

УДК 618.177-08:612.433'65:089.888.11

ЖЕЛЕЗНАЯ А. А., ЛУЦИК В. В., МЯГКИХ И. И., ПОПОВА М. В.

ГОСУДАРСТВЕННАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ «ДОНЕЦКИЙ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО»
ДОНЕЦКИЙ РЕСПУБЛИКАНСКИЙ ЦЕНТР ОХРАНЫ МАТЕРИНСТВА И ДЕТСТВА

РОЛЬ СОМАТОТРОПНОГО ГОРМОНА В РЕГУЛЯЦИИ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ. ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ СОМАТОТРОПНОГО ГОРМОНА ДЛЯ ЖЕНЩИН В ПРОГРАММАХ ЭКО И ПЭ (обзор литературы)

РЕФЕРАТ. Проанализированы данные литературы, касающиеся влияния соматотропного гормона (СТГ) на регуляцию женской репродуктивной системы. Имеются научные работы, посвященные роли СТГ в процессах пубертата, фолликулогенеза, наступлении беременности. Отдельное место при проведении обзора литературы занимает применение препаратов СТГ для пациенток в программах экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов (ЭКО и ПЭ) для повышения частоты наступления беременности, однако схемы применения препаратов все еще активно обсуждаются. СТГ продуцируют соматотрофы аденогипофиза, в этой же доле гипофиза вырабатываются и другие важные гормоны для женского организма: тиреотропный гормон (ТТГ), фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), лютеинизирующий гормон (ЛГ), пролактин. СТГ начинает вырабатываться внутриутробно, обеспечивая нормальное развитие человеческого организма, его органогенез и гистогенез. В процессе фолликулогенеза для роста доминантного фолликула и образования эстрогенов кроме ФСГ необходим СТГ, который совместно с инсулиноподобным фактором роста-1 (ИФР-1) потенцируют эффект ФСГ через взаимодействие с рецепторами на гранулезных и тека-клетках яичника способствуя стероидогенезу и гаметогенезу. СТГ участвует в раннем привлечении антральных фолликулов в растущий пул, обеспечивая их рост и созревание ооцитов, за счет увеличения количества функциональных митохондрий, воздействует на кумулюсные клетки, питающие и защищающие ооцит. Авторы уделяют пристальное внимание изучению применения препаратов СТГ в программах ЭКО и ПЭ. В публикациях проанализированы различные схемы приема препаратов СТГ при бесплодии у женщин.

Выводы. Таким образом, роль СТГ в регуляции женской репродуктивной системы очевидна. СТГ оказывает влияние на женский организм с внутриутробного периода развития, участвуя в пубертате, фолликулогенезе, наступлении и нормальном течении беременности. Использование препаратов СТГ в протоколах стимуляции овуляции программ ЭКО и ПЭ при лечении бесплодия у женщин приводит к увеличению частоты наступления беременности. Требуется проведение дальнейшего исследования в области роли и применения препаратов СТГ в качестве дополнительной терапии в программах ЭКО и ПЭ.

Ключевые слова: соматотропный гормон, бесплодие, женская репродуктивная система, экстракорпоральное оплодотворение и перенос эмбрионов.

Соматотропный гормон (СТГ) продуцируют соматотрофы аденогипофиза, в этой же доле гипофиза вырабатываются и другие важные гормоны для женского организма: тиреотропный (ТТГ), фолликулостимулирующий (ФСГ) и лютеинизирующий (ЛГ) гормоны, пролактин. Сомато-

тропный гормон начинает вырабатываться внутриутробно, обеспечивая нормальное развитие человеческого организма, его органогенез и гистогенез [6]. Многие исследователи настаивают на связи СТГ и системы репродукции женщины, которая возникла в процессе филогенеза. Эти ученые дока-

зали важность СТГ для запуска пубертата, становления и функционирования репродуктивной функции, процессов фолликулогенеза и стероидогенеза [3, 6].

По данным литературы известно, что для роста доминантного фолликула и образования эстрогенов кроме ФСГ необходим СТГ, который совместно с ИФР-1 потенцируют эффект ФСГ через взаимодействие с рецепторами на гранулезных и тека-клетках яичника способствуя стероидогенезу и гаметогенезу. СТГ участвует в раннем привлечении антральных фолликулов в растущий пул, обеспечивая их рост и созревание ооцитов, за счет увеличения количества функциональных митохондрий [2, 8].

Современные исследования указывают на важность СТГ для клеток гранулезы яичников женщин и его значимую роль в продукции прогестерона и эстрадиола этими клетками. Немногочисленные работы указывают на локальный синтез СТГ тканью яичников. Отдельным исследователям удалось выделить м-РНК СТГ в цитоплазме ооцитов и гранулезных клетках примордиальных фолликулов, то есть СТГ необходим в период раннего развития фолликулов. Однако физиологическое значение локальной яичниковой секреции СТГ до сих пор является дискуссионным вопросом, из-за отсутствия достоверных доказательств [2, 8, 9].

Научные работы, посвященные мутациям рецепторов СТГ у самок мышей, выявили у них уменьшение количества вторичных, преантральных и антральных фолликулов, повышение частоты фолликулярной атрезии, уменьшение количества желтых тел. Эти же работы указывали и на другой противоположный эффект у мышей с повышенной экспрессией СТГ: рост и созревание большего количества фолликулов, увеличение объема яичников и частоты овуляции, улучшение качества ооцит-кумулюсных комплексов. Считается, что положительный эффект от СТГ основан на его воздействии на кумулюсные клетки, которые являются специализированными клетками, окружающими и пи-

тающими ооцит, эти клетки обеспечивают ооцитам цитоплазматическое созревание, которое способствует формированию пронуклеусов после оплодотворения и обеспечивает дальнейшее развитие. Добавление экзогенного СТГ мышам с мутациями рецепторов гормона роста для восполнения его дефицита привело к лучшему росту и созреванию большего количества фолликулов в яичниках этих мышей. Аналогичный эффект был получен при добавлении СТГ в протокол стимуляции суперовуляции у женщин в программах ЭКО [2, 8, 9, 10]. Однако в исследованиях, касающихся добавления препаратов СТГ в программы ЭКО, не обозначены обоснованность выбора дня цикла для начала терапии, что может оказать положительной влияние на исход программ ЭКО и ПЭ.

Данные немногочисленных исследований, утверждают о наличии рецепторов СТГ в клетках желтого тела, которые обеспечивают пролиферацию гранулезных клеток, препятствуют их апоптозу, способствуя ангиогенезу, что способствует усилению синтеза прогестерона и полноценной работе желтого тела, которое необходимо для пролонгирования и развития беременности на малых сроках [2].

Кроме того, в отдельных современных исследованиях установлено влияние СТГ совместно с ИФР-1 на матку и эндометрий в течении менструального цикла и в период беременности. Рецепторы СТГ были выявлены в мышечном и слизистом слое матки. СТГ вместе с ИФР-1 способствуют росту эндометрия в течении менструального цикла и матки во время беременности. При сниженных показателях СТГ женщины часто имеют гипоплазированную матку и более низкий потенциал имплантации эндометрия, связанный с нарушением развития пиноподий. Обосновывают это явление работы про внутриматочные контрацептивы, содержащие левоноргестрел, при использовании которых происходит локальное снижение СТГ и ИФР-1, которое приводит к уменьшению толщины эндометрия и проявлению их контрацептивного эффекта. Максимально

чувствительны рецепторы к СТГ в эндометрии и децидуальной оболочке в среднюю и позднюю лютеиновую фазу цикла, то есть в предполагаемые дни имплантации, чем в пролиферативную и раннюю лютеиновую фазы. По мнению отдельных авторов, СТГ совместно с ИФР-1 отвечает за погружение бластоцисты в эндометрий. Однако высокие уровни СТГ могут наблюдаться при эндометриозе и эндометриальной карциноме [2, 5, 8, 9, 10].

При проведении программ ЭКО и ПЭ многие авторы указывают на значимое негативное влияние оксидативного стресса после проведения трансвагинальной пункции преовуляторных фолликулов на ооциты: экзогенного, связанного с воздействием внешней среды, процессом культивирования *in vitro* и эндогенного, связанного с дисбалансом прооксидантных и антиоксидантных систем фолликулярной жидкости. Исследователи обнаружили повреждающие радикалы в самих ооцитах, кумулюсных клетках и фолликулярной жидкости. В норме фолликулярная жидкость образуется из плазмы и содержит антиоксиданты: супероксид-дисмутазу, каталазу, селен-зависимую глутатионпероксидазу и глутатионредуктазу, а также жирно- и водорастворимые антиоксиданты, такие как витамины А, С, Е и глутатион, коэнзим Q10, активные формы кислорода, которые направлены на уменьшение действия повреждающих радикалов на качество ооцитов [7, 12, 13, 14].

Большое значение для снижения негативного воздействия оксидативного стресса имеет СТГ, который играет важную роль в увеличении количества функциональных митохондрий и воздействии на кумулюсные клетки, которые защищают ооциты от отрицательного влияния эндогенного и экзогенного оксидативного стресса [2, 10]. Так как существующие на сегодняшний день схемы приема пероральных антиоксидантов и добавление их в среды для оплодотворения и культивирования эмбрионов имеют слабую доказательную базу их эффективности, был проведен поиск возможного решения этой проблемы.

В источниках зарубежной и отечественной литературы встречаются рекомендации по применению препаратов СТГ в протоколах стимуляции овуляции программ ЭКО и ПЭ для улучшения ответа яичников, качества ооцитов и эмбрионов, снижения отрицательного влияния оксидативного стресса, увеличения частоты наступления беременности. Однако на сегодняшний день нет однозначных рекомендаций по выбору оптимального протокола стимуляции овуляции, с указанием конкретных гонадотропинов и их доз, целесообразности применения дополнительного лечения для повышения эффективности лечения бесплодия методом ЭКО и ПЭ [1, 4, 11].

В связи с этим был проведен дальнейший поиск литературных данных для поиска возможных вариантов дополнительной терапии к протоколу стимуляции овуляции программ ЭКО и ПЭ. Авторы зарубежных исследований, касающихся применения препаратов СТГ, пришли к выводу, что добавление препаратов СТГ во время фазы стимуляции яичников в программах ЭКО у пациенток с предыдущим «бедным» ответом в анамнезе, приведет к увеличению вероятности клинической беременности. В этих исследованиях изучалась роль препаратов СТГ при ЭКО, когда инъекции препарата начиналась со 2–3-го дня менструального цикла, то есть с началом введения гонадотропинов [9].

Исследователи Оттавского центра лечения бесплодия предложили применять препараты СТГ в менструальном цикле до стимуляции, когда примордиальные фолликулы находятся в фазе набора, что увеличит количество антральных фолликулов (КАФ) к началу менструального цикла, в котором начнется стимуляция. Для начала применения препаратов СТГ был предложен 21-й день менструального цикла, предшествующего циклу начала стимуляции, препарат продолжали применять в цикле стимуляции овуляции до дня введения триггера овуляции хорионического гонадотропина человека (ХГЧ). Авторы выявили значи-

тельно большее количество зрелых ооцитов, высокую частоту их оплодотворения и, как результат, более высокие показатели наступления клинической беременности по сравнению с контрольной группой, не получавшей препарат СТГ, однако малая численность выборки не позволяет широко экстраполировать результаты данного исследования [10].

Выводы

Таким образом, роль СТГ в регуляции женской репродуктивной системы очевидна. Соматотропный гормон оказывает влияние на женский организм с внутриутробного периода развития, участвуя в пубертате, фолликулогенезе, наступлении и нормальном течении беременности.

Использование препаратов СТГ в протоколах стимуляции овуляции программ ЭКО и ПЭ при лечении бесплодия у женщин приводит к увеличению частоты наступления беременности. Требуется проведение дальнейших исследований в области изучения роли и применения препаратов СТГ в качестве дополнительной терапии в программах ЭКО и ПЭ.

Список литературы

1. Базарбаева, Д. А. Экстракорпоральное оплодотворение в лечении бесплодия / Д. А. Базарбаева, М. А. Юсупова // Научные достижения студентов и учащихся: сборник статей Всероссийского научно-исследовательского конкурса. – Пенза, 2020. – С. 121–123.
2. Влияние соматотропного гормона (гормона роста) инсулиноподобного фактора роста 1-го типа на регуляцию женской репродуктивной системы / С. Ю. Воротникова [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2018. – Т. 18, № 2. – С. 45–51.
3. Женское бесплодие: традиционные методы лечения и экстракорпоральное оплодотворение у пациенток с эндокринными нарушениями / Е. Б. Рудакова [и др.] // Лечащий врач. – 2020. – № 3. – С. 37–42.
4. Назаренко, Т. А. Стимуляция функции яичников / Т. А. Назаренко. – 6-е изд., доп. и перераб. – Москва : МЕДпресс-информ, 2017. – 304 с.
5. Станоевич, И. В. Доброкачественные гиперпластические заболевания матки: патогенез, диагностика, лечение и профилактика : 14.01.01 «Акушерство и гинекология» : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Станоевич И. В. ; ГОУВПО «Московская медицинская академия». – Москва, 2013. – 48 с.
6. Щербакова, Е. С. Эндокринное бесплодие / Е. С. Щербакова, А. И. Лусевич // Аллея науки. – 2020. – Т. 2, № 6 (45). – С. 403–406.
7. Applications of melatonin in female reproduction in the context of oxidative stress / Y. Jiang [et al.] // Oxidative medicine and cellular longevity. – 2021. – Vol. 2021. – P. 6668365. – Режим доступа : <https://doi.org/10.1155/2021/6668365>.
8. Growth hormone cotreatment for poor responders undergoing in vitro fertilization cycles: a systematic review and meta-analysis / M. Cozzolino [et al.] // Fertility and sterility. – 2020. – Vol. 114, № 1. – P. 97–109.
9. Growth hormone for poor responders in in vitro fertilization (IVF) / A. Leader, Ottawa Fertility Centre – Режим доступа : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01204840>.
10. Kucuk, T. Growth hormone co-treatment within a GnRH agonist long protocol in patients with poor ovarian response: a prospective, randomized, clinical trial / T. Kucuk, H. Kozinoglu, A. Kaba // Journal of assisted reproduction and genetics. – 2008. – Vol. 25, № 4. – P. 123–127.
11. Lee, J. W. Complementary therapy for female infertility: protocol for an overview of systematic reviews / J. W. Lee, M. K. Hyun, L. Ang // Integrative medicine research. – 2020. – Vol. 9, № 1. – P. 62–64.
12. Markers of oxidative stress in follicular fluid of women with endometriosis and tubal infertility undergoing IVF / A. K. Singh [et al.] // Reproductive toxicology. – 2013. – Vol. 42. – P. 116–124.
13. Oxidative status in granulosa cells of infertile women undergoing IVF / N. B. Karuputhula [et al.] // Systems biology in reproductive medicine. – 2013. – Vol. 59, № 2. – P. 91–98.
14. Pretreatment with coenzyme Q10 improves ovarian response and embryo quality in low-prognosis young women with decreased ovarian reserve: a randomized controlled trial / Y. Xu [et al.] // Reproductive biology and endocrinology. – 2018. – Vol. 16, № 1. – P. 29.

Zheleznaya A. A., Lucik V. V., Myagkikh I. I., Popova M. V.

*STATE EDUCATIONAL INSTITUTION OF HIGHER PROFESSIONAL EDUCATION
«M. GORKY DONETSK NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY»
DONETSK REPUBLIC CENTER OF MOTHERHOOD
AND CHILDHOOD PROTECTION*

**THE ROLE OF SOMATOTROPIC HORMONE IN THE REGULATION
OF THE FEMALE REPRODUCTIVE SYSTEM. THE USE OF SOMATOTROPIC
HORMONE DRUGS FOR WOMEN IN IVF AND ET PROGRAMS
(literature review)**

SUMMARY. Literature data concerning the effect of somatotrophic hormone (STH) on the regulation of the female reproductive system are analyzed. There are scientific papers devoted to the role of STH in the processes of puberty, folliculogenesis, and the onset of pregnancy. A separate place in the literature review is occupied by the use of STH drugs for patients in in vitro fertilization and embryo transfer programs (IVF and ET) to increase the frequency of pregnancy, however, drug use schemes are still being actively discussed. STH is produced by adenohypophysis somatotrophs, and other important hormones for the female body are produced in the same pituitary lobe: thyroid stimulating hormone (TSH), follicle stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), prolactin. STH begins to be produced in utero, ensuring the normal development of the human body, its organ- and histogenesis. In the process of folliculogenesis, in addition to FSH, STH is necessary for the growth of the dominant follicle and the formation of estrogens, which, together with insulin-like growth factor-1 (IGF-1), potentiate the effect of FSH through interaction with receptors on granulosa and theca cells of the ovary, contributing to steroidogenesis and gametogenesis. STH participates in the early attraction of antral follicles to a growing pool, ensuring their growth and maturation of oocytes, by increasing the number of functional mitochondria, affects cumulus cells that nourish and protect the oocyte. The authors pay close attention to the study of the use of STH drugs in IVF and PE programs. The publications analyzed various regimens of taking STH drugs for infertility in women.

Conclusions. Thus, the role of STH in the regulation of the female reproductive system is obvious. STH affects the female body from the prenatal period of development, participating in puberty, folliculogenesis, the onset and normal course of pregnancy. The use of STH drugs in the ovulation stimulation protocols of IVF and ET programs in the treatment of infertility in women leads to an increase in the frequency of pregnancy. Further research is required in the field of the role and use of STH drugs as additional therapy in IVF and ET programs.

Key words: somatotrophic hormone, infertility, female reproductive system, in vitro fertilization and embryo transfer.