

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 047544

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.08.05

(51) Int. Cl. A61H 99/00 (2006.01)

(21) Номер заявки
202300069

(22) Дата подачи заявки
2023.11.14

(54) СПОСОБ НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ОВАРИАЛЬНОЙ СТИМУЛЯЦИИ

(43) 2024.07.31

(96) 2023000186 (RU) 2023.11.14

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

ФЕДЕРАЛЬНОЕ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ
БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
НАУКИ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
НАУЧНЫЙ ЦЕНТР РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ - ИНСТИТУТ
МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИХ
ПРОБЛЕМ РОССИЙСКОЙ
АКАДЕМИИ НАУК (ГНЦ РФ -
ИМБП РАН) (RU)

(56) GORBACHEVA E.Y. et al. The State of the Organs of the Female Reproductive System after a 5-Day "Dry" Immersion, INTERNATIONAL JOURNAL OF MOLECULAR SCIENCES, 2023-02-19, 24:4 Article Number 4160, pages 1-12, doi: 10.3390/ijms24044160, реферат, разделы "Материалы и методы" и "Выводы"

РУДАКОВА Е.Б. Триггеры финального созревания ооцитов в программах ЭКО (клиническая лекция). МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ, 2016, № 12, с. 80-86, doi: 10.21518/2079-701X-2016-12-80-86, с. 81 и 82

EA-A1-200200801

RU-C2-2226395

RU-C1-2665967

WO-A2-2004087211

(72) Изобретатель:

Огнева Ирина Владимировна, Кикина
Анна Юрьевна, Горбачева Елена
Юрьевна, Тониян Константин
Александрович, Бирюкова Юлия
Александровна, Серебрякова Русана
Владимировна, Орлов Олег Игоревич,
Котов Олег Валерьевич, Бояринцев
Валерий Владимирович (RU)

(57) Изобретение относится к медицине, более к гинекологии, и может быть использовано во вспомогательных репродуктивных технологиях. Осуществляют немедикаментозную овариальную стимуляцию посредством размещения пациентки в иммерсионной ванне в течение пяти суток в позднюю фолликулярную и овуляторные фазы менструального цикла. При снижении количества антральных фолликулов до 7 и менее (при исследовании на 4-й день менструального цикла) и диаметре доминантного фолликула 10 мм и более (при исследовании на 9-й день цикла) пациентку размещают в иммерсионной ванне с 10 дня менструального цикла. При количестве антральных фолликулов более 7 (при исследовании на 4-й день менструального цикла) и диаметре доминантного фолликула менее 10 мм (при исследовании на 9-й день цикла) пациентку размещают в иммерсионной ванне с 12 дня менструального цикла. Способ обеспечивает немедикаментозную овариальную стимуляцию с учетом данных ультразвукового исследования, что позволяет избежать побочных эффектов, связанных с приемом гормон-содержащих препаратов, в том числе и при наличии противопоказаний к их использованию.

B1

047544

047544

B1

Область техники

Изобретение относится к медицине, более к гинекологии, и может быть использовано во вспомогательных репродуктивных технологиях.

Уровень техники

Бесплодие является актуальной проблемой, которая приводит, в целом, к ухудшению демографической ситуации. Женский фактор разнообразен по своей этиологии, но наиболее сложным случаем для решения является недостаточность фолликулярной фазы, часто приводящая к овуляции незрелого ооцита и снижению вероятности оплодотворения как *in vivo*, так и *in vitro* в протоколах вспомогательных репродуктивных технологий.

Методы, используемые сегодня в клинической практике для овариальной стимуляции, основаны на применении фармакологических препаратов, содержащих различные гормоны и их комбинации (1). Так, пациенткам с ановуляцией и нормальным уровнем эстрадиола и пролактина рекомендовано проведение овариальной стимуляции с использованием кломифена, менотропинов или гонадотропинов (2, 3).

Однако у пациенток с уровнем анти-Миюллера гормона (АМГ) выше 3,6 нг/мл на фоне гормональной стимуляции высока вероятность чрезмерного ответа яичников и развития синдрома гиперстимуляции яичников (4). Кроме того, перед началом гормональной стимуляции в отечественной практике принято делать коагулограмму (5). Следует отметить, что избыточную склонность к тромбообразованию принято рассматривать как противопоказание к применению гормон-содержащих препаратов.

Из уровня техники известен эксперимент, в ходе которого женщин помещали на трое суток в условия искусственной невесомости, которую создавали путем пребывания в условиях "сухой" иммерсии (6), в ходе которого была показана принципиальная возможность использования этой наземной модели для исследования реакции женского организма на пребывание в невесомости.

Далее, из уровня техники известен эксперимент, который осуществили путем размещения женщин в течение 5-суток в условиях "сухой" иммерсии. При этом был отмечен ряд изменений в женской репродуктивной системе (7). Полученные в ходе данного способа результаты исследований показывают увеличение содержания ингибина В на 35% ($p < 0,05$), снижение лютеинизирующего гормона на 12% ($p < 0,05$) и прогестерона на 52% ($p < 0,05$) после иммерсии. При этом размеры матки и толщина эндометрия не менялись. Объем яичников на 9-й день менструального цикла был снижен на 22% ($p < 0,05$), в то время как средний диаметр антральных фолликулов и доминантного фолликула был после иммерсии выше на 14% и на 22% ($p < 0,05$), соответственно. Длительность менструального цикла не изменилась. Таким образом, представленные результаты могут свидетельствовать о том, что пребывание в 5-суточной "сухой" иммерсии с одной стороны, вероятно, стимулирует рост доминантного фолликула, но, с другой стороны, может стать причиной функциональной недостаточности *corpus lutea*. Данный эксперимент выбран в качестве прототипа.

Недостатком данного эксперимента является отсутствие учета индивидуальных особенностей пациентки. Ввиду организационных сложностей женщин размещали в иммерсионной ванне на 10-12 день менструального цикла, без учета данных ультразвукового исследования, что определило неоднородность полученных результатов и разброс по выборке испытуемых. Однако проспективный анализ результатов показывает, что, в случае, если испытуемую помещали в условия "сухой" иммерсии на 10-й день цикла, то достигали увеличения числа антральных фолликулов в следующем цикле. Если начало экспозиции в условиях "сухой" иммерсии приходилось на 12-й день цикла, увеличивался диаметр доминантного фолликула.

Такая дифференциация может быть востребована в случае, когда необходимо изолировано увеличить количество антральных фолликулов (КАФ) или диаметр доминантного фолликула.

Раскрытие изобретения

Техническая задача, на решение которой направлено заявленное состоит в немедикаментозном увеличении состоятельности фолликулярной фазы с целью повышения вероятности оплодотворения как *in vivo*, так и *in vitro* в протоколах вспомогательных репродуктивных технологий, за счет индивидуального подхода на основании, в первую очередь, данных ультразвукового исследования женщины, в том числе, имеющей противопоказания к гормональной терапии.

Технический результат заявленного способа состоит в обеспечении за короткий временной срок немедикаментозной овариальной стимуляции с учетом, в первую очередь, данных ультразвукового исследования, что позволяет избежать побочных эффектов, связанных с приемом гормон-содержащих препаратов, в том числе и при наличии противопоказаний к их использованию.

Указанный технический результат реализуется за счет нижеследующих приемов. Пациентку в позднюю фолликулярную и овуляторные фазы менструального цикла размещают в иммерсионной ванне на пять суток. При снижении числа антральных фолликул до 7 и менее (при исследовании на 4-й день менструального цикла) и диаметре доминантного фолликула 10 мм и более (при исследовании на 9-й день цикла), пациентку размещают в иммерсионной ванне с 10 дня менструального цикла. При числе антральных фолликул более 7 (при исследовании на 4-й день менструального цикла) и диаметре доминантного фолликула менее 10 мм (при исследовании на 9-й день цикла), пациентку размещают в иммерсионной ванне с 12 дня менструального цикла.

В клинике низкий овариальный резерв соответствует наличию от 3 до 5 антральных фолликулов и связан с плохим ответом на овариальную стимуляцию (1,8). При этом диаметр доминантного фолликула может соответствовать нормальным показателям. Соответственно, в этом случае, целесообразно избирать стратегию, направленную на увеличение КАФ и помещать пациентку в условия "сухой" иммерсии на 10-й день цикла.

При показателях КАФ более 7 и диаметре доминантного фолликула менее 10 мм стратегией выбора является экспозиция в условиях "сухой" иммерсии, начиная с 12-го дня менструального цикла.

Таким образом, овариальная стимуляция достигается за счет 5-суточного пребывания в условиях симулированной невесомости в позднюю фолликулярную и овуляторные фазы предыдущего менструального цикла. Увеличение состоятельности фолликулярной фазы (ФФ) в условиях невесомости обеспечивается увеличением числа клеток гранулезы, обеспечивающих растущий ооцит питательными веществами. Показателем эффективности овариальной стимуляции является увеличение количества антральных фолликулов (КАФ) при начале иммерсионного воздействия с 10 дня менструального цикла и роста доминантного фолликула при начале иммерсионного воздействия с 12 дня менструального цикла.

Осуществление изобретения

Способ осуществляется следующим образом. Всем процедурам предшествует стандартное клинико-физиологическое обследование с целью выявления противопоказаний к пребыванию в условиях "сухой" иммерсии. Для контроля эффективности воздействия на 4-й день менструального цикла проводят определение следующих показателей гормонального статуса женщины: анти-Мюллеров гормон (АМГ), ингибин В, фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), лютеинизирующий гормон (ЛГ). На 4-й и на 9-й день менструального цикла проводят ультразвуковое исследование (УЗИ) конвексным вагинальным датчиком, определяют размер яичников и число фолликулов в них, с определением диаметра каждого фолликула, включая выявление доминантного.

Иммерсионная ванна накрывается тканью во избежание контакта воды с кожей, и пациентка пребывает в условиях такой "сухой" иммерсии в течение 5 суток. В это время допускается покидание иммерсионной ванны для проведения ежедневных гигиенических процедур не более чем на 15 минут в сутки. При снижении количества антральных фолликулов 7 и менее (при исследовании на 4-й день менструального цикла) и диаметре доминантного фолликула 10 и более (при исследовании на 9-й день цикла), пациентку размещают в иммерсионной ванне с 10 дня менструального цикла. При количестве антральных фолликулов более 7 (при исследовании на 4-й день менструального цикла) и диаметре доминантного фолликула менее 10 мм (при исследовании на 9-й день цикла), пациентку размещают в иммерсионной ванне с 12 дня менструального цикла.

Оценку результата проводят в следующем менструальном цикле путем повторения тех же исследований на 4-й и на 9-й день цикла.

В зависимости от результатов проведенного обследования, в случае, если необходимо достигнуть увеличения КАФ, пациентка помещается в иммерсионную ванну на 10-й день менструального цикла (клинический пример 1). Если рост доминантного фолликула является недостаточным и необходимо увеличить вероятность овуляции в естественном цикле, то пациентку целесообразно помещать в иммерсионную ванну на 12-й день менструального цикла (клинический пример 2).

Сведения, подтверждающие возможность осуществления изобретения

Исследования проводились на 12 здоровых добровольцах, имеющих недостаточное количество антральных фолликулов, менее 7 (при УЗИ на 4-й день менструального цикла) или недостаточный диаметр доминантного фолликула менее 10 мм (при УЗИ на 9-й день менструального цикла). Приведены два клинических примера, демонстрирующие результаты, полученные при осуществлении способа.

Клинический пример 1: испытуемая Р., 27 лет, длительность менструального цикла 26 дней, находилась в условиях "сухой" иммерсии в течение 5 суток - с 10-го по 15-й день цикла. Исследование гормонального статуса проводили на 4-й день менструального цикла, ультразвуковое мониторирование - на 4-й и на 9-й день цикла. До пребывания в условиях "сухой" иммерсии испытуемая имела явную тенденцию к низкому овариальному резерву по данным УЗИ (в каждом яичнике было по 3 антральных фолликула, то есть суммарно 6 фолликулов), при диаметре доминантного фолликула 16 мм. Поэтому экспозицию начинали с 10-го дня цикла с целью увеличения КАФ. Сравнительная характеристика состояния овариального резерва и состоятельности фолликулярной фазы представлены в табл. 1. Полученные результаты свидетельствуют о том, что у испытуемой после пребывания в условиях "сухой" иммерсии существенно возросло количество антральных фолликулов в раннюю ФФ, незначительно - диаметр доминантного фолликула (на 12%) в позднюю ФФ на фоне увеличения содержания ингибина В (на 29%).

Таблица 1

Параметры фолликулярной фазы испытуемой Р. до и после 5-суточной "сухой" иммерсии (начало - 10-й день цикла)

Параметр	До	После
АМГ, нг/мл (N 0,17 – 7,37)	2,59	3,61
Ингибин В, нг/мл (N: 23 – 139)	110,5	142,9
ФСГ, мМЕ/мл (N 3,50 – 12,50)	7,13	7,69
КАФ 4-ый день цикла	6	17
Диаметр доминантного фолликула (9-ый день цикла), мм	16	18

Клинический пример 2: испытуемая V., 30 лет, длительность менструального цикла 32 дня, находилась в условиях "сухой" иммерсии в течение 5 суток - с 12-го по 17-й день цикла. Исследование гормонального статуса проводили на 4-й день менструального цикла, ультразвуковое мониторирование - на 4-й и на 9-й день цикла. У испытуемой до начала воздействия имела место существенная тенденция к синдрому поликистозных яичников (КАФ - 22, максимальный диаметр антрального фолликула на 9-й день цикла был меньше 10 мм). Учитывая данные обследования, экспозицию начинали с 12-го дня менструального цикла с целью стимуляции роста доминантного фолликула. Сравнительная характеристика состояния овариального резерва и состоятельности фолликулярной фазы представлены в таблице 2. Полученные результаты свидетельствуют о том, что у испытуемой после пребывания в условиях "сухой" иммерсии количество антральных фолликулов в раннюю ФФ и концентрация ингибина В значительно изменились (даже несколько снизились), диаметр доминантного фолликула на 9-й день следующего цикла увеличился на 100% (в 2 раза).

Таблица 2

Параметры фолликулярной фазы испытуемой V. до и после 5-суточной "сухой" иммерсии (начало - 12-й день цикла)

Параметр	До	После
АМГ, нг/мл (N 0,17 – 7,37)	16,25	14,73
Ингибин В, нг/мл (N: 23 – 139)	161,1	159,2
ФСГ, мМЕ/мл (N 3,50 – 12,50)	5,63	5,26
КАФ 4-ый день цикла	22	18
Диаметр доминантного фолликула (9-ый день цикла), мм	7,5	15

Следует отметить, что полученные результаты достигаются, по всей видимости, за счет компенсации действия силы тяжести, поскольку данные широкого профильного обследования репродуктивной системы, полученные до и после космического полета (пример 3) соответствуют вышеописанным тенденциям.

Пример 3: женщина-космонавт К., 38 лет, провела в космическом полете на околоземной орбите 158 суток. Результаты клинико-физиологического исследования свидетельствуют о том, что после космического полета имело место увеличение концентрации ингибина В на фоне неизменного ФСГ. Содержание прогестерона и ЛГ в фолликулярную фазу было снижено после полета, но проведенные тесты в овуляторную фазу показывают удельное увеличение концентрации ЛГ на его пике (77% - до полета, 86% - после полета). Максимальный диаметр фолликула в раннюю фолликулярную фазу через 139 суток после космического полета был выше, чем до полета (7,8 мм - до полета, 8,1 мм - после полета).

Концентрации гормонов репродуктивной системы
женщины-космонавта К. после 158-суточного космического полета

Параметр	Норма 3 д.м.ц.	До полета -117 суток	После полета +19 суток	После полета +139 суток
АМГ, нг/мл	0,03-7,15	7,24	5,51	5,84
Ингибин В, пкг/мл	<139	83,1	163,3	126,3
ФСГ, мМЕ/мл	3,03-8,08	4,42	5,18	5,74
ЛГ, мМЕ/мл	1,80-11,78	8,41	6,82	4,97
Прогестерон, нг/мл	<0,1-0,3	0,69	0,39	0,53

Таким образом, заявленный способ позволяет за короткий временной срок (5 дней) осуществить немедикаментозную овариальную стимуляцию без побочных эффектов, связанных с приемом гормон-содержащих препаратов, в том числе у женщин, с наличием противопоказаний к их использованию.

Список цитируемой литературы.

1. Клинические рекомендации – Женское бесплодие – 2021-2022-2023 (24.06.2021) – Утверждены Минздравом РФ.
2. RCOG. Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems. NICE. Clinical Guideline. February 2013.
3. Gordon CM, Ackerman KE, Berga SL, Kaplan JR, Mastorakos G, Misra M, Murad MH, Santoro NF, Warren MP. Functional Hypothalamic Amenorrhea: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(5):1413-1439. doi: 10.1210/jc.2017-00131.
4. Muttukrishna S, McGarrigle H, Wakim R, Khadum I, Ranieri DM, Serhal P. Antral follicle count, anti-mullerian hormone and inhibin B: predictors of ovarian response in assisted reproductive technology? *BJOG.* 2005;112(10):1384-90. doi: 10.1111/j.1471-0528.2005.00670.x.
5. Муратова А.Ю. Изменение показателей тромбоэластотрии и плазменного гемостаза у женщин в акушерской практике. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2017. 24(5): 54 – 58.
6. Tomilovskaya E, Amirova L, Nosikova I, Rukavishnikov I, Chernogorov R, Lebedeva S, Saveko A, Ermakov I, Ponomarev I, Zelenskaya I, Shigueva T, Shishkin N, Kitov V, Riabova A, Brykov V, Abu Sheli N, Vassilieva G, Orlov O. The First Female Dry Immersion (NAIAD-2020): Design and Specifics of a 3-Day Study. *Front Physiol.* 2021;12:661959. doi: 10.3389/fphys.2021.661959.
7. Gorbacheva EY, Toniyan KA, Biriukova YA, Lukicheva NA, Orlov OI, Boyarintsev VV, Ogneva IV. The State of the Organs of the Female Reproductive System after a 5-Day "Dry" Immersion. *Int J Mol Sci.* 2023;24(4):4160. doi: 10.3390/ijms24044160.
8. Hendriks DJ, Mol BW, Bancsi LF, Te Velde ER, Broekmans FJ. Antral follicle count in the prediction of poor ovarian response and pregnancy after in vitro fertilization: a meta-analysis and comparison with basal follicle-stimulating hormone level. *Fertil Steril.* 2005 Feb;83(2):291-301. doi: 10.1016/j.fertnstert.2004.10.011. PMID: 15705365.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

Способ немедикаментозной овариальной стимуляции, включающий размещение пациентки в иммерсионной ванне в течение пяти суток в позднюю фолликулярную и овуляторные фазы менструального цикла, отличающийся тем, что при количестве антральных фолликулов (КАФ) 7 и менее и диаметре доминантного фолликула 10 мм и более пациентку размещают в иммерсионной ванне с 10 дня менструального цикла, а при КАФ более 7 и диаметре доминантного фолликула менее 10 мм пациентку размещают в иммерсионной ванне с 12 дня менструального цикла.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2
