

10. Шубик В.М. Проблемы экологической иммунологии / В.М. Шубик. - Л.: Медицина, - 1976. - 240 с.

Shubik VM. Problems of Ecological Immunology. - L: Medicine. - 1976.

11. Шубик В.М. Иммунологическая реактивность юных спортсменов / В.М. Шубик, М.Я. Левин. - М., 1982. - 136с.

Shubik VM. Immunological reactance of young athletes. - Moscow. - 1982.

12. Яровинский Б.Г. Количественное определение IgE и IgG к ДНК у больных atopическим дерматитом и atopической аллопецией методом ИФА / Б.Г. Яровинский, В.А. Егоров, А.В. Фридлиб // Клини. лаб. диагностика. - 2001. - № 11. - С. 38.

Yarovinsky BG. Quantitative determination of IgE and IgG to DNA in patients with atopie dermatitis and atopie alopecia by ELISA // Clinical laboratory diagnostics. - 2001; 11. - 38 p.

13. A method for studying oxygen diffusion barrier in erythrocytes: Effects of haemoglobin content and membrane cholesterol / K. Kon, N. Maeda, M. Sekija [et al.] // J. Physiol. (Gr. Brit.). -1980 - V. 309 - P. 569- 590.

14. Lafstram B. Intravascular aggregation and oxygen consumption: aggregation of red blood cells produced by high molecular weight dextran or by hypothermia / B. Lafstram // Acta anaesthesiol. Scand. - 1959. - № 3 (1). - P. 41-51

15. Liu R. Autoreactive T cells mediate NK cell degeneration in autoimmune disease / R. Liu, L. Van Kaer, A. La Cava [et al.] // J. Immunol. - 2006. - Vol. 176. - P. 5247-5254.

16. Nagy Z.A., Terminal differentiation of T-cells specific for mutant H-2K antigens / Z.A. Nagy, P. Kusnierczyk, J. Klein // J. Immunology. - 1981. - Vol. 11. - P. 167- 172.

17. Naka T. The paradigm of IL-6: from basic science to medicine / T. Naka, N. Nishimoto, T. Kishimoto // Arthr Res. - 2002. -Vol. 4(Suppl. 3). -P. 233-42

18. Rodman T. C. Innate natural antibodies. Primary roles indicated by specific epitopes / T. C. Rodman, E. Stephen, J. J. Sullivan [et al.] // Hum. Immunol. - 1997. - Vol. 55, N 2. - P. 87-95.

Е.Г. Чухнина, Е.Е. Воропаева, Е.Л. Казачков, Э.А. Казачкова, М.Л. Полина, Н.И. Дуглас

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОЦЕНКИ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ ГОМЕОБОКСА В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ИСХОДОВ ПРОГРАММ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

DOI 10.25789/YMJ.2021.75.08

УДК 618.145

Выполнен анализ влияния экспрессии *HOXA10* и *HOXA11* в строме эндометрия женщин позднего репродуктивного возраста с трубным фактором бесплодия на исходы программ вспомогательных репродуктивных технологий.

Выявлена тенденция к статистически значимому снижению экспрессии *HOXA11* в строме эндометрия при эффективных попытках лечения бесплодия.

С помощью метода ROC (Receiver operator characteristic) анализа и расчетов площади под ROC-кривой определены благоприятные уровни экспрессии *HOXA11* для успешной имплантации бластоцисты и живорождения у бесплодных женщин с собственными и донорскими ооцитами.

Ключевые слова: *HOXA10*, *HOXA11*, экспрессия, вспомогательные репродуктивные технологии, имплантация.

An analysis of the effect of *HOXA10* and *HOXA11* expression in the endometrial stroma of late reproductive women with tubal infertility factor on the outcomes of assisted reproductive technology (ART) programs was performed.

There was a tendency to a statistically significant decrease in the expression of *HOXA11* in the endometrial stroma during effective attempts to treat infertility.

Using the ROC (Receiver operator characteristic) method of analysis and calculations of the area under the ROC curve (AUC), it was found out that favorable levels of *HOXA11* expression for successful blastocyst implantation and live births in infertile women with their own and donor oocytes.

Keywords: *HOXA10*, *HOXA11*, expression, assisted reproductive technologies, implantation.

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский ГМУ» Минздрава России, Челябинск: **ЧУХНИНА Елена Галиевна** – аспирант, chuhninaeg@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6929-0892>, **ВОРОПАЕВА Екатерина Евгеньевна** – д.м.н., доцент, проф., <https://orcid.org/0000-0003-0800-3380>, **КАЗАЧКОВ Евгений Леонидович** – д.м.н., проф., зав. кафедрой, <https://orcid.org/0000-0002-4512-3421>, **КАЗАЧКОВА Элла Алексеевна** – д.м.н., проф., <https://orcid.org/0000-0002-1672-7058>; **ПОЛИНА Мирослава Леонидовна** – к.м.н., врач акушер-гинеколог, Медицинский центр женского здоровья, Москва, <https://orcid.org/0000-0003-3883-3967>; **ДУГЛАС Наталья Ивановна** – д.м.н., зав. кафедрой ПОВ Медицинского института «Северо-Восточного федеральн. ун-та им. М.К. Аммосова».

Потенциальная роль генов *HOXA10* и *HOXA11* в процессах имплантации и функциональной регуляции тканей репродуктивного тракта признана, однако причины и последствия особенностей экспрессии активно обсуждаются.

Способность к регуляции гомеобокс-генами анатомической и функциональной идентичности структур сегментов тела определена с периода эмбриогенеза [10]. Установлена взаимосвязь развития аномалий при генетических мутациях *Hox/HOX* с нарушением не только органогенеза, но и регуляции кодирования транскрипционных факторов, влияющих на активность «нижестоящих» генов.

Данные о генах *HOXA* и их вероятной роли для имплантации у женщин

немногочисленны и противоречивы. Экспрессия *HOXA10* в эндометрии взрослых женщин происходит в течение менструального цикла [7], более выражена в функциональном слое в сравнении с базальным [18].

Роль *HOXA10* и *HOXA11* как модераторов активации, либо супрессии нижестоящих генов-мишеней [9] основана на способности к регуляции дифференцирования и пролиферации эндометрия посредством связывания рецепторов с женскими половыми гормонами [4,18]. В период имплантации усиление экспрессии мРНК генов *HOXA* обусловлено преобразованием клеток стромы в децидуальные [15].

Аномальную экспрессию генов *HOX* полагают причиной нарушения про-

цесса имплантации, рецидивирующих самопроизвольных выкидышей, состояний, связанных с бесплодием (эндометриоз-ассоциированным, неясного генеза, синдромом поликистозных яичников) [5,10,12,14].

Имеются сообщения, что увеличение экспрессии *НОХА11* в эндометрии сопряжено с повышением частоты имплантации [4,16,21]. Показатели белков *НОХА11* у бесплодных и фертильных женщин, здоровых и с гинекологическими заболеваниями, разнятся в различных сообщениях [10,11].

Механизмы нарушения рецептивности эндометрия в период «имплантационного окна» связывают с аномальным синтезом белка вследствие мутаций и эпигенетических отклонений.

Заключения об aberrантно высокой экспрессии мРНК *НОХА10* в слизистой маточных труб при внематочной беременности сделаны Unlu C. et al. [16]. Различий в показателях белков *НОХА10* и *НОХА11* в клетках эпителия и стромы эндометрия в период «имплантационного окна» в группах женщин, бесплодие которых было связано с низким овариальным резервом, трубно-перитонеальным фактором, эндометриозом, выявлено не было, за исключением выборки с бесплодием неясного генеза в сравнении с фертильными [3].

В других источниках экспрессия *НОХА10* при градации H-score в группах с привычным невынашиванием и неудачами имплантации оказалась ниже, чем в контрольной группе, как в железистом эпителии, так и строме эндометрия [6]. Противоречивость и неоднозначность данных, касающихся роли *НОХА10* и *НОХА11* в регуляции рецептивности эндометрия, оценки степени его повреждения и эффективности прегравидарной подготовки, определили цель нашего исследования.

Цель исследования – оценить влияние экспрессии *НОХА10* и *НОХА11* в строме эндометрия женщин позднего репродуктивного возраста с трубным фактором бесплодия на исходы программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

Материал и методы исследования. В проспективное когортное исследование были включены 89 женщин позднего репродуктивного возраста с трубно-перитонеальным бесплодием, проходившие программы ВРТ в ООО «Центр акушерства и гинекологии №1» (Москва). В выборку вошли 68 женщин с использованием собственных ооцитов, 21 – донорских.

Критерии включения в исследование: возраст 36-44 года, овуляторный цикл, нормозооспермия или незначительная патозооспермия мужа (донора), эмбрионы хорошего и отличного качества.

Критерии исключения: бесплодие, связанное с отсутствием овуляции; эндометриоз, миома тела матки 4 см и более, маточный фактор бесплодия, ВИЧ-инфекция, гепатиты В и С, выраженная патозооспермия, системные заболевания; соматические заболевания в стадии обострения или декомпенсации.

Среди женщин с использованием собственных ооцитов 1-ю группу составили 18 женщин с наступлением беременности, 2-ю – 50 с отрицательным результатом. На втором этапе осуществляли разбивку этих женщин по показателю живорождения (частоте родов живым плодом(ами) (take-home baby): 3-я группа (n=14) – с благоприятным исходом программ ВРТ, 4-я (n=54) – с отрицательным результатом.

В выборке с использованием в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) донорских ооцитов (n=21) также выделили группы: 1-ю составили 9 женщин с наступлением беременности, 2-ю (n=12) – с отрицательным результатом. С целью анализа частоты живорождения сформировали группы: 3-ю (n=6) – с завершением программ ВРТ деторождением, 4-ю (n=15) – с отрицательным результатом. Контрольную группу составили 20 здоровых женщин (отсутствии хронических гинекологических заболеваний) репродуктивного возраста, обратившихся с целью планирования беременности.

В циклах, предшествующих проведению программ вспомогательных репродуктивных технологий, осуществляли забор эндометрия методом аспирационной биопсии с помощью катетера Pipelle в период предполагаемого «окна имплантации» (на 17-й-25-й день менструального цикла в зависимости от данных УЗИ мониторинга и на 7-й день после пика лютеинизирующего гормона (ЛГ)) (n=89). Патологоанатомическое исследование материала осуществляли в соответствии с существующими положениями.

Иммуногистохимическое исследование биоптатов эндометрия проводили с применением стандартных наборов поликлональных антител фирмы GeneTex, США (кроличьи поликлональные антитела *НОХА10* и *НОХА11* ресептор). Морфофункциональную оценку эндометрия выполняли с ис-

пользованием лицензированного программного обеспечения Морфология 5.2. Результаты реакции рецепторов *НОХА10* и *НОХА11* идентифицировали при подсчете в процентном выражении относительной плотности окрашенных стромальных клеток эндометрия. Учитывали только клинически подтвержденную беременность (сонографическое наличие плодного яйца) и роды живым плодом/ плодами. Исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, выполнено после предварительного информированного согласия пациенток.

Все статистические расчеты выполнены с помощью лицензионного статистического программного пакета IBM SPSS Statistics v.22 (IBM Corp., Armonk, NY, США). Проверка нормальности распределения переменных осуществлялась с учетом объема выборки с использованием критерия Шапиро–Уилка.

Результаты исследования представлены как медиана с интерквартильным размахом Me (Q₁-Q₃). Для сравнения групп по качественным признакам использовали критерий хи-квадрат Пирсона или точный критерий Фишера (в случаях количества ячеек, при которых ожидаемая частота была >0%). Для определения статистически значимых различий между двумя независимыми группами использовали U-критерий Манна–Уитни. Для выявления связи между признаками рассчитывали коэффициент корреляции Пирсона и Спирмена, в зависимости от варианта распределения данных. Для определения пороговых величин (точка cut-off) проводили ROC-анализ. Для построения прогностической модели и оценки ОШ (отношение шансов) использовали метод множественной логистической регрессии, рассчитывали 95% ДИ (доверительный интервал) для ОШ. Уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимали p<0,05.

Результаты и обсуждение. Продолжительность менструального цикла в выборке с использованием собственных ооцитов составила 28 дней (28;28,5), донорских – 28 (28;29) (p=0,771) без статистических отличий (p>0,05). Эндометрий всех пациенток (n=89), взятый на 7-й день после подтвержденной овуляции, при окраске гематоксилином и эозином соответствовал стадии фазы секреции.

Частота наступления беременности (ЧНБ) в группе пациенток с собствен-

ными ооцитами в программах ВРТ составила 26,5% (n=18). Показатель живорождения у них составил 21,7% (n=14).

В группе женщин с наступлением беременности с использованием собственных ооцитов в протоколах ЭКО/ИКСИ выявлена тенденция к снижению экспрессии *HOXA10* и *HOXA11* (табл. 1).

Уровень экспрессии *HOXA11* в клетках стромы оказался статистически значимо ниже в группе с наступлением беременности, чем в группе с неэффективными попытками лечения бесплодия в программах ВРТ ($p=0,001$).

Анализ частоты живорождения в выборке показал сопряженность благоприятных исходов протоколов ЭКО/ИКСИ с более низкой экспрессией в строме эндометрия *HOXA11* ($p=0,006$). В отношении *HOXA10* подобной зависимости не выявлено ($p=0,623$).

С помощью метода ROC анализа и расчетов площади под ROC-кривой (AUC) оценивали прогностическую значимость экспрессии белков гомеобокса *HOXA10* и *HOXA11* в эндометрии в отношении исходов программ ВРТ (рис. 1).

Пороговое значение экспрессии *HOXA11* в клетках стромы эндометрия при успешной имплантации (группа 1) в точке cut-off оказалось равно 6,1%. При значении параметра $\leq 6,1\%$ эндометрий характеризовался как благоприятный для имплантации.

Чувствительность и специфичность метода составили 80,0% и 73,0% соответственно. Установлено, что увеличение экспрессии *HOXA11* в стромальных клетках на 1% сокращает вероятность снижения имплантации в 1,6 раза.

Значения AUC экспрессии *HOXA10* в эндометрии оказались статистически незначимыми, что делает невозможным расчет прогностических коэффициентов наступления имплантации (табл. 2).

Показана значимость использования в качестве маркера эффективности программ ЭКО/ИКСИ экспрессии в стромальных клетках эндометрия *HOXA11*.

У женщин с программами ВРТ, завершившимися родами живым плодом/плодами (группа 3), статистически значимой оказалась AUC экспрессии *HOXA11* в строме эндометрия ($p=0,005$). Значение порогового параметра экспрессии *HOXA11* в стромальных клетках эндометрия, прогностически благоприятного для живорождения, оказалось равным аналогичному

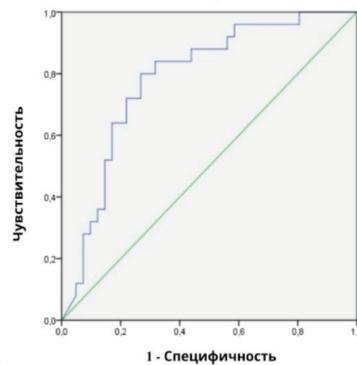
пороговому параметру с благоприятным прогнозом для имплантации и составило 6,1%. При экспрессии менее 6,1% эндометрий характеризуется как благоприятный для прогноза живорождения. Чувствительность и специфичность метода составили 80% и 63% соответственно.

Частота наступления беременности в группе пациенток с донорскими ооцитами в программах ВРТ составила 42,9% (n=9). Показатель живорождения у женщин с использованием донорских ооцитов составил 30% (n=6). В табл. 3 представлены экспрессии исследуемых иммуногистохимических

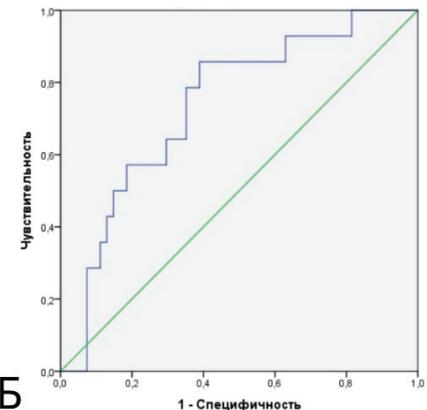
Таблица 1

Характер экспрессии *HOXA10* и *HOXA11* в выборке с использованием собственных ооцитов, Ме (Q1; Q3)

Ген	Группа				p
	1-я (n=18)	2-я (n=50)	3-я (n=14)	4-я (n=54)	
<i>HOXA10</i>	6,2 (3,7;9,4)	7,2 (3,8;8,2)	7,6 (5,2;8,3)	6,0 (3,6;9,3)	$p_{1-2}=0,754$ $p_{3-4}=0,623$
<i>HOXA11</i>	5,1 (4,3;6,1)	7,4 (5,4;8,7)	5,0 (4,3;6,1)	7,1 (5,3;8,7)	$p_{1-2}=0,001$ $p_{3-4}=0,006$



А



Б

Рис. 1. ROC-кривая взаимосвязи экспрессии *HOXA11* в клетках стромы эндометрия и А - имплантации, Б - живорождения у пациенток с собственными ооцитами в циклах ЭКО/ИКСИ

Таблица 2

Площадь под ROC-кривой (AUC) прогноза имплантации и живорождения у пациенток с собственными ооцитами в циклах ЭКО/ИКСИ

Ген	AUC прогноза имплантации	AUC прогноза живорождения	ДИ 95%	p
<i>HOXA10</i>	0,525±0,074	0,462±0,074	0,380-0,670 0,316-0,608	$p_1=0,735$ $p_2=0,666$
<i>HOXA11</i>	0,767±0,064	0,744±0,071	0,642-0,892 0,567-0,849	$p_1=0,000$ $p_2=0,005$

Таблица 3

Экспрессия *HOXA10* и *HOXA11* у женщин с различными исходами программ ВРТ с использованием донорских ооцитов

Ген	Группа				p
	1-я (n=9)	2-я (n=12)	3-я (n=6)	4-я (n=15)	
<i>HOXA10</i>	7,5 (3,7;7,9)	8,9 (3,5;10,8)	7,6 (6,6;8,5)	7,0 (3,6;9,7)	$p_{1-2}=0,320$ $p_{3-4}=0,938$
<i>HOXA11</i>	5,1 (4,1;5,8)	8,6 (6,6;10,0)	5,2 (4,8;5,8)	7,6 (5,9;9,2)	$p_{1-2}=0,001$ $p_{3-4}=0,043$

Таблица 4

Площадь под ROC-кривой (AUC) эндометриальной экспрессии *HOXA10* и *HOXA11* у женщин с донорскими ооцитами в программах ВРТ для прогноза имплантации и живорождения

Ген	AUC прогноза имплантации	AUC прогноза живорождения	ДИ 95%	p
<i>HOXA10</i>	0,630±0,130	0,489±0,125	0,243-0,734 0,375-0,884	$p_1 = 0,938$ $p_2 = 0,320$
<i>HOXA11</i>	0,917±0,067	0,789±0,103	0,785-1,000 0,586-0,991	$p_1 = 0,001$ $p_2 = 0,043$

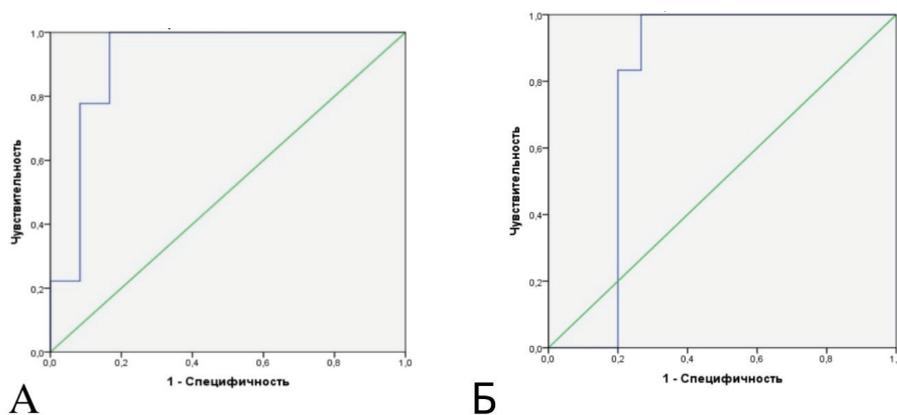


Рис. 2. ROC-кривая взаимосвязи экспрессии *HOXA11* в клетках стромы эндометрия и А-имплантации, Б - живорождения у пациенток с донорскими ооцитами в программах ВРТ

маркеров при различных исходах программ ВРТ у пациенток с донорскими ооцитами.

Анализ положительных исходов программ ВРТ (частоты наступления беременности) с использованием донорских ооцитов показал более низкую экспрессию *HOXA10* и *HOXA11* в строме эндометрия на прегравидарном этапе. Показатель *HOXA11* оказался статистически значимо ниже в сравнении с *HOXA10*.

Случаи завершения беременности живорождением также имели место преимущественно у женщин с более низким значением *HOXA11* ($p=0,043$).

Результаты ROC-анализа отражены в табл. 4.

Статистически значимы для имплантации и живорождения у женщин с донорскими ооцитами в программах ВРТ AUC экспрессии *HOXA11* в стромальных клетках эндометрия.

Пороговое значение экспрессии *HOXA11* в клетках стромы эндометрия в точке cut-off, указывающее на высокую вероятность имплантации у женщин с донорскими ооцитами в программах ВРТ, составило 6,4%. Чувствительность и специфичность метода составили 100,0% и 83,0% соответственно.

Вероятность живорождения в группе женщин с использованием донорских ооцитов возрастала при пороговом значении экспрессии *HOXA11* в клетках стромы эндометрия в точке cut-off 5,8% ($p=0,043$). Чувствительность и специфичность метода составили 83,0% и 80,0% соответственно.

Низкие уровни экспрессии *HOXA11* в стромальных клетках прегравидарного эндометрия соответствовали большей вероятности имплантации и живорождения в выборке женщин с собственными и донорскими ооцитами в программах ЭКО/ИКСИ. Расчеты с применением ROC-анализа подтвердили прогностическую значимость *HOXA11*.

Низкая информативность *HOXA10* как маркера имплантации может интерпретироваться с позиций наблюдений других авторов, наблюдавших снижение мРНК *HOXA10* в среднюю фазу секреции в эндометрии бесплодных женщин с гидросальпинксом в отличие от фертильных. Сальпингэктомия, напротив, приводила к достоверному 15-кратному увеличению экспрессии *HOXA10* в железистом эпителии и строме эндометрия в сравнении с дооперационным показателем [13].

Отсутствие вовлеченности в регуля-

цию имплантации белка *HOXA10*, выявленную другими авторами [2], позволяет предполагать влияние генотипа на «нижестоящие» гены. Сделанные ранее наблюдения показали отсутствие имплантации при переносе эмбрионов мышам с генотипом *HOXA10* (-/-), с кровоизлиянием и дезорганизацией тканей [1]. Вероятно, подобные изменения сопряжены с недостаточной децидуализацией эндометрия.

Наименьшие значения *HOXA11* в группе женщин с живорождением соответствовали созданию оптимальных условий для вынашивания беременности, однако отсутствие подтверждения в литературе указывает на необходимость дальнейших исследований.

Заключение. Оценка экспрессии *HOXA11* в стромальных клетках эндометрия информативна с позиций предикции вероятности имплантации и живорождения у женщин позднего репродуктивного возраста с трубно-перитонеальным бесплодием в программах ВРТ. Для успешной имплантации blastocysts у женщин с собственными и донорскими ооцитами благоприятные уровни экспрессии *HOXA11* составляют <6,1% и <6,4%, для живорождения – <6,1% и <5,8% соответственно.

Литература

1. Bagot CN, Troy PJ, Taylor HS. Alteration of maternal Hoxa10 expression by in vivo gene transfection affects implantation. *Gene Ther.* 2000;7(16):1378-1384. doi:10.1038/sj.gt.3301245
2. Bourdieu A, Ahmad SF, Lachhab A, Akoum A. Regulation of inflammatory and angiogenesis mediators in a functional model of decidualized endometrial stromal cells. *Reprod Biomed Online.* 2016 Jan;32(1):85-95. doi: 10.1016/j.rbmo.2015.09.011.
3. Cakmak H, Taylor HS. Implantation failure: molecular mechanisms and clinical treatment. *Hum Reprod Update.* 2011;17(2):242-53.
4. Celik O, Unlu C, Otlu B, Celik N, Caliskan E. Laparoscopic endometrioma resection increases peri-implantation endometrial *HOXA10* and *HOXA11* mRNA expression. *Fertil Steril.* 2015;104(2):356-65.
5. Cermik D, Selam B, Taylor HS. Regulation of *HOXA10* expression by testosterone in vitro and in the endometrium of patients with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(1):238-43.
6. Doherty LF, Taylor HS. Leiomyoma-derived transforming growth factor- β impairs bone morphogenetic protein-2-mediated endometrial receptivity. *Fertil Steril.* 2015;103(3):845-52.
7. DU H, Taylor HS. Molecular regulation of mullerian development by Hox genes. *Ann N Y Acad Sci.* 2004;1034:152-65.
8. Jana SK, Banerjee P, Mukherjee R, Chakravarty B, Chaudhury K. *HOXA11* mediated dysregulation of matrix remodeling during implantation window in women with endometriosis. *J Assist Reprod Genet.* 2013;30(11):1505-12.
9. Lee B, Du H, Taylor HS. Experimental mu-

rine endometriosis induces DNA methylation and altered gene expression in eutopic endometrium. Biol Reprod. 2009 Jan;80(1):79-85.

10. Makker A, Goel MM, Nigam D, Bhatia V, Mahdi AA, Das V, Pandey A. Endometrial Expression of Homeobox Genes and Cell Adhesion Molecules in Infertile Women With Intramural Fibroids During Window of Implantation. Reprod Sci. 2017;24(3):435-444.

11. Margioulas-Siarkou C., Petousis S., Miliadis S., Ravanos K., Kalogiannidis I., Mavromatidis G. et al. Endometrial expression of Leukemia Inhibitory Factor (LIF), LIF-receptor and *HOXA11* but not *HOXA10* is significantly impaired in women with unexplained infertility during implantation window. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2016; 206: e165-6.

12. Matsuzaki S, Canis M, Darcha C, Pouly JL, Mage G. *HOXA10* expression in the mid-secretory endometrium of infertile patients with either endometriosis, uterine fibromas or unexplained infertility. Hum Reprod. 2009 Dec;24(12):3180-7.

13. Mlodzik M, Fjose A, Gehring WJ. Molecular structure and spatial expression of a homeobox gene from the labial region of the Antennapedia-complex. EMBO J. 1988 Aug;7(8):2569-78.

14. Modi D, Godbole G. *HOXA10* signals on the highway through pregnancy. J Reprod Immunol. 2009;83(1-2):72-8.

15. Szczepańska M, Wirstlein P, Skrzypczak J, Jagodziński PP. Expression of *HOXA11* in the mid-luteal endometrium from women with endometriosis-associated infertility.

Reprod Biol Endocrinol. 2012;10:10:1.

16. Unlu C, Celik O, Celik N, Otlu B. Expression of Endometrial Receptivity Genes Increase After Myomectomy of Intramural Leiomyomas not Distorting the Endometrial Cavity. Reprod Sci. 2016 Jan;23(1):31-41.

17. Yang Y, Chen X, Saravelos S.H., Liu Y., Huang J., Zhang J., Li T.C. *HOXA10* and E-cadherin expression in the endometrium of women with recurrent implantation failure and recurrent miscarriage. Fertil. Steril. 2017; 107(1): 136-43. e2.

18. Zheng J, Luo X, Bao J, Huang X, Jin Y, Chen L, Zheng F. Decreased Expression of *HOXA10* May Activate the Autophagic Process in Ovarian Endometriosis. Reprod Sci. 2018 Sep;25(9):1446-1454.

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

DOI 10.25789/YMJ.2021.75.09

УДК 616.281-089.843-06

Н.А. Лебедева, М.А. Диаб Хассан, А.С. Мачалов,
И.И. Гоголев, Н.Р. Ильина, Д.С. Томин, В.В. Карпов

КОХЛЕАРНАЯ ИМПЛАНТАЦИЯ В ЯКУТИИ

В статье представлен статистический анализ данных количественного и качественного состава детей после кохлеарной имплантации, проведенной на базе оториноларингологического отделения Педиатрического центра РБ№1-НЦМ в период с 2017 по 2019 г. Получены результаты слухоречевой реабилитации по шкале оценки перспективности использования кохлеарной имплантации у детей младшего возраста, а также определены категории восприятия слуха.

Ключевые слова: кохлеарная имплантация, оториноларингология, сурдология, реабилитация, слух, речь.

The article presents a statistical analysis of data on the quantitative and qualitative composition of children after cochlear implantation, carried out in Otorhinolaryngology Department of Pediatric center of Republican Hospital No 1 of the National Medical Center in the period from 2017 to 2019. The results of hearing-speech rehabilitation were obtained according to the scale for assessing the prospects of using cochlear implantation in young children, and categories of hearing perception were determined.

Keywords: cochlear implantation, otorhinolaryngology, audiology, rehabilitation, hearing, speech.

Введение. Способность воспринимать звук является одной из важных особенностей человеческого организма, позволяющей в полной мере познать картину окружающего нас мира. Потеря слуха или врожденная неспособность слышать у пациентов детского возраста – серьезная ноша не только в их социализации, но и в процессе обучения [11]. Попытки восстановления слуха активно предпринимались с середины XX в. [10].

Возможность восстановления функции слуха у глухих, с помощью прямой электрической стимуляции афферент-

ных волокон слухового нерва многоканальной электродной системой, на сегодняшний день стала одним из важнейших достижений медицинской науки [4, 12]. Кохлеарная имплантация (КИ) – единственный метод лечения больных с тотальной глухотой, функционально обеспечивающий разборчивое восприятие речи [7, 12]. Нормативным документом, контролирующим отбор кандидатов на оперативное вмешательство, является инструктивный материал, утвержденный письмом МЗ РФ от 15.06.2000 г. №2510/6642-32 «О внедрении критериев отбора больных для кохлеарной имплантации, методик предоперационного обследования и прогнозирования эффективности реабилитации имплантированных больных». Основным критерий отбора на КИ – повреждение большинства волосковых клеток. Отбор детей осуществляется в соответствии с делением пациентов на прелингвальную и постлингвальную категории, имеющие важное прогностическое значение [5]. Для ранней диагностики потери слуха в РФ проводится универсальный аудиологический скрининг новорожденных и детей первого года жизни, включа-

ющий регистрацию отоакустической эмиссии и коротколатентных слуховых вызванных потенциалов [1, 3]. Оптимальный слухоречевой результат при КИ у детей с врожденной глухотой и у потерявших слух в первый год жизни может быть достигнут в возрасте до 3 лет, минимальный рекомендуемый возраст составляет 6-12 мес. [5, 8].

В рамках реализации указа Главы Республики Саха (Якутия) от 22.08.2016 года №1372 «О мерах по совершенствованию высокотехнологичных видов медицинской помощи и инновационных методов лечения в РС(Я)», а также подписания Соглашения о сотрудничестве между Министерством здравоохранения РС(Я) (министр Охлопков М.Е.) и ФГБУ НКЦО ФМБА России (директор Дайхес Н.А.) в 2017 г. впервые проведены операции по кохлеарной имплантации детям в возрасте от 1 до 2 лет. С 2018 г., на базе РБ№1-Национального центра медицины (НЦМ, г. Якутск) введен в работу специализированный дневной стационар Республиканского сурдологического центра (РСЦ) для настройки и замены речевых процессоров КИ [9, 13].

ЛЕБЕДЕВА Наталья Афанасьевна – к.м.н., доцент МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, lebedeva-lor@mail.ru; **ДИАБ ХАССАН Мохамад Али** – д.м.н., проф. ФГБУ НМИЦО ФМБА России; **МАЧАЛОВ Антон Сергеевич** – к.м.н., руковод. науч.-клинич. отдела ФГБУ НМИЦО ФМБА России; **ГОГОЛЕВ Иннокентий Иванович** – зав. отделением ПЦ РБ№1-НЦМ; **ИЛЬИНА Надежда Романовна** – зав. РСЦ РБ№1-НЦМ; **ТОМИН Дмитрий Сергеевич** – ординатор-оториноларинголог ФПОВ МИ СВФУ; **КАРПОВ Василий Васильевич** – ординатор-оториноларинголог ФПОВ МИ СВФУ.