

**«Астана медицина университеті» КЕАҚ
АННОТАЦИЯ**

8D10102 – «Медицина» мамандығы бойынша философия докторы (PhD)
ғылыми дәрежесін алу үшін Жанкина Рано Әмірханқызының ұсынған
«Еркектер бедеулігін емдеудегі мезенхимальды дің жасушаларының
автотрансплантациясының мүмкіндіктері» тақырыбындағы диссертациялық
жұмысы

Зерттеудің өзектілігі.

Некеде тұрған ерлі-зайыптылар арасындағы бедеулік көптеген зерттеушілердің, тұрғындардың репродуктивті саулығын назар аударатын ең маңызды медициналық-әлеуметтік проблема болып табылады [Glybochko P.V., Alyaev Yu.G., Chaly M.E. et al., 2013]. Бедеулік репродуктивті жастағы жұптардың шамамен 15% қамтиды [Vij S.C., Sabanegh E.Jr., Agarwal A., 2018].

Некеде тұрған ерлі-зайыптылардың ішінде еркектердің бедеулігі 18,8-ден 39% -ды құрайды [Winters B.R., Walsh T.J., 2014]. Бедеулігі бар науқастардың арасында шамамен 10-15% азооспермия бар [Cocuzza M., Alvarenga C., Pagani R., 2013].

Азооспермия спермограммада сперматозоидтардың болмауы ретінде қабылданады және шамамен ерлердің 1% және бедеулігі бар науқастардың 10-15% -ында анықталады [Jarow J.P., Espeland M.A., Lipshultz L.I.].

Обструктивті емес азооспермия ерлердің бедеулігінің себебі болуы мүмкін, оны емдеу дәрілік терапиясыз мүмкін емес [Kumar R., 2013].

Обструктивті емес азооспермия диагнозы қойылған ерлі-зайыптылар үшін бала туудың жалғыз және соңғы мүмкіндігі - интрацитоплазмалық сперматозоидты инъекциямен (TESE-ICSI) аталық сперматозоидты алу болып табылады [Hendriks S., Dancet E.A., Meissner A., 2014].

Дегенмен, араласудың бұл түрінің сәттілігі төмен, өйткені аталық шәует экстракциясының бірінші циклінде сперматозоидтарды табу және анықтау тек 56% құрайды [Dabaja A.A., Schlegel P.N., 2013].

Обструктивті емес азооспермиямен ауыратын ерлі-зайыптылардың клиникалық тұрғыдан өз балаларын дүниеге әкелу мүмкіндігі жоқ және донорлық шәуеттерді асырап алу немесе пайдалану мүмкіндігі бар [Chiba K., Enatsu N., 2016; Palermo G., Joris H., Devroey P.].

АРТ-ның интрацитоплазмалық шәует инъекциясы [Palermo G., Joris H., Devroey P.], IVF сияқты артықшылықтары обструктивті емес азооспермиясы бар мұндай науқастарды басқару тәсілін өзгертті.

Биотехнологияның нәтижелері обструктивті емес азооспермиясы бар ер адамдарды емдеу мүмкіндігін арттырды [Chiba K., Enatsu N., 2016].

Мезенхималық дің жасушаларының терапиясы обструктивті емес азооспермияны емдеудің жаңа нұсқасы ретінде танылды [Cyranoski D., 2013]. Lue және т.б. (2007) жануарлардың аталық бездеріне трансплантацияланған сүйек кемігінен алынған мезенхималық дің жасушалары, атап айтқанда

бусульфан тудырған азооспермиясы бар егеуқұйрықтар Сертоли және Лейдиг жасушаларына дифференциацияны тудырғанын көрсетті [Cyranoski D., 2013].

Иорданияда, 2016 жылы жүргізілген зерттеу ғалымдардың CD34+/CD133+ жасушаларын ішек ішіне енгізгенін хабарлады. Трансплантациядан кейін науқастар 5 жыл бойы бақылауда болды. Бұл науқастарда асқынулар болған жоқ. 27 науқастың 9-ында гистологиялық зерттеу кезінде өзгерістер анықталды [Al Zoubi A.M., 2014].

Осылайша, жоғарыда айтылған жағдайды негізге ала отырып, біз мезенхималды дің жасушаларын пайдалана отырып, обструктивті емес азооспермияны емдеу стратегиясын жасау идеясына келдік.

Практикалық тұрғыдан алғанда жұмыс нәтижелері мезенхималық дің жасушаларын қолдану арқылы обструктивті емес азооспермияны емдеудің жаңа жасушалық терапиялық тәсілін қолдану үшін негіз бола алады.

Зерттеудің мақсаты: Обструктивті емес азооспермияны емдеуде аутологиялық сүйек кемігінің мезенхималық дің жасушаларын қолданудың тиімділігі мен қауіпсіздігін бағалау.

Зерттеу нысаны:

Бұл зерттеу обструктивті емес азооспермия диагнозы қойылған 25 пациентке негізделген. 25 пациенттің тек 19 пациент, қосу критерийлеріне сәйкес, 24 пен 48 жас аралығындағы пилоттық зерттеуге кірді. Пациенттерді қабылдау амбулаторлық қабылдау процесінде дәйектілікпен жүзеге асырылды. Бұл урологтарға, андрологтарға, репродуктологтарға оң нәтиже бермей, қайта-қайта жүгінген науқастар. Науқастарды клиникалық тексеру базаларда жүргізілді: «ECOMED plus» емханасы, «Ұлттық ғылыми медициналық орталық» АҚ іргелі және қолданбалы медицина институтының ұялы технологиялар, трансплантация және менеджмент орталығының базасында (2009 ж. 2019-2022).

Бұрын Жасуша технологиясы, трансплантация және басқару орталығында өсірілген NOA бар 19 пациенттен алынған мезенхималық дің жасушалары 2 аптадан кейін микро-ТЕСЕ кезінде сол емделушілерге енгізілді.

Зерттеу мақсаттары:

1. Обструктивті емес азооспермиямен ауыратын науқастардан мезенхималық дің жасушаларын бөліп алу және ағындық цитометрия көмегімен олардың фенотиптік қасиеттерін зерттеу.
2. Обструктивті емес азооспермиямен ауыратын науқастарда мезенхималық дің жасушаларын аталық без тініне енгізу жолының қауіпсіздігін бағалау.
3. Обструктивті емес азооспермиямен ауыратын науқастардағы сперматогенез процесіне мезенхималық дің жасушаларының регенеративті әсерін бағалау.
4. Обструктивті емес азооспермиямен ауыратын науқастарда мезенхималық дің жасушаларының гормоналды деңгейге емдік әсерін зерттеу.

Зерттеу әдістері:

1. Зертханалық көрсеткіштерді зерттеу және ұрық қуысының ультрадыбыстық зерттеу (бақылау).
2. Коагулограмма (протромбин индексі, протромбин уақыты, фибриноген, БЖТУ)

3. Гормоналдык профиль (тестостерон, ФСГ, ЛГ, пролактин, ингибин В).
4. Кариотиптеу, Y хромосомасының микроделециясы бойынша талдау.
5. Ісік маркерлерін зерттеу: СА 19-9, CYFRA, PSA (жалпы және бос), AFP, S-100, СЕА, SCCA, СА 72-4.
6. ИФА: HBsAg, HBc.
7. Кеуде қуысының рентгенографиясы.
8. Аталық бездердің ультрадыбыстық зерттелуі (аталық бездердің локализациясы, қабыну процестерінің болуы).
9. Қуықтың, қуық асты безінің УДЗ, қалдық зәр көлемі (көрсеткіштері бойынша)
10. Аталық бездің биопсиясы (сперматогониялар саны, сперматоциттердің саны).
11. Аталық бездің бұралған өзекшелерін гистологиялық зерттеу.
12. 6 айдан кейінгі динамикадағы спермограмманы бағалау.
13. Статистикалық мәліметтерді өңдеу

Ғылыми жаңалығы:

1. Екіншілік обструктивті емес азооспермияны емдеуде аутологиялық сүйек кемігінің мезенхималық дің жасушаларын қолданудың жаңа әдісі жасалды.
2. Екіншілік обструктивті емес азооспермиямен ауыратын науқастарда сперматогенездің пайда болуына аутологиялық сүйек кемігінің мезенхималық дің жасушаларының ынталандырушы әсері дәлелденді.
3. Сүйек кемігінің мезенхималық дің жасушаларын автотрансплантациялау кезінде ФЫГ төмендеуі, тестостерон және В ингибин деңгейінің жоғарылауы анықталды.

Практикалық маңызы:

Аутологиялық сүйек кемігінің мезенхималық дің жасушаларын қолдану қауіпсіз және қайталама обструктивті емес азооспермиясы бар емделушілерде сперматогендік эпителийге регенеративті әсерлері байқалды

Қорғаныстың негізгі ережелері:

1. Мезенхималды дің жасушаларының автотрансплантациясы қайталама обструктивті емес азооспермиямен ауыратын ер адамдарды емдеудегі қауіпсіз және тиімді процедура болып табылады.
2. Сүйек кемігінің мезенхималық дің жасушаларының автотрансплантациясы тестостеронның, В ингибинінің жоғарылауын тудырады; ФЫГ деңгейінің төмендеуі.
3. Сүйек кемігінің мезенхималық дің жасушаларын автотрансплантациялаудан кейін екіншілік обструктивті емес азооспермиямен ауыратын науқастарда сперматогенездің белсендіруі байқалды, бұл сперматозоидтардың анықталуымен расталды.

Қорытындылар:

1. Екіншілік NOA бар науқастардан бөлінген сүйек кемігі жасушаларының алынған культурасында $1,5 + 0,3 \times 10^6$ MSC жасушалары алынды, оның 95% CD73, CD90, CD105 фенотипімен өміршең болды.

2. Екіншілік NOA бар науқастарда аутологиялық сүйек кемігін МСК трансплантациялау қауіпсіз және жақсы төзімді процедура болып табылады, бұл бақылау кезеңінде елеулі асқынулардың болмауымен расталады.

3. Аутологиялық сүйек кемігін МСК енгізгеннен кейін екіншілік NOA бар науқастарда сперматозоидтардың пайда болуы байқалды.

4. Мезенхимальды бағаналы жасушаларды автотрансплантациялау FSH деңгейін 28,62/21,72 (18,86; 29,8) ден 14,56/13,08 (12,04; 16,2) $p < 0,001$ дейін төмендетті; тестостерон деңгейінің 6,82/4,88 (2,78; 9,2) ден 10,04/7,87 (6,88; 11,26) дейін жоғарылауы $p = 0,002$; ингибин В 7,22/5,4 (4,05; 9,31) ден 17,52/16,7 (12,05; 23,65) $p < 0,001$.

5. Осы жұмыстың оң нәтижелері екіншілік обструктивті емес азооспермияны емдеуде жасушалық технологияларды қолдану саласындағы клиникалық зерттеулерді жалғастыруға негіз болады.

Практикалық ұсыныстар:

Эндокриндік статусты міндетті түрде бағалаумен кешенді тексеру қажет.

Ерлердің бедеулігін емдейтін басқа орталықтарда эксперименталды емдеуді қайталау үшін қосымша зерттеулер қажет.

Ерлерді микро-ТЭЗЕ-мен МСК автотрансплантациясына дайындау кезінде 6 ай бойы гонадотропинмен сперматогенезді ынталандыратын терапияны қолдану қажет.

Жұмысты апробациялау:

Диссертациялық жұмыс урология және андрология кафедрасының және хирургиялық аурулар кафедрасының ангиохирургия және пластикалық хирургия курстарымен кеңейтілген мәжілісінде сынақтан өтті (24 маусым 2022 ж. № 10/1 хаттама).

Баяндамаларда зерттеудің негізгі нәтижелері мен диссертацияның ережелері айтылды:

– «EurasiaScience» XLIII халықаралық ғылыми-тәжірибелік конференциясында 15 ақпан 2022 ж.

– XII Жаһандық ғылым және инновациялар 2021: Орталық Азия. Халықаралық ғылыми практикалық журнал, Нұр-Сұлтан, Қазақстан, ақпан.

– «VII Халықаралық ғылыми-тәжірибелік конференция» халықаралық конференциясында Мюнхен, Германия 22-25 ақпан 2022 ж.

– XVII халықаралық көпсалалы конференция наурызында (Мадрид, 2022 ж.).

Жарияланымдар:

Зерттеу материалдары негізінде 6 мақала жарияланды: бір мақала 90-шы пайыздық (Q1) бар Stem Cell Research and Therapy журналында және 25-ші пайыздық (Q4) Urology журналында мақала жарияланды. Scopus деректер базасындағы CiteScore деректері бойынша Қазақстан Республикасы Білім және ғылым министрлігінің Ғылым және білім сапасын қамтамасыз ету комитеті ұсынған рецензияланған отандық басылымдарда 3 шолу мақала және ресейлік журналда 1 мақала. Сондай-ақ халықаралық ғылыми-тәжірибелік конференциялардың (Қазақстан, Ресей, Канада, Мадрид, Германия)

материалдарында 7 жарияланым жарық көрді. 22.05.2020 жылғы №10124 1 авторлық куәлік бар.

Жұмыс нәтижелері Астана қаласындағы уроандрологиялық бөлімшелерде, ЭКҰ орталықтарында сынақтан өтіп, енгізілді.

Диссертанттың жеке үлесі:

Зерттеу барысында автор диссертациялық жұмыстың тақырыптарын анықтауға, оның әдістемелік құрылымын қалыптастыруға, мақсаттар мен міндеттерді тұжырымдауға, зерттеу материалдарын жинақтауға қатысты, өз бетінше статистикалық талдау жүргізді және алынған нәтижелерді жалпылауды жүзеге асырды. Диссертациялық жұмыстың тақырыбы бойынша пациент деректерінің клиникалық және зертханалық интерпретациясы, әдеби деректерді талдау.

Автор сүйек кемігінен сынама алуда, культивациялауда, қоректік орталарды өзгертуде ассистент қызметін атқарды. Өз бетінше және ассистент ретінде ол мезенхимальды дің жасушаларын ішек ішіне енгізу арқылы тестикулярлық биопсия жасады.

Автор зерттеу нәтижелерін Қазақстан Республикасы Білім және ғылым министрлігі Ғылым және білім беру сапасын қамтамасыз ету комитеті ұсынған журналдарда, халықаралық ғылыми-тәжірибелік конференцияларда және шетелдік басылымдарда дайындап, жариялады.

Құрылым және диссертация көлемі:

Диссертацияның материалдары машинкамен басылған мәтіннің 93 бетінде ұсынылған және кіріспеден, әдебиеттерге шолудан, материалдар мен зерттеу әдістерінің сипаттамасынан, 5 бөлімнен, қорытындылардан, қорытындылардан, практикалық ұсыныстардан, пайдаланылған әдебиеттер тізімінен, оның ішінде отандық және шетелдік дереккөздерден, қосымшалардан тұрады. Жұмыс 16 кесте және 31 суретпен көркемделген.