

УДК 618.177-089.888.11

DOI 10.34014/2227-1848-2019-2-23-33

ОСОБЕННОСТИ КРАЕВОЙ ДЕГИДРАТАЦИИ ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ ЖИДКОСТИ У ПАЦИЕНТОК ПРОГРАММЫ ЭКО И ПЭ С ЭНДОКРИННЫМИ НАРУШЕНИЯМИ

Л.И. Трубникова¹, А.В. Самойлова², В.Д. Таджиева¹, М.Л. Албутова¹,
О.А. Маринова¹, С.Г. Милаев²

¹ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, Россия;

²ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», г. Чебоксары, Россия

e-mail: kafaig@mail.ru

Цель. Выявить особенности структуропостроения фолликулярной жидкости (ФЖ) методом краевой дегидратации у пациенток с эндокринными нарушениями, у которых для лечения бесплодия использованы методы вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

Материалы и методы. Методом краевой дегидратации исследовано структуропостроение ФЖ у 247 пациенток с трубно-эндокринным генезом бесплодия, вошедших в программу ЭКО и ПЭ. Среди них были выделены пациентки с эндокринными нарушениями (149 женщин).

Результаты. При исследовании морфологии ФЖ методом краевой дегидратации выявлены характерные особенности локальной организации ФЖ при различных формах эндокринного бесплодия. По структуре локальной организации определена степень выраженности пролиферативных и деструктивных процессов в фолликуле, дана оценка местного гомеостаза яичников. Эти особенности структуропостроения позволяют высказать предположение о возможности использования характерных маркеров для прогнозирования исходов технологий ВРТ и индивидуализировать терапевтические подходы.

Ключевые слова: бесплодие, ЭКО, эндокринные нарушения, фолликулярная жидкость, краевая дегидратация, морфотипы.

Введение. Фолликулярная жидкость (ФЖ) яичника является сложной биологической средой, продуктом клеток гранулезы, окружающей ооцит в период его созревания [1–4]. Еще R. Homburg и M. Shelef (1995) пришли к выводу, что зрелость ядра является важным фактором оценки качества ооцита и что окружение ооцита оказывает значительное воздействие на его качество [3, 5, 6]. Неслучайно основным требованием оценки ооцита является немедленное исследование ФЖ после забора на нагретом предметном столике микроскопа [3]. Состав ФЖ варьирует в зависимости от гормонального статуса женщины, стадии созревания фолликула и целого ряда других факторов. Характерной особенностью фолликулярной жидкости является наличие в ней высокомолекулярных протеогликанов, представляющих собой углевод-белковые комплексы, которые позволяют связывать

большое количество воды. В малых фолликулах относительное содержание протеогликанов выше, чем в больших. По мере увеличения размера фолликула уменьшается вязкость ФЖ и увеличивается содержание свободной воды. Различия в размерах фолликулов связаны с содержанием большого количества свободной воды в ФЖ более крупных фолликулов, даже при нормальных и сниженных показателях белков плазмы, стероидсвязывающего белка, ферментов, мукополисахаридов, стероидов, гормонов гипофиза, нестероидных овариальных факторов и др. [7, 8]. Согласно литературным данным, с увеличением размера фолликула в ФЖ уменьшается концентрация калия, хлорида, лактата, мочевины и триглицеридов [8, 9]. Концентрация этих компонентов намного меньше концентрации белка, поэтому вклад последнего в изменение объема ФЖ является более

существенным. Наблюдаемый рост объема ФЖ с увеличением размера фолликула можно объяснить снижением концентрации связанной воды в ФЖ вследствие уменьшения относительного содержания высокомолекулярных протеогликанов. Знание этих закономерностей позволило применить метод краевой дегидратации для исследования локальной организации фолликулярной жидкости. По полученным результатам кристаллообразования можно определить степень выраженности деструктивных и пролиферативных процессов, происходящих в фолликуле [9–11].

Возможности и ценность применения данного метода в медицинских исследованиях обосновали В.Н. Шабалин и С.Н. Шатохина (1998), определившие основные характеристики морфологических структур биологической жидкости (БЖ) в норме и при патологии. В норме определяется два вида текстур – папоротникообразные и переходные. При патологических состояниях определяются следующие текстуры: пластинчатые (маркер деструкции), паутинчатые (маркер гипоксии), параллельные (маркер гиперплазии). Основным материалом формирования пластинчатых структур является холестерин. При патологических процессах в результате усиленного распада клеток происходит освобождение холестерина из мембран в межтканевое пространство, появляются пластинчатые изоморфоны. Параллельные трещины образуются за счет наличия белка фибрина, состоящего из длинных нитей; ветвистые дендриты, миелиновые бороздки – за счет скоплений липидов, триглицеридов [7–9].

В настоящее время метод исследования твердой фазы БЖ используют для постановки диагноза в самых разнообразных областях медицины.

Авторами метода был предложен способ диагностики степени атеросклеротического поражения кровеносных сосудов. При наличии пластинчатых структур и анизотропных включений в них выявлены разные стадии атеросклероза сосудов.

В 2004 г. был предложен способ диагностики гиперплазии при выявлении параллельных линий и злокачественной гиперплазии при наличии атипических сферолитов [9].

Диагностическая значимость этих морфоструктур подтверждена и в других исследованиях [10, 11].

Публикаций, посвященных значению метода краевой дегидратации ФЖ, в доступной нам литературе мы не встретили.

Цель исследования. Определить значимость метода краевой дегидратации для оценки состояния яичников и готовности ооцитов к применению методов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

Материалы и методы. Выполнено клиническое контролируемое исследование. С целью изучения распространенности и структуры эндокринных форм бесплодия проведено клиническое обследование 149 пациенток в возрасте от 26 до 42 лет (средний возраст $33,43 \pm 0,30$ года), имеющих эндокринные нарушения и поступивших для лечения с использованием методов ВРТ. При анализе эндокринного статуса были выделены группы пациенток с единичными эндокринными проявлениями: гиперпролактинемия (5,4 %), синдром поликистозных яичников (СПКЯ) и гирсутизм (5,4 %), миома матки (4 %) и эндометриоз (14,1 %). Отдельную подгруппу составили пациентки с гиперпластическими процессами эндометрия (16,8 %). Кроме этого, выделены пациентки с сочетанными эндокринными нарушениями, которые являлись причинами бесплодия. У этих пациенток диагностированы нарушения функции нескольких эндокринных желез (54,4 %). Следует отметить, что все обследуемые пациентки имели в анамнезе трубно-перитонеальный фактор бесплодия. Пациентки в течение длительного времени (от 1 года до 20 лет (в среднем $5,46 \pm 0,34$ года)) получали лечение в соответствии с патогенезом бесплодия, но без положительного результата восстановления фертильности. В связи с этим они были включены в программу ЭКО и ПЭ. Немалое значение имело то, что на каждую пациентку приходилось 1,6 соматического заболевания. В экстрагенитальной патологии наблюдалось преобладание заболеваний органов пищеварения (54,4 %), органов кровообращения (36,9 %), нарушений питания (34,3 %), причем 17,5 % женщин имели дефицит массы тела, 16,8 % – ожирение. Следует отметить,

что большая часть пациенток с ожирением (13,4 %) имела в анамнезе патологию нескольких эндокринных органов.

Кроме того, каждая пациентка кроме значимых соматических заболеваний имела в анамнезе по 3 гинекологических заболевания.

Обращает на себя внимание большой индекс воспалительных гинекологических заболеваний, который составил 3,25 на 1 женщину, что обусловлено наличием перенесенного ИППП – 1,2 заболевания на 1 женщину. Наличие в анамнезе перенесенных ИППП, в т.ч. хламидиоза, сифилиса, гонореи, трихомониаза, привело к глубоким поражениям репродуктивной системы. Этот факт делает условным выделение эндокринного генеза бесплодия. Указание женщин на наличие в анамнезе кист яичников, полипов шейки матки и эндометрия также следует рассматривать как следствие хронических воспалительных заболеваний половых органов.

До выполнения ВРТ на репродуктивных органах пациенток проводилось большое число оперативных вмешательств, в т.ч. на яичниках, маточных трубах, внутриматочных вмешательствах по поводу гиперпластических процессов эндометрия. Спектр оперативных вмешательств указывает на наличие у женщин хронических, длительно протекающих заболеваний гениталий, консервативное лечение которых не было эффективным.

Менархе у женщин с эндокринным и смешанным генезом бесплодия приходилось в среднем на 14 ± 1 год, причем у 86,7 % женщин отмечались нарушения менструальной функции: болезненные – у 37,6 %, нерегулярные – у 26,2 %, обильные – у 22,2 %, скудные – у 0,7 % женщин. Средний возраст начала половой жизни составил 19 ± 2 года. Только 42,3 % женщин использовали методы контрацепции, из них оральные контрацептивы применяли только 25,5 % женщин, 5,4 % использовали ВМК, остальные 11,4 % – презерватив.

Первичное бесплодие диагностировано у 43,6 % женщин, вторичное – у 56,4 %. У пациенток со вторичным бесплодием в анамнезе было 169 беременностей, из которых только 14 % (24 беременности) завершилось родами, 86 % остальных беременностей завер-

шились медабортами (43 %) и самопроизвольными абортами (8 %). 35 % беременностей были внематочными, завершившимися тубэктомией.

При оценке исходного гормонального статуса у всех пациенток в одном из менструальных циклов, предшествующих стимуляции овуляции, отмечены разнообразные нарушения: у 8,1 % выявлена гиперпролактинемия, у 14,1 % – лютеиновая недостаточность и гиперплазия эндометрия, у 9,4 % – разнонаправленные гормональные нарушения, скорректированные КОК, у 4 % – гипер- или гипофункция щитовидной железы. Всем женщинам проводилось лечение патогенетических гормональных расстройств до назначения ВРТ.

Следует отметить, что в отношении некоторых пациенток в процессе лечения бесплодия раньше применялись ВРТ. Так, 20,8 % женщин ранее использовали метод искусственной инсеминации, оказавшийся низкоэффективным: только в одном случае наступила беременность, причем внематочная. ЭКО в качестве восстановления фертильности было применено в 22,8 % случаев, причем неоднократно. В результате у одной пациентки наступила беременность после третьей попытки ЭКО, у другой – одна попытка закончилась наступлением маточной беременности, вторая попытка – внематочной беременностью. В остальных случаях все попытки ЭКО имели отрицательный результат. После проведения последней программы ЭКО и ПЭ у обследованных пациенток положительные результаты были достигнуты в 18,1 % случаев. При проведении программ ЭКО и ПЭ в 61,8 % случаев использовался длинный протокол, в 38,3 % – короткий.

В 4,7 % случаев был диагностирован синдром гиперстимуляции яичников легкой степени, проведена консервативная терапия с положительным эффектом.

У всех 149 пациенток был произведен забор ФЖ во время пункции фолликула. ФЖ центрифугировалась в течение 5 мин со скоростью 3000 об/мин. Для исследования 0,2 мл ФЖ наносили на поверхность стандартного предметного стекла 75×25 мм, предварительно подготовленного, и высушивали капли, накрывая покровным стеклом, при темпера-

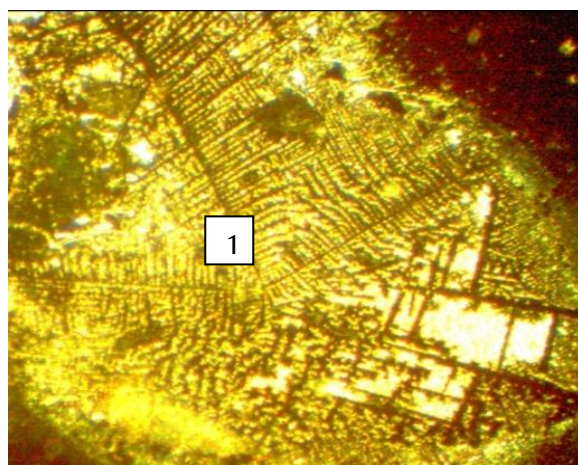
туре 18–25 °С, влажности 65–70 % и минимальной подвижности воздуха. Оценку проводили через 24 ч. Изучение структурообразующих элементов дегидратированной капли осуществляли при увеличениях от $\times 400$ с помощью бинокулярного микроскопа Leica ICC 50 (Германия, Leica Microsystems GmbH) и цветной цифровой камеры Pixera 120es (Япония, Pixera Corporation). В ходе исследования оценивали структуропостроение локальных структур, описывали наличие физиологических и патологических текстур.

Результаты и обсуждение. В результате проведенного исследования были выявлены закономерности наличия характерных текстур, присущие определенному эндокринному заболеванию, что позволило выделить пациенток с определенной гинекологической эндокринной патологией или синдромом.

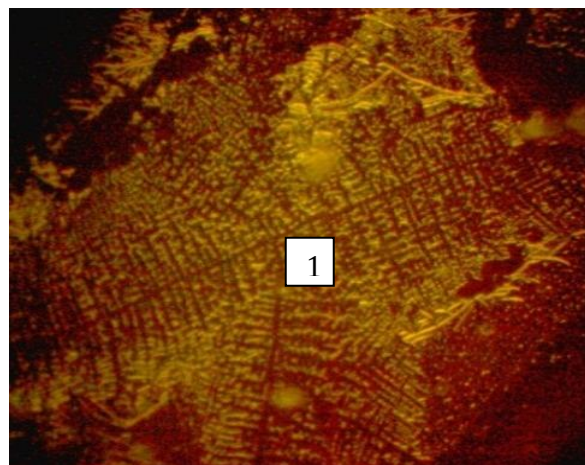
1. Пациентки программы ЭКО и ПЭ с диагнозом «миома матки». В нашем исследовании у 6 (4 %) пациенток, вошедших в программу ЭКО и ПЭ, диагностировалась миома матки. У 2 пациенток была обнаружена субсерозная локализация миоматозных узлов. Все узлы были достаточно больших размеров, и до включения в программу ЭКО и

ПЭ этим пациенткам была произведена консервативная миомэктомия. У одной пациентки путем гистероскопии был удален субмукозный узел, который деформировал полость матки и являлся причиной бесплодия. У остальных 3 пациенток, миома матки была малых размеров и не являлась противопоказанием для включения их в программу ВРТ. В основе патогенеза миомы матки лежит моноклональная пролиферация гладкомышечных клеток миометрия. Поэтому анализ полученных результатов позволил установить отличительные особенности у пациенток с миомой матки.

Так, в исследуемых препаратах обнаруживаются нормальные – папоротникообразные (100 %) – и переходные (62,9 %) структуры, переходящие в параллельные (85,2 %), что является маркером гиперплазии (пролиферации) (рис. 1а, б). Количество патологических маркеров (3,6 мар. на 1 пац.) незначительно превышает количество нормальных (2,2 мар. на 1 пац.). В половине фаций (55,6 %) обнаруживались базисные сфероциты и во всех – патологические, что говорит о декомпенсированном состоянии локального гомеостаза (рис. 1а, б).



а



б

Рис. 1:

а) фрагмент препарата локальной организации ФЖ № 67, ув. $\times 400$, темное поле, папоротникообразные структуры (1). Пациентка Мария С., 35 лет. Бесплодие вторичное, 7 лет. В анамнезе: хронический двухсторонний сальпингоофорит, хронический эндометрит, миома матки. Результат ЭКО положительный;

б) фрагмент препарата локальной организации ФЖ № 36, ув. $\times 400$, темное поле, папоротникообразные структуры (1), переходящие в параллельные. Пациентка Майя С., 34 года, бесплодие вторичное, 12 лет. В анамнезе: хронический сальпингит, миома матки, произведена правосторонняя тубэктомия, консервативная миомэктомия. Результат ЭКО отрицательный

2. Пациентки программы ЭКО и ПЭ с диагнозом «эндометриоз». Данную группу составила 21 (14,1 %) пациентка с бесплодием. У них в процессе обследования диагностирован эндометриоз. 16 (10,7 %) пациенткам данной группы проведена лапароскопическая операция по поводу наружного генитального эндометриоза (НГЭ): в 13 (8,7 %) случаях – НГЭ 1–2 стадии, в 1 (0,7 %) случае – НГЭ 3–4 стадии, в 2 (1,3 %) случаях удалены эндометриoidные кисты яичников. В 6 (4,0 %) случаях при проведении гистероскопии был диагностирован аденомиоз.

Основным патогенетическим механизмом развития эндометриоза является нарушение баланса в системе «оксидант/антиоксидант», в результате которого и развивается окислительный стресс [12, 13]. Таким образом, на фоне пролиферативных процессов развиваются и деструктивные. Согласно полученным результатам в исследуемой группе преобладали папоротникообразные структуры, переходящие в параллельные. Но, в отличие от картины при миоме, при эндометриозе наблюдался деструктивный папоротник (рис. 2а, б, в).

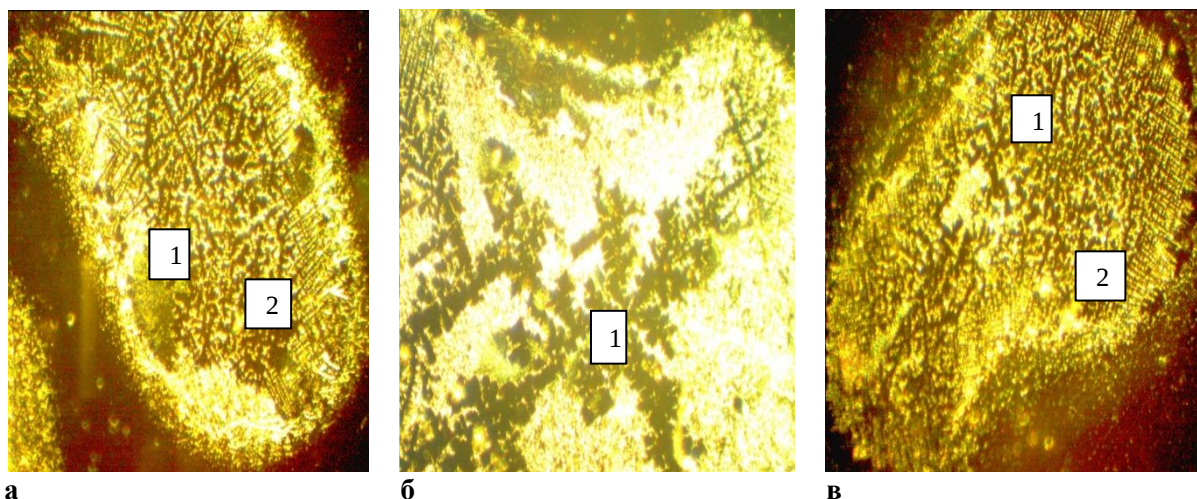


Рис. 2:

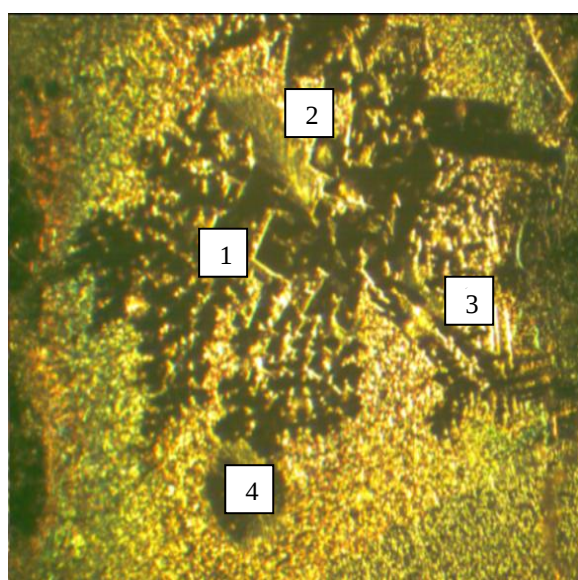
а) фрагмент препарата локальной организации ФЖ № 167, ув. $\times 400$, темное поле, деструктивные папоротникообразные структуры (1), переходящие в параллельные (2). Пациентка Анастасия М., 34 года, бесплодие первичное, 8 лет. В анамнезе: поверхностный эндометриоз яичников, тазовой брюшины. Лапароскопия: коагуляция, иссечение очагов эндометриоза. Гистероскопия: очаговый эндометриоз. Результат ЭКО положительный;

б) фрагмент препарата локальной организации ФЖ № 173, ув. $\times 400$, темное поле, папоротникообразные структуры (1), переходящие в параллельные. Пациентка Светлана Х., 39 лет, бесплодие первичное, 10 лет. В анамнезе: эндометриоз правой маточной трубы, ретроцервикальный эндометриоз, эндометриоз тазовой брюшины. Лапароскопия: двухсторонняя тубэктомия, коагуляция и иссечение очагов эндометриоза. Результат ЭКО отрицательный;

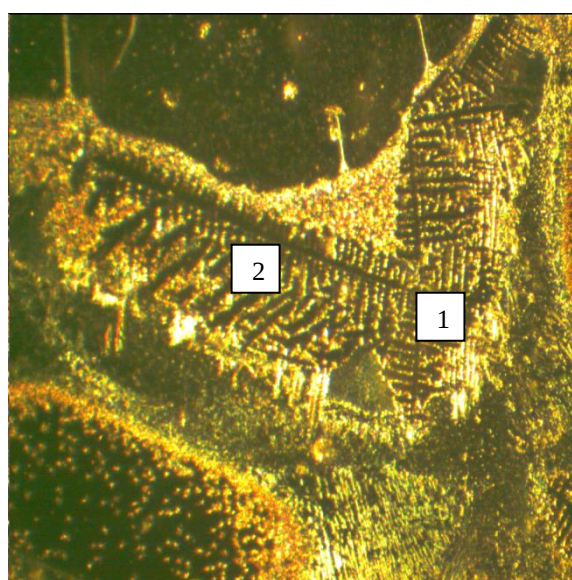
в) фрагмент препарата локальной организации ФЖ № 45, ув. $\times 400$, темное поле, папоротникообразные структуры (1), переходящие в параллельные (2). Пациентка Лариса М., 34 года, бесплодие первичное, 6 лет. В анамнезе: ретроцервикальный эндометриоз, эндометриоз тазовой брюшины, аденомиоз. Лапароскопия: двухсторонняя тубэктомия, коагуляция и иссечение очагов эндометриоза. Результат ЭКО отрицательный

3. Пациентки программы ЭКО и ПЭ с диагнозом «гиперплазия». Согласно результатам, полученным В.Н. Шабалиным и С.Н. Шатохиной (2009), у практически здоровых людей в сыворотке крови были обнаружены дендритные и переходные формы, а пластинчатые структуры являлись маркером деструкции и воспаления [9]. В ходе данного исследования установлено, что наибольшее количество пластинчатых структур, указывающих на воспалительный процесс и/или деструктивные изменения, наблюдалось как

раз при гиперплазии (96 %) [12, 13]. Это позволило нам выделить группу пациенток (25 (16,8 %) чел.), у которых диагностировалась гиперплазия, поскольку в исследуемых препаратах можно было наблюдать определенную закономерность: деструктивный папоротник переходил в пластинчатые структуры. В фациях пациенток с гиперплазией отмечалась полихромия (маркер усиления признаков деструкции) – сочетание зеленого, желтого, красного, оранжевого цветов (рис. 3а, б).



а



б

Рис. 3:

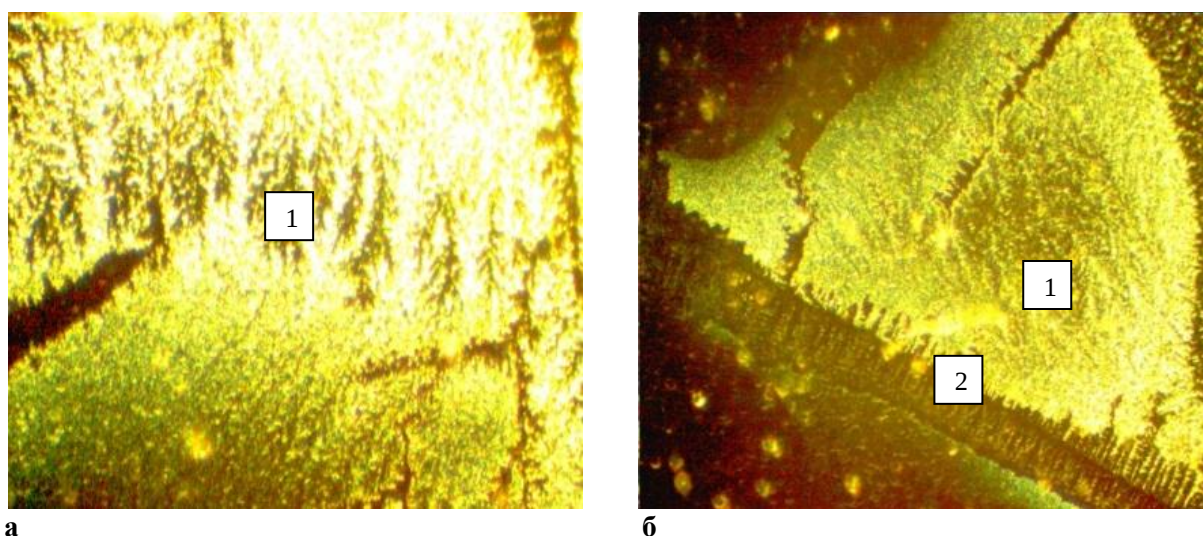
а) фрагмент препарата локальной организации ФЖ № 200, ув. $\times 400$, темное поле, деструктивные папоротникообразные структуры (1), переходящие в пластинчатые (2). Параллельные структуры (3), базисный сферолит (4). Пациентка Ольга Р., 33 года, бесплодие вторичное, 2 года. В анамнезе: железисто-кистозная гиперплазия эндометрия, хронический эндометрит. Результат ЭКО отрицательный;

б) фрагмент препарата локальной организации ФЖ № 162, ув. $\times 400$, темное поле, папоротникообразные структуры (1), переходящие в пластинчатые (2). Пациентка Вера К., 35 лет, бесплодие первичное, 7 лет. В анамнезе: железисто-кистозная гиперплазия эндометрия. Результат ЭКО отрицательный

4. Пациентки программы ЭКО и ПЭ с диагнозом «гиперпролактинемия».

У 8 (5,4 %) пациенток диагностирована гиперпролактинемия. Уровень пролактина у них колебался в пределах от 773 до 1633 мМЕ/л (при норме 67–726 мМЕ/л). По данным исследований Л.В. Савиной и соавт. (2001), характерной особенностью гиперпро-

лактинемии является наличие в препарате кристаллов в форме ветвящихся ламелей и/или сплошной сетки из ветвящихся ламелей [14, 15]. В данном исследовании в 37,5 % случаев были обнаружены ламелии и в 37,5 % случаев – друзы. Папоротникообразные структуры встречались во всех случаях (рис. 4а, б).

**Рис. 4:**

а) фрагмент препарата локальной организации ФЖ № 147, ув. $\times 400$, темное поле, ламелии (1). Пациентка Наталья П., 35 лет, бесплодие первичное, 9 лет. В анамнезе: хронический двухсторонний сальпингоофорит, гиперпролактинемия, ожирение 2 ст., седловидная матка. Результат ЭКО отрицательный;

б) фрагмент препарата локальной организации ФЖ № 136, ув. $\times 400$, темное поле, ламелии (1), друзы (2). Пациентка Марина А., 40 лет, бесплодие вторичное, 8 лет. В анамнезе: хронический двухсторонний сальпингоофорит, гиперпролактинемия. Результат ЭКО отрицательный

5. Пациентки программы ЭКО и ПЭ с диагнозом «СПКЯ, гирсутизм». У пациенток с СПКЯ (5,4 %) отмечаются повышенные показатели андрогенов в крови: 17-ОН-прогестерон – $1,85 \pm 0,98$ нг/мл (норма в фолликулярной фазе – $0,4-1,02$ нг/мл), свободный тестостерон – $4,7 \pm 1,16$ нмоль/л (норма – $0,5-3,8$ нмоль/л), ДГЭА-С – $8,75 \pm 6,75$ мкг/мл

(норма в фолликулярной фазе – $0,8-3,9$ мкг/мл). Характерной особенностью является преобладание пролиферативных (87,5 %) и деструктивных (100 %) структур над нормальными папоротникообразными структурами (75 %), причем пластинчатые структуры занимают большую площадь, чем папоротникообразные (рис. 5).

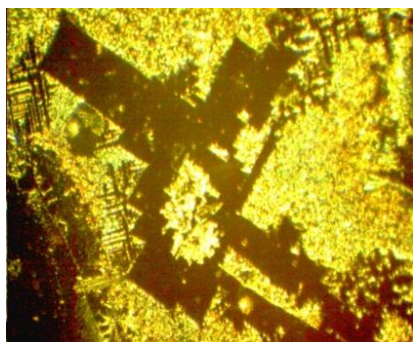


Рис. 5. Фрагмент препарата локальной организации ФЖ № 111, ув. $\times 400$, темное поле, деструктивные папоротникообразные структуры, переходящие в пластинчатые. Пластинчатые структуры занимают большую часть. Пациентка Светлана Н., 29 лет. Бесплодие первичное, 2,5 года. В анамнезе: СПКЯ. Результат ЭКО отрицательный

6. Пациентки программы ЭКО и ПЭ с диагнозом «сочетанные эндокринные нарушения». У 81 (54,4 %) пациентки данной группы имелись нарушения функции нескольких эндокринных желез. Соответственно, характер и выраженность патологических процессов были более значительными, что приводило к стойкому, чаще необратимому нарушению локального гомеостаза. Число экстрагенитальных заболеваний составило 1,7 случая на 1 пациентку. У 6 (4,0 %) пациенток выявлена патология щитовидной железы: тиреотоксикоз (1,3 %), гипотиреоз (2,7 %), крупноузловой зоб (2,0 %). У 23,5 % пациенток отмечались болезни эндокринной системы, причем у 13,4 % – ожирение, у 10,1 % – дефицит массы веса. У пациенток чаще выявлялась патология сердечно-сосудистой системы (21,5 %) и органов пищеварения (34,2 %). Количество перенесенных и сопутствующих гинекологических заболеваний составило 2,5 случая на одну пациентку, что не отличается от общих показателей в целом.

Оперативные вмешательства проведены у 23,5 % пациенток, страдающих эндометриозом, у 23,5 % пациенток с миомой матки, консервативная миомэктомия проведена у 17,3 %. Клиновидная резекция яичников при СПКЯ проведена у 5,4 % пациенток. Внутриматочная патология была диагностирована у 61,7 % пациенток: гиперплазия (30,9 %), полип эндометрия (12,3 %), эндометрит (13,6 %), гипоплазия эндометрия (4,9 %).

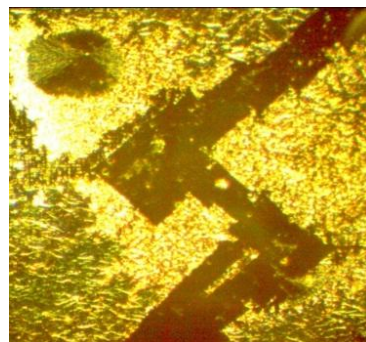
При анализе ФЖ пациенток с сочетанным генезом бесплодия наблюдалась вся палитра морфотипов краевой дегидратации, причем в основном патологических, которые в три раза превышали нормальные (4,1 патологического маркера на 1 пациентку). Пластинчатые (91,4 %) и параллельные (87,5 %) морфотипы преобладали над папоротникообразными (74,1 %) и переходными (44,4 %). Обнаруживалось большое количество аморфных (34,6 %), атипичных (20,9 %), вторичных (55,6 %) сфероидов. При обменных нарушениях наблюдалось до 75,3 % сфероидов (рис. 6а, б, в) [17].



а



б



в

Рис. 6:

а) фрагмент препарата локальной организации ФЖ № 76, ув. ×400, темное поле, слабо выраженный деструктивный папоротник, пластинчатые структуры. Пациентка Ирина В., 31 год, бесплодие вторичное, 2 года. В анамнезе: дисфункция яичников, хронический двухсторонний сальпингоофорит, тазовый перитонит, двухсторонние гидросальпинксы, СПКЯ, гиперпролактинемия. Лапароскопия: двухсторонняя тубэктомия. Каутеризация яичников. Гистероскопия: простая неатипическая эндометриальная гиперплазия № 47849. Результат ЭКО отрицательный;

б) фрагмент препарата локальной организации ФЖ № 134, ув. ×400, темное поле, слабо выраженный деструктивный папоротник, пластинчатые структуры. Пациентка Анастасия В., 40 лет, бесплодие первичное, 8 лет. В анамнезе: хронический двухсторонний сальпингоофорит, множественная миома матки, наружный генитальный эндометриоз тазовой брюшины 2 ст., полип цервикального канала, сниженный овариальный резерв. Лапароскопия: адгезиолизис, иссечение и коагуляция очагов эндометриоза, миомэктомия. Результат ЭКО отрицательный;

в) фрагмент препарата локальной организации ФЖ № 83, ув. ×400, темное поле, слабо выраженный деструктивный папоротник, пластинчатые структуры. Пациентка Надежда М., 34 года, бесплодие вторичное, 2 года. В анамнезе: дермоидная киста слева, дисфункция яичников, синдром гиперандрогении (СПКЯ), гиперпролактинемия, ожирение 1 ст. Лапаротомия: левосторонняя тубовариоэктомия, резекция правого яичника, большого сальника. Результат ЭКО отрицательный

Заключение. Впервые проведенная нами оценка локально-кристаллической организации ФЖ позволила выявить изоморфоны в норме и патологии. На основе сопоставления особенностей локальной организации ФЖ у пациенток с бесплодием, имеющих одно или несколько эндокринных нарушений, установлены маркеры, специфичные для определенной эндокринной патологии, которые могут использоваться в диагностических целях. Для пациенток с миомой матки характерны папоротникообразные и переходные структуры, редко переходящие в параллельные (маркер гиперплазии). Для пациенток, страдающих эндометриозом, характерен деструктивный папоротник, переходящий в параллельные структуры. У пациенток, в анамнезе которых диагностировалась гиперплазия, деструктивный папоротник переходил в пластинчатые структуры (маркер деструкции). Почти во всех образцах отмечалась полихромия (маркер усиления признаков деструкции). Для нее характерно сочетание красного, зеленого, желтого, оранжевого цветов. Для пациенток с гиперпролактинемией характерно наличие специфических ламелей и друз (мар-

кер гиперпролактинемии). Для образцов ФЖ пациенток, страдающих СПКЯ, характерно преобладание патологических – пролиферативных и деструктивных – маркеров над нормальными – папоротникообразными – структурами. У пациенток, имеющих в анамнезе нарушение функции нескольких эндокринных органов, в образцах ФЖ преобладали в основном пластинчатые структуры (маркер деструкции).

Данный метод достаточно эффективно определяет степень выраженности пролиферативных и деструктивных процессов, обнаруживает патологические изменения в яичнике и позволяет дать оценку состояния местного гомеостаза, а также тяжести дегенеративно-дистрофических изменений при трубно-эндокринной форме бесплодия. Исследование локальной организации ФЖ способствует усовершенствованию патогенетически ориентированных программ медикаментозного лечения, позволяет уточнить критерии подбора пациенток для применения ВРТ и прогнозировать исходы лечения с учетом выявленных нарушений структурообразования и наличия патологических маркеров.

Литература

1. Самойлова А.В. Диагностика и лечение бесплодия на современном этапе: монография. Чебоксары; 2006. 232.
2. Ильина А.А., Калинина И.И., Трошина Т.Г. Фолликулярная жидкость как среда, определяющая качество ооцита и исход программ ВРТ (обзор литературы). Проблемы репродукции. 2008; 4: 27–38.
3. Самойлова А.В., Заева В.В., Потапов М.Е. Клинические аспекты витрификации эмбрионов человека. Репродуктивные технологии сегодня и завтра: материалы XV Международной научно-практической конференции. Чебоксары; 2005: 24–26.
4. Грищенко В.И., Геродес А.Г., Петрушко М.П. Использование фолликулярной жидкости человека на этапе культивирования гамет и эмбрионов в программе ЭКО. Проблемы репродукции. 1999; 6: 43–46.
5. Götting C., Kuhn J., Tinnenberg H.R. High xylotransferase activities in human follicular fluid and cultured granulosa-lutein cells. Mol. Hum. Reprod. 2002; 8 (12): 1079–1086.
6. Klein N.A., Battaglia D.E., Woodruff T.K. Ovarian follicular concentrations of activin, follistatin, inhibin, insulin-like growth factor I (IGF-I), IGF-II, IGF-binding protein-2 (IGFBP-2), IGFBP-3, and vascular endothelial growth factor in spontaneous menstrual cycles of normal women of advanced reproductive age. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000; 85 (12): 4520–4525.
7. Iwata H., Hashimoto S., Ohota M. Effects of follicle size and electrolytes and glucose in maturation medium on nuclear maturation and developmental competence of bovine oocytes. Reproduction. 2004; 127 (2): 159–164.
8. Leroy J.L., Vanholder T., Delanghe J.R. Metabolite and ionic composition of follicular fluid from different-sized follicles and their relationship to serum concentrations in dairy cows. Anim. Reprod. Sci. 2004; 80 (3–4): 201–211.

9. Шабалин В.Н. Кристаллические структуры крови в норме и при патологии: методические рекомендации. М.; 1992. 15.
10. Трубникова Л.И., Кожемятова И.В., Трубников В.С., Савинова Н.А. Диагностическое значение маркеров структуропостроения цервикальной слизи в дифференциальной диагностике воспалительных и предраковых заболеваний шейки матки. Материалы Всероссийского конгресса «Амбулаторно-поликлиническая практика – новые горизонты». М.; 2010: 375–376.
11. Трубникова Л.И., Вознесенская Н.В., Савинова Н.А. Диагностика патологических состояний шейки матки, ассоциированных с вирусом папилломы человека, по структурным изменениям биологических жидкостей. Ульяновский медико-биологический журнал. 2011; 3; 41–49.
12. Самойлова А.В., Кострова Е.В. Верификация диагноза гиперпластических процессов в эндометрии по данным УЗ, гистероскопического и гистологического исследования. Современные вопросы сохранения репродуктивного здоровья женщины: материалы 6-й Поволжской научно-практической конференции акушеров-гинекологов. Волгоград; 2000: 183–187.
13. Самойлова А.В., Шаранова О.В., Осипова А.А., Матвеева В.А. Гормональный статус женщин с гиперпластическими процессами эндометрия. Проблемы репродукции. 2006; 12 (3): 31–36.
14. Савина Л.В. Способ дифференциальной диагностики обменных нарушений: патент РФ № 2176790.
15. Савина Л.В. Способ диагностики гиперпролактинемии: патент РФ № 2174682.

MARGINAL DEHYDRATION OF FOLLICULAR FLUID IN PATIENTS WITH IVF AND ET AND ENDOCRINE DISORDERS

L.I. Trubnikova¹, A.V. Samoylova², V.D. Tadzhieva¹, M.L. Albutova¹,
O.A. Marinaeva¹, S.G. Milaev²

¹Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia;

²Chuvash State University named after I.N. Ulyanov, Cheboksary, Russia

e-mail: kafaig@mail.ru

The aim of the paper is to identify the characteristics of follicular fluid (VF) structural composition using marginal dehydration method in patients with endocrine disorders and assisted reproductive technology (ART) for infertility treatment.

Materials and Methods. By means of marginal dehydration method the authors examined VF structural composition in 247 patients with tubal-endocrine infertility genesis. All the women were enrolled in IVF and PE programs. Among them, patients with endocrine disorders were identified (149 women).

Results. When studying the VF morphology by marginal dehydration method, the authors identified specifics of local VF organization in various forms of endocrine infertility. According to the local organization structure, the intensity of proliferative and destructive processes in the follicle was determined, and local ovarian homeostasis was assessed. These compositional peculiarities allowed us to suggest the possibility of using typical markers to predict outcomes of ART technologies and to personalize therapeutic approaches.

Keywords: infertility, IVF, endocrine disorders, follicular fluid, marginal dehydration, morphotypes.

References

1. Samoylova A.V. *Diagnostika i lechenie besplodiya na sovremennom etape: monografiya* [Infertility diagnosis and treatment of infertility, present stage: monograph]. Cheboksary; 2006. 232 (in Russian).
2. Il'ina A.A., Kalinina I.I., Troshina T.G. *Follikulyarnaya zhidkost' kak sreda, opredelyayushchaya kachestvo ootsita i iskhod programm VRT (obzor literatury)* [Follicular fluid as the medium to determine the quality of oocyte and ART program outcome (literature review)]. *Problemy reproduktivnoy. 2008; 4: 27–38* (in Russian).
3. Samoylova A.V., Zaeva V.V., Potapov M.E. *Klinicheskie aspekty vitrifikatsii embrionov cheloveka* [Clinical aspects of human embryo vitrification]. *Reproduktivnye tekhnologii segodnya i zavtra: mater. XV Mezhdunar. nauch.-prakt. konf.* [Reproductive technologies today and tomorrow: Proceedings of the 15th international research-to-practice conference]. Cheboksary; 2005: 24–26 (in Russian).

4. Grishchenko V.I., Gerodes A.G., Petrushko M.P. Ispol'zovanie follikulyarnoy zhidkosti cheloveka na etape kul'tivirovaniya gamet i embrionov v programme EKO [The use of human follicular fluid in gamete and embryo cultivation in IVF program]. *Problemy reproduksii*. 1999; 6: 43–46 (in Russian).
5. Götting C., Kuhn J., Tinnenberg H.R. High xylotransferase activities in human follicular fluid and cultured granulosa-lutein cells. *Mol. Hum. Reprod.* 2002; 8 (12): 1079–1086.
6. Klein N.A., Battaglia D.E., Woodruff T.K. Ovarian follicular concentrations of activin, follistatin, inhibin, insulin-like growth factor I (IGF-I), IGF-II, IGF-binding protein-2 (IGFBP-2), IGFBP-3, and vascular endothelial growth factor in spontaneous menstrual cycles of normal women of advanced reproductive age. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000; 85 (12): 4520–4525.
7. Iwata H., Hashimoto S., Ohta M. Effects of follicle size and electrolytes and glucose in maturation medium on nuclear maturation and developmental competence of bovine oocytes. *Reproduction*. 2004; 127 (2): 159–164.
8. Leroy J.L., Vanholder T., Delanghe J.R. Metabolite and ionic composition of follicular fluid from different-sized follicles and their relationship to serum concentrations in dairy cows. *Anim. Reprod. Sci.* 2004; 80 (3–4): 201–211.
9. Shabalin V.N. *Kristallicheskie struktury krovi v norme i pri patologii: metodicheskie rekomendatsii* [Crystal blood structures in health and disease: guidelines]. Moscow; 1992. 15 (in Russian).
10. Trubnikova L.I., Kozhemyatova I.V., Trubnikov V.S., Savinova N.A. Diagnosticheskoe znachenie markerov strukturopostroeniya tservikal'noy slizi i differentsial'noy diagnostike vospalitel'nykh i predrakovykh zabolevaniy sheyki matki [Diagnostic value of structural composition markers of cervical mucus and differential diagnosis of inflammatory and precancerous cervix diseases]. *Materialy Vserossiyskogo kongressa «Ambulatorno-poliklinicheskaya praktika – novye gorizonty»* [Proceedings of the All-Russian Congress “Outpatient practice – new horizons”]. Moscow; 2010: 375–376 (in Russian).
11. Trubnikova L.I., Voznesenskaya N.V., Savinova N.A. Diagnostika patologicheskikh sostoyaniy sheyki matki, assotsirovannykh s virusom papillomy cheloveka, po strukturnym izmeneniyam biologicheskikh zhidkostey [Diagnosis of pathological cervix conditions associated with human papilloma virus by structural changes in biological fluids]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskiy zhurnal*. 2011; 3: 41–49 (in Russian).
12. Samoylova A.V., Kostrova E.V. Verifikatsiya diagnoza giperplasticheskikh protsessov v endometrii po dannym UZ, gisteroskopicheskogo i gistologicheskogo issledovaniya [Verification of the diagnosis of endometrial hyperplastic processes by means of ultrasound, hysteroscopic and histological studies]. *Sovremennye voprosy sokhraneniya reproduktivnogo zdorov'ya zhenshchiny: mater. 6-y Povolzhskoy nauch.-prakt. konf. akusherov-ginekologov* [Modern issues of reproductive health in women: Proceedings of the 6th Middle-Volga research-to-practice conference of obstetricians and gynecologists]. Volgograd; 2000: 183–187 (in Russian).
13. Samoylova A.V., Sharapova O.V., Osipova A.A., Matveeva V.A. Gormonal'nyy status zhenshchin s giperplasticheskimi protsessami endometriya [Hormonal status of women with endometrial hyperplastic processes]. *Problemy reproduksii*. 2006; 12 (3): 31–36 (in Russian).
14. Savina L.V. *Sposob differentsial'noy diagnostiki obmennyykh narusheniy*: patent RF № 2176790 [Method for differential diagnosis of metabolic disorders: RF patent № 2176790] (in Russian).
15. Savina L.V. *Sposob diagnostiki giperprolaktinemii*: patent RF № 2174682 [Method for hyperprolactinemia diagnosis: RF patent № 2174682] (in Russian).