

## НАО «Медицинский университет Астана»

### АННОТАЦИЯ

диссертационной работы Жанкиной Раню Амирхановны на тему:  
«Возможности аутотрансплантации мезенхимальных стволовых клеток в  
лечении мужского бесплодия», представленной на соискание степени  
доктора философии (PhD) по специальности  
8D10102- «Медицина»

#### **Актуальность исследования.**

Бесплодие в супружеском браке является важнейшей медико-социальной проблемой, привлекая внимание многих исследователей к проблеме репродуктивного здоровья населения [Glybochko P.V., Alyaev Yu.G., Chaly M.E. et al., 2013].

Бесплодие определяется как неспособность забеременеть после года регулярных, незащищенных половых актов. Бесплодие в супружеской паре затрагивает более 180 миллионов человек по всему миру [Winters B.R., Walsh T.J., 2014]. Из этих случаев 20 - 50% вторичны по отношению к мужскому фактору [M. Vander Borgh, C. Wyns, 2018]. Роль мужского фактора бесплодия в супружеском браке колеблется от 18,8 до 39% [Филоненко Т.Г., 2013]. Согласно ряду исследований, показатели мужского бесплодия в странах Африки и Центральной/Восточной Европы достаточно высокие и варьируют от 9 до 12% соответственно [Human Fertilisation and Embryology Authority, 2013]. В Республике Казахстан из-за отсутствия регистра мужского бесплодия, в доступной литературе нет сведений. Азооспермия воспринимается как отсутствие сперматозоидов в спермограмме и примерно выявляется у 1% мужчин и у 10-15% пациентов с бесплодием [Cocuzza M., 2013]. Существуют две формы азооспермии: обструктивная и необструктивная [Hendriks S., Dancet E.A., Meissner A., 2014]. Супружеские пары с необструктивной азооспермией не имеют возможности клинически иметь своих детей и имеют возможность либо усыновить, либо использовать донорскую сперму.

Преимущества вспомогательно-репродуктивных технологий, такие как интрацитоплазматические инъекции сперматозоидов, экстракорпоральное оплодотворение поменяли подход к ведению таких пациентов с необструктивной азооспермией.

Таким образом, основываясь на эти предпосылки, мы пришли к идее разработки стратегии терапии необструктивной азооспермии с применением мезенхимальных стволовых клеток. С практической точки зрения, результаты работы могут служить основой для применения нового клеточно-терапевтического подхода в лечении необструктивной азооспермии с помощью мезенхимальных стволовых клеток.

**Цель исследования:** Оценить эффективность и терапевтическую безопасность применения аутологичных костномозговых мезенхимальных стволовых клеток в лечении необструктивной азооспермии.

### **Объект исследования:**

В основу настоящего научного исследования вошли результаты обследования и лечения 80 мужчин с диагнозом «Необструктивная азооспермия» в возрасте от 24 до 48 лет. Клиническое обследование и лечение пациентов было проведено на следующих клинических базах: клиника ТОО «Экомед»; Центр клеточных технологий, трансплантации и менеджмента института Фундаментальной и прикладной медицины АО «Национального Научного Медицинского Центра» в течение с 2019 по 2023 годы. Этот контингент пациентов неоднократно и безуспешно лечившихся различными методами консервативной терапии у андрологов.

Перед проведением научного исследования пациенту была предоставлена подробная информация о сути метода ауто трансплантации мезенхимальных стволовых клеток костного мозга, технологии выполнения, возможных рисках, болевых ощущениях, а также осложнениях клеточной терапии.

### **Задачи исследования:**

1. Дать оценку хирургической безопасности применения мезенхимальных стволовых клеток у пациентов с необструктивной азооспермией.
2. Оценить регенеративный эффект мезенхимальных стволовых клеток на процесс сперматогенеза у пациентов с необструктивной азооспермией.
3. Провести сравнительный анализ гормонального профиля двух групп пациентов с необструктивной азооспермией.
4. Разработать алгоритм диагностики и лечения пациентов с необструктивной азооспермией.

### **Методы исследования:**

1. ОАК, ОАМ, биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, общий и прямой билирубин, креатинин, мочевины);
2. коагулограмма (АЧТВ, ПТИ, МНО, протромбиновое время, фибриноген);
3. гормональный профиль (уровень тестостерона, ЛГ, ФСГ, пролактина, ингибин В гормона);
4. исследование на онкомаркеры: СА 19-9, СУFRA, ПСА (общий и свободный), АФП, S-100, РЭА, SCCA, СА 72-4;
5. микроделеция Y-хромосом и кариотипирование;
6. оценка спермограммы;
7. УЗИ мошонки;
8. УЗИ мочевого пузыря, предстательной железы, объем остаточной мочи;
9. миелоэкспузия костного мозга;
10. проточная цитометрия;
11. изучение фенотипа и изоляция мезенхимальных стволовых клеток;
12. micro-TESE
13. консервативная терапия
14. оценка эффективности через 6, 9, 12 месяцев (оценка спермограммы; изменение гормонального профиля (уровень тестостерона, ФСГ, ингибина В, пролактина))

15.статистическая обработка SPSS.

### **Научная новизна:**

1. Впервые в Республике Казахстан применен метод аутотрансплантации костномозговых мезенхимальных стволовых клеток у мужчин с необструктивной азооспермией, что проявилось улучшением гормонального профиля (выявлено снижение уровня ФСГ, нормализация уровня тестостерона, повышение уровня ингибина В).
2. Стимулирующее влияние аутологичных костномозговых мезенхимальных стволовых клеток у пациентов со вторичной необструктивной азооспермией проявилось появлением сперматозоидов в эякуляте.

### **Практическая значимость:**

Применение мезенхимальных стволовых клеток аутологичного костного мозга является безопасным и способствует за счет регенеративного эффекта появлению сперматозоидов у пациентов с необструктивной азооспермией в эякуляте.

### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Аутотрансплантация мезенхимальных стволовых клеток является безопасной и эффективной процедурой в лечении мужчин со вторичной необструктивной азооспермией.

2. Аутотрансплантация мезенхимальных стволовых клеток костного мозга вызывает улучшение гормонального профиля у мужчин со вторичной необструктивной азооспермией: нормализация показателей тестостерона, повышение уровня ингибина В; снижение уровня ФСГ.

3. В результате применения аутотрансплантации костномозговых мезенхимальных стволовых клеток происходит активизация сперматогенеза у пациентов со вторичной необструктивной азооспермией.

### **Выводы:**

1. отсутствие осложнений на протяжении 6, 9 и 12 месяцев и более периода наблюдения после аутотрансплантации МСК костного мозга у больных со вторичной необструктивной азооспермией свидетельствует о хирургической безопасности этого метода;
2. результаты спермограммы у основной группы на фоне аутотрансплантации МСК костного мозга свидетельствует о регенеративном эффекте данного метода. По результатам спермограммы, проведенные через 12 месяцев в основной группе у 9 пациентов из 40 выявлены 1 млн/мл сперматозоидов, что составило 22,5% и было статистически значимым различием как между группами ( $p=0,0012$ ), так и внутри группы ( $p=0,001$ );
3. при сравнительном анализе как в основной группе так и в группе сравнения через 6, 9 и 12 месяцев: уровень тестостерона через 6 месяцев повысился на 26,3% ( $p=0,093$ ), через 9 месяцев на 12% ( $p=0,021$ ), через 12 месяцев на 18,9% ( $p=0,000$ ) по сравнению с группой сравнения. Уровень ФСГ через 6 месяцев снизился на 9,4% ( $p=0,439$ ),

через 9 месяцев на 5% ( $p=0,204$ ), через 12 месяцев на 18% ( $p=0,001$ ) по сравнению с группой сравнения. Уровни ЛГ и пролактина в обеих группах через 6, 9 и 12 месяцев статистически достоверно не менялись. Показатель ингибина В через 6 месяцев повысился на 22,8% ( $p=0,358$ ), через 9 месяцев на 66% ( $p=0,002$ ), через 12 месяцев на 83,2% ( $p=0,000$ ) по сравнению с группой сравнения;

4. разработан алгоритм диагностики и лечения пациентов со вторичной необструктивной азооспермией с применением мезенхимальных стволовых клеток.

#### **Практические рекомендации:**

1. Необходимо комплексное обследование с обязательной оценкой гормонального статуса.
2. Необходимы дополнительные исследования для проведения повторного экспериментального метода лечения в других центрах, занимающихся лечением мужского бесплодия.
3. Пациентам с диагнозом вторичная необструктивная азооспермия при отсутствии эффекта от гормональной терапии, необходимо предлагать аутотрансплантацию МСК костного мозга.

#### **Апробация работы:**

Диссертационная работа прошла апробацию на расширенном заседании кафедры урологии и андрологии и кафедры хирургических болезней с курсами ангиохирургии и пластической хирургии (протокол №2 10/1 от 28 июля 2023 года).

Основные результаты исследования и положения диссертации доложены на выступлениях:

- на XLIII Международной научно-практической конференции на «EurasiaScience» February 15, 2022.
- на XII Global Science and Innovations 2021: Central Asia. International Scientific Practical Journal, Nur-Sultan, Kazakhstan, February.
- на международной конференции « VII International Scientific and Practical Conference» Munich, Germany February 22 – 25, 2022
- на XVII International Multidisciplinary Conference March (Madrid, 2022).

#### **Публикации:**

По материалам проведенного исследования опубликовано 6 статей: одна статья опубликована в журнале «Stem Cell Research and Therapy», имеющая 90 перцентиль (Q1) и статья в журнале «Urology», имеющая 25 перцентиль (Q4) по CiteScore в базе данных Scopus, 3 обзорные статьи в рецензируемых отечественных изданиях, рекомендованных Комитетом по обеспечению качества в сфере науки и образования МНВО РК и 1 статья в Российском журнале. Также опубликовано 7 публикаций в материалах международных научно-практических конференций (Казахстана, России, Канады, Мадрида, Германии). Имеется 1 авторское свидетельство от 22.05.2020 №10124.

**Результаты работы апробированы и внедрены** в уроandroлогических отделениях, центрах ЭКО г.Астаны.

**Личный вклад диссертанта:**

Во время исследования диссертант принимала участие в определении тематики диссертационной работы, формировании ее методологической структуры, формулировке цели и задач, сборе материалов исследования, самостоятельно провела статистический анализ и обобщение полученных результатов, осуществила клинико-лабораторную интерпретацию данных пациентов, анализ литературных данных по теме диссертационной работы.

Автор выступала в качестве ассистента в заборе костного мозга, в культивировании, в смене питательных сред совместно с научным консультантом Аскарковым М.Б.

Самостоятельно проводила курацию пациентов до и после аутотрансплантации в течение 3 лет, а также совместно с андрологом клиники ТОО «Экомед» Арман Е. проводила биопсию яичка с введением мезенхимальных стволовых клеток интратестикулярно.

Автором подготовлены и опубликованы результаты исследований в журналах, рекомендованных Комитетом по обеспечению качества в сфере науки и образования МНВО РК, на международных научно-практических конференциях и зарубежных изданиях.

**Объем структуры и диссертации:**

Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, собственных результатов и их обсуждения, заключения, выводов и списка литературы, включающего 151 источник зарубежных (141) и отечественных (10) авторов.

Материалы диссертации изложены на 79 страницах машинописного текста и иллюстрированы 7 таблицами, 28 рисунками, 4 приложениями (А, Б, В, Г).