

## НОВОСТИ РЕПРОДУКТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ. ДАЙДЖЕСТ ПУБЛИКАЦИЙ, ВЫПУСК 3



© И.И. Бармина\*

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

В данном выпуске новостей репродуктивной медицины представлены наиболее актуальные данные метаанализов, а также инновационные методики в лечении заболеваний репродуктивной системы, изложенные в ведущих международных периодических изданиях 2024 г.

*КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:* репродуктивная медицина; юридический статус эмбриона; менопауза; мужское бесплодие; окружающая среда и репродукция.

### REPRODUCTIVE MEDICINE NEWS. DIGEST OF PUBLICATIONS, ISSUE 3

© Irina I. Barmina\*

The National Medical Research Center for Endocrinology, Moscow, Russia

This issue of reproductive medicine news presents the most relevant meta-analysis data, as well as innovative methods in the treatment of diseases of the reproductive system, presented in leading international periodicals in 2024. The main conclusions of the clinical recommendations of the European Society for Human Reproduction on the management of married couples with recurrent implantation failures are also briefly formulated.

*KEYWORDS:* reproductive medicine; legal status of the embryo, menopause, male infertility, environment and reproduction.

#### РАЗДЕЛ 1.

#### РЕЗОНАНСНОЕ РЕШЕНИЕ СУДА АЛАБАМЫ О ПРИРАВНИВАНИИ ЭМБРИОНА ПО ЮРИДИЧЕСКОМУ СТАТУСУ К РЕБЕНКУ И РЕАКЦИЯ НА ЭТО МИРОВОГО ВРАЧЕБНОГО СООБЩЕСТВА

Многие вопросы репродуктивных технологий, такие как криоконсервация половых клеток и эмбрионов, донорство клеток, суррогатное материнство, являются спорными с точки зрения законодательства различных стран, религиозных учений и идеологий. 16 февраля 2024 г. верховный суд штата Алабама постановил, что замороженные эмбрионы юридически должны быть приравнены к детям. Это решение вызвало широкий резонанс среди специалистов в области репродуктивной медицины и сообществ пациентов. Сразу целый ряд медицинских организаций опубликовал заявления, выражающие их позицию по данному вопросу [1].

Американское общество репродуктивной медицины (ASRM) охарактеризовало это решение как необоснованное с медицинской и научной точки зрения; Американский колледж акушеров и гинекологов (ACOG) и ряд организаций по лечению бесплодия в других странах осудили это решение [2, 3, 4].

Согласно заявлению Европейского общества репродукции человека и эмбриологии (ESHRE) это постановление неправомерно смешивает моральный и правовой статус эмбрионов с моральным и правовым статусом существующих детей. Как организация, которая продвигает предоставление услуг по лечению бесплодия и стремится

продвигать науку в этой области, ESHRE считает, что замороженный эмбрион с моральной точки зрения не является тем же самым, что и существующий ребенок, и, следовательно, не должен иметь тот же правовой статус.

Любые шаги, направленные на предоставление эмбрионам такого рода правовой защиты, ставят под угрозу способность клиник по лечению бесплодия оказывать помощь тем, кто страдает бесплодием, включая пациентов, которые могут стать бесплодными после рака.

Решение Верховного суда Алабамы является частью тревожной глобальной тенденции к присвоению эмбрионам того же статуса, что и существующему человеку, что приведет к значительному сокращению услуг по охране репродуктивного здоровья для многих людей. Таким образом, ESHRE присоединяется к осуждению этого решения. Они надеются, что те, кто занимается лечением бесплодия в США и во всем мире, смогут продолжать практиковать без юридических ограничений, основанных на этических, научных и медицинских взглядах на статус эмбриона.

ASRM также осудило решение суда Алабамы. Согласно официальному заявлению, криоконсервация, или замораживание репродуктивных тканей, включая оплодотворенные яйцеклетки или эмбрионы, имеет важное значение для лечения бесплодия и помогает пациентам родить здорового ребенка. А решение суда о том, что оплодотворенная замороженная яйцеклетка в криохранилище клиники по лечению бесплодия должна рассматриваться как юридический эквивалент существующего ребенка или плода, вынашиваемого в утробе матери,

\*Автор, ответственный за переписку/Corresponding author.



является необоснованным с медицинской и научной точек зрения. И хотя восемь членов суда, которые одобрили это решение, могут рассматривать эти вещи как одно и то же, наука и здравый смысл говорят нам, что это не так. Настаивая на том, что эти очень разные биологические сущности юридически эквивалентны, лучшие современные методы лечения бесплодия станут недоступны для жителей Алабамы. Ни один поставщик медицинских услуг не захочет предоставлять лечение, если оно может привести к гражданским или уголовным обвинениям.

Согласно заявлению президента Американского колледжа акушеров и гинекологов (ACOG) Верде Хикс, решение Верховного суда Алабамы по делу *LePage v. Mobile Infirmary Clinic* серьезно ограничит или фактически лишит жителей Алабамы доступа к экстракорпоральному оплодотворению. По словам доктора, это опасное решение создает невероятно тревожный прецедент для доступа к ЭКО в Соединенных Штатах. «Мы видели, как законодательные собрания штатов копируют политику друг друга в области репродуктивного здоровья в опрометчивой попытке конкурировать за самые ограничительные и вредные законы. Исход этого дела, безусловно, повлияет на доступ к лечению бесплодия по всей стране, поскольку все больше и больше законодательных органов штатов продвигают политику, основанную на идеологическом и ненаучном определении личности. Это отражает опасное внедрение индивидуальных идеологических убеждений в разработку политики о том, какая медицинская помощь доступна всем нам», — заявила Верде Хикс.

«Отдельные лица и семьи, обращающиеся за лечением бесплодия, а также врачи, которые проводят лечение бесплодия, теперь будут подвергаться опасности гражданской и, возможно, уголовной ответственности в Алабаме, штате, который уже лидирует по криминализации беременности», — отметила она.

## РАЗДЕЛ 2.

### АНАЛИЗ ПРОГРАММЫ ОТСРОЧЕННОГО МАТЕРИНСТВА

В течение последних 10 лет тема отсроченного материнства в развитых странах становится все более актуальной. Это связано с целым рядом факторов. С одной стороны, социальная роль женщины, потребность в получении образования, реализации в профессиональной сфере, достижении экономической независимости приводят к тому, что деторождение откладывается. С другой, развитие медицинских технологий позволяет проводить криоконсервацию ооцитов практически без потери их качества. Клиники все более активно предлагают программы отсроченного материнства.

В представленной работе Loreti S., Darici E. с соавт. проанализирован опыт программ криоконсервации ооцитов за 10 лет с 2009 по 2019 гг. [5]. Сделана попытка оценки эффективности и востребованности таких программ, когда криоконсервация проводилась не по медицинским показаниям, а по желанию пациенток.

В качестве своей основной задачи исследователи ставили оценку репродуктивных исходов у женщин, прошедших плановую криоконсервацию ооцитов, а затем вернувшихся в клинику с желанием иметь ребенка.

Авторы делают заключение, что выбор между использованием уже имеющихся криоконсервированных ооцитов или первичным проведением свежего протокола ЭКО зависит от возраста женщины на момент повторного обращения, но обе эти стратегии, с высокой вероятностью, приводят к благоприятным репродуктивным результатам.

В связи с тем, что в целом ряде стран имеется тенденция к отсрочке деторождения, криоконсервация ооцитов, предположительно, может продлить репродуктивный период женщины и смягчить возрастное снижение фертильности. Несмотря на то, что большинство исследований были сосредоточены на женщинах, которые обращались для использования ранее криоконсервированных яйцеклеток, значительная часть женщин, которые не забеременели естественным путем, приступают к лечению бесплодия без использования своих криоконсервированных ооцитов. Отчеты о репродуктивных исходах у бывших пользователей криопрограмм скудны, а отсутствие алгоритмов реализации репродуктивной функции в этой группе женщин препятствует консультированию в отношении наиболее эффективной клинической стратегии.

В настоящем ретроспективном observationalном одноцентровом исследовании приняли участие 843 женщины, которые прошли плановую витрификацию ооцитов в период с 2009 по 2019 гг. Женщины, которым было проведено сохранение фертильности по медицинским показаниям, были исключены.

Основным оцениваемым исходом была частота живорождений на одну пациентку после использования криоконсервированных ооцитов и после программ ЭКО с получением свежих ооцитов. Вторичными исходами были частота возвращения в клинику, коэффициент использования криоконсервированных ооцитов, лабораторные результаты при повторном обследовании и расчет частоты живорождения на перенос эмбриона.

Всего было выполнено 1353 цикла криоконсервации ооцитов (среднее±стандартное отклонение,  $1,6\pm 0,9$  на пациента). На момент проведения криоконсервации средний возраст составлял  $36,5\pm 2,8$  года, средний уровень антимюллерова гормона (АМГ) —  $2,3\pm 2,0$  нг/мл, у 174 (20,6%) женщин был партнер. Криоконсервировали в среднем  $13,9\pm 9,2$  зрелых ооцитов. 231 (27,4%) женщина вернулась в клинику в среднем через  $39,9\pm 23,4$  месяца после сохранения ооцитов. По возвращении средний возраст составил  $40,4\pm 3,1$  года, средний АМГ —  $1,5\pm 1,5$  нг/мл, и у 158 из 231 (68,3%) пациенток был партнер.

В качестве первой из возможных программ вспомогательных репродуктивных технологий 110 пациенток из 231 (47,6%) воспользовались замороженными ранее ооцитами, 50 (21,6%) провели внутриматочную инсеминацию, а 71 (30,7%) прошли протокол ЭКО с использованием свежих собственных ооцитов. Кумулятивная частота живорождения составила 45,9%. В общей сложности 141 женщина использовала криоконсервированные ранее ооциты на каком-то этапе лечения.

В подгруппе из 90/231 (39,0%) пациенток использовались исключительно криоконсервированные ооциты. 52 из 231 (22,5%) пациенток проходили ЭКО исключительно с использованием свежих собственных ооцитов. Частота живорождения составила 37/90 (41,1%) в первой подгруппе и 25/52 (48,1%) во второй подгруппе.

### РАЗДЕЛ 3. ИНФОРМАЦИОННЫЙ БЮЛЛЕТЕНЬ ESHRE О ВОЗДЕЙСТВИИ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ НА РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИН

В 2024 г. Европейским обществом репродукции человека и эмбриологии был опубликован целый ряд информационных бюллетеней, призванных привлечь внимание не только узких специалистов репродуктивной медицины, но и врачей других специальностей, организаторов здравоохранения и широкой общественности в целом [6].

В настоящем выпуске новостей вашему вниманию предоставлена адаптированная версия по воздействию факторов окружающей среды на репродуктивное здоровье женщины.

#### Основные положения

- Показатели рождаемости снижаются во всем мире и на протяжении десятилетий были ниже требуемого коэффициента воспроизводства населения в ЕС.
- Каждый шестой человек в мире в какой-то момент своей жизни сталкивается с вынужденным бесплодием.
- Помимо возраста, на женскую фертильность влияют такие факторы, как заболевания репродуктивной и эндокринной систем, генетические особенности, образ жизни и воздействие окружающей среды, в том числе на рабочем месте.
- Воздействие окружающей среды, включая загрязнение воздуха и химические вещества, производимые человеком, коррелируют с нарушением полового созревания, повышенным риском выкидышей, эндометриозом, нарушениями овуляции, бесплодием и ранней менопаузой.
- Эксперименты на животных подтверждают причинно-следственную связь между воздействием обычных химических веществ, производимых человеком, и неблагоприятными репродуктивными последствиями.
- Каждый человек на протяжении всей жизни подвергается воздействию химических веществ, производимых человеком, и загрязнению воздуха, которые могут достигать яичников, подвергая опасности ограниченный запас яйцеклеток, а также проникать через плаценту, тем самым подвергая опасности плод.
- Производство и использование химических веществ растет.
- Большинство химических веществ, представленных на рынке, не были протестированы на репродуктивную токсичность.

По приблизительным оценкам, сегодня на рынке представлено около 100 000 различных синтетических химикатов. Примерно 70% этих химических веществ не были должным образом оценены на предмет токсичности. Тестирование на репродуктивную токсичность требуется только для химических веществ, производимых или импортируемых в значительных количествах, при этом их значительная часть не подвергается проверке на предмет их потенциального воздействия на репродуктивную функцию. Даже при проведении тестирования надежность стандартных тестов в прогнозировании воздей-

ствия на репродуктивную функцию человека остается предметом дискуссий.

Помимо химических загрязнителей, качество воздуха также является важным фактором, влияющим на фертильность женщин. Загрязнение воздуха представляет собой сложную смесь твердых частиц, оксидов азота, серы, озона, металлов и летучих органических соединений. Загрязнение воздуха ежегодно приводит к гибели миллионов людей во всем мире. В 2020 г. 96% городского населения в ЕС подвергалось воздействию мелкодисперсных твердых частиц, содержание которых превышало санитарные пороговые значения, установленные Всемирной организацией здравоохранения. Кроме того, исследования выявили присутствие химических смесей и частиц, загрязняющих воздух, в фолликулярной жидкости яичников, что свидетельствует о прямом воздействии на развивающиеся яйцеклетки человека.

По сути, люди постоянно подвергаются воздействию смесей химических веществ из различных источников, включая профессиональную и бытовую деятельность, воздух в помещении и на улице, потребление воды и продуктов питания, а также использование потребительских товаров. Это воздействие распространяется на все этапы жизни, от половых клеток и плода до детей и взрослых.

Окружающая среда влияет на становление и развитие репродуктивной системы. Раннее развитие репродуктивной системы по своей природе подвержено внешним воздействиям, о чем свидетельствует, например, опыт назначения диэтилstilбестрола (DES). В то время как беременные женщины, принимавшие эти препараты (Диэтилstilбестрол является антиэстрогеном. Он активно назначался в США беременным женщинам с целью пролонгирования беременности с 1940-х по 1970-е гг.), не имели побочных эффектов, их дети в дальнейшем подвергались повышенному риску развития рака и бесплодия.

Период до родов считается критическим периодом уязвимости, в течение которого воздействие окружающей среды может оказать серьезное воздействие на развивающийся мозг, репродуктивные органы и фолликулярный резерв яичников. Изменения в развитии могут проявляться в виде повышенного риска врожденных дефектов, а также нарушений полового созревания, овуляторной функции, нарушений менструального цикла, повышенной предрасположенности к выкидышам, бесплодию и преждевременному репродуктивному старению, которые в совокупности называются синдромом дисгенезии яичников.

Воздействие окружающей среды в зрелом возрасте в свою очередь может повлиять на репродуктивное здоровье. Доказано, что качество воздуха напрямую связано с женской фертильностью. Низкое качество воздуха связано со снижением уровня антимюллерова гормона (АМГ) у женщин репродуктивного возраста, что указывает на ускоренное истощение овариального резерва. Также когортные исследования демонстрируют связь между уровнем загрязнения воздуха и снижением частоты как самопроизвольного, так и медикаментозного зачатия, а также увеличением частоты выкидышей.

Кроме того, уровень химических веществ, производимых человеком, связан со снижением показателей фертильности у женщин. Воздействие химических веществ окружающей среды связано с уменьшением овариального резерва и более ранним наступлением менопаузы. Воздействие химических веществ, вероятно, связано с повышенным риском развития таких заболеваний, как синдром поликистозных яичников и эндометриоз.

Значительное количество женщин репродуктивного возраста активно работает на производстве и потенциально подвергается повышенному воздействию вредных веществ до и во время беременности. Вызывает озабоченность отсутствие понимания того, обеспечивают ли действующие стандарты профессиональной безопасности адекватную защиту фертильности и развивающегося плода.

Все люди подвержены воздействию сложных смесей химических веществ и загрязнению воздуха, но степень воздействия этих факторов окружающей среды варьируется в зависимости от образа жизни, социально-экономического статуса, географического положения и рода занятий. Такая изменчивость создает проблемы для всесторонней оценки воздействия окружающей среды в когортных исследованиях. Проблема женской фертильности остается областью, в которой проведено ограниченное число исследований, что затрудняет эффективную оценку рисков.

Нами опубликованы рекомендации ESHRE по смягчению отрицательного воздействия окружающей среды на женскую фертильность.

#### 1. Содействие исследованиям

- Продвижение и финансирование исследований, направленных на выявление факторов окружающей среды, включая воздействие на рабочем месте, способствующих репродуктивным заболеваниям и бесплодию.
- Создание и поддержание в рабочем состоянии системы сбора цифровых медицинских данных для долгосрочного мониторинга тенденций в области репродуктивного здоровья.

#### 2. Повышение осведомленности

- Информирование общественности о потенциальных рисках, связанных с загрязнением окружающей среды.
- Проведение обучения медицинских работников, чтобы они умели информировать пациентов о воздействии факторов окружающей среды.
- Помощь государственным органам управления в осознании срочности и важности решения проблем репродуктивного здоровья, связанных с факторами окружающей среды, и выработке соответствующих мер.

#### 3. Поддержка профилактики

- Разработка и применение стратегии профилактики как на государственном, так и на индивидуальном уровнях для эффективного снижения рисков для окружающей среды и здоровья.
- Выполнение обязательств по внедрению Европейской химической стратегии обеспечения устойчивости.

## РАЗДЕЛ 4.

### ОЖИРЕНИЕ И МЕНОПАУЗА

Ожирение — это многофакторное, хроническое, прогрессирующее и рецидивирующее заболевание [7]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), избыточный вес и ожирение определяются как аномальное или чрезмерное накопление жира, которое создает риски для здоровья, качества и продолжительности жизни. Избыток эктопического жира в организме может привести к выработке адипоцитокинов и медиаторов воспаления, которые нарушают метаболизм глюкозы и жиров, тем самым повышая кардиометаболические и онкологические риски.

В период менопаузы гормональные изменения и изменения состава тела приводят к нарастанию висцерального ожирения, что усугубляет женское здоровье на кардиометаболическом, механическом и психическом уровнях. Ожирение было идентифицировано как важный модификатор репродуктивных гормонов. В среднем возрасте женщины ожирение связано с изменениями менструального цикла (ановуляторные циклы, аномальные маточные кровотечения), симптомами менопаузы, включая приливы, плохое качество сна, ломоту и боли в суставах, жалобы со стороны мочеполовой системы и снижение качества жизни. Однако взаимосвязь между весом, климактерическим процессом, старением и уровнем гормонов остается малоизученной. Женщины с ожирением имеют повышенный риск тромбозной болезни при использовании гормональной менопаузальной терапии (МГТ), и это, вероятно, является основным фактором, определяющим назначение или неназначение МГТ. Однако этот риск зависит от пути приема и типа МГТ. Применение только эстрогеновой или комбинированной МГТ с трансдермальными эстрогенами не увеличивает риск тромботического события у женщин с ожирением.

Для этого обзора была проанализирована литература с использованием PubMed®, Embase® и Scopus® до ноября 2023 г. по ключевым словам: ожирение, менопауза, жировая масса, гормональная терапия, вазомоторные симптомы, остеопороз.

Исследования показывают, что как эстрадиол (E2), так и фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), играют роль в регулировании энергетического баланса. Эстрадиол влияет на многочисленные пути энергетического гомеостаза, такие как контроль центральной нервной системы (ЦНС) над потреблением пищи и расходом энергии, регуляция накопления липидов и метаболизма в жировой ткани, а также чувствительность к инсулину.

Расход энергии в состоянии покоя в постменопаузе ниже, чем в пременопаузе. У женщин в пременопаузе фармакологическое подавление половых гормонов путем длительного введения агониста гонадотропин-рилизинг-гормона снижает, тогда как добавление трансдермального E2 компенсирует это снижение.

После менопаузы наблюдается явный прирост жировой массы и уменьшение мышечной. Это, вероятно, объясняет, почему не наблюдается ускоренного увеличения

веса или индекса массы тела (ИМТ) в период менопаузы. Данные согласуются с растущим наблюдением о том, что, хотя ИМТ является устоявшимся индикатором кардио-метаболического риска, он далеко не так информативен, как окружность талии.

Международный сводный анализ 11 проспективных исследований подтвердил зависимость между более высоким ИМТ и более поздней менопаузой.

В проспективном когортном исследовании, включившем 78 759 женщин в пременопаузе, за которыми наблюдали с 1989 по 2011 гг., у женщин с недостаточным весом вероятность ранней менопаузы была на 30% выше. Напротив, женщины с избыточным весом имели значительно более низкие шансы на раннюю менопаузу (на 21–30%).

Интересно, что маркеры овариального резерва, АМГ и ФСГ были значительно ниже у женщин с ожирением, чем у женщин без ожирения, а ИМТ отрицательно коррелировал с уровнями АМГ во всех исследуемых популяциях. Было также высказано предположение, что низкие уровни АМГ в сыворотке крови во время менопаузального перехода связаны с высокими маркерами ожирения и могут быть предикторами будущих кардио-метаболических осложнений, ассоциированных с ожирением.

Раннее полученные данные о том, что ожирение защищает от переломов, повлияли на клиническую практику, а ИМТ стал частью инструмента оценки риска переломов (FRAX). Исследования продемонстрировали положительную корреляцию между минеральной плотностью костной ткани (МПК) и ИМТ и меньшую частоту переломов шейки бедра у взрослых с ожирением. Тем не менее, хотя МПК выше при ожирении, это увеличение может быть недостаточно, чтобы компенсировать негативные факторы, влияющие на здоровье костей, включая биомеханические факторы, такие как геометрия и качество кости.

Систематический обзор и метаанализ 121 исследования продемонстрировали более высокую МПКТ поясничного отдела позвоночника, тазобедренного сустава, шейки бедра и лучевой кости среди мужчин и женщин (в пре- и постменопаузе) с ожирением по сравнению с людьми с нормальным весом. В противоположность этому, недавнее ретроспективное исследование идентифицировало абдоминальное ожирение как негативный предиктор здоровья костей у пожилых людей, независимо от ИМТ, с перевернутой U-образной кривой и точкой перегиба при окружности талии 95 см, рассматриваемой как клинический параметр абдоминального ожирения.

Ожирение связано с рядом других специфических параметров или аспектов менопаузы, включая урогенитальные симптомы, сексуальную функцию и качество жизни. Женщины с избыточным весом или ожирением чаще сталкиваются с недержанием мочи, существенно влияющим на качество их жизни.

Важным клиническим состоянием, которое следует учитывать у женщин в постменопаузе, является наличие саркопенического ожирения, определяемого избыточным ожирением и низкой массой скелетных мышц. Саркопеническое ожирение является предиктором инвалидизации и выживаемости.

Ожирение также увеличивает тяжесть симптомов сексуальной дисфункции, что приводит к снижению сексуального желания, возбуждения и оргазма. Кроме того, поскольку ожирение повышает вероятность развития сопутствующих заболеваний, таких как СД 2 типа, дислипидемия и гипертония, эти состояния, в свою очередь, снижают сексуальную активность. Также люди с ожирением чаще испытывают тревогу и/или депрессию, которые прямо или косвенно влияют на сексуальную функцию.

В соответствии с последними рекомендациями, МГТ остается основным методом лечения симптомов менопаузы. МГТ должна быть индивидуализирована в соответствии с потребностями, симптомами и клиническими состояниями женщины. Кроме того, важно подобрать оптимальную МГТ с точки зрения типа, пути, дозы и продолжительности приема с учетом эффективности, переносимости, приверженности и любых других соответствующих аспектов. В этом смысле при назначении МГТ следует иметь в виду ожирение, поскольку жировая ткань — это эндокринная ткань, вырабатывающая эстрогены. **Научные общества сходятся во мнении, что МГТ считается безопасным и рекомендуемым вариантом ведения женщин с симптомами менопаузы в возрасте до 60 лет или менее чем через 10 лет после менопаузы. При этом МГТ не следует назначать в профилактических целях, за исключением случаев преждевременной недостаточности яичников.**

Женщины с повышенным ИМТ имеют более высокий риск тромбоза венозной системы (ВТЭО) и при использовании МГТ (ОШ 2,5, 95% ДИ, 1,7–3,7 [избыточная масса тела]; ОШ 3,9, 95% ДИ, 2,2–6,9 [ожирение]) по сравнению с женщинами с нормальной массой тела. Риск зависит от пути и типа МГТ, а также от тяжести ожирения. Женщины с избыточной массой тела сталкиваются с повышенным риском тромбоза венозной системы при использовании пероральных МГТ (комбинированных или только эстрогенов), хотя абсолютный риск, особенно у женщин в возрасте до 60 лет, низок. Трансдермальная МГТ (с прогестероном или без него) не связана с повышенным риском; следовательно, трансдермальный путь должен быть предпочтительным у пациентов с риском или анамнезом ВТЭО.

Существует несколько исследований, в которых анализируется риск использования любого типа МГТ у женщин с ожирением (ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>). Именно по этой причине в настоящее время назначение МГТ должно быть индивидуальным, с учетом рисков и преимуществ. Несмотря на это, данные о трансдермальной МГТ свидетельствуют о том, что применение только эстрогеновой или комбинированной трансдермальной МГТ не увеличивает риск тромботического события у женщин с ожирением (ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup> но  $< 35$  кг/м<sup>2</sup>).

Таким образом, для женщин с ожирением комбинированная пероральная МГТ не должна быть препаратом первой линии, поскольку имеет место повышенный риск ВТЭО. Применение только эстрогеновой или комбинированной трансдермальной МГТ не увеличивает риск тромботических событий у женщин с ожирением.

## РАЗДЕЛ 5. СЕМЬИ МУЖЧИН С ПРОБЛЕМАМИ ФЕРТИЛЬНОСТИ ИМЕЮТ ПОВЫШЕННЫЕ РИСКИ РАЗВИТИЯ НЕСКОЛЬКИХ ВИДОВ РАКА

Исследование, опубликованное в журнале *Human Reproduction*, одном из ведущих мировых журналов по репродуктивной медицине, показало, что семьи мужчин, у которых очень мало сперматозоидов или они вообще отсутствуют в сперме, имеют более высокий риск развития рака, в том числе рака в более молодом возрасте, по сравнению с семьями фертильных мужчин [8].

Риск и тип рака сильно варьировались в зависимости от того, была ли у мужчин снижена концентрация сперматозоидов (олигозооспермия) или они отсутствовали (азооспермия), при этом несколько видов рака были идентифицированы в различных кластерах семей.

Исследователи во главе с доктором Джоэми Рамзи, доцентом Университета штата Юта, Солт-Лейк-Сити, США, надеются, что их результаты улучшат понимание биологических механизмов, участвующих как в развитии рака, так и бесплодия. Это позволит врачам делать более точные прогнозы риска развития рака у мужчин с проблемами фертильности и их родственников, а также улучшать консультирование семей.

«В этом исследовании мы хотели описать степень, в которой модели риска развития рака варьируются между семьями субфертильных мужчин, и наблюдается ли этот риск во всех семьях или обусловлен небольшим подмножеством семей, подобно тому, как мутации в гене BRCA увеличивают риск рака молочной железы в семьях, которые являются носителями этой мутации, — сказал д-р Рамзи. — Выявляя семьи с похожими типами рака, мы можем обнаружить факторы, которые участвуют как в бесплодии, так и в раке».

Доктор Рамзи и его коллеги взяли результаты спермограмм, проведенных в период с 1996 по 2017 гг. у 786 мужчин, и сопоставили их с информацией о 5674 фертильных мужчинах в общей популяции, у которых был хотя бы один ребенок, чтобы убедиться, что они фертильны. Среди мужчин с проблемами фертильности у 426 была выявлена азооспермия, у 360 — тяжелая олигозооспермия (менее 1,5 миллиона сперматозоидов на миллилитр спермы).

Исследователи собрали информацию о родственниках первой, второй и третьей степени родства, используя базу данных населения штата Юта. Диагнозы рака были выявлены из Онкологического реестра штата. «Мы одновременно оценили риск развития нескольких типов рака в каждой семье, а затем провели кластерный анализ, чтобы найти группы семей со схожими моделями риска развития нескольких видов рака», — сказал доктор Рамзи. «Это первое исследование, описывающее эти множественные раковые паттерны в семьях с субфертильными мужчинами», — отметил он.

Когда исследователи изучили все семьи мужчин с азооспермией, они увидели значительно повышенный риск пяти видов рака: рак костей и суставов (на 156% повышенный риск), рак мягких тканей, такой как саркомы (на 56% повышенный риск), рак матки (на 27% повышенный риск), лимфомы Ходжкина (на 60% повышенный риск) и рак щитовидной железы (повышенный риск на 54%).

В семьях мужчин с тяжелой формой олигозооспермии был значительно повышен риск развития трех видов рака: рака толстой кишки (повышенный риск на 16%), рака костей и суставов (повышенный риск на 143%) и рака яичек (повышенный риск на 134%). Исследователи также обнаружили снижение риска развития рака пищевода на 61%.

Кроме того, выяснилось, что риск развития рака и его типы сильно различаются среди семей мужчин с проблемами фертильности, как в зависимости от типа субфертильности, так и в пределах типа субфертильности. Это может объяснить противоречивую связь между субфертильностью и раком в предыдущих исследованиях. Например, исследование обнаружило повышенный риск развития рака яичек только в трети кластеров семей олигозооспермических мужчин, но повышение риска варьировалось от 4 до 24 раз в зависимости от семейного кластера.

Среди семей мужчин с азооспермией исследователи выделили 13 кластеров семей. В одном кластере, в который входило большинство семей, риск развития рака был таким же, как в общей популяции.

«Наше исследование выявило несколько уникальных моделей риска развития рака в семьях мужчин с низкой фертильностью. Когда члены семьи разделяют модели риска развития рака, это говорит о том, что у них есть общие генетические, экологические или медицинские привычки. Генетические и экологические воздействия также могут действовать вместе, увеличивая риск развития рака. Определив, какие группы семей имеют схожие модели риска развития рака, мы можем улучшить наше понимание биологических механизмов как рака, так и бесплодия», — сказал доктор Рамзи. Исследователи провели генетическое секвенирование, чтобы найти специфические генетические мутации, которые могут быть причиной связи между субфертильностью и раком, наблюдаемыми в этом исследовании.

К сильным сторонам исследования можно отнести использование данных из регистров населения для определения структуры семьи, диагностики рака и субфертильности. Ограничения включают в себя отсутствие показателей спермы для фертильных мужчин, недостаток информации о других состояниях здоровья, факторах риска, связанных с образом жизни, таких как курение и ИМТ, а также воздействие факторов риска окружающей среды среди мужчин с субфертильностью; и, наконец, что все мужчины с проблемами фертильности в этом исследовании наблюдались в клинике по лечению бесплодия и, следовательно, представляют собой подгруппу от общей популяции субфертильных мужчин, которые имели социально-экономические возможности для обращения к врачу-репродуктологу.

### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источники финансирования.** Работа выполнена без привлечения финансирования.

**Конфликт интересов.** Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. The European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) statement on the recent Alabama supreme court ruling. *ESHRE News*. 2024. <https://www.eshre.eu/Press-Room/ESHRE-News>
2. ASRM 2024, ASRM CONDEMNS PROFOUNDLY MISGUIDED AND DANGEROUS COURT DECISION IN ALABAMA. 2024. <https://www.reproductivefacts.org/news-and-publications/fertility-in-the-news/asrm-condemns-dangerous-court-decision-alabama/>
3. ACOG Statement on Alabama Supreme Court IVF Decision. 2024. [https://www.acog.org/news/news-releases/2024/02/acog-statement-on-alabama-supreme-court-ivf-decision?utm\\_source=redirect&utm\\_medium=web&utm\\_campaign=int](https://www.acog.org/news/news-releases/2024/02/acog-statement-on-alabama-supreme-court-ivf-decision?utm_source=redirect&utm_medium=web&utm_campaign=int)
4. The Association of Reproductive and Clinical Scientists (UK), ARCS DENOUNCES "DANGEROUS PRECEDENT" COURT DECISION IN ALABAMA. 2024. <https://www.arcsScientists.org/arcs-denounces-dangerous-precedent-court-decision-in-alabama/>
5. Loreti S, Darici E, Nekkebroeck J, et al. A 10-year follow-up of reproductive outcomes in women attempting motherhood after elective oocyte cryopreservation. *Hum Reprod*. December 2023. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/dead267>
6. Factsheet on environmental exposure and female reproductive health. European Society of Human Reproduction and Embryology. Published March 2024. Fact sheets (eshre.eu) <https://www.eshre.eu/Press-Room/Resources/Fact-sheets>
7. Palacios S, Chedraui P, Sánchez-Borrego R, Coronado P, Nappi RE. Obesity and menopause. *Gynecol Endocrinol*. 2024. doi: <https://doi.org/10.1080/09513590.2024.2312885>
8. Ramsay J, Madsen M, Horns J, Hanson H, et al. Describing patterns of familial cancer risk in subfertile men using population pedigree data. *Human Reproduction*. 2024;39(4):822-833. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/dead270>

Рукопись получена: 24.06.2024. Одобрена к публикации: 24.06.2024. Опубликовано online: 31.07.2024.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

\***Бармина Ирина Игоревна**, к.м.н. [**Irina I. Barmina**, PhD in Medical sciences]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia];  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-8067-5740>; eLibrary SPIN: 6331-2217; e-mail: [barmina.irina@endocrincentr.ru](mailto:barmina.irina@endocrincentr.ru)

\*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

## ЦИТИРОВАТЬ:

Бармина И.И. Новости репродуктивной медицины. Дайджест публикаций, выпуск 3 // *Вестник репродуктивного здоровья*. — 2024. — Т. 3. — №2. — С. 4-10. doi: <https://doi.org/10.14341/brh12740>

## TO CITE THIS ARTICLE:

Barmina II. Reproductive medicine news. Digest of publications, issue 3. *Bulletin of reproductive health*. 2024;3(2):4-10. doi: <https://doi.org/10.14341/brh12740>