIC ACID AT THE ONSET
OF PREGNANCY AFTER THE TRANSFER OF EUPLOID EMBRYOS (literature review)**

^{1,3} Khalilova Kamola Oybekovna, ^{1,2} Abdurakhmanova Sitora Ibragimovna, ³ Boboev Sayfulla Gafurovich

¹ Israel Medical Center for Human Reproduction and Family Health, Tashkent, Uzbekistan

² The Department of Obstetrics and Gynecology of the Tashkent State Dental Institute

³ The Department of Genetics of the National University of Uzbekistan.

✓ **Resume**

To improve the results of assisted reproductive technologies (ART) in patients with infertility, adhesive compounds such as hyaluronic acid (HA) are used. Adhesive compounds are added to the medium used during embryo transfer to increase the likelihood of embryo implantation, potentially leading to higher clinical pregnancy and live birth rates.

Key words: assisted reproductive technologies, media with hyaluronic acid, embryo transfer.

Актуальность

За последние десятилетия вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) в лечении бесплодия продемонстрировали очень быстрый темп развития и стали неотъемлемой частью репродуктивной медицины.

Работа клиники репродуктивных технологий может быть признана успешной, если 30% протоколов ЭКО (ЭКО+ИКСИ) закончились беременностями. Такая оценка основывается на общемировой статистике, в соответствии с которой 25-35% протоколов ЭКО, осуществленных в соответствии с разработанными стандартами, с использованием оптимального оборудования и расходных материалов, приводят к беременности. И чем сложнее патологии, которые препятствуют беременности, выше возраст участников протокола, тем ниже вероятность забеременеть с первого протокола.

Разработка новых, более эффективных методов стимуляции овуляции [1, 2], оплодотворения, культивирования [3] и оценки качества эмбрионов [4–6], а также внедрение преимплантационных генетических технологий [7–9] позволили не только повысить эффективность программ ВРТ, но и сделать их на порядок более доступными для пациентов. Большинство культуральных сред разработаны для оптимизации развития человеческого эмбриона и не предназначены для переноса или взаимодействия со средой в матке [8]. Несмотря на все вышеперечисленное, эффективность программ ВРТ на сегодняшний день остается относительно невысокой. Тактика ведения пациенток с множественными неудачными попытками ЭКО в анамнезе на сегодняшний день окончательно не определена [2-4]. К сожалению, современная наука не способна дать точного ответа на этот вопрос. Были проведены многочисленные исследования, которые выявили самые различные причины ненаступления беременности, однако ЭКО до сих пор остается лотереей, в которой есть выигравшие и проигравшие [5].

Существует несколько причин для неудачи имплантации эмбриона высокого качества. Одна из них – отсутствие формирования адгезивного матрикса между эмбрионом и эндометрием [10].

Также причинами могут быть:

- Плохое качество эндометрия. Для успешной имплантации эмбриона необходимы нормальная структура и размер эндометрия. Препятствовать имплантации могут спайки, полипы и другая патология в полости матки, вялотекущий воспалительный процесс в эндометрии (хронический эндометрит), аденомиоз.
- Воспалительные процессы в маточных трубах. Воспаление в трубах оказывает токсическое действие на имплантирующийся эмбрион, и даже если беременность наступает, обычно под воздействием токсинов происходит гибель эмбриона на ранних сроках.
- Генетические причины. Хромосомные аномалии не позволяют яйцеклетке нормально делиться, что делает развитие эмбриона в матке невозможным.
- Сбои гормонального баланса. Это может стать причиной того, что имплантированный эмбрион не приживется в матке и погибнет.
- Возраст более 40 лет. Фертильность женщины после 40 лет резко снижается.

Добавление белковых компонентов в культуральную среду широко используется при культивировании эмбрионов человека в программах ВРТ [11]. Чаще всего с этой целью используется человеческий сывороточный альбумин (очищенный или рекомбинантный), который присутствует в женском репродуктивном тракте в качестве источника энергии и резервуара витаминов, гормонов и некоторых других факторов, а также принимает участие в регуляции осмотического давления [1, 2]. При культивировании эмбриона добавление альбумина увеличивает вязкость культуральной среды и препятствует адгезии эмбриона к культуральному пластику, что облегчает работу с эмбрионом [1, 2]. С другой стороны, использование альбумина в качестве источника белка при культивировании эмбриона

вызывает ряд опасений, основные из которых связаны с вариацией между различными партиями альбумина и риском передачи вирусных инфекций [1-3]. В связи с этим, актуален поиск других макромолекул в качестве альтернативы.

Большинство культуральных сред разработаны для оптимизации развития человеческого эмбриона и не предназначены для переноса или взаимодействия со средой в матке. Инновационная среда для переноса эмбрионов EmbryoGlue содержит фактор стимуляции имплантации – гиалуроновую кислоту и рекомбинантный человеческий альбумин. EmbryoGlue входит в G-серию сред Vitrolife, разработанных на основе исследований профессора Дэвида Гарднера и его команды [5-7].

Часть G-серии Культуральные среды G-Серии имеют оптимальный ионный состав: осмоляльность и pH всех сред в серии одинаковы. EmbryoGlue используется в клинической практике с 2003 года и является наиболее документально обоснованной средой для переноса эмбрионов. Были доказаны увеличение уровня имплантации и показателя рождаемости.

Значение рекомбинантного альбумина Рекомбинантный альбумин человека (RHA) обладает несколькими преимуществами по сравнению с HSA или другими белковыми добавками. Выделенный из сыворотки альбумин человека по своей природе гетерогенен и может содержать вещества, способные отрицательно повлиять на развитие эмбриона. Поскольку рекомбинантный альбумин получен синтетически, он не содержит связанных с кровью агентов (например, гормонов, прионов). Также рекомбинантный альбумин является более стабильным продуктом, различия от партии к партии сведены к минимуму [8-10]. Кроме того, Lane et al. продемонстрировали, что при культивировании в присутствии цитрата и рекомбинантного человеческого альбумина у крупного рогатого скота образуются значительно более расширенные бластоцисты. Эти бластоцисты также имели значительно большее количество клеток во внутриклеточной массе и трофэктодерме. Добавление гиалуронана в эту культуральную среду приводило к еще более высоким показателям развития бластоцисты. Это доказывает, что культивирование и перенос с RHA являются не только более безопасным вариантом, но и эффективным.

Роль гиалуроновой кислоты

Гиалуроновая кислота в норме содержится в разных тканях организма, в том числе активно синтезируется в момент готовности к имплантации. Гиалуроновая кислота становится связующим звеном между эмбрионом и эндометрием, выполняя роль клея и обеспечивая надежную фиксацию к маточной стенке. Она представляет собой вязкую жидкость, близкую по консистенции той, что вырабатывает матка. Гиалуроновая кислота в составе среды становится связующим звеном между эмбрионом и эндометрием, выполняя роль клея и обеспечивая надёжную фиксацию к маточной стенке. Важной особенностью среды для переноса эмбрионов с повышенным содержанием гиалуронана является её высокая вязкость. Благодаря этому достигается плавность манипуляций с эмбрионами в процессе переноса и снижение их последующего дрейфа.

Одним из первых в 1999 году Гарднер и др. изучали макромолекулы, положительно влияющие на развитие и жизнеспособность эмбрионов. Гиалуроновая кислота не только поддерживала развитие, но вместе с альбумином улучшала имплантацию эмбрионов. Также было обнаружено, что присутствие гиалуронана в среде для переноса значительно повышает успешность лечения. Гиалуроновая кислота – это гликозаминогликан и ключевая молекула в развитии эмбриона и имплантации [7, 8, 9]. Уровень гиалуроновой кислоты в матке изменяется динамически и значительно возрастает в день имплантации. Хотя это соединение содержится в средах для культивирования эмбрионов G-серии, в средах, содержащих гиалуроновую кислоту концентрация гиалуроновой кислоты выше, чтобы соответствовать уровню в матке во время имплантации.

Среды, содержащие гиалуроновую кислоту особенно эффективны для пациентов старше 35 лет, с эмбрионами средней эмбриологической оценкой, с несколькими неудачными попытками ЭКО, повторяющиеся самопроизвольные прерывания беременности, в криопереносе, а также при идиопатическом бесплодии (точная причина патологии не установлена даже после комплексного диагностического обследования).

Существует несколько механизмов действия гиалуроновой кислоты, улучшающих уровень имплантации. Показано, что гиалуроновая кислота способствует диффузии между средой переноса и вязким секретом матки. Гиалуроновая кислота также является важным фактором межклеточной адгезии, что говорит о ее возможно более активном влиянии. Фактически, гиалуроновая кислота связывает рецептор CD44, присутствующий как на эмбрионе, так и на эндометрии. Это

опосредованное рецептором связывание было задокументировано как ключевая функция в процессе имплантации [4-7].

В 2010 и 2014 годах Кокрановское Сообщество опубликовало два отчета, демонстрирующих эффективность сцепляющих соединений в среде переноса эмбрионов, особенно гиалуроновой кислоты. В отчете 2010 года собраны данные 16 отдельных публикаций (более 3600 переносов), 15 из которых изучали гиалуроновую кислоту. Авторами был сделан вывод: «определен четкий положительный эффект (от наличия высокой концентрации гиалуроновой кислоты в среде для переноса)». В отчете 2014 года собраны данные 17 публикаций (более 3800 переносов), из которых в 16 исследовалась гиалуроновая кислота. Был обнаружен положительный эффект влияния среды, обогащенной гиалуроновой кислотой на рождаемость во всех 16 исследованиях. Это важно, поскольку в предыдущем Кокрановском отчете не сообщалось о влиянии на рождаемость. Кроме того, данные отчета 2014 года поддерживают вывод отчета 2010 года: частота клинических беременностей возрастает. Также следует отметить, что в докладах Кокрановского Сообщества не отмечено никакого отрицательного эффекта гиалуроновой кислоты на лечение. Исследование 2011 года Балабан и др. рассматривало частоту рождения детей. В результате был сделан вывод о значительном увеличении числа новорожденных в группе пациентов с использованием EmbryoGlue при переносе. Увеличение числа новорожденных было продемонстрировано при переносах как на 3-й, так и на 5-й дни. В заключении исследования сказано, что «высокая концентрация гиалуроновой кислоты (в EmbryoGlue) также оказывает положительное влияние на частоту рождения детей» [7-10].

В исследовании 2014 года Hashimoto и др. собрали мета данные о более чем 10 000 переносах эмбрионов с использованием EmbryoGlue. Были сопоставлены 23 исследования и сделан вывод, что использование EmbryoGlue привело к значительному увеличению частоты беременностей. Дальнейший анализ 11 исследований показал значительное увеличение показателей имплантации при использовании EmbryoGlue для переноса эмбрионов. Большой набор данных также подтверждает клиническую пользу использования EmbryoGlue в качестве среды переноса и подтверждает результаты в вышеупомянутых отчетах Кокрановского сообщества [5].

Выводы

Таким образом, современная наука и многочисленные исследования, не могут дать конкретные ответы на вопрос «причины ненаступления беременности». Современные методы лечения не полностью удовлетворяют пациентов и врачей. Важнейшей проблемой ВРТ остается тот факт, что этиопатогенетические механизмы неудачной имплантации зуплоидного эмбриона до конца не изучены, требуют оптимизации методов как стимуляции, так и методов подготовки пациентки к переносу. Более тщательное изучение роли культуральных сред содержащих гиалуроновую кислоту при переносе эмбрионов должно способствовать увеличению показателей имплантации и наступления беременностей, что в свою очередь обосновывает актуальность данной темы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Urman et al. (2008) Effect of hyaluronan-enriched transfer medium on implantation and pregnancy rates after day 3 and day 5 embryo transfer: a prospective randomized study. //Fert Steril 2008;90(3):604-12.
2. Bontekoe S et al. (2010) Cochrane Database Syst Rev. 2010 Jul 7;(7):CD007421.
3. Bontekoe S et al., (2014) Cochrane Database Syst Rev. Feb 25;2:CD007421.
4. Balaban B et al. (2011) Effect of hyaluronan-enriched transfer medium on take home baby rate after day 3 and day 5 embryo transfers: a prospective randomized study. Hum Reprod. July 15(15):i24.
5. Hashimoto S et al. (2014) EmbryoGlue improves pregnancy and implantation rates: Results from a Metaanalysis on almost 10,000 embryo transfers. //Reprod BioMed Online. 2014;28(Suppl 1):S7-S8.
6. Meintjes M (2012) Media composition; macromolecules and embryo growth. //Methods Mol Biol. 2012;912:107-27.
7. Morbeck et al. (2014) Composition of protein supplements used for human embryo culture. //J Assist Reprod Genet. 2014;12:1703-11.
8. Blake et al. (2002) Protein Supplementation of human IVF culture media. J Assist Reprod Genet. 2002;19:137-43.
9. Leonard et al. (2013) Variability in protein quality used for embryo culture: embryotoxicity of the stabilizer octanoic acid. //Fertil Steril. 2013;100:544-549.
10. Lane et al. (2003) Cryo-survival and development of bovine blastocysts are enhanced by culture with recombinant albumin and hyaluronan. //Mol Reprod Dev 2003;64:70-78.

Поступила 20.11.2024

