МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ

ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

ТЕРЛЕЦЬКА НАТАЛІЯ ЮРІЇВНА

УДК: 618.11:618.177:[612.015.1/017.1/018.2]-08(043.3)

ДИСЕРТАЦІЯ
ОКСИДАТИВНІ, ЦИТОКІНОВІ ТА ГОРМОНАЛЬНІ МЕХАНІЗМИ ПОШКОДЖЕННЯ РЕПРОДУКТИВНОЇ ФУНКЦІЇ ЯЄЧНИКІВ ТА ШЛЯХИ ЇХ КОРЕКЦІЇ (КЛІНІКО-ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ)

222 «Медицина»

22 «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії.

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело _____ Н. Ю. Терлецька

Наукові керівники : **Хміль Стефан Володимирович**, заслужений діяч науки і техніки України, доктор медичних наук, професор;

Денефіль Ольга Володимирівна, доктор медичних наук, професор

Тернопіль – 2023

АНОТАЦІЯ

Терлецька Н. Ю. Оксидативні, цитокінові та гормональні механізми пошкодження репродуктивної функції яєчників та шляхи їх корекції (клініко-експериментальне дослідження). – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (22 «Охорона здоров'я»). – Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль 2023.

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, 2024.

Дисертаційна робота присвячена клініко-експериментальному розв'язанню актуального наукового завдання щодо визначення морфофункціонального стану яєчників і змін ембріогенезу за умов впливу віку, стресу у комплексі з інозитолом, дієтичної добавки на основі інозитолу («FT500 Plus») та ефективність лікування неплідді у жінок зі зниженим овaріальним резервом, шляхом контрольованої овaріальної стимуляції (короткий та довгий протоколи), яка включає прегравідарну підготовку з інозитолом («FT500 Plus»), альфа-ліпоєвою кислотою («Pelvidol»), гормоном росту «Зомактон» та дегідроепіандростерону (DHEA).

Дисертаційне дослідження включало 3 етапи: ретроспективний аналіз медичної документації жінок; моделювання у експерименті на щурах-самицях чинників, які призводять до безпліддя, з вивченнням основних ланок патогенезу та проведення їх корекції та проспективне дослідження – клінічне, в якому проведено обстеження та лікування жінок із безпліддям на тлі зниженого овaріального резерву.

Перша частина складалася з ретроспективного аналізу 137 амбулаторних карт пацієнток. Усіх пацієнток було поділено на три досліджувальні групи. Першу групу склали 55 жінок зі зниженим овaріальним резервом, яким контрольовану овaріальну стимуляцію здійснювали за коротким протоколом. Другу групу склали 52 жінки зі зниженим овaріальним резервом, яким контрольовану овaріальну стимуляцію здійснювали за довгим протоколом, та третя (контрольна) група – 30 жінок із трубним фактором безпліддя.

Для експерименту було відібрано 162 білих щури. Усі тварини були поділені на 3 експериментальні серії: 1-ша – контроль (щури віком 3,5–4 місяці); 2-га – тварини віком 7,5–8 місяців (вік); 3-тя – тварини, в яких викликали гіподинамічний стрес (стрес). У кожній серії було по 3 групи: А – контроль, Б – інозитол, В – «FT500 Plus», також у 1, 2, 3 серії тварин були групи самиць, у клітки до яких поміщали на 6 днів (тривалість одного менструального циклу у щурів) щурів-самців, та викликали вагітність.

У першій, контрольній серії вік щурів становив 3,5-4 місяці. У 2-й серії вік щурів становив 7,5–8 місяців. Згідно з даними літератури, після 6 тижнів (у цей час настає статева зрілість) кожен місяць життя щура відповідає 3 рокам життя людини, що, відповідно, дорівнює 38–44 рокам людини.

У третій серії щурів гіподинамічний хронічний стрес викликали з 1,5 до 3-місячного віку, що відповідає віку людини 4-17 років. Тварин постійно утримували у клітках з обмеженням життєвого простору вдвічі, протягом 1,5 місяців.

Третім етапом було проспективне дослідження, яке полягало у клінічному обстежені 112-ти жінок із безпліддям. Дані жінки були поділені на три клінічні групи: перша група – 43 жінки із безпліддям на фоні зниженого овaріального резерву, які перед проведенням контрольованої овaріальної стимуляції та в протоколі до пункції фолікулів отримували комбіновану терапію вітамінним

комплексом з інозитолом «FT500 Plus», альфа-ліпоєвої кислоти – «Pelvidol», дегідроепіандростерону та «Зомактон» (гормон росту); друга група – 38 жінок із безпліддям на тлі зниженого овaріального резерву, яким не проводилась прегравідарна підготовка; третя (контрольна) група – 31 жінка із безпліддям на тлі трубного фактору безпліддя, яким не проводилась прегравідарна підготовка.

До характерних ознак безпліддя на тлі зниженого овaріального резерву відносять: пізній репродуктивний вік, наявність оперативних втручань на органах малого тазу, особливо на яйниках, наявність повторниих спроб допоміжних репродуктивних технологій, знижена кількість антральних фолікулів у яйниках при узд-діагностиці, ендометріоз, новоутворення на яйниках, генетичні фактори. У даної групи жінок також спостерігаються гормональні порушення, які характеризуються зниженим рівнем антимюлерового гормону та прогестерону, зростанням фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) та естрадіолу.

Жінки із безпліддям на тлі зниженого овaріального резерву з метою лікування потребують застосування допоміжних репродуктивних технологій. Контрольована овaріальна стимуляція за довгим протоколом з використанням агоніст-ГнРГ у даної когорти жінок вказує на нижчу ефективність відносно короткого протоколу стимуляції, щодо отримання ооцитів, їх зрілості і виходу ембріонів.

Про ефективність контрольованої овaріальної стимуляції із прегравідарною підготовкою на основі інозитолу «FT500 Plus», альфа-ліпоєвою кислотою «Pelvidol», гормоном росту «Зомактон» та дегідроепіандростерону свідчить більша кількість фолікулів відносно групи жінок із зниженим овaріальним резервом без прегравідарної підготовки, а також більша кількість отриманих ооцитів, ембріонів та вища частота вагітності.

Наукова новизна одержаних результатів. На основі комплексних клінічних та експериментальних досліджень та оцінки процесів пероксидації

ліпідів та протеїнів, антиоксидантного захисту у тканині яєчника, визначення цитокінового профілю, оцінки стану клітин яєчника, гормонального, функціонального і морфологічного стану яєчника буде з'ясовано патогенетичні ланки порушення репродуктивної функції яєчників внаслідок віку, стресу та проведено корекцію порушень інозитолом та інозитолвмісним препаратом «FT500 Plus».

Збільшено обсяги наукових даних щодо особливостей слабкої відповіді у стимуляціях у жінок із безпліддям на тлі зниженого оваріального резерву. Встановлено зростання рівня ФСГ та естрадіолу, зниження рівня антимюлерового гормону та прогестерону.

Уточнено ефективність контрольованої оваріальної стимуляції з використанням довгого протоколу стимуляції у жінок із безпліддям на тлі зниженого оваріального резерву та встановлено нижчу ефективність даного протоколу щодо короткого, що підтверджується меншою середньою кількістю отриманих зрілих ооцитів та середньою кількістю бласт.

Удосконалено методику допоміжних репродуктивних технологій з включенням прегравідарної підготовки з інозитолом «FT500 Plus», альфа-ліпоєвої кислоти – «Pelvidol», дегідроепіандростерону та «Зомактон» (гормон росту) у короткому протоколі стимуляції жінок із безпліддям на тлі зниженого оваріального резерву та ефективність підтверджена середньою кількістю отриманих зрілих ооцитів та кількістю бластоцист, потенційної імплантації та вагітності. Частота вагітностей у жінок, які проходили контрольовану оваріальну стимуляцію за коротким протоколом з прегравідарною підготовкою становить 23,35 %, відносно жінок котрі проходили контрольовану оваріальну стимуляцію за коротким протоколом без прегравідарної підготовки – 21,05 %.

Уперше встановлено, що у яєчниках молодих здорових щурів-самиць 3,5-4-місяців, інозитоловмісні речовини спричинюють активацію процесів

вільнорадикального окиснення ліпідів та окисної модифікації протеїнів, з розвитком ендогенної інтоксикації при незміненій активності антиоксидантної системи, що більше виражено при уведенні інозитолу, порівняно з «FT500 Plus», а останній виявляє протизапальний ефект.

Уперше виявлено, що у яєчниках 7,5-8-місячних щурів-самиць інозитолвмісні речовини спричинюють активацію процесів вільнорадикального окиснення ліпідів, але зменшення окисної модифікації протеїнів, запалення.

Уперше досліджено, що у яєчниках щурів-самиць, які зазнали гіподинамічного стресу, «FT500 Plus» спричинює зменшення оксидативних процесів при збільшеній супероксиддисмутазній активності. В організмі цих щурів зменшується імунна відповідь.

Уперше з'ясовано, що застосування препаратів інозитолу (з розрахунку 400 мг/кг) має позитивний вплив на морфофункціональний стан яєчників щурів самиць, де сприяючими пошкодженню факторами виступали вік та гіподинамічний стрес, з більшим ефектом від уведення «FT500 Plus».

Практичне значення отриманих результатів. Результати проведеного даного клініко-експериментального дослідження дозволяють запропонувати для практичного використання патогенетично аргументований метод ДРТ із прегравідарною підготовкою на основі інозитолу «FT500 Plus», альфа-ліпоєвої кислоти «Pelvidol», гормону росту «Зомактон» та дегідроепіандростерону у коротких протоколах КОС у жінок із безпліддям на тлі зниженого оваріального резерву. Дана схема покращує ефективність контрольованої оваріальної стимуляції, що підтверджується підвищенням отриманої середньої кількості зрілих ооцитів та кількості бластоцит.

Результати проведеного експериментального дослідження дають змогу прогнозувати ступінь впливу віку, стресу на морфофункціональний стан яєчників

і є важливим чинником для розробки профілактичних та коригуючих заходів при ураженні репродуктивної системи гіподинамічним стресом та віком.

Матеріали дисертаційного дослідження впроваджено до практичної роботи закладів охорони здоров'я м. Тернопіль, гінекологічних відділень та клінік репродукції та допоміжних репродуктивних технологій у м. Тернопіль, м. Львів. Дані матеріали дисертаційної роботи використовуються у навчальних процесах кафедр акушерства та гінекології № 1, акушерства та гінекології № 2 та патологічної фізіології Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, кафедри анатомії, фізіології та патології Львівського медичого університету імені Данила Галицького, кафедри загальної та клінічної патологічної фізіології Одеського національного медичного університету, кафедри патофізіології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця.

*Ключові слова***:** яєчники, вік, стрес, фолікули, атрезія, гіподинамія, окисна модифікація протеїнів, антиоксиданти, жовті тіла, органометричні показники, запалення, інтерлейкіни, безпліддя, допоміжні репродуктивні технології, контрольована оваріальна стимуляція, екстракорпоральне запліднення, ооцит, ембріон, знижений оваріальний резерв, антимюлерів гормон, інозитол, альфа-ліпоєва кислота, дегідроепіандростерон, прегравідарна підготовка, морфологічне дослідження.

SUMMARY

Terletska N. Yu. Oxidative, cytokine and hormonal mechanisms of ovarian reproductive function damage and ways of their correction (clinical-experimental study). – Qualifying scientific work on manuscript rights.

Dissertation for the Doctor of Philosophy degree in specialty 222 «Medicine» (22 «Health Care»). – Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, 2023.

Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, 2024.

The dissertation is devoted to the clinical-experimental solution of the actual scientific task of determining the morphofunctional state of the ovaries and changes in embryogenesis under the influence of age, stress in combination with inositol, dietary supplement based on inositol («FT500 Plus») and the effectiveness of infertility treatment in women with reduced ovarian reserve, through controlled ovarian stimulation (short and long protocols), which includes pregravid preparation with inositol («FT500 Plus»), alpha-lipoic acid («Pelvidol»), growth hormone «Zomacton» and dehydroepiandrosterone.

The dissertation research included 3 stages: retrospective analysis of women's medical records; simulation in an experiment on female rats of the factors that lead to infertility, with the study of the main links of pathogenesis and their correction, and a prospective clinical study, in which the examination and treatment of women with infertility against the background of reduced ovarian reserve was carried out.

The first part consisted of a retrospective analysis of 137 outpatient charts of female patients. All patients were divided into three study groups. The first the group consisted of 55 women with reduced ovarian reserve who underwent controlled ovarian stimulation according to a short protocol. The second group consisted of 52 women with reduced ovarian reserve who underwent controlled ovarian stimulation according to a long protocol, and the third (control) group consisted of 30 women with tubal factor infertility.

162 white rats were selected for the experiment. All animals were divided into 3 experimental series: 1st – control (rats aged 3.5–4 months); 2nd – animals aged 7.5–8

months (age); 3 – animals in which hypodynamic stress (stress) was induced. In each series there were 3 groups: A – control, B – inositol, B – «FT500 Plus», also in 1, 2, 3 series of animals there were groups of females, in which cages were placed for 6 days (the duration of one menstrual cycle in rats) male rats, and induced pregnancy.

In the first, control series, the age of the rats was 3,5–4 months. In the 2nd series, the age of the rats was 7,5–8 months. According to the literature, after 6 weeks (at this time puberty occurs), each month of a rat's life corresponds to 3 years of a person's life, which, accordingly, is equal to 38-44 years of a person.

In the third series of rats, hypodynamic chronic stress was caused from 1,5 to 3 months of age, which corresponds to the age of a person of 4-17 years. The animals were constantly kept in cages with the limitation of living space twice, for 1,5 months.

The third stage was a prospective study, which consisted of a clinical examination of 112 women with infertility. These women were divided into three clinical groups: the first group – 43 women with infertility on the background of reduced ovarian reserve, who before conducting controlled ovarian stimulation and in the protocol before follicle puncture received combined therapy with a vitamin complex with inositol «FT500 Plus», alpha-lipoic acid – «Pelvidol», dehydroepiandrosterone and «Zomakton» (growth hormone); the second group – 38 women with infertility on the background of reduced ovarian reserve, who were not treated pre-pregnancy training; the third (control) group – 31 women with infertility on the background of the tubal infertility factor, who did not receive pre-pregnancy training.

Characteristic signs of infertility against the background of reduced ovarian reserve include: late reproductive age, the presence of surgical interventions on the organs of the small pelvis, especially on the ovaries, the presence of repeated attempts of assisted reproductive technologies, a reduced number of antral follicles in the ovaries during ultrasound diagnosis. Hormonal disorders are also observed in this group of

women, which are characterized by a reduced level of anti-Müllerian hormone and progesterone, an increase in FSH and estradiol.

Women with infertility on the background of reduced ovarian reserve require the use of assisted reproductive technologies for the purpose of treatment. Controlled ovarian stimulation according to a long protocol using a GnRH agonist in this cohort of women indicates a lower efficiency compared to a short stimulation protocol in terms of obtaining oocytes, their maturity and embryo release.

The effectiveness of controlled ovarian stimulation with pre-gravid preparation based on inositol «FT500 Plus», alpha-lipoic acid «Pelvidol», growth hormone «Zomacton» and dehydroepiandrosterone is evidenced by a larger number of follicles compared to the group of women with reduced ovarian reserve without pre-gravid preparation, and also a larger number of obtained oocytes, embryos and a higher pregnancy rate.

Scientific novelty of the obtained results. On the basis of complex experimental studies and assessment of the processes of lipid and protein peroxidation, antioxidant protection in ovarian tissue, determination of cytokine profile, assessment of the state of ovarian cells, hormonal, functional and morphological state of the ovary, the pathogenetic links of impaired reproductive function of the ovaries due to age, stress and correction of violations was carried out with inositol and the inositol-containing drug «FT500 Plus».

The volume of scientific data on the characteristics of a weak response to stimulation in women with infertility against the background of reduced ovarian reserve has been increased. An increase in the level of FSH and estradiol, a decrease in the level of anti-Müllerian hormone and progesterone was established.

The effectiveness of controlled ovarian stimulation using a long stimulation protocol in women with infertility against the background of reduced ovarian reserve was clarified and the lower effectiveness of this protocol compared to the short one was

established, which is confirmed by a lower average number of mature oocytes obtained and the average number of blasts.

The methodology of assisted reproductive technologies has been improved with the inclusion of pregravid preparation with inositol «FT500 Plus», alpha-lipoic acid – «Pelvidol», dehydroepiandrosterone and «Zomacton» (growth hormone) in a short protocol for the stimulation of women with infertility against the background of reduced ovarian reserve and efficacy is confirmed by the average number of mature oocytes obtained and the number of blastocysts, potential implantation and pregnancy. The frequency of pregnancies in women who underwent controlled ovarian stimulation according to a short protocol with pre-gravid preparation is 23,35 %, relative to women who underwent controlled ovarian stimulation according to a short protocol without pre-gravid preparation – 21,05 %.

It was established for the first time that in the ovaries of young healthy female rats of 3,5-4 months, inositol-containing substances cause the activation of the processes of free radical oxidation of lipids and oxidative modification of proteins, with the development of endogenous intoxication with unchanged activity of the antioxidant system, which is more pronounced when inositol is administered, compared with «FT500 Plus», and the latter has an anti-inflammatory effect.

For the first time, it was found that in the ovaries of 7,5-8-month-old female rats, inositol-containing substances cause the activation of the processes of free radical oxidation of lipids, but the reduction of oxidative modification of proteins, inflammation.

For the first time, it was investigated that in the ovaries of female rats subjected to hypodynamic stress, «FT500 Plus» causes a decrease in oxidative processes with increased superoxide dismutase activity. In the body of these rats, the immune response decreases.

For the first time, it was found that the use of inositol preparations (at the rate of 400 mg/kg) has a positive effect on the morphofunctional state of the ovaries of female rats, where age and hypodynamic stress were contributing factors to damage, with a greater effect from the administration of «FT500 Plus».

Practical significance of the obtained results. The results of this clinical-experimental study allow us to propose a pathogenetically justified DRT method with pregravida preparation based on inositol «FT500 Plus», alpha-lipoic acid «Pelvidol», growth hormone «Zomacton» and dehydroepiandrosterone in short protocols of COS in women with infertility on against the background of reduced ovarian reserve. This scheme improves the effectiveness of controlled ovarian stimulation, which is confirmed by an increase in the average number of mature oocytes and the number of blastocytes obtained.

The results of the conducted experimental research make it possible to predict the degree of influence of age and stress on the morphofunctional state of the ovaries and are an important factor for the development of preventive and corrective measures when the reproductive system is affected by stress and age.

The materials of the dissertation research were implemented in the practical work of health care institutions in Ternopil, gynecological departments and clinics of assisted reproductive technologies in Ternopil, Lviv. These materials of the dissertation work are used in the educational processes of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 1, Obstetrics and Gynecology No. 2 and Pathological Physiology of Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Department of Anatomy, Physiology and Pathology of D. Halytskyi Lviv Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Department of General and Clinical Pathological Physiology of Odesa National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Department of Pathophysiology of O. O. Bogomolets National Medical University named Ministry of Health of Ukraine.

Key words: ovaries, age, stress, follicles, atresia, hypodynamia, oxidative modification of proteins, antioxidants, corpora lutea, organometric indicators, inflammation, interleukins, infertility, assisted reproductive technologies, controlled ovarian stimulation, in vitro fertilization, oocyte, embryo, reduced ovarian reserve, antimuller hormone, inositol, alpha-lipoic acid, dehydroepiandrosterone, pre-gravid preparation, morphological study.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковано основні результати дисертації

1. Терлецька Н. Ю., Денефіль О. В. Зміни вмісту молекул середньої маси у щурів-самиць з патологією яєчників та корекція їх препаратами інозитолу. *Медична та клінічна хімія.* 2023. № 4. Р. 95–100. DOI: 10.11603/mcch.2410-681X.2022.i4.13579

2. Терлецька Н. Ю., Денефіль О. В. Зміни вмісту окисно модифікованих протеїнів у щурів-самиць з патологією яєчників та корекція їх препаратами інозитолу. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2023. № 3. С. 195–203. DOI: 10.11603/1811-2471.2023.v.i3.1409

3. Терлецька Н. Ю., Денефіль О. В. Роль процесів пероксидного окиснення ліпідів у розвитку патології яєчників у щурів та корекція їх препаратами інозитолу. *Медична та клінічна хімія*. 2023. № 3. С. 61–71. DOI: 10.11603/mcch.2410-681X.2023.i3.14131

4. Терлецька Н. Ю., Денефіль О. В., Хміль С. В., Крамар С. Б. Роль запалення у патології яєчників, як предиктор розвитку безпліддя, та корекція його препаратами інозитолу. *Буковинський медичний вісник*. 2023. Т. 27, № 3 (107). С. 57-64. DOI: 10.24061/2413-0737.27.3.107.2023.1

5. Khmil S. V., Terletska N. Y. Retrospective analysis of the clinical picture of patients with reduced ovarian reserve during long and short protocols of ovulation

stimulation in the programs of assisted reproductive technologies. *Art of Medicine*. 2023. № 3. P. 137–143. DOI: 10.21802/artm.2023.3.27.137

6. Хміль С. В., Терлецька Н. Ю. Клінічні результати у пацієнток зі зниженим оваріальним резервом у протоколах допоміжних репродуктивних технологій. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*. 2023. Т. 23, № 3. С. 68–72. DOI: https://doi.org/10.31718/2077-1096.23.3.68

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

7. Терлецька Н. Ю. Вікові особливості розвитку оксидативного стресу у яйниках щурів та корекція його інозитолом. *Інновації в медицині та фармації* : тези доповідей 91-ї наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених із міжнар. участю, 24-26 берез. 2022 р. Ів.-Франківськ, 2022. С. 123.

8. Терлецька Н. Ю. Розвиток оксидативного стресу у ячниках щурів при впливі на них хронічного стресу та корекція стану препаратами інозитолу. *Матеріали XXVI Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених*, 13-15 квіт. 2022 р. Тернопіль : Укрмедкнига, 2022. С. 197.

9. Терлецька Н. Ю. Вікові особливості розвитку оксидативного стресу у яйниках щурів та корекція його інозитолом. *Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм* : тези доп. XIII Всеукр. наук.-практ. конф., 26-28 жовт. 2022 р. Тернопіль, 2022. С. 69.

10. Терлецька Н. Ю. Ретроспективний аналіз клінічної картини пацієнток зі зниженим оваріальним резервом при короткому та довгому протоколах стимуляціїу програмах допоміжних репродуктивних технологій. *Акушерство, гінекологія, репродуктологія: сьогодення та перспективи :* тези доп. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 5-6 жовт. 2023 р. Ужгород, 2023. С. 50.

11. Терлецька Н. Ю. Вплив прегравідарної підготовки на контрольовану овариальну стимуляцію у жінок із безпліддям на тлі зниженого овариального резерву. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини* : матеріали підсумкової LXVI наук.-практ. конф., 16-17 черв. 2023 р., Тернопіль, 2023. С. 156.

12. Терлецька Н. Ю. Зміни пероксидного окислення та вмісту молекул середньої маси у щурів-самиць після пологів при впливі хронічного стресу на яєчники та корекція стану препаратами інозитолу. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини* : матеріали підсумкової LXVI наук.-практ. конф., 16-17 черв. 2023 р., Тернопіль, 2023. С. 141.

13. Вплив інозитолу на організм та репродуктивну функцію жінки / С. В. Хміль, О. В. Денефіль, Н. Ю Терлецька, М. С. Хміль, Н. Я. Петришин. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2023. № 4. С. 35–41.

14. Низький овуляторний резерв: причини виникнення, питання та відповіді / Н. Ю. Терлецька, О. Ю. Майорова, С. В. Хміль, О. В. Денефіль. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2020. № 2. С. 167–172.

15. Khmil, S. V., Terletska N. Y. Tubal factor as one of the leading factors of female infertility. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2020. № 1. P. 127–131.

ЗМІСТ

Перелік умовних скорочень 19
Вступ 21
Розділ 1 Етіологія і патогенез жіночого безпліддя (огляд літератури) 29
1.1 Головні аспекти етіології та патогенезу безпліддя жінок 29
1.2 Роль оксидативного стресу у порушенні репродуктивного здоров'я у жінок 34
1.3 Патогенетичні чинники порушень оваріального резерву, маркери оваріального резерву 36
1.4 Вплив гіпокінезії, гіподинамії та стресу на здоров'я жінки 40
1.5 Вплив віку на репродукцію жінки 43
1.6 Вплив оперативних втручань на репродуктивну систему жінки 46
1.7 Особливості дії інозитолу та інозитолвмісного препарату «FT500 Plus» на репродукцію 47
1.8 Вплив альфа-ліпоєвої кислоти, дегідроепіандростерону та гомону росту на репродуктивну функцію жінки 51
Розділ 2 Матеріали та методи дослідження 58
2.1 Об'єкти та методи організації експериментальних досліджень 59
2.1.1 Загальна характеристика експериментальної моделі 59
2.1.2 Методи дослідження та їх обґрунтування 60
2.1.3 Дослідження показників пероксидного окислення ліпідів у гомогенаті яєчників і сироватці крові тварин 60
2.1.4 Дослідження показників антиоксидантної системи у гомогенаті яєчників та сироватці крові 63
2.1.5 Визначення показників ендогенної інтоксикації 65
2.1.6 Статистичні методи дослідження 66

2.2 Об’єкти та методи організації обстежень 66
2.2.1 Ретроспективний аналіз медичної документації пацієнток із безпліддям на тлі зниженого овaріального резерву 67
2.2.2 Клінічна характеристика пацієнток, включених у дослідження 69
2.2.3 Методика обстеження пацієнток 71
2.2.4 Ультразвукові методи дослідження 73
2.2.5 Методика визначення статевих гормонів 74
2.2.6 Лабораторні методи діагностики, використані у дослідженні 74
2.2.7 Пункція фолікулів, аналіз фолікулярної рідини, оцінка ооцитів та ембріонів, перенос ембріонів 75
2.2.8 Статистичні методи обробки 77
Розділ 3 Ретроспективний аналіз медичних карт хворих зі зниженим овaріальним резервом, котрим здійснювали контрольовану овaріальну стимуляцію за протоколами (довгим та коротким) 79
3.1 Клінічна характеристика пацієнток зі зниженим овaріальним резервом 79
3.2 Особливості акушерсько-гінекологічного анамнезу жінок із безпліддям, включених у дослідження 83
3.3 Особливості гормонального фону жінок, включених у дослідження 90
3.4 Ефективність контрольованої овaріальної стимуляції у жінок із безпліддям на тлі зниженого овaріального резерву 92
Розділ 4 Патогенез пошкодження яєчників у тварин різного віку та тих, які зазнали стресу, та корекція виявлених змін інозитоловмісними препаратами 97

4.1 Зміни оксидативних процесів у тварин різного віку та щурів-самиць, які зазнали стресу, та їх корекція препаратами інозитолу 97

4.2 Роль цитокінів у розвитку запалення в організмі щурів різного віку та самиць-щурів, які зазнали стресу, вплив інозитоловмісних речовин 106

4.3 Розвиток ендогенної інтоксикації в організмі щурів різного віку та самиць-щурів, які зазнали стресу, та їх корекція препаратами інозитолу 109

4.4 Морфологічні зміни у яєчниках щурів різного віку та самиць-щурів, які зазнали стресу, та їх корекція препаратами інозитолу 113

Розділ 5 Ефективність прегравідарної підготовки жінок із безпліддям на фоні зниженого овaріального резерву, яким здійснювали контрольовану овaріальну стимуляцію за коротким протоколом 125

5.1 Клінічна характеристика жінок із безпліддям на фоні зниженого овaріального резерву залежно від схеми прегравідарної підготовки 126

5.2 Рівень стероїдних гормонів та біохімічних маркерів овaріального резерву у жінок досліджуваних груп 137

5.3 Ефективність прегравідарної підготовки у жінок із безпліддям на тлі зниженого овaріального резерву 139

Розділ 6 Аналіз та узагальнення результатів дослідження. 146

Висновки 164

Список використаних джерел 169

Додатки 206

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

А-ГнРГ –агоніст гонадотропін–рилізинг–гормону;

АМГ – антимюлерів гормон;

Ант-ГнРГ – антагоніст гонадотропін–рилізинг–гормону;

АОС – антиоксидантна система;

АФК – активні форми кисню;

ГР – гормон росту;

ДК – дієнові кон'югати;

ДРТ – допоміжні репродуктивні технології;

ЕКЗ – екстракорпоральне запліднення;

ІКСІ – intracytoplasmic sperm injection, або внутрішньо цитоплазматичне введення сперматозоїду;

ІЛ-1β – інтерлейкін-1 бета;

ІЛ-4 – інтерлейкін-4;

ІЛ-10 –інтерлейкіну-10;

ІМТ – індекс маси тіла;

ІФА – імуноферментний аналіз;

КА– каталазна активність;

КОС – контрольована оваріальна стимуляція;

ЛГ – лютеїнізуючий гормон;

МСМ – молекул середньої маси;

МІ – незрілі форми ооцитів;

МІІ – зрілі ооцити;

ОВ – оваріальний резерв;

МО – міжнародна одиниця активності;

ОМП – окисна модифікація протеїнів;

ОС – окислюваний стрес;

ОШ – основи Шиффа;

ПАК – пероксидазна активність крові;

ПОЛ – пероксидне окислення ліпідів;

СОД –супероксиддисмутазна активність;

ТК – трієнові кон’югати;

УЗД – ультразвукове дослідження;

ФНП- α – фактор некрозу пухлин альфа;

ФСГ – фолікулостимулюючий гормон;

ХГ – хоріонічний гонадотропін;

ШО – шиффові основи

ELISA – enzyme–linked immuno sorbent assay, твердофазний імуноферментний аналіз;

GV – морфологічно змінені, дегенеративні ооцити;

In vitro – в пробірці.

ВСТУП

Обгрунтування вибору теми дослідження. На сьогодні безпліддя залишається досить поширеною соціальною та медичною проблемою у всьому світі та є одним з основних питань у акушерстві, гінекології та репродуктології [1, 2, 3]. В Україні рівень безпліддя сягає 15 %, а у деяких регіонах рівень підвищується до 25 %, та визначається як критичний [4]. Частка жінок фертильного віку на території України становить близько 12,5 млн, а показник безплідних пар підвищується до 1 млн [5]. Спостерігається широкий діапазон руху показників поширеності чоловічого та жіночого безпліддя в окремих областях нашої держави, що обумовлено як якістю діагностики, повнотою реєстрації даної патології, так і комплексом медичних, соціальних та екологічних факторів [6]. До основних факторів безпліддя можна віднести матковий фактор, трубно-перитонеальний фактор, гормональний та чоловічий фактори. Негативно впливають на репродуктивну функцію жінки такі чинники як пізній репродуктивний вік [7], запальні захворювання [8, 9], оперативні втручання на органах малого тазу та зміни у імунній системі.

Важливість питань, пов'язаних зі старінням яєчників, прогресивно зростає протягом останніх кількох десятиліть, оскільки все більше пар у розвинених країнах вирішують відкласти батьківство на більш старший вік. Репродуктивне старіння є природним процесом, який відбувається у всіх жінок та супроводжується зниженням оваріального резерву, але слід зауважити, що наявна частина жінок у популяції, котра демонструє передчасне старіння яйників, а отже стикається з проблемою безпліддя у ранньому віці [10, 11]. Результатом пізньої природньої вагітності є підвищення частоти анеуплоїдії у ооцитах, що спричиняє хромосомні аномалії у ембріонів. Ряд проведених досліджень свідчить, що відсутній будь-який зв'язок між частотою анеуплоїдії та старшим

віком чоловіка, це означає, що лише старший репродуктивний вік жінки впливає на анеуплоїдію і в подальшому хромосомні захворювання у ембріона [12]. Важливою проблемою при проведенні протоколів стимуляції суперовуляції у жінок зі зниженим оваріальним резервом є проблема зниженої відповіді або так званий «poor response». Даний стан характеризується низькою кількістю зростаючих фолікулів та низьким рівнем естрадіолу у сироватці крові після екзогенної стимуляції [13]. Причин такої відповіді на стимуляцію може бути декілька, але однією з основних – зниження оваріального резерву [14]. В більшості випадків це відбувається у пацієнток пізнього репродуктивного віку, після оперативних втручань на органах малого тазу, особливо на яєчниках або/чи перенесених запальних захворювань органів малого тазу. На даний час активно розвивається методологія допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ). Водночас, частота застосування ДРТ в Україні залишається не досить високою [15]. Одним з головних факторів високої ефективності та результативності програм ДРТ пацієнток даної групи є стимуляція яєчників. При співпраці цих пацієнтів із репродуктологами виникає складність, котра полягає у тому, що цикли жінок із безпліддям на тлі зниженого оваріального резерву більшою мірою призводять до зниженої кількості ембріонів, які рекомендуються для перенесення та нижчої частоти настання вагітності [15, 16].

Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана згідно з планом міжкафедральної науково-дослідної роботи Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України на тему: «Патогенетичні особливості системних та органних порушень за дії надзвичайних факторів на організм» (номер державної реєстрації 0121U100071) та на тему: «Вплив факторів зовнішнього середовища та коморбідних станів на репродуктивне здоров’я

чоловіків та жінок» (№ держреєстрації 0123U101623). Здобувач є співвиконавцем зазначених НДР.

Мета дослідження: з'ясувати патогенетичні ланки пошкодження репродуктивної функції яєчників при дії віку та стресу. Вивчити клініко-функціональні особливості безпліддя на тлі зниженого овaріального резерву, визначити дієвий протокол стимуляції овуляції у жінок даної групи та ефективний варіант прегравідарної підготовки.

Завдання дослідження:

1. Визначити патогенетичні ланки пошкодження яєчників (оксидаційні механізми, розвиток запалення, ендогенної інтоксикації) у 7,5-8-місячних щурів-самиць та обґрунтувати застосування оптимального інозитоловмісного препарату для корекції виявлених змін.

2. З'ясувати особливості оксидаційних процесів, запалення, ендогенної інтоксикації у пошкодження яєчників у щурів-самиць, які зазнали стресу, та провести вибір оптимального інозитоловмісного препарату для корекції виявлених змін.

3. Проаналізувати клініко-анамнестичні особливості та гормональний стан репродуктивної системи пацієнток із безпліддям на тлі зниженого овaріального резерву.

4. Провести ретроспективний аналіз даних амбулаторних карт пацієнток з безпліддям на тлі зниженого овaріального резерву з використанням довгого та короткого протоколів контрольованої овaріальної стимуляції для виявлення більш ефективного для даної групи жінок.

5. Оцінити ефективність короткого протоколу контрольованої овaріальної стимуляції із використанням прегравідарної підготовки, у жінок із безпліддям на тлі зниженого овaріального резерву, на результативність програм ДРТ.

Об'єкт дослідження: Гіпотрофічні та запальні зміни яєчників щурів. Безпліддя у жінок на тлі зниженого оваріального резерву, що потребує застосування допоміжних репродуктивних технологій (екстракорпоральне запліднення).

Предмет дослідження: біохімічні, функціональні, морфологічні зміни репродуктивної функції яєчників при дії пошкоджуючих факторів функціональний стан репродуктивної функції, ефективність допоміжних репродуктивних технологій з прегравідарною підготовкою у жінок зі зниженим оваріальним резервом.

Методи дослідження: експериментальні (моделювання гіподинамічного стресу); біохімічні (визначення у тканинах яєчників та сироватці крові показників прооксидантної системи за вмістом дієнових і трієнових кон'югатів, ТБК-активних продуктів, основ Шиффа; антиоксидантної системи за активністю супероксиддисмутази, каталази, окисної модифікації протеїнів; імунологічні (визначення інтерлейкінів 1ß, 2, 4, 10); лабораторні (гормональний профіль: концентрація фолікулостимулюючого гормону, лютеїнізуючого гормону, естрадіолу, антимюлерового гормону, тестостерону, пролактину), морфологічні (встановлення характеру морфологічної зміни яєчників та ступеня їх пошкодження); статистичні (для статистичної обробки отриманих результатів).

Наукова новизна одержаних результатів. На підставі комплексних експериментальних досліджень та оцінки процесів пероксидації ліпідів та протеїнів, антиоксидантного захисту у тканині яєчника, визначення цитокінового профілю, оцінки стану клітин яєчника, гормонального, функціонального і морфологічного стану яєчника буде з'ясовано патогенетичні ланки порушення репродуктивної функції яєчників внаслідок віку, стресу та проведено корекцію порушень інозитолом та інозитолвмісним препаратом «FT500 Plus».

Збільшено обсяги наукових даних щодо особливостей слабкої відповіді у стимуляціях у жінок із безпліддям на тлі зниженого овариального резерву. Встановлено зростання рівня ФСГ та естрадіолу, зниження рівня антимюлерового гормону та прогестерону.

Уточнено ефективність контрольованої овариальної стимуляції з використанням довгого протоколу стимуляції у жінок із безпліддям на тлі зниженого овариального резерву та встановлено нижчу ефективність даного протоколу щодо короткого, що підтверджується меншою середньою кількістю отриманих зрілих ооцитів та середньою кількістю бласт.

Удосконалено методику допоміжних репродуктивних технологій з включенням прегравідарної підготовки з інозитолом «FT500 Plus», альфа-ліпоєвої кислоти – «Pelvidol», дегідроепіандростерону та «Зомактон» (гормон росту) у короткому протоколі стимуляції жінок із безпліддям на тлі зниженого овариального резерву та ефективність підтверджена середньою кількістю отриманих зрілих ооцитів та кількістю бластоцист, потенційної імплантації та вагітності. Частота вагітностей у жінок, які проходили контрольовану овариальну стимуляцію за коротким протоколом з пергравідарною підготовкою становить 23,35 %, відносно жінок котрі проходили контрольовану овариальну стимуляцію за коротким протоколом без прегравідарної підготовки – 21,05 %.

Уперше встановлено, що у яєчниках молодих здорових щурів-самиць 3,5-4-місяців інозитоловмісні речовини спричинюють активацію процесів вільнорадикального окиснення ліпідів та окисної модифікації протеїнів, з розвитком ендогенної інтоксикації при незміненій активності антиоксидантної системи, що більше виражено при уведенні інозитолу, порівняно з «FT500 Plus», а останній виявляє протизапальний ефект.

Уперше виявлено, що у яєчниках 7,5-8-місячних щурів-самиць інозитоловмісні речовини спричинюють активацію процесів вільнорадикального окиснення ліпідів, але зменшення окисної модифікації протеїнів, запалення.

Уперше досліджено, що у яєчниках щурів-самиць, які зазнали гіподинамічного стресу, «FT500 Plus» спричинює зменшення оксидативних процесів при збільшеній супероксиддисмутазній активності. В організмі цих щурів зменшується імунна відповідь.

Уперше з'ясовано, що застосування препаратів інозитолу (з розрахунку 400 мг/кг) має позитивний вплив на морфофункціональний стан яєчників щурів самиць, де сприяючими пошкодженню факторами виступали вік та гіподинамічний стрес, з більшим ефектом від уведення «FT500 Plus».

Практичне значення одержаних результатів. Результати проведеного даного клініко-експериментального дослідження дозволяють запропонувати для практичного використання патогенетично аргументований метод ДРТ із прегравідарною підготовкою на основі інозитолу «FT500 Plus», альфа-ліпоєвої кислоти «Pelvidol», гормону росту «Зомактон» та дегідроепіандростерону у коротких протоколах КОС у жінок із безпліддям на тлі зниженого оваріального резерву. Дана схема покращує ефективність контрольованої оваріальної стимуляції, що підтверджується підвищенням отриманої середньої кількості зрілих ооцитів та кількості бластоцит.

Результати проведеного експериментального дослідження дають змогу прогнозувати ступінь впливу віку, стресу на морфофункціональний стан яєчників і є важливим чинником для розробки профілактичних та коригуючих заходів при ураженні репродуктивної системи стресом та віком.

Матеріали дисертаційного дослідження впроваджено в практичну роботу КНП «Тернопільський обласний клінічний перинатальний центр «Мати і дитина» Тернопільської обласної ради, ТОВ «Клініка професора С. Хміля у Тернополі»,

ТОВ «Клініка професора С. Хміля у Львові», а також використовуються у навчальному процесі кафедри акушерства та гінекології № 1, акушерства та гінекології № 2 та патологічної фізіології Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, кафедри анатомії, фізіології та патології Львівського медичного університету імені Данила Галицького, кафедри загальної та клінічної патологічної фізіології Одеського національного медичного університету, кафедри патофізіології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця.

Особистий внесок здобувача. Здобувачем самостійно обрано тему, виконано патентно-інформаційний пошук та здійснено узагальнення даних наукових джерел із обраної здобувачем проблеми. Разом із науковими керівниками визначено мету і завдання дослідження, обрано методи дослідження. Дисертантом самостійно проведено ретроспективний аналіз 137 амбулаторних карт пацієнток та набір клінічного матеріалу. Автор особисто обстежувала та вела 112 подружніх пар на усіх етапах допоміжних репродуктивних технологій, що включає прегравідарну підготовку, контрольовану оваріальну стимуляцію, пункцію фолікулів, ембріотрансфер у медичних центрах «Клініка професора С. Хміля» у м. Тернопіль.

Автором відпрацьовано моделі та методи досліджень, здійснено забір матеріалу, проведено експериментальні дослідження, морфометричний та статистичний аналіз, систематизацію результатів. Під керівництвом наукових керівників сформульовано висновки та підготовлено публікації за матеріалами дисертації. Здобувачем самостійно написано, оформлено дисертаційну роботу. Важливо відзначити, що автором не були використані ідеї співавторів у даній публікації.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи та результати проведених досліджень оприлюднено на XV з’їзді акушер-

гінекологів «Акушерство, гінекологія, репродуктологія: актуальні та дискусійні питання» (Київ, 2021), науково-практичній конференції «Жіноче здоров'я: імплементація сучасних протоколів в клінічну практику» (Тернопіль, 2022), 91-а науково-практичній конференції студентів та молодих вчених із міжнародною участю «Інновації в медицині та фармації» (м. Івано-Франківськ, 2022), XXVI Міжнародному медичному конгресі студентів та молодих вчених (Тернопіль, 2022), пленумі Українського наукового товариства патофізіологів «Особливості науково-педагогічного процесу в період пандемії COVID-19» (Тернопіль, 2022), XIII Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм» (Тернопіль, 2022), Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Інновації та онкопрофілактика в акушерсько-гінекологічній практиці» (Тернопіль, 2022), науково–практичній конференції «Актуальні питання сучасного акушерства та гінекології» (Тернопіль, 2023), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Осінні фахові читання ім. Проф. А. Ю. Франчука» (Тернопіль, 2023).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 15 наукових праць, зокрема 9 статей – у наукових фахових виданнях України, 6 тез у матеріалах наукових з'їздів та конференцій.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 218 сторінках тексту. Дисертаційна робота складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів та методів досліджень, 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, списку використаних літературних джерел, що включає 323 бібліографічних описів, та додатки. Робота ілюстрована 29 таблицями та 21 рисунком. Список використаних джерел і додатки викладено на 49 сторінках.

РОЗДІЛ 1
ЕТІОЛОГІЯ І ПАТОГЕНЕЗ ЖІНОЧОГО БЕЗПЛІДДЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Головні аспекти етіології та патогенезу безпліддя жінок

На сьогодні безпліддя залишається досить поширеною соціальною та медичною проблемою в усьому світі та займає одне з актуальних питань у акушерстві, гінекології та репродуктології, незважаючи на істотні успіхи репродуктивної медицини [5, 17-22]. Відповідно до визначення Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), безпліддя – це ненастання вагітності у жінки репродуктивного віку, котра протягом дванадцяти місяців веде регулярне статеве життя, та не користується засобами контрацепції [23, 24, 25]. З останніх новин, частота безплідних пар у світі в середньому становить від 8 % до 12 % [26]. Частка жінок фертильного віку в Україні становить 12,5 млн., приблизний показник безплідних пар – 1 млн. Сумарний показник фертильності в останні роки наближається до критичного показника – 1,3 (Світова статистика охорони здоров’я, ВООЗ) [5, 27]. Крайні дослідження свідчать, що поширеність безпліддя серед жінок репродуктивного віку становить – кожна сьома жінка з подружніх пар у Західному світі: Швеція – 9 %; Данія – 12 %; Болгарія – 6,5 %; Німеччина – 7,4 %; Латвія – 13,7 % у містах та 13,1 % в сільській місцевості; Сербія та Чорногорія – 24,3 % (міське населення – 22,8 %, сільське – 25,1 %). В інших регіонах світу отримано таку інформацію: Австралія – 15,4 %; Південна Африка – 15 % (біле населення) та 2,3 % (туземці); США – 14,2 %; Канада – 17 %; Індія – 6,5 % (за останні 6 років відзначається зростання кількості неплідних подружніх пар на 5,3 %) [28]. В Україні частота безплідних шлюбів становить більше 15%, а в деяких регіонах рівень підвищується до 20 % всіх подужніх пар, рівень котрих

визначається як критичний [29, 30]. При даному рівні, безпліддя виступає фактором, що значно впливає на демографічні показники в Україні та визначається державною проблемою [28]. Прикладом порівняння може служити показник живонароджуваності в Україні за роки незалежності. Так кількість живонароджених у 2013 р. нараховувалася 503,7 тисяч осіб, наступного року, після початку російської агресії проти України, народжуваність зменшилася ще на 7,5 % осіб – 465, 9 тисяч, без урахування даних на окупованих територіях. У 2022 році було зареєстровано народження 209,4 осіб, що на 41,5 % менше при порівнянні з 2013 роком [19, 31].

Використання різноманітних сучасних методів діагностики (включаючи ендоскопічні, ультразвукові, гормональні, імунологічні та генетичні методи) під час обстеження подружньої пари забезпечує можливість визначення основних причин інфертильності [19, 32, 33, 34, 35, 36]. Безплідний шлюб може бути спричинений як чоловічим, так і жіночим безпліддям, але порушення репродуктивної функції жінок привертає увагу багатьох дослідників через більш складну етіологію та патогенез [37]. Серед хвороб, що викликають неплідця та уражають обидві статі, такі як – гіпогонадотрофічний гіпогонадизм, гіперпролактинемія, порушення циліарної функції, муковісцидоз, інфекції, системні захворювання та фактори/захворювання, пов’язані зі способом життя [38, 39]. Причиною безпліддя у 40-50 % пар є чоловічий фактор [14, 40, 41]. Порушення репродуктивного здоров’я та зниження репродуктивного потенціалу у жінок є наслідком значної кількості причин, серед яких матковий фактор, який становить 24–62 % [42, 43, 44], ендокринний фактор, у тому ж числі порушення овуляції до 30 %; трубно-перитонеальний фактор – 43 % [45].

За даними програми ВООЗ з репродуктивних технологій, у жінок виділено фактори, що можуть зумовити неплідця. До них відносяться: сексуальна дисфункція, органічні порушення гіпоталамо-гіпофізарної ділянки, аменорея з

підвищеною продукцією фолікулостимулюючого гормону, гіперпролактинемія, аменорея із збереженим рівнем естрадіолу, аменорея із зменшеним вмістом естрадіолу, олігоменорея, порушення менструального циклу (переважно з ановуляцією), ановуляція при збереженому менструальному циклі [46, 47, 48, 49], вродженні аномалії розвитку статевих органів, двобічна непрохідність маткових труб, спайковий процес або наявність спайок у малому тазі, ендометріоз [50], набута патологія матки чи/і шийки матки, набуті патологічні процеси, що спричинюють порушення прохідності маткових труб [51], набуті функціональні та структурні зміни яєчників, туберкульоз статевих органів [52], ятрогенні фактори, системні хвороби, негативний посткоїтальний тест та невстановлені причини [53, 54]. Велика кількість випадків порушення репродукції є результатом розладу ендокринної функції яєчників, причому ці порушення можуть бути як первинними, так і вторинними, внаслідок перенесеного запалення, відбуваються збої у циклічних процесах, виникає ановуляція, сповільнення дозрівання фолікулів з неповною лютеїновою фазою. Причиною виникнення неплідця також є розлади функції гіпоталамо-гіпофізарної системи [55]. При безплідді ендокринного ґенезу спостерігається порушення менструального циклу у вигляді маткових кровотеч, гіпоменструального синдрому, аменореї [56, 57]. Важка дисфункція щитовидної залози призводить до ряду порушень репродуктивних функцій, а саме: порушень менструального циклу [58], домінуванням проліферативних процесів ендометрія, розвитком функціональних кіст [59, 60, 61], мультифолікулярної структури яєчникової тканини та синдрому полікістозних яєчників, у результаті безпліддя через пряму та непряму взаємодію з віссю гіпоталамус-гіпофіз-яєчники та репродуктивними органами [62, 63, 64].

У жіночому неплідді 30 % належить анатомічній патології, котра перешкоджає з’єднанню чоловічої та жіночої гамет на їхньому шляху – безпліддя

трубно-перитонеального генезу. Зміни труб виявляються у 35–74 % хворих із безпліддям, із них у 30–70 % діагностовано первинне безпліддя, у 42–83 % – вторинне [65]. Серед основних причин інфекційно-запальні та рубцево-спайкові постінфекційні процеси, ендометріоз, пухлини та кісти [66, 67, 68]. Основна роль при ураженні маткових труб з формуванням виражених анатомічних змін належить змішаній мікрофлорі, а саме епідермальному стафілококу (69,23 %), золотистому стафілококу (12,50 %), Escherichia coli (53,57 %), Proteus vulgaris (15,38 %), Enterococcus faecalis (65,00 %) та Streptococcus hemoliticus (11,53 %); збудникам інфекцій, що передаються статевим шляхом: Chlamydia trachomatis – 45,19 %, Ureaplasma urealyticum – 47,1 %, Mycoplasma hommis – 28,84 %, Trichomonas vaginalis – 23,07 %, Neisseria gonorrhoeae – 11,53 %. Крім того, у 20,19 % жінок, що пройшли обстеження виявляються гриби роду Candida. У 78,84 % пацієнток відмічаються мікробні асоціації. Досить значний запальний процес у маткових трубах спричинює оклюзію фімбрій у місцях загибелі війчастого епітелію, у подальшому із рубцюванням та виражених анатомічних змін (тип мішкоподібних запальних псевдопухлин) – гідросальпінксів [54, 69, 70]. Оперативні втручання методом лапаротомії, що відбуваються на органах малого тазу та черевної порожнини, складають групу високого ризику по формуванню трубного безпліддя [70, 71, 72]. Згідно інформації ВООЗ, одно- або двобічна непрохідність маткових труб формується у 15 % пацієнток після апендектомії, а також фіксується після хірургічних втручань у зв’язку з трубною вагітністю, консервативною міомектомією або оперативних втручань на яєчниках – у 60–80 % пацієнток [73].

Серед окремих, взаємопов’язаних з безпліддям факторів, суттєва роль належить ендометріозу [74, 75, 76]. Вважають, що генетичний профіль, гормональна активність, статус запалення та імунологічне середовище відіграють важливу роль у прояві та прогресуванні захворювання. З епідеміологічної точки

в даний час вважається, що взаємозв'язок між соціально-економічним статусом, сімейним анамнезом, особистими звичками, репродуктивним і гінекологічним статусом, а також факторами навколишнього середовища є одним з перших кроків щодо виникнення ендометріозу. Ендометріоз розглядається як багатофакторна проблема, котра пов’язана зі змінами в імунітеті та генетиці, що впливає не лише на маткові труби, дозрівання ооцитів, розвиток та транспорт ембріонів, але і на стан яєчників [77, 78, 79]. Цей стан негативно впливає на тканину яєчника та її функцію, порушує фізіологічні репродуктивні механізми, потенційно перериваючи спонтанну овуляцію [80, 81]. Сьогодні майже 10 % жінок репродуктивного віку страждають ендометріозом [75, 82]. При безплідді генітальний ендометріоз діагностується у 20-50 % жінок, приблизно 40-50 % яких не можуть завагітніти [83].

Імунологічна форма неплідля зумовлена утворенням антиспермальних антитіл (AsAb) у жінки або чоловіка, та трапляється вкрай рідко. Її частота складає приблизно 2 % серед усіх форм безпліддя. Проте серед пар із нез'ясованою етіологією при черговому обстеженні у 10-15 % виявляють антиспермальні антитіла як причину відсутності вагітності. У 1-10 % здорових фертильних чоловіків можна виявити антиспермальні антитіла. Високий рівень антиспермальних антитіл у чоловічому організмі, може свідчити про фактор чоловічого безпліддя, що протікає «приховано», без погіршення загальних показників спермограми. Антиспермальні антитіла можуть впливати на взаємодію сперматозоїда і яйцеклітини, перешкоджаючи проникненню сперматозоїдів в блискучу оболонку яйцеклітини шляхом придушення акросомальної реакції [84]. Також негативна дія проявляється порушенням акросомальної реакції та дозріванням сперматозоїдів, аглютинацією, зростанням рівня оксидативного стресу, підвищенням рівня фрагментації ДНК сперматозоїдів. У літературі наведені дані про негативний вплив антиспермальних антитіл на ембріогенез,

імплантацію ембріона, перебіг вагітності та на можливість запліднення яйцеклітини як in vivo, так і in vitro [56, 85, 86].

Оточуюче середовище, умови праці, захворювання соматичної системи та психічне здоров'я – дані чинники відіграють роль на стані репродуктивної системи як чоловіка, так і жінки.

1.2 Роль оксидативного стресу у порушенні репродуктивного здоров'я у жінок

Порушення обмінних процесів, а саме речовин та енергії та накопичення активних агентів, що призводять до зміни стану клітин, ці показники призводять до розвитку різноманітних патологічних станів, дисбалансом між прооксидантними молекулами, включаючи активні форми кисню (АФК), азоту та антиоксидантним захистом вважається оксидативним стресом (ОС). Оксидативний стрес викликається активними формами кисню, до складу якого входять супероксид-аніон, перекис водню, гідроксильний радикал, пероксил і гідропероксил [87]. Даний стан виникає внаслідок окиснення вільними радикалами жирних кислот, тобто перекисне окиснення ліпідів, білків [88, 89]. Більшість АФК утворюються як наслідок мітохондріального дихального ланцюга, але також можуть утворюватися екзогенними впливами, такими як, тютюновий дим, алкоголь, забруднювачі навколишнього середовища. Антиоксиданти (включаючи вітаміни С і Е) і антиоксидантні кофактори (такі як селен, цинк і мідь) здатні утилізувати, поглинати або пригнічувати утворення АФК. Окислювальний стрес, спричинений великою кількістю активних форм кисню, спостерігається у 30–80 % безплідних пацієнтів [90], а також є одним із факторів, що бере участь у патологічних механізмах жіночого безпліддя, викликаючи ендометріоз, синдром полікістозних яйників, дефекти лютеїнової фази та трубного фактора, а під час

вагітності – прееклампсію [91, 92]. Доведено, що високі рівні АФК сприяють погіршенню якості сперматозоїдів головним чином за рахунок зниження рухливості та підвищення рівнів окислення ДНК, окислення білків та перекисного окислення ліпідів [90, 93]. Баланс між прооксидантами, або АФК, і антиоксидантами забезпечує відповідне функціонування більшості метаболічних механізмів. Коли цей баланс зміщується в бік надмірного утворення АФК, виникає окислювальний стрес. Останні дослідження показують, що важливим чинником, що впливає на репродукцію як жінок, так і чоловіків є збільшення продуктивності АФК [94]. Виявлено, що при виникненні оксидативного стресу більшість метаболічних та ендокринних механізмів яєчників можуть бути пошкоджено, а фертильність жінки порушена, за рахунок пошкодження ооцитів та погіршення їх здатності до запліднення. АФК відіграють також роль у менструальному циклі, впливаючи на ремоделювання тканин, гормональну сигналізацію та циклічні зміни ендометрію в жіночій репродуктивній системі. АФК в яєчниках регулюють вироблення стероїдних гормонів яєчників, синтез фолікулів, дозрівання та овуляцію, функціонування маткових труб [92, 95, 96]. Zhang X. та ін. [97] опублікував результати дослідження, в яких висвітлили, що апоптоз та некроз ооцитів на ранніх стадіях фолікулогенезу у яєчниках викликає оксидативний стрес. Хоча ооцити перебувають у стані спокою протягом більшої частини життя жінки, вони піддаються впливу шкідливих ендогенних факторів (АФК, вільні радикали), які спричиняють скупчення та мутацію ДНК. Крім того, у зразках фолікулярної рідини пацієнток з порушеннями оваріального резерву виявляють регуляцію фрагментації ДНК, в результаті апоптотичних або некротичних подій [92]. Оксидативний стрес також може призвести до фрагментації ембріона, перешкоджає росту та розвитку ембріона, змінюючи експресію генів: це дає початок мітохондріальної дисфункції, яка, у свою чергу, викликає пошкодження ДНК та утворення численних аномалій розвитку. АФК-

індуковане пошкодження ДНК може навіть зупинити ембріональний розвиток. Слід зазначити, що зниження генерації АТФ і затримка розвитку ембріонів були пов'язані з ОС. Оксидативний стрес здійснює негативний вплив на запалення ендометрія, інвазію трофобласта та експресію генів, також відіграє певну роль у невдачі імплантації АФК-індуковане запалення ендометрія та може зменшувати здатність ендометрія приймати і живити ембріон [95, 97-101]. Оксидативний стрес вважається одним з важливих причин спонтанного і періодичного викидня [97]. За останній час з'явилося все більше доказів того, що підвищений оксидативний стрес плаценти є поширеним патогенезом невиношування вагітності, що може призвести до порушення інвазії трофобласта. Tang, Y., Zhang, X., Zhang, Y вважають, що окислювальний стрес у синцитіотрофобластах є ймовірно основним фактором, що сприяє викидню. Останні дослідження показали, що індукція оксидативного стресу сприяє розвитку гетеротопій [102, 103].

1.3 Патогенетичні чинники порушень овaріального резерву, маркери овaріального резерву

Оваріальна недостатність є чи ненайактуальнішою причиною безпліддя в гінекології. Знижений оваріальний резерв (оваріальна недостатність) – визначається як функціональний потенціал яєчника, що відображається кількістю та якістю фолікулів, котрі мають хорошу здатність до відповіді при контрольованій оваріальній стимуляції екзогенним гонадотропіном [104, 105].

Для оцінки оваріального резерву та передбачення можливої відповіді на стимуляцію яєчників у циклах контрольованої суперовуляції описано велику кількість методик [106, 107]. До найбільш відомих методів відносять: визначення рівнів АМГ, ФСГ (базальний та екзогенний), інгібіну В та Е2, визначення об’єму

яєчників при ультразвуковому дослідження та підрахунок антральних фолікулів. Вік жінки відіграє важливу роль у визначенні репродуктивного потенціалу, оскільки від нього значно залежить якість яйцеклітин жінки та репродуктивний потенціал їх [19, 108, 109].

До природніх чинників, що описують оваріальний резерв, у першу чергу відноситься кількість примордіальних фолікулів (примордіальний пул), що наявні у дівчинки у яєчниках до початку становлення менструальної функції. У нормі вона становить від 270 000 до 470 000 фолікулів [19, 111]. Після того як фолікули дозріли, вони можуть зазнати атрезії, або доходять до стану овуляції (у нормі дозріває один фолікул у один менструальний цикл). Протягом усього життя у жінки до овуляції дозріває приблизно 400–500 фолікулів. Крім фізіологічних факторів, на оваріальний резерв впливають різноманітні патологічні процеси. До них відносяться перенесені та наявні захворювання, вікові зміни організму та яєчників зокрема [112], інтоксикації, ятрогенії (хіміотерапія, часте опромінення органів малого тазу), передчасне виснаження яєчників. До найважчого випадку впливу на тканини яєчників і значне зниження у них функціонально зрілих яйцеклітин варто віднести синдром передчасного виснаження яєчників. При цьому стані у жінки виявляються аменорея, низький рівень у крові естрогенів і підвищення рівня гіпофізарних гонадотропінів, у першу чергу ФСГ. Діагноз цього захворювання встановлюється у жінок віком до 40 років на підставі наявності аменореї понад 4 місяці та результатів двох аналізів ФСГ, де рівень гормону перевищує 40 мМЕ/мл [19].

Основним діагностичним маркером стану оваріального резерву жінки вважають антимюлерів гормон та підрахунок кількості антральних фолікулів (КАФ). Значення саме цього гормону не залежать від менструального циклу жінки [113]. АМГ присутній в яєчниках лише до менопаузи, його секреція регулює фолікулогенез, визначаючи оваріальний резерв [114].

Антимюллерів гормон, що циркулює кров'ю, відображає надмірну чи недостатню реакцію на стимуляцію яєчників. У процесі запліднення, рівень АМГ, що дорівнює або менше 5,4 пмоль/л (0,8 нг/мл) передбачає низьку та погану відповідь на стимуляцію яєчників, тоді як рівень, що рівний або більший 25,0 пмоль/л (3,6 нг/мл), передбачає позитивний результат. Коли жінка наближається до менопаузального віку, кількість малих антральних фолікулів у кожному циклі зменшується. Це означає, що виробляється недостатня кількість рівня АМГ для повного зниження рівня, рівень ФСГ починає зростати у сироватці крові, відповідно спостерігається при первинній оваріальній недостатності у жінок репродуктивного віку [115]. Через деякий час рівень ФСГ стає досить високим, що інші дрібні вторинні фолікули не мають рецепторів до цього гормону [114, 116].

Серед причин передчасного зниження АМГ важливу роль відіграють оперативні втручання на органах малого тазу (тубектомії, висічення вогнищ ендометріозу), а особливо на яйниках (апоплексія яєчника, видалення кіст, кістом, ендометріом), через втручання хірург може видалити або пошкодити здорову тканину яєчників і зменшити кількість фолікулів, а електрокаутеризація з метою гемостазу може спричинити запалення кори яєчників [117, 118, 119]. За даними аналізу Черняк М. та Корчинської О. [118] рівень антимюллерового гормону після хірургічного лікування ендометріозу яєчників показав, що відбулося значне зниження рівня концентрації АМГ – на 24 % після одностороннього хірургічного втручання та до 67 % після двостороннього відповідно.

Elter K. та співавт. [109] досліджували яєчники жінок різної вікової категорії. Об'єм яєчника, згідно з даними літератури, визначався за спрощеною формулою еліпса. Об'єм яєчника автори підраховували перемножуючи значення довжини, висоти та товщини яєчника на число π і, ділячи отриманий результат, на число «6». Elter K. та співавтори проаналізували, що якщо у віці 10 років

середній об’єм яєчника становить приблизно 0,7 $см^3$, то уже в 17 років він дорівнює 5,8 $см^3$. Ними також виявлено, що об’єм яєчників залишається приблизно на одному рівні до 40 років і не залежить від того, чи в жінки були відсутні чи наявні пологи. У подальшому житті жінки об’єм яєчників поступово зменшується аж до настання менопаузи, після чого об’єм яєчників різко зменшення, і при ультразвуковому обстеженні яєчник може навіть не візуалізуватися. Автори роблять висновок про те, що саме відсутність менструацій, а не паспортний вік жінки відіграє провідну роль у зменшенні об’єму яєчників. Не дивлячись на такий метод дослідження, він має ряд недоліків. Об’єм яєчників може змінюватися у залежності від дня менструального циклу, що пов’язано із збільшенням розміру домінантного фолікула та жовтого тіла. Виходячи з цього, точне вимірювання об’єму яєчників повинно проводитися у фолікулярну фазу, зокрема її ранній період, за умови відсутності рецидуальної активності жовтого тіла, що залишилося з попереднього ментсруального циклу.

На сьогодні розглядаються різні підходи для подолання безпліддя у відповідачів зі зниженим оваріальним резервом (у англомовній літературі називають «poor responders»). Найчастіше всього застосовується збільшення початкової дози гонадотропінів [120], також наявна інформація про доцільність застосування коротких протоколів з застосуванням агоністів або антагоністів гонадотропних рілізінг-гормонів [110, 121].

У більшості випадків у лікуванні безпліддя, визначають рівень ФСГ (базальний), котрий визначається на другий-третій день менструального циклу в якості показника оваріального резерву [122], попри те, що він є не одним з найнадійніших маркерів. Рівень ФСГ на третій день менструального циклу зазвичай залежить від кількох факторів, включаючи інгібіни, активіни, естрадіол та фолістатини. Дані речовини та гормони взаємодіють в організмі жінки, регулюючи функції яєчників та репродуктивний процес [123]. Рівень ФСГ між

менструальними циклами й у жінок з нерегулярними циклами може бути серйозною практичною проблемою при визначенні репродуктивного здоров'я та плідності. Важливо зрозуміти, що рівень ФСГ може коливатися від циклу до циклу через різні фізіологічні та статеві фактори. Рівень ФСГ, що значно, в 2-3 рази вище нормальних показників (12 мМО/мл), вважається характерним маркером для періоду менопаузи [124]. При показниках ФСГ, що знижується нижче 10 мМО/мл (особливо у ситуаціях, коли рівень Е2 визначається нижче 50 пг/мл), можна оцінювати як нормальний овaріальний резерв у жінки. Вимірювання базального ФСГ є простим методом оцінки овaріального резерву, але не дуже надійним для визначення жінок зі зниженим овaріальним резервом, адже його рівень може знижуватись при збільшенні рівнів естрадіолу (персистенція фолікула, передчасний ріст фолікулів тощо).

У поєднанні з декількома факторами, такими як вік, підрахунок антральних фолікулів, АМГ, визначення рівня ФСГ може бути корисним для визначення потенційної реакції на стимуляцію. Базальний рівень ФСГ не дає змоги передбачити вірогідність настання вагітності особливо у молодих жінок з регулярним менструальним циклом [19, 125, 126].

1.4 Вплив гіпокінезії, гіподинамії та стресу на здоров’я жінки

Сьогодні в умовах значних досягнень технічного прогресу, що характеризується механізацією, автоматизацією, комп’ютеризацією, урбанізацією праці, постає проблема малорухливого способу життя сучасного суспільства як чинника зниження його працездатності та відхилення в стані здоров’я [127], що включає і репродуктивне здоров’я. Наукові центри різних країн у своїх дослідженнях обчислили, що здоров’я людини на 8-10 % залежить від рівня розвитку і стану медицини, на 15-20 % – від стану оточуючої екології,

на 18-20 % – від спадковості (генетики) і решту, на 50-58 % – від способу життя людини [128]. Круцевич Т. та Іванік О. інформують, що малорухомий спосіб життя ведуть 45 % чоловіків і майже на третину більше жінок – 71 % [129]. Цись Н. О. стверджує, що більшість жінок в Україні ведуть малорухомий спосіб життя, а базовими видами діяльності в режимі дня сучасної жінки є: професійна діяльність (переважно сидячий або малорухомий спосіб) – 25–30 %; сон – 30 %; дорога до роботи й додому – 6–7 %; домашня робота – 10–14 %; споживання їжі – 5–6 %; відпочинок – 12–15 %, у якому переважає пасивний відпочинок [130]. Отже, основним чинником здоров'я людини є спосіб її життя, важливою і невід'ємною складовою якого є активний спосіб життя [131].

В умовах сьогодення стрес різного характеру посідає одне з важливих місць у житті українця. Особливо це стосується періоду війни, соціальних криз, стихійних і техногенних катастроф [132, 133].

Аналізуючи ситуацію у нашій країні, дуже важко контролювати свої емоції, психоемоційний і психофізичний стан. Стрес асоціюється в більшості людей зі страхом, тривогою і як наслідок з негативними відчуттями [134, 135]. Це – фізична та психологічна реакція тіла, яка допомагає нам краще впоратися з критичною ситуацією. За даними дослідження 2019 року, ще до початку повномасштабної війни в Україні, в стресовому стані знаходилися 68,33 % чоловічого населення і 82,35 % жінок [129].

Є декілька видів стресу: хронічний, фізіологічний, психологічний та інформаційний. Під час впливу фізичного перевантаження або впливу негативних факторів навколишнього середовища, таких як екстремальна температура в приміщенні, дивні запахи, погана освітленість або високий рівень шуму на наш організм – виникає фізіологічний стрес. При даній формі стресу симптоми включають: періодичне дихання, швидкий пульс, почервоніння шкіри та піт [136].

Психологічний стрес настає, коли порушується психологічна стійкість особистості через такі фактори, як образи, виконання завдань, що не відповідають рівню кваліфікації, психологічне перевантаження та інші схожі ситуації. Симптоми даного виду стресу можуть включати уповільнення мислення, розірвання уваги, погіршення пам'яті, зменшення чутливості сенсорних органів та утруднення прийняття рішень. До психологічного стресу теж входить – емоційний стрес, який виникає у ситуаціях загрози, небезпеки або через певні образи.

Інформаційний стрес виникає в результаті надмірного обсягу інформації або інформаційного вакууму [132].

Гормони, що виділяються організмом під час стресу та стресової ситуації прискорюють частоту серцевого ритму і приводять м’язи у повну готовність [137]. На внутрішньому стані організму стрес негативно відбивається, оскільки підвищений рівень кортизолу, котрий підвищується під час стресу, призводить до порушень в роботі гіпоталамуса та гіпофізу, що в свою чергу впливає на функцію яєчників та процесу сперматогенезу. Жінка є досить вразливою до стресу, через зміни гормональних коливань, внаслідок циклічних змін в матці та яєчниках та постійній зміні рівня гормонів, впродовж циклу, таких як, естроген та прогестерон. [138, 139]. Кортизол – є одним з головних гормонів, котрий більшою мірою виділяється під час стресу, може впливати на рівень статевих гормонів [140]. Ряд досліджень вказують, що надмірна продукція кортизолу може призводити до зниження рівня гормону естрогену в організмі жінки, з іншої сторони це призводить до порушень менструального циклу, зменшення кількості яйцеклітин, а також недостатню проліферацію ендометрію. Як наслідок – запліднена яйцеклітина не буде успішно імплантована. Надмірна кількість кортизолу призводить до зниження фолікулостимулюючого гормону, що в свою чергу, негативно впливає на розвиток та дозрівання домінантного фолікула у яєчнику, в результаті чого овуляція не настає [139].

1.5 Вплив віку на репродукцію жінки

На сьогоднішній день однією з найскладніших тем у сфері жіночого репродуктивного здоров'я є вікове зниження фертильності [141, 142, 143, 144]. З віком спостерігається прогресуюче зниження оваріального резерву, за кількістю та якістю ооцитів.

Проведений аналіз публікацій вітчизняних і зарубіжних дослідників свідчить, що останнім часом неухильно зростає середній вік матері. Вік на момент зачаття, продовжує зростати у розвинених країнах світу і є одним із факторів зниження репродуктивного потенціалу, що призводить до підвищеної кількості безпліддя та зниження вагітності. Встановлено, що материнський вік пов'язаний зі швидким зниженням вироблення здорових і якісних ооцитів, що призводить до зниження фертильності у жінок старше 35 років та наближається до нуля в 44–46 років [145, 146]. Частота народження живої дитини на одного ооцита становить 26 % для жінок у віці до 35 років та погіршується прискореними темпами, знижується до 1 % для тих, хто старше 42 років [147, 148]. Раннє зниження функції яєчників відбувається приблизно у 10 % жінок і характеризується помітним зниженням фолікулярного резерву та реакції яєчників. Первинна недостатність яйників, яку раніше називали «передчасним виснаженням яєчників», характеризується порушенням функції яєчників до 40 років і уражає приблизно 1 % жінок до 40 років і 0,1 % жінок до 30 років [146]. Н. В. Коцабин, О. М. Макарчук свідчать, що зниження фертильності починається з 32-го року життя та прогресуючи в кожному наступному році за відсутності настання вагітності у попередніх циклах та наближаючись до нуля в 44–46 років. За статистикою приблизно 13 % дітей народжуються у матерів віком старше 40 років [145, 149]. Клінічно вагітність у старшому репродуктивному віці проявляється підвищеним ризиком викидня; від 10 % у другому десятилітті життя до 53 % у осіб старше 45 років [150].

Останні дослідження довели, що у старших батьків нащадки мають вищий рівень вроджених вад розвитку та хромосомопатій, таких як синдром Дауна [151] (трисомія 21), синдром Едвардса (трисомія 18) і синдром Тернера (моносомія Х) [152]. Ризик народження трисомії 21 зростає приблизно з 3 % для молодих жінок у віці 20 років до 30 % у літніх жінок у віці 40 років [153]. У жінок після 36 років частота самовільних абортів статистично вища [154], це ймовірно може бути пов'язане зі збільшенням генетично аномальних ембріонів. В 33 роки при проведенні ЕКЗ спостерігається приблизно 33 % аномальних ембріонів, а у 39 років – 67 % відповідно, у 43 роки – близько 83 % аномальних ембріонів, що пов'язують зі збільшенням генетично аномальних яйцеклітин [110, 155, 156, 157]. З віком спостерігається прогресуюче зниження оваріального резерву, за кількістю та якістю ооцитів [93]. Причинами зниження якості ооцитів, що призводить до аномального запліднення та невпорядкованої імплантації ембріонів, є вікова аномальна васкуляризація, оксидативний стрес, дисбаланс вільних радикалів, токсичні та генетичні зміни в організмі жінки [158, 159]. Такі стани як неврологічні і психічні розлади та метаболічні захворювання найчастіше пов'язані з похилим віком матері [160]. Серед генетичних аномалій, які впливають на настання та виношування вагітності, можна виокремити еуплоїдію та анеуплоїдію. Встановлено, що еуплоїдія обернено корелює з віком жінки [161].

Велика частина жінок вважає, що загальне здоров'я, фізична активність (спорт та ін.) є маркером репродуктивного потенціалу та не розуміють вищезгадані ризики, тому що не інформовані в повному обсязі про свої репродуктивні перспективи [110, 162].

З віком зазвичай збільшуються: окислювальний стрес, запаси заліза, ліпіди в крові та жирові відкладення. Припинення менструації призводить до підвищення рівня заліза в організмі. Підвищені запаси заліза можуть спричинити окислювальний дисбаланс, що може пояснити, чому частота захворювань серця

вища у жінок у постменопаузі, ніж у жінок у пременопаузі [89, 163, 164, 165]. Крім віку матері, батьківський вік також відіграє роль у фертильності, оскільки старіння негативно впливає на якість гамет і сперми, а також спричиняє окислювальне пошкодження ДНК. Одним словом, чим старше батько, тим сильніше ДНК сперматозоїдів піддається впливу окисному стресу [166].

Відзеркаленням репродуктивного віку жінки є овaріальний резерв – це існуючий на даний момент часу запас премордіальних фолікулів, здатних забезпечити дозрівання яйцеклітини та запліднення [167, 168, 169]. Показниками стану овaріального резерву вважають вік жінки, характер менструального циклу, концентрації гормонів (фолікулостимулюючого та антимюлерового), об’єм яєчників та кількість антральних фолікулів у яєчниках [170]. Антимюлерів гормон відображає кількість примордіальних фолікулів, що не залежить від значень інших параметрів, та є основним та найважливішим показником стану овaріального резерву. Антимюлерів гормон виробляється фолікулами, що ростуть, його рівень у плазмі крові пов’язаний з кількістю антральних фолікулів, тому його вважають більш точним показником овaріального резерву [171, 172]. Концентрація антимюлерового гормону не залежить від фази менструального циклу та свідчить про кількість фолікулів, що знаходяться у гормононезалежній фазі росту. Вищевказані факти описують даний гормон як унікальний маркер старіння яєчників та показника овaріального резерву. Вміст антимюлерового гормону взаємозв'язаний із кількістю антральних примордіальних фолікулів та зменшується з віком [173, 174, 175]. Аналізуючи активність даного гормону, можна передбачити «бідну» відповідь яєчників у програмах ДРТ та правильно визначити вплив гормональних препаратів на стан овaріального резерву. Вважається, що в процесі репродуктивного старіння домінує поступове зменшення як кількості, так і якості ооцитів, що знаходяться у фолікулах, присутніх у корі яєчника [І71, 176, 177, 178, 179].

1.6 Вплив оперативних втручань на репродуктивну систему жінки

Сьогодні у жінок репродуктивного віку широко застосовують органозберігаючі операції на органах малого тазу [180]. Однією із основних причин зниження овaріального резерву являється вплив оперативних втручань на органи малого тазу, а особливо на яйники [181]. Частота поєднаної патології статевих органів серед жінок репродуктивного віку становить від 30 % до 60 %, а частота жіночого безпліддя при даній патології – 80 % [182, 183, 184]. Деякі автори вважають, що кількість видаленої здорової частини тканини при вилущуванні ендометріоїдних кіст та доброякісних пухлин яєчників, безпосередньо залежить від кваліфікації хірурга [185]. Однак в багатоцентрових дослідженнях, проведених за участю хірургів експертного рівня, виявлено, що навіть при виконанні операції фахівцями такої кваліфікації подібні тканинні втрати все одно відбуваються [171]. Результати проведених досліджень у Бойко А. В., свідчать, що жінки репродуктивного віку, котрі перенесли оперативні втручання на органах малого тазу у зв’язку з патологією яєчників, матки та ізольованого трубно-перитонеального фактора безпліддя, протягом півроку після операції отримують порушення функціональної активності яєчників та як наслідок зниження овaріального резерву [186, 187].

Найбільш виражені зміни спостерігаються при вихідній патології яєчників. У пацієнток репродуктивного віку, незалежно від нозології, протягом 6 місяців, після оперативних втручань, на органах малого таза формується гіпергонадотропний гіпогонадизм з гіпоестрогенією і гіпоандрогенією, водночас відбувається зменшення овaріального резерву, не зумовлене автоімунною агресією. Оперативні втручання (органозберігаючі операції) на органах малого тазу мають вплив на стан овaріального резерву при різній генітальній патології, що проявляється зниженням

вмісту антимюлерового гормону через 6 місяців після операції при патології яєчників на 86,0 %; при патології матки – на 59,0 %; при трубно-перитонеальному чиннику – на 71,6 % та при спайковому процесі – на 72,2 % [182]. Отримані зміни гормонального фону відповідають клінічній картині передчасного зниження функції яєчників та зниженого овaріального резерву [188, 189].

Для збереження овaріального резерву та основної функції яєчників використання лапаротомії як оперативного доступу є більш ніжним методом, що слід враховувати під час хірургічних втручань на органах малого таза у жінок репродуктивного віку, зацікавлених в реалізації їх репродуктивної функції у майбутньому. У разі вибору лапароскопії як оперативного доступу під час органозберігальних операцій на органах малого таза використання монополярної електрохірургії є більш щадним методом з позицій збереження овaріального резерву, що слід враховувати у жінок репродуктивного віку [181].

1.7 Особливості дії інозитолу та інозитолвмісного препарату «FT500 Plus» на репродукцію

Інозитол (вітамін В8) є циклічним шестиатомним спиртом циклогексану, який має 9 стереоізомерів. Два основні стереоізомери інозиту – міо- та D-хіро-інозитол, котрі виникають після процесу епімеризації гідроксильних груп інозитолу та мають інсуліносенситайзерні властивості [190, 191]. Добова потреба організму дорослого в інозитолі складає від 4 до 8 г [192]. Міо-інозитол – найбільш поширена форма як у природі, так і в організмі ссавців, і становить 99 % всього інозитолу, саме його недостатність впливає на патогенетичні процеси у яєчниках [190, 192]. Його синтез виявлено в нирках, статевих залозах та головному мозку [193]. Джерелом надходження інозитолу для людського організму є рослинні продукти: злакові, свіжі фрукти та необроблені овочі,

бобові культури, кукурудза та горіхи [190, 194, 195]. Але важливо відзначити, що інозитоли піддаються значному руйнуванню під час термічної обробки. Більше того, наукові дослідження свідчать про те, що продукти, які ми щоденно споживаємо, такі як чай та кава, а також алкоголь і деякі лікарські препарати, можуть значно знижувати як виробництво інозитолу в організмі, так і його засвоєння з зовнішніх джерел – до 50-70 %. Оскільки інозитол формується з глюкози, будь-які порушення її обміну негативно впливають на процес синтезу інозитолу. Даний стереоізомер є субстратом для численних інозитолопохідних, що формуються внаслідок епімеразних реакцій, фосфорилювання та метилювання його гідроксильних груп [196]. Міо-інозитол – один із ендогенних метаболітів людини, що чинить істотний вплив на функціонування усіх тканин, включаючи репродуктивну систему.

Інозитол, що міститься в крові, у високих концентраціях проникає в усі клітини організму, де накопичується в клітинній мембрані. Виявлено значущу участь інозитолу у синтезі ліпідів, збереженні структури клітинних мембран, регулюванні клітинного росту, впливі на якість яйцеклітин та результати вагітності [190, 197]. Міо-інозитол є учасником терапії порушень менструального циклу, овуляторної дисфункції, синдрому полікістозних яйників, передменструального синдрому, виявленні ефектів ЛГ і ФСГ [198, 199], процесах дозрівання яйцеклітин, дозволяє впливати на функціональний стан ооцитів та сприяє процесу інвазії трофобласту під час закріплення бластоцисти. Крім того, міо-інозитол відіграє ключову роль в регуляції осморегуляції сім'яної рідини, що призводить до покращення прогресивної рухливості та швидкості сперматозоїдів [200, 201, 202, 203] та підвищення їхнього мітохондріального потенціалу, також міо-інозитол у жінок із синдромом полікістозних яєчників призводить до вищого рівня запліднення та чіткої тенденції до кращої якості ембріона [192, 204, 205]. Відомо, що міо-інозитол є важливою природною сполукою, дія якої як

антиоксидантної молекули добре задокументована. Будучи основним елементом мембран, міо-інозитол бере участь в осморегуляції і фосфорилюванні білків. Аналогічно, у сперматозоїдах міо-інозитол бере участь у механізмах трансдукції, які контролюють рівень кальцію в цитоплазмі, крім капацитації та функціональності мітохондрій [91].

Міо-інозитол також допомагає у запобіганні синдрому гіперстимуляції яєчників [206]. Відомо, що цей синдром може стати серйозним ускладненням в циклах допоміжних репродуктивних технологій, особливо у жінок, котрі мають синдром полікістозних яєчників, оскільки вони мають підвищений ризик виникнення синдрому гіперстимуляції яєчників. Останні наукові дослідження підтверджують, що міо-інозитол є ефективним засобом для запобігання синдрому гіперстимуляції яєчників, діючи подібно до метформіну [192, 193]. Дослідження ефективної антиоксидантної дії інозитолу підтверджують його застосування як простого та високоефективного методу лікування з метою покращення якості фолікулярної рідини та ооцитів у пацієнтів, котрі перенесли екстракорпоральне запліднення (ЕКЗ). Високий вміст інозитолу у фолікулярній рідині прямо асоціюється із високою якістю ооцитів та ембріонів [207].

«FT500 Plus» (IDI Pharma SRL, Італія) – це новий комплексний препарат, котрий у собі включає: інозитол у дозі 2000 мг, фолієву кислоту 400 мкг, вітамін С 160 мг, вітамін Е 12 мг, лютеїн 3 мг, цинк 10 мг, селен 55 мг та глутатіон 50 мг (рекомендовано вживати по 1 пакетику один раз на день). Цей препарат підтвердив свою ефективність завдяки наявності всіх необхідних компонентів у своєму складі. Всі складові даного препарату спрямовані на оптимізацію результатів фертильності. Встановлено, що міо-інозитол сприяє збільшенню розмірів фолікулів та природньому дозріванню ооцитів завдяки високій антиоксидантній активності, це допомагає знизити концентрацію вільних радикалів у фолікулярній рідині [208, 209]. Застосування фолієвої кислоти перед

спробою запліднення суттєво знижує показник передчасних пологів та виникнення ускладнень під час вагітності. Саме фолієва кислота, вітамін В9, відіграє важливу роль у профілактиці розвитку дефекту нервової трубки плода [210]. Окрім того, фолієва кислота нейтралізовує негативний вплив гомоцистеїну в фолікулярній рідині [211-215]. Вітамін С та Е, цинк, селен є антиоксидантами, котрі відомі своєю властивістю захищати клітини від впливу окисного стресу. Цинк бере участь у регуляції багатьох біологічних процесів, в тому числі, синтезі білка та поділі клітин [216]. Окрім того, було встановлено, що прийом цинку зменшує ризик передчасних пологів та збільшує частку засвоєння фолатів. Виснаження запасів цинку під час дозрівання ооцитів, особливо на ранніх етапах мейозу, призводить до призупинення клітинного поділу, що у свою чергу зупиняє процес дозрівання ооцитів [190, 217, 218, 219].

Основна роль селену полягає у його властивостях як антиоксиданта. Щоденна фізіологічна потреба жінок в даному мікроелементі становить 50 мкг [220]. Людина може отримувати селен із продуктів харчування, включаючи як рослинні джерела (наприклад, денна норма міститься у 3–4 зубчиках часнику, 200 г вареної броколі або 200 г морської капусти), так і тваринні джерела (такі як морепродукти, молоко, куряче м’ясо та печінка).

Недостача селену в організмі може призвести до різних захворювань, пов'язаних з порушенням окиснювальних процесів [221]. Дефіцит селену також призводить до анемії, кардіоміопатії, порушень росту і формування кісткової тканини, а також може вплинути до порушення засвоєння йоду та початку розвитку особливої форми ендемічного зоба, яка не піддається лікуванню препаратами йоду.

Вітамін Е бере участь у кровотворенні, формуванні м’язової та інших тканин, протидіє ускладненням вагітності (невиношуванню, токсикозам та плацентарній недостатності). Вітамін С бере участь в окисно-відновних

процесах, формуванні кісткової тканини та впливає на згортання крові [222, 223]. Вітамін Е та С при комбінованому використанні зменшують концентрацію маркерів запалення у перитонеальній рідині та знижують прояви тазового болю у жінок з ендометріозом [224]. Глутатіон є важливим неферментним антиоксидантом [225], котрий наявний як в ооцитах, так і в ембріонах. Науково доведено, що незрілі ооцити мають нижчий рівень глутатіону, ніж зрілі ооцити [226, 227, 228].

1.8 Вплив альфа-ліпоєвої кислоти, дегідроепіандростерону та гомону росту на репродуктивну функцію жінки

Альфа-ліпоєва кислота – це жирна кислота, котра здатна нейтралізувати вільні радикали у будь-якій частині клітини. Виробляється в організмі та присутня в багатьох продуктах, всмоктування альфа-ліпоєвої кислоти часто порушене через харчову непереносимість або неправильний харчовий режим. Дана кислота, також відома як тіоктова кислота, є сполукою, котра має ряд важливих функцій в організмі [229, 230, 231, 232]. Альфа-ліпоєва кислота важлива для функціонування мітохондрій, які є енергетичними «комірками» організму. Ця кислота допомагає в процесі конвертації харчових речовин на енергію, утриманні оптимального рівня мітохондріального функціонування, також вона допомагає внутрішньоклітинному синтезу глутатіону, котрий є важливим антиоксидантом, та є корисним для захисту клітин від окислювального стресу і підтримки загального стану організму. Альфа-ліпоєва кислота має властивість частково переробляти інші антиоксиданти, включаючи вітаміни Е та С, кофермент Q, таким чином збільшуючи тривалість їхньої дії та ефективність. Дана кислота пригнічує окислювальний стрес, знижуючи рівень АФК і пригнічує виникнення пошкодження ДНК разом з апоптозом. Перш за все, згідно з даними

застосування альфа-ліпоєва кислота є ефективною для запобігання зниженню якості ооцитів [233, 234], покращує запліднення та сприяє підтриманню оптимальних умов для імплантації ембріона в матку, що є досить важливим для репродукції жінки. АЛК здатна збільшувати внутрішньоклітинний синтез глутатіону, що бере безпосередню участь у дозріванні ооцитів. Рівень глутатіону в зрілих ооцитах вищий, ніж у незрілих [235]. Альфа-ліпоєва кислота має здатність регенерувати молекули антиоксидантів, які полегшують імплантацію ембріона і стимулюють вироблення місцевих медіаторів, корисних для імплантації [236, 237]. Загалом, тіоктова кислота є важливою сполукою, яка може впливати на різні процеси в організмі, включаючи мітохондріальну функцію, імунну систему, синтез антиоксиданту – глутатіону і репродуктивну функцію жінок [229, 238, 239, 240, 241]. Вважається, що альфа-ліпоєва кислота та дигідроліпоєва кислота (відновлена форма альфа-ліпоєвої кислоти), мають здатність хелатувати важкі метали, відновлювати основні антиоксидантні продукти та важливі молекули, котрі були пошкоджені окисненням [135]. В гінекологічному аспекті антиоксидантна дія альфа-ліпоєвої кислоти може бути корисною для протидії окислювальним процесам, пов’язаним із підвищеною скоротливістю матки.

Препарат «Pelvidol» – є дієтичною добавкою, що містить у своєму складі альфа-ліпоєву кислоту 600 мг та магній 241,2 мг. Магній включений у склад даного препарату, необхідний для електролітного балансу організму та бере участь у процесі поділу клітин. Повноцінне надходження магнію сприяє зменшенню втоми та дратівливості, нормальному енергетичному метаболізму організму людини [242]. Зокрема, діючи як антагоніст кальцію, магній індукує спазмолітичну дію на мускулатуру матки. «Pelvidol» застосовується у випадках окислювального стресу, первинної дисменореї, передменструального синдрому,

для підтримання матки в пасивній фазі впродовж усього періоду вагітності та в усіх випадках підвищеного ризику скоротливої активності матки [243, 244, 245].

Комбінація препаратів інозитолу та альфа-ліпоєвої кислоти є гарним терапевтичним підходом без негативного впливу на жінок, а особливо на репродуктивну систему [246]. Комплексний прийом альфа-ліпоєвої кислоти та міо-інозитолу у жінок, що страждають безпліддям та ожирінням встановлював взаємозв'язок із кращим станом та якостю ооцитів, що ймовірно, підвищує шанси на вагітність [247]. Відповідно до наукової інформації, альфа-ліпоєва кислота сприяє активації 5' аденозинмонофосфатактивовану протеїнкіназу, котра знижує показник триацилгліцеролів та покращує ендотеліальну функцію [248]. При застосуванні комплексу альфа-ліпоєвої кислоти разом з інозитолом він покращує контроль глюкози, інсулінорезистентності, а також порушень (метаболічних та ендокринних) у хворих на синдром полікістозних яєчників [238, 249, 250, 251]. Комплекс даних препаратів також покращує метаболізм та показники ендокринної системи, та діють як сенсибілізатор інсуліну та антиоксидантів [252, 253].

Аналізуючи вищезгадану інформацію, постає важливе питання щодо можливості відновлення та покращення оваріального резерву жінки. У літературі пропонуються різноманітні методики, що допомагають уповільнити процеси атрезії фолікулів: покращити кровонаповнення яєчників, проведення антиоксидантної терапії, мінімізація негативних зовнішніх впливів, таких як паління, токсичні речовини, алкоголь, а також аутоімунні впливи на організм. Одним з можливих варіантів міг би бути прийом дегідроепіандростерону (ДГЕА), адже додаткове введення андрогенів ймовірно сприяє синтезу стероїдів у жінок із безпліддям на тлі зниженого оваріального резерву, даний препарат підвищує чутливість яєчників до гонадотропінів, зменшує швидкість атрезії фолікулів, покращує якісні показники яйцеклітин та ембріонів. З іншого боку, в доступній літературі існують різні точки зору щодо доцільності та безпечності прийому

ДГЕА у жінок [110]. ДГЕА виробляється з холестерину в корі надниркових залоз (80 %), статевих залоз та мозку [254]. Дегідроепіандростерон ще називають дегідроізоандростероном або дегідроандростероном. Це один із найпоширеніших циркулюючих стероїдних гормонів у людей [255]. Він є основним попередником природних естрогенів. ДГЕА перетворюється на тестостерон у сполучній тканині яєчників (тека/строма) і згодом переробляється гранульозними клітинами з утворенням естрадіолу [256, 257]. Дослідження показали, що рівень ДГЕА відносно високий у більшості жінок репродуктивного віку, а потім знижується зі швидкістю 2 % на рік зі збільшенням віку, досягаючи мінімуму 10-20 % від пікового значення у віці 80 років [258, 259]. Опрацьовані дані свідчать, що добавки ДГЕА використовуються для підвищення оваріального резерву. Отримана інформація досліджень свідчить про те, що ДГЕА та його сульфат (дегідроепіандростеронсульфат, ДГЕА-S) відіграють важливу роль не тільки як проміжні продукти в утворенні андрогенів та естрогенів, але також можуть бути ймовірним «фактором ооцитів» і поводяться як ендогенні агоністи, що запускають коливання кальцію для активації ооцитів [260, 261]. Yuan W. S., Abu M. A. провівши дослідження стверджують, що наявний потенційний сприятливий вплив даної добавки ДГЕА на яєчники, а саме у покращенні якості ооцитів у жінок старшого репродуктивного віку та у жінок із поганою відповіддю яєчників на стимуляцію овуляції (за Болонськими критеріями). Поточні дані свідчать про позитивний вплив добавок ДГЕА на різні молекулярні та клітинні маркери, пов'язані з якістю ооцитів [262]. Численні дослідження на тваринах показали, що добавки дегідроепіандростерону можуть стимулювати проліферацію гранульозних клітин, посилювати реакцію на ФСГ і, в свою чергу, стимулювати рекрутимент преантральних і антральних фолікулів [263, 264, 265]. Крім лабораторних даних, клінічні спостереження показали, що жінки з синдромом полікістозних яєчників, вродженою гіперплазією надниркових залоз

і трансгендери жіночої статі часто демонстрували більш високу щільність первинних і преантральних фолікулів в яєчниках, що додатково свідчить про те, що вплив більшої кількості андрогенів може призвести до збільшення кількості фолікулів, що розвиваються, і покращення результатів ЕКЗ/ІКСІ [266]. Також було проведено кілька систематичних оглядів та мета-аналізів, у яких повідомлялося про збільшення клінічної вагітності та частоти живонароджуваності у пацієнтів із бідною відповіддю, які отримували добавки дегідроепіандростерону до ЕКЗ/ІКСІ [267].

Одним із компонентів, що теж використовують для прегравідарної підготовки стимуляції овуляції у жінок із зниженим оваріальним резервом та у жінок із зниженою відповіддю на стимуляцію є гормон росту (ГР). Гормон росту в основному виділяється еозинофілами передньої долі гіпофіза, у той час як репродуктивні клітини також можуть виділяти невелику кількість гормону росту безперервним способом [268]. Гормону росту також властивий антивіковий ефект, збільшуючи щільність кісткової тканини та знижуючи ризик серцево-судинних захворювань [269]. ГР відіграє важливу роль у підтримці нормальної фертильності, надаючи біологічний вплив на фолікулогенез, дозрівання ооцитів та синтез стероїдів через аутокринну або паракринну секреції (вплив гонадотропіну на ооцити та гранульозні клітини) [269, 270, 271]. ГР був виявлений в ендометрії матки жінки, оскільки імуногістохімічне дослідження вчених Chia-Wei Chang та Yu-Wen Sung показало, що білки ГР присутні в залозистих клітинах децидуальних тканин ендометрію, отриманих від жінок під час їх пізньої лютеїнової фази протягом всієї вагітності [271]. Однак, незважаючи на те, що інтенсивне фарбування на ГР було виявлено в залозистих клітинах децидуального шару, фарбування ГР в стромальних клітинах було негативним [272]. Дослідження з використанням клінічних зразків продемонструвало, що експресія гормону росту в епітеліальних клітинах матки підвищена в 3,4 рази у

жінок з ендометріозом і в 3,8 рази у жінок з аденокарциномою порівняно з нормальними жінками [272]. ГР безпосередньо зв'язується з рецептором даного гормону на яєчнику, сприяючи росту, дозріванню та овуляції фолікулів, а також пригнічуючи атрезію фолікулів [273]. Серед різних груп пацієнтів з безпліддям повідомлялося, що даний гормон, що застосовується in vivo, впливає на результати допоміжних репродуктивних технологій. Для пацієнтів, котрі мають гарну відповідь на контрольовану оваріальну стимуляцію, лікування гормоном росту підвищувало кількість отриманих зрілих ооцитів, кількість ембріонів, рекомендованих до перенесення, частоту імплантації та частоту настання вагітності [274, 275, 276, 277]. Для тих, хто мав погану відповідь на контрольовану оваріальну стимуляцію, а саме жінок старшого репродуктивного віку та пацієнток із множинними негативними спробами екстракорпорального запліднення, лікування гормоном росту також покращував результат екстракорпорального запліднення шляхом збільшення кількості зрілих ооцитів (MII) [278], правильно запліднених ооцитів (2PN) та збільшення частоти імплантації ембріонів у порожнину матки [279, 280, 281, 282].

Yunyao Luo, Xi Zeng та ін. довели, що добавки гормону росту in vivo не тільки покращують якість та збільшують кількість ооцитів, але й покращують потенціал розвитку старіючих ооцитів. Дослідження показали, що добавки гормону роосту зменшують анеуплоїдію в старіючих ооцитах [269, 283].

Підсумовуючи, варто відмітити, що прегравідарна підготока, до складу котрої входять інозитол, альфа-ліпоєва кислота, дегідроепіандростерон та гормону росту є ефективною терапевтичною підготовкою для жінок із безпліддям на тлі зниженого оваріального резерву, оскільки дані складники збільшують кількість отриманих ооцитів, покращують якість останніх при пункції, збільшують частоту імпланатації ембріона у порожнину матки та як наслідок підвищення частоти настання вагітності.

Резюме

На сьогоднішній день однією з найскладніших тем у сфері жіночого репродуктивного здоров'я є вікове зменшення фертильності. З віком спостерігається прогресуюче зниження оваріального резерву, за кількістю та якістю ооцитів.

1. Жінок віком старше 30 років, потрібно обстежувати, визначати оваріальний резерв та інформувати про природнє зниження фертильності після 36-37 років, навіть у випадку застосування допоміжних репродуктивних технологій.

2. На зниження оваріального резерву впливає не лише старший репродуктивний вік, а й оперативні втручання на яйниках та маткових трубах, запальні захворювання органів малого тазу та повторні спроби допоміжних репродуктивних технологій.

3. Оптимальним підходом до лікування безпліддя на тлі зниженого оваріального резерву є застосування допоміжних репродуктивних технологій. Ефективним протоколом індукції суперовуляції у жінок даної групи є використання коротких протоколів, оскільки застосовуються відносно нижчі дози гонадотропінів та менший термін стимуляції, і водночас кращий вихід ооцитів та бласт відносно довгого протоколу стимуляції.

4. Використання препаратів, що містять у своєму складі інозитол та альфа-ліпоєву кислоту, у комплексному лікуванні жінок із безпліддям на тлі зниженого оваріального резерву сприяє покращенню якості яйцеклітин та ембріонів, що, позитивно впливає на очікувані результати лікування безпліддя.

Результати розділу опубліковані у наукових працях автора [284, 285, 286].

РОЗДІЛ 2
МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Робота виконана на базі Центральної науково-дослідної лабораторії (завідувач лабораторією – старший науковий співробітник, к. біол. наук Н. Є. Лісничук) Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України (свідоцтво про технічну компетентність № 001/18 від 26. 09. 2018 р. до 25. 09. 2023 р.) Гістологічні дослідження та мікрофотозйомку здійснено на кафедрі гістології та ембріології під керівництвом кан. біолог. наук Крамар С. Б., за що автор висловлює щиру подяку.

Експерименти проводилися у першій половині дня у спеціально відведеному приміщенні при температура 18-22 °С, відносній вологості 40-60 % і освітленості 250 лк. Досліди виконано з дотриманням основних положень GLP (1981 р.), правил ведення робіт з використанням експериментальних тварин (2002 р.), норм Конвенції Ради Європи про захист хребетних тварин, що використовуються для досліджень та інших наукових цілей (Страсбург, 18.03.1986 р.), Директиви ЄЕС № 609 від 24. 11. 1986 р. і наказу МОЗ України № 281 від 01. 11. 2000 р., Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (14. 03. 2006 р.), етичного кодексу ученого України (2009 р.), Біоетичної експертизи доклінічних та інших наукових досліджень, що використовуються на тваринах (Київ, 2006 р.), Рекомендації Міжнародного Комітету Редакторів Медичних Журналів (ICMJE), Директиви Європейського Союзу 2010/10/63E4. Комісією з біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України (протокол № 75 від 01 листопада 2023 р.) порушень етичних норм при проведенні науково-дослідної роботи не виявлено.

2.1 Об’єкти та методи організації експериментальних досліджень

2.1.1 Загальна характеристика експериментальної моделі

Дослідження виконано на 162 білих щурах-самицях лінії Вістар, які знаходились в одному приміщенні на стандартних раціоні та режимі віварію. Усіх тварин поділили на 3 серії: 1 – контроль, 2 – вік, 3 –стрес. У кожній серії було по 3 групи: А – контроль, Б – інозитол, В – «FT500 Plus». Препарати вводилися протягом 15 днів (три естральні цикли). Також у 1, 2, 3 серії тварин були групи самиць, у клітки до яких поміщали на 6 днів (тривалість одного менструального циклу у щурів) щурів-самців, та викликали вагітність. Розподіл тварин за серіями подано у таблиці 2.1

Таблиця 2.1 – Розподіл експериментальних тварин, використаних в дослідах

№ серії	Група спостереження	Кількість тварин
I Контроль	Інтактні білі щури-самиці віком 3,5-4 місяці (контроль), контроль + інозитол, контроль + «FT500 Plus».	36
II Вік	Щури-самиці віком 7,5-8 міс, вік + інозитол, вік + «FT500 Plus».	36
III Гіпо-динаміч-ний стрес	Щури-самиці (гіподинамічний хронічний стрес протягом 1,5 міс.), стрес + інозитол, стрес + «FT500 Plus».	36
IV Група вагітних самиць	Інтактні білі щури-самиці (контроль), контроль + інозитол, контроль + «FT500 Plus».	18
	Щури-самиці віком 7,5-8 міс, вік + інозитол, вік + «FT500 Plus».	18
	Щури-самиці (гіподинамічний хронічний стрес протягом 1,5 міс.), стрес + інозитол, стрес + «FT500 Plus».	18
	Усього	162

Моделювання гіподінамичного стресу у щурів-самиць

Стрес у щурів-самиць викликали з 1,5- до 3 місячного віку, що відповідає віку людини від 4 до 17 років. Тварин протягом усього часу утримували у клітках з обмеженням життєвого простору у два разі, протягом 1,5 місяця (з розрахунку норми для дорослих щурів 8-10 $см^2$ на одну тварину) [287].

У віварії брали щурів віку 7,5-8 місяців для дослідження, котрі природньо зістарілися у віварії.

2.1.2 Методи дослідження та їх обгрунтування

У день експерименту проводили забір крові та яєчників для біохімічного дослідження і взяття яєчників для гістологічних досліджень. Досліди проводили в один і той же час доби від 11^{00} до 15^{00} години у спеціальному приміщенні Центральної науково-дослідної лабораторії при температурі повітря 18-20 ^oC.

2.1.3 Дослідження показників пероксидного окислення ліпідів у гомогенаті яєчників і сироватці крові тварин.

Визначення концентрації дієнових (ДК), трієнових (ТК) кон'югатів та Шиффових основ (ШО)

Концентрації ДК, ТК і ШО визначали за методом [288], який базується на тому, що екстраговані гептан-ізопропіловою сумішшю гідроперекиси мають певну точку максимуму поглинання: ДК при довжині хвилі 232 нм, ТК – при довжині хвилі 278 нм, ШО – при довжині хвилі 400 нм.

Оптичну щільність визначали на спектрофотометрі СФ-46 фірми Ломо при довжинах хвиль 232 нм, 275 нм та 400 нм.

Контрольна проба містила 0,2 мл дистильованої води замість досліджуваної сироватки крові або гомогенату яєчників. Розрахунок вмісту ДК, ТК та ШО ліпідів проводили за формулою:

$$C = E \cdot V_1/V_2, \quad (2.1)$$

де Е – оптична щільність гептанового шару проби,

V_1 – кінцевий об'єм гептанового екстракту (4 мл),

V_2 – об'єм досліджуваного матеріалу (2 мл).

Концентрацію дієнових і трієнових кон'югатів, шиффових основ виражали в ум. од/кг у гомогенаті яєчників та ум. од/л у сироватці крові.

Визначення вмісту ТБК–активних продуктів

Принцип методу полягає у наступному: в кислому средовищі при високій температурі малоновий діальдегід вступає в реакцію з тіобарбітуровою кислотою, утворюючи забарвлений комплекс червоного кольору з максимумом поглинання при довжині хвилі 535 нм [288, 289].

У центрифужні пробірки наливали по 1 мл 10 % гомогенату яєчників або сироватки крові, потім капали 2 мл 30 % розчину трихлороцтової кислоти, 0,1 мл 5М НС1 і 2 мл тіобарбітурової кислоти та на 15 хв залишали у водяній бані, що кипить. Наступним етапом було охолодження та центрифугування при 3000 об/хв впродовж 10 хв. Надосадову рідину фотометрували на спектрофотометрі СФ-46 при довжині хвилі 535 нм.

Кількість ТБК-активних продуктів розраховували, виходячи з коефіцієна молярної екстинції забарвленого комплексу, який дорівнює $1{,}56\times10^5$ $см^{-1}м^{-1}$, виражали у мікромолях на кілограм (мкмоль $\cdot кг^{-1}$) при визначенні у гомогенаті та в мікромолях на літр (мкмоль $\cdot л^{-1}$) при визначенні у сироватці крові.

Дослідження окисної модифікації протеїнів у плазмі крові та гомогенаті яєчників.

Метод визначення окисної модифікації протеїнів (ОМП) грунтується на взаємодії окиснених амінокислотних залишків з 2,4-дінітрофенілгідразином (2,4-ДНФГ) з утворенням 2,4 – дінітрофеніл-гідразонів [288, 290]. Альдегідо- і кетон-динітро-фенілгідразони нейтрального характеру реєструються при довжині хвилі

370 нм ($ОМП_{370}$), кетон-динітро-фенілгідразони основного характеру – при довжині хвилі 430 нм ($ОМП_{430}$), альдегід-динітрофенілгідразони нейтрального характеру – при довжині хвилі 530 нм ($ОМП_{530}$). Виражаються результати у нмоль/мг білка.

Для реєстрації спонтанної окисної модифікації протеїнів до 0,05 – 0,1 мл плазми (гомогенату) додавали 100 мМ фосфатного буферу (pH = 7,4) до кінцевого об'єму проби 1 мл, інкубували при 37° С протягом 15 хв. У контрольну пробу додавали 4 мл HCl, молярна концентрація була рівна 2,5 моль/л, у дослідну додавали 4 мл 2,4–ДНФГ, з молярною концентрацією 10 ммоль/л, в HCl, з молярною концентрацією 2,5 моль/л. Інкубація контрольної та дослідної проб була проведена при кімнатній температурі протягом однієї години у темряві, помішуючи вміст кожні 15 хв. Потім у кожну пробу додавали по 5 мл льодяної 20 % трихлороцтової кислоти для осадження протеїнів і поміщали на холод на 15 хв. Після цього проби центрифугували 15 хв при 3000 об./хв., супернатант видаляли, а осад додатково промивали 4 мл 10 % трихлороцтової кислоти і центрифугували. Для екстракції ліпідів видалення 2,4–ДНФГ, який не прореагував з карбонільними групами окислених протеїнів, осад механічно руйнували, промивали 3 рази у 4 мл суміші етанолу: етилацетат (1:1). Після цього осад протеїну розчиняли у 2 мл сечовини (молярна концентрація 8 моль/л) і залишали на 1 годину при температурі 37° С постійно перемішуючи. Оптичну щільність дослідної проби вимірювали при 370 нм та 430 нм відносно контрольної проби на спектрофотометрі СФ-46. Оскільки до 10 % протеїнів втрачається на усіх етапах промивання, для визначення фактичного рівня карбонільних груп значення перераховували у нмоль/мг протеїнів. Вміст протеїну визначили біуретовим методом [288].

Вміст фенілгідразонів розраховували використовуючи коефіцієнт молярної екстинкції ($2{,}1\times10^4\times М^{-1}\times см^{-1}$) за формулою:

$$К = 10^3Е/21\times С, \quad (2.2)$$

де К – концентрація фенілгідразонів, ммоль/г;

21 – коефіцієнт який відповідає 1 моль/кг;

С – вміст протеїну в 0,2 мл плазми крові чи гомогенату яєчників.

2.1.4 Дослідження показників антиоксидантної системи у гомогенаті яєчників та сироватці крові.

Визначення супероксиддисмутазної активності (СОД, К. Ф. 1. 15.1. 1).

Супероксиддисмутазну активність у гомогенаті яєчників та сироватці крові визначали за методом [288]. Для дослідження брали 1 мл 10 % гомогенату яєчників на фосфатному буфері з pH = 7,4 чи 1 мл сироватки крові. Проводили попередню обробку досліджуваного матеріалу хлороформ- спиртовою сумішшю і $КН_2РО_4$ з наступним центрифугуванням при частоті обертання 1200 об/хв протягом 15 хв при температурі 4 °С. До 0,2 мл супернатанту додавали 1,3 мл пірофосфатного буферу (pH = 8,3), молярна концентрація якого 0,1 ммоль/л, 1 мл розчину нітротетразолію синього, 0,3 мл розчину феназинметасульфату і 2 мл розчину $НАДН_2$, молярна концентрація якого 0,2 ммоль/л. Проби 10 хв витримували в темноті й фотометрували (СФ-46, при л = 540 нм) проти проб, до яких не додавали $НАДН_2$. Контролем служили проби, в яких замість гомогенату додавали 0,2 мл фосфатного буферу. Активність ензиму розраховували за наступними формулами: спочатку оцінювали його здатність інгібувати відновлення нітротетразолію синього. Відсоток інгібування розраховували за формулою:

$$Т = (Е_к – Е_д) \cdot 100 / Е_к, \quad (2.3)$$

де Т – відсоток інгібування, %;

$Е_к$ – екстинція контрольної проби;

$Е_д$ – екстинція дослідної проби.

Після чого розраховували активність ензиму за формулою:

$$А_{сод} = Т / (100\ \% – Т), \quad (2.4)$$

де $А_{сод}$ – активність супероксиддисмутази;

Т – відсоток інгібування.

Активність даного ензиму виражали в умовних одиницях на 1 мг маси яєчників і 1 мл сироватки крові.

Визначення каталазної активності (К.Ф.1.11.1.6).

Каталазну активність у гомогенаті яєчників та сироватці крові визначали за методом [288]. Принцип даного методу полягає у здатності пероксиду гідрогену утворювати з молібдатом амонію стійкий забарвлений комплекс.

На холоді готували 10 % гомогенат на тріс-буфері (pH = 7,8), молярна концентрація якого 0,05 ммоль/л. Реакцію запускали додаванням 0,1 мл гомогенату або сироватки крові до 2 мл 0,03 % розчину пероксиду гідрогену. Паралельно готували холосту пробу, в яку замість досліджуваного матеріалу вносили 0,1 мл дистильованої води. Через 10 хв реакцію зупиняли додаванням 1 мл 4 % молібдату амонію. Інтенсивність забарвлення вимірювали на СФ-46 при довжині хвилі 410 нм проти контрольної проби, в яку замість пероксиду водню додавали 2 мл води. Каталазну активність розраховували за формулою:

$$А=(Е_х - Е_д)\cdot V\cdot t\cdot к, \quad (2.5)$$

де А – активність каталази;

$Е_х$ і $Е_д$ – екстинкції холостої і дослідної проб;

V – об’єм досліджуваної проби, мл;

t – час інкубації, с;

к – коефіцієнт молярної екстинкції пероксиду водню, який дорівнює $22{,}2\cdot10^3 М^{-1}\cdot см^{-1}$.

Дослідження цитокінового статусу

Активність системного запального процесу оцінювали за параметрами інтерлейкіну-1 бета (ІЛ-1β), інтерлейкіну-2 (ІЛ-2), інтерлейкіну-4 (ІЛ-4), інтерлейкіну-10 (ІЛ-10) [174]. Визначення цитокінів базувалося на імуноферментному методі з використанням стандартних реагентів, адаптованих для білих щурів «Enzymelinked Immunosorbent Assay; Kits for Rat» на аналізаторі STAT FAX 303 plus. Визначення інтерлейкінів базується на принципі методу твердофазовому «сендвіч»-варіанті імуноферментного аналізу. Специфічними реагентами наборів були моноклональні антитіла до кожного з тих інтерлейкінів, що визначали, сорбовані на поверхні лунок розбірного планшету, кон'югати поліклональних антитіл до відповідних інтерлейкінів з біотином та калібрувальні зразки, що містять інтерлейкін. Інтенсивність кольорової реакції з використанням субстрату пероксидази хрону – перекису водню та хромогену – тетраметилбензидину пропорційна вмісту інтерлейкінів у досліджуваних зразках.

Вміст інтерлейкінів ІЛ-1ß, ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-10 у взірцях визначали за калібрувальним графіком та виражали у пг/мл.

2.1.5 Визначення показників ендогенної інтоксикації

Стан ендогенної інтоксикації оцінювали при визначенні молекул середньої маси. Ендогенну інтоксикацію розраховували за визначенням молекул середньої маси (МСМ).

Вміст МСМ визначали за методикою [291, 292], що ґрунтується на осадженні протеїнів сироватки крові 10 % трихлороцтовою кислотою, вимірювали оптичну щільність супернатанту на спектрофотометрі СФ-26 при довжині хвилі 280 нм, 260, 254 та 238 нм ($МСМ_{280}$, $МСМ_{260}$, $МСМ_{254}$, $МСМ_{238}$). Вміст виражали в одиницях екстинкції.

2.1.6 Статистичні методи дослідження

Статистичну обробку цифрових даних здійснювали за допомогою програмного забезпечення BioStat, AnalystSoft Inc. (ліцензійна версія комп'ютерної програми BioStat, AnalystSoft Inc., версія 6 (США)). Обрахунки проводили за допомогою непараметричних методів – критерію Крускала-Уоліса та непараметричного варіанту критерію Ньюмена-Кейлса [294], визначали середнє арифметичне (M), стандартну похибку середнього арифметичного (σ). Відмінність між середніми арифметичними величинами вважали достовірною при значенні $p \leq 0,05$.

2.2 Об'єкти та методи організації обстежень

Дана дисертаційна робота виконана на базах кафедри акушерства та гінекології № 1 Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, медичного центру «Клініка професора С. Хміля у Тернополі» та «Клініка професора С. Хміля у Львові» у період з 2021 по 2022 рр.

У процесі виконання наукової роботи дотримувалися положень Гельсінської декларації Всесвітньої Медичної асоціації, інформованої згоди пацієнтів про дозвіл на проведення дослідження та етичного кодексу лікаря України [295].

Комісією з біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України порушень морально-етичних норм при виконанні досліджень не було виявлено (протокол засідання № 75 від 1 листопада 2023 р.).

Дане дисертаційне дослідження включало два етапи:

- перший етап включав проведення ретроспективного аналізу медичної документації;
- другий етап – клінічний, у котрому проведено обстеження та лікування подружніх пар відповідно до наказу МОЗ України № 787 від 09.09.2013 «Про затвердження порядку застосування допоміжних репродуктивних технологій в Україні» та наказу Міністерства охорони здоров'я України від 29.11.2013 № 1030/102 «Про удосконалення системи планування сім'ї та охорони репродуктивного здоров'я в Україні» [296, 297, 298].

2.2.1 Ретроспективний аналіз медичної документації пацієнток із безпліддям на тлі зниженого овариального резерву

Згідно до поставлених задач для виконання роботи в період з 2021 по 2022 роки ретроспективно проаналізовано 137 амбулаторних карт жінок, котрі проходили лікування у приватних медичних центрах «Клініка професора С. Хміля» у Тернополі та «Клініка професора С. Хміля» у Львові.

На початковому етапі дослідження були розроблені чіткі критерії щодо включення та виключення жінок із дослідження. Виконано відповідний добір пацієнтів для створення вибірки та зменшення ймовірності систематичної помилки під час аналізу даних.

Ретроспективний аналіз проводили шляхом вивчення паспортних та анамнестичних даних, аналізу об'єктивного обстеження, лабораторних та інструментальних методів досліджень з врахуванням протоколу ДРТ.

Підбір респондентів для ретроспективного аналізу проводили за певними критеріями:

1) вік жінки від 30 до 42 років;
2) наявність клінічних проявів безпліддя;

3) жінки із діагнозом: «знижений овариальний резерв» (рівень антимюлерового гормону менше 1 нг/мл або кількість антральних фолікулів у яєчниках менше 5-6);
4) жінки репродуктивного віку з перенесеними оперативними втручаннями на органах малого тазу;
5) соматично здорові жінки репродуктивного віку.

До критеріїв виключення пацієнток із дослідження відносились:

1) гострі запальні захворюваннями будь-якої локалізації;
2) наявність хронічних захворювань у стадії загострення та супутніх захворювань при яких протипоказано проведення методики ЕКЗ;
3) аномалії розвитку органів малого тазу (вроджені вади матки);
4) доброякісні пухлини матки та злоякісні новоутворення будь-якої локалізації.

У контрольну групу включали жінок, котрих у амбулаторних картах було клінічно та інструментально підтверджено прояви трубного безпліддя.

Усіх пацієнток було поділено на три досліджувальні групи. Першу групу склали 55 жінок зі зниженим овариальним резервом, яким контрольовану овариальну стимуляцію здійснювали за коротким протоколом. Стимуляцію суперовуляції розпочинали на 2-3 день менструального циклу з використанням щоденних доз а-ГнРГ – «Пурегон» в сумарній дозі 2750 Од протягом 11 днів до кінцевого дозрівання ооцитів. На 6-7 день протоколу, залежно від реакції яєчників, коли розміри фолікулів були 13-15 мм, призначали щоденно антагоніст гонадотропін-рилізинг гормону (ант-ГнРГ) – «Оргалутран» 0,5 мг/мл п/ш до кінцевого дозрівання фолікулів. У якості тригера овуляції використовували препарат хоріонічного гонадотропіну людини – «Овітрель» у дозі 6,5 тис Од.

Другу групу склали 52 пацієнтки зі зниженим овариальним резервом, яким контрольовану овариальну стимуляцію проводили за довгим протоколом з

використання одноразової внутрішньом'язевої ін'єкції препарату агоніст гонадотропін-рилізинг-гормону (а-ГнРГ) – «Декапептил-Депо» у дозі 3,75 мг – трипторелін («Decapeptyl», Ferring, Німеччина), котрий вводився в середині другої фази попереднього менструального циклу (17-22 день). Далі стимуляцію суперовуляції розпочинали на 2-3 день МЦ з використанням щоденних доз а-ГнРГ – «Пурегон» в сумарній дозі 2750 Од протягом 11 днів до кінцевого дозрівання ооцитів. В якості тригера овуляції використовували препарат хоріонічного гонадотропіну людини – «Овітрель» у дозі 6,5 тис Од.

Третю групу (контроль) склали 30 жінок із безпліддям, пов'язаним із трубним фактором. Стимуляцію суперовуляції даної групи пацієнток проводили за таким принципом як у першій групі жінок – по короткому протоколу з використанням «Пурегон» в сумарній дозі 2750 Од протягом 11 днів до кінцевого дозрівання ооцитів. В якості тригера овуляції використовували препарат хоріонічного гонадотропіну людини – «Овітрель» у дозі 6,5 тис Од. В день введення а-ГнРГ та протягом стимуляції проводили ультразвуковий контроль із застосуванням трансвагінального датчика з подальшим вимірюванням діаметру фолікулів та товщини ендометрію.

2.2.2 Клінічна характеристика пацієнток, включених у дослідження

Другим етапом роботи було клінічне обстеження 112-ти жінок, зі зниженим овариальним резервом, котрі звернулися за медичною допомогою у приватні медичні центри «Клініка професора С. Хміля» у Тернополі та у «Клініка професора С. Хміля» у Львові у періоди з 2021 по 2022 роки.

Діагностика та лікування здійснювались відповідно до Наказу Міністерства охорони здоров'я України № 787 від 09.09.2013 р. «Про затвердження порядку застосування допоміжних репродуктивних технологій в Україні»

та № 1030/102 від 29.11.2013 р. «Про удосконалення системи планування сім'ї та охорони репродуктивного здоров'я в Україні» [297, 298, 299].

Клінічне обстеження пацієнток проводили відповідно до стандартної схеми, котра включала скарги пацієнтів, збір даних щодо попередніх спроб ДРТ та тривалості безпліддя. Аналіз зібраних анамнестичних даних включав порушення менструальної та репродуктивної функції, спадковість, перенесені інфекційні, соматичні та гінекологічні захворювання, оперативні втручання, нервово-психічні стреси.

Під час клінічного обстеження з'ясовували початок менархе, особливості та тривалість менструального циклу пацієнтки, кількість за останній рік, кількість вагітностей та їх наслідки, тривалість та форму безпліддя. Також з'ясовували терміни та причини самовільних викиднів або штучних абортів у жінок, а також їх ускладнення. В анамнез включали дані щодо попередніх спроб ДРТ: результати, схеми лікування, схеми контрольованої овариальної стимуляції (КОС) в протоколах ДРТ, а також ембріологічний звіт попередніх спроб.

Безплідною подружньою парою вважали ту пару, у якої протягом 12 місяців активних статевих стосунків без використання контрацептивів, вагітність не наступала. Після проведення стандартного обстеження і включення пацієнток в програму екстракорпорального запліднення, вони були розділені на групи відповідно до запропонованих лікувальних схем за допомогою випадкового розподілу, а саме методу простої рандомізації.

Залежно від причин безпліддя та методу лікування хворі були поділені на три клінічні групи: перша група – 43 жінки із безпліддям на фоні зниженого овариального резерву, які перед проведенням контрольованої овариальної стимуляції та в протоколі до пункції фолікулів отримували комбіновану терапію вітамінним комплексом з інозитолом «FT500 Plus» (інозитол – 2000 мг, вітамін С – 160 мг та ін.), 1 саше 1 раз да добу, дієтичної добавки – «Pelvidol» (600 мг альфа-

ліпоєвої кислоти та 241,2 мг магнію) 1 таблетка 1 раз на добу, дегідроепіандростерон по 1 таб (25 мг) 3 рази на добу протягом 3 місяців до початку стимуляції та гормон росту «Зомактон» (соматропіну 4 мг) 1 раз на добу (4 ОД) з 1-го дня стимуляції; друга група – 38 жінок із безпліддям на тлі зниженого оваріального резерву, яким не проводилась прегравідарна підготовка та третя (контрольна) група – 31 жінка із безпліддям на тлі трубного фактору безпліддя, яким не проводилась прегравідарна підготовка.

2.2.3 Методика обстеження пацієнток

У подружніх пар перед застосуванням методів допоміжних репродуктивних технологій проводили збір інформації щодо їх попередніх обстежень та терапії з наступним обов'язковим стандартним протоколом обстеження. В жінок, що обстежувалися проводили аналіз особливості розвитку репродуктивної функції, а також проводилося вивчення преморбідного фону, який сприяє проявам неспроможності репродуктивної системи. Встановлювали наявність у жінок нервово-психічних стресів, операцій, інфекційних та соматичних захворювань, занять спортом. Проводили аналіз препубертатного та пубертатного періодів життя, вік, в якому з'явились вторинні статеві ознаки. Аналізували наявність, об'єм та методи оперативних втручань.

Аналізували дані менструальної функції жінок: вік початоку менархе, регулярність та тривалість менструального циклу, репродуктивний анамнез (кількість, особливості перебігу, а також результат попередніх вагітностей): кількість викиднів, позаматкових вагітностей, особливості пологів, наявність ускладнень під час вагітності, у пологах або періоді після пологів. Аналізували тривалість неплідда, та методи корекції даного захворювання в минулому, також, уточнювали дані щодо стимуляцій овуляції у минулому, спроб внутрішньоматкових інсемінації та спроб ЕКЗ, медикаментозного лікування та

його ефективності. За наявності протоколу КОС фіксувалася уся інформація (гормональні препарати, їх дози, та тривалість введення) та інформація, котру отримували після пункції (кількість отриманих фолікулів, яйцеклітин, ембріонів) та результативність обраного нами протоколу. Загальноклінічні обстеження та УЗД органів малого тазу проводилися усім жінкам.

Під час обстеження визначали індекс маси тіла (ІМТ) та характер розподілу підшкірної жирової клітковини. Для цього вимірювали зріст і масу тіла за допомогою ростоміра та ваги, сантиметровою стрічкою – окружність талії (між гребенями клубових кісток і краєм реберних дуг в кінці видиху за спокійного дихання) та окружність стегон (у точці максимальної окружності сідниць у горизонтальному положенні). ІМТ розраховували за формулою: ІМТ = маса тіла (кг) / зріст ($м^2$). Дані розшифровували відповідно до рекомендацій ВООЗ: нормальна вага в межах 20,0–24,9 $кг/м^2$; надмірна вага (передожиріння) – 25,0–29,9 $кг/м^2$; ожиріння I класу – 30,0–34,9 $кг/м^2$; ожиріння II класу – 35,0–39,9 $кг/м^2$ і ожиріння III класу >40 $кг/м^2$ [299, 300].

Для пацієнток необхідний ряд обстежень включав: висновок терапевта про стан соматичного здоров’я, відсутність протипоказань для виношування вагітності, визначення групи крові та резус-фактора, клінічний загальний аналіз крові, коагулограма, аналізи крові на сифіліс, ВІЛ, гепатити В і С, аналізи крові (IgM, IgG) на TORCH – інфекції (токсоплазмоз, хламідія, цитомегаловірус та краснуха), бактеріоскопічний аналіз виділень із трьох точок (вагіни, уретри і цервікального каналу), цитологічне обстеження мазків із шийки матки, загальне гінекологічне обстеження, УЗД-обстеження органів малого таза. За наявності показань пацієнток консультували лікар-генетик, мамолог, ендокринолог.

При необхідності використовували інвазивні лікувально-діагностичні заходи: гістероскопію, гістеросальпінгографію тощо. Подружнім парам проводилася генетична консультація з метою зниження ризику народження дітей

з хромосомною патологією. За наявності показань проводилася передімплантаційна генетична діагностика і пренатальна діагностика.

Особливості гінекологічного огляду пацієнтів

Оцінювали стан зовнішніх статевих органів, тип оволосіння, величину клітора. Огляд піхви та шийки матки здійснювали за допомогою стерильних одноразових гінекологічних дзеркал, при цьому звертали увагу на об'єм піхви, колір слизової оболонки, характер виділень. Оцінювали стан шийки матки: наявність чи відсутність ерозій; форму шийки матки – циліндрична, конічна, субконічна. При бімануальному обстеженні внутрішніх статевих органів визначали положення, розмір, рухомість, болючість при пальпації, форму та консистенцію матки, наявність чи відсутність міоматозних вузлів, обстежували придатки матки. При цьому звертали увагу на розмір яєчників, їхню консистенцію, симетричність, наявність чи відсутність спайкового процесу в органах малого таза.

2.2.4 Ультразвукові методи дослідження

Ультразвукове дослідження (УЗД) органів малого таза проводили всім пацієнткам, включеним у дослідження, апаратом «Voluson E8 Expert» при первинному і кожному наступному прийомі під час КОС суперовуляції, а також у наступні дні після пункції фолікулів; через 28 днів після переносу ембріонів у порожнину матки з метою візуалізації плідного яйця в порожнині матки та наявності серцебиття.

Визначали положення й розміри матки, структуру ендометрію та міометрію, наявність вузлів, їх кількість, індекс васкуляризації та розташування. За допомогою УЗД діагностики визначали розміри яєчників, наявність патологічних утворень, оцінювали фолікулярний стан. За кількістю антральних фолікулів аналізували оваріальний резерв, при цьому в кожному яєчнику

підраховували кількість фолікулів розміром до 5 мм та більше 5 мм, визначали об’єм максимального фолікула.

Усім пацієнткам без винятку проводили ехографію щитоподібної та молочних залоз. Це дослідження є неінвазивним скринінговим методом обстеження жінок з метою оцінки стану та виключення наявності пухлиноподібних утворень перед початком гормональної терапії.

2.2.5 Методика визначення статевих гормонів

Рівень гормонів репродуктивної системи визначали імуноферментним методом у лабораторії медичного центру «Клініка професора С. Хміля» (акредитація № РХ-0319/20). Базальні рівні фолікулостимулюючого гормону, лютеїнізуючого гормону (ЛГ), естрадіолу, загального тестостерону, антимюлерового гормону, пролактину з’ясовували на 2–5 день, концентрацію прогестерону – на 21–22 день МЦ, концентрацію прогестерону та естрадіолу – в день введення тригера овуляції. За допомогою тест системи «Diagnostic Systems Laboratories, Inc.» (США) з використанням імуноферментного аналізатора «StatFax» визначали рівень гормонів у сироватці крові. Усі зразки були досліджені двічі. Одиниці вимірювання гормонів у сироватці крові: ФСГ, ЛГ, ФСГ/ЛГ – МО/л, пролактину – мкг/л, прогестерону – нг/л, тестостерону – нмоль/л, естрадіолу – пг/мл та АМГ – нмоль/л.

2.2.6 Лабораторні методи діагностики, використані у дослідженні

На автоматичному гематологічному аналізаторі «Yumizen H500 CT» проводили загальний аналіз крові.

Рівень гонадотропіну та гормонів репродуктивної системи й щитоподібної залози визначали в лабораторії медичного центру «Клініка професора С. Хміля» (акредитація № РХ-0319/20) імуноферментним методом. В сироватці крові

оцінювали гормональний статус пацієнток за базальним рівнем антимюлерового гормону, пролактину, лютеїнізуючого гормону, фолікулостимулювального гормону, естрадіолу, тестостерону на 21–22 день менструального циклу за допомогою тест-системи «Diagnostic Systems Laboratories, Inc.» (США) з використанням імуноферментного аналізатора «StatFax». Усі зразки були досліджені двічі.

Оцінка стану овaріального резерву жінки включала наступні показники:

- концентрація гонадотропінів в сироватці крові (ФСГ, ЛГ), АМГ на 2-3 день менструального циклу, естрадіолу на 2-3, 5-7 доби МЦ;

- ультразвукові маркери: об’єм яєчників і число антральних фолікулів в кожному з них на початку МЦ.

2.2.7 Пункція фолікулів, аналіз фолікулярної рідини, оцінка ооцитів та ембріонів, перенос ембріонів

В умовах малої операційної, після введення анестезії та обробки зовнішніх статевих органів, під контролем датчика УЗД (вагінального) за допомогою спеціальної пункційної голки «COOK», 19G (США) та через 36 год після введення тригера овуляції проводили аспірацію фолікулів. Під світловим мікроскопом у ламінарній шафі із підігрівом, лікар-ембріолог аналізував вміст фолікулярної рідини у чашках Петрі для виявлення кумулюс-ооцитних комплексів. Оцінку ооцитів проводили після чистки (денудації), перед процедурою ICSI. Виявлені ооцити переносили на живильне середовище у чашки, котрі у подальшому культивувалися у інкубаторі. В умовах IVF-лабораторії лікарі-ембріологи здійснювали запліднення яйцеклітин, культивування та вітрифікацію ембріонів (на 5–6 добу) (стадія бластоцисти). Оцінювали мейотичний стан ооцитів. У циклах IVF/ICSI характеристику здійснювали за морфологічними параметрами: оцінка прозорої оболонки (zona

pellucida), змін у величині та формі ооцита, якості, характеристики перивітелінового простору та стану полярного тіла. Результати запліднення оцінювали через 16–19 год після процедури ICSI, показники дроблення та вихід бластоцист – на 3 та 5–6 дні. Система Gardner використовується для якісної характеристики ембріонів на даній стадії бластоцисти, Зазвичай оцінюють розвиток бластоцисти та кількість клітин внутрішнього кліткового масиву та кліткової маси. Оцінка проводиться на основі морфологічних ознак, таких як розмір, форма і розміщення клітин [301].

Оцінку зрілості ооцитів проводили за такими критеріями: GV– незрілий ооцит на стадії профази I мейотичного поділу, котрий не готовий до запліднення, MI – незрілий ооцит на стадії метафази I мейотичного поділу, котрий не готовий до запліденення, MII – зрілий ооцит на стадії метафази II мейотичного поділу, готовий до запліднення [302, 303].

Проводився аналіз якості ембріонів на основі таких критеріїв: швидкість дроблення, симетричність бластомерів, ступінь цитоплазматичної фрагментації, котра характеризувалася наступними варіантами: менше 10 %, від 10 до 30 % та більше 30 %. У нашій роботі використана дана класифікація:

- (A) клас – ембріони з найбільшою швидкістю дроблення, бластомери яких мають правильну форму, а без'ядерні фрагменти відсутні. Вважають, що максимальну здатність до імплантації мають саме такі ембріони.
- (B) клас – ембріони з нерівними бластомерами і/або фрагментами цитоплазми, що займають не більше 10 % об'єму.
- (C) клас – ембріони з фрагментацією від 10 до 50 %.
- (D) клас – ембріони з фрагментацією більше 50 %.

Ембріони вважалися «хорошої якості» в зазначеному дослідженні, відповідно до таких критеріїв: на 2-гу добу розвитку – на стадії 4-х і більше бластомерів, на 3-тю добу – більше 6 бластомерів, на 5-ту – на стадії бластоцисти

відповідно. Бластоциста, що має приблизно біля 200 клітин, компактну внутрішню клітинну масу, добре структурований трофектодерм, розцінювалася як «гарна». Ембріони гарної якості, що дробляться, повинні мати не більше 10 % фрагментації [304, 305, 306].

У процесі трансферу ембріонів (кріо- чи свіжий) використовували ультразвуковий контроль. За допомогою катетера «СООК» (США) переносили 1 або 2 ембріони в порожнину матки. Ембріони, які залишались, були вітрифіковані та переміщені назад на збереження до кріобанку. Після процедури перенесення ембріонів пацієнтки отримували підтримувальну терапію (препарати прогестеронового ряду) до отримання результату на β-ХГЛ. При позитивному результаті на вагітність підтримку продовжували до 10–12 тижнів. Через 4 тижні після ембріотрансферу проводилося УЗ-діагностика для візуалізації плідного яйця у порожнині матки, при відсутій візуалізації плідного яйця – терапію зупиняли.

2.2.8 Статистичні методи обробки

Для статистичної обробки даних використовувався пакет прикладних програм «Microsoft Excel 2010» (Microsoft Corporation, USA), пакет прикладних програм «Statistica v 7,0» (Statsoft, Inc. USA) і SPSS (IBM USA). Оцінка параметрів розподілу вибірки проводилася за допомогою тесту Шапіро-Уїлка і Лілієфорса. Для оцінки кількісних ознак з нормальним розподілом методи описової статистики включали середнє арифметичне (M), середнє квадратичне відхилення (s), середня помилка середнього (±m) та 95 % довірчий інтервал для середнього арифметичного. Для якісних порядкових і кількісних ознак з розподілом, що відрізняється від нормального, розраховували: медіану (Me), нижній (LQ) і верхній квартилі (UQ) у форматі Me (LQ; UQ). Достовірність різниці значень між незалежними кількісними величинами визначали за

допомогою t-критерію Стьюдента або ж U-критерію Мана–Уітні. Визначали абсолютну частоту (n), відносну частоту (%) та 95 % довірчий інтервал (ДІ) для частотної характеристики даних показників.

РОЗДІЛ 3
РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ МЕДИЧНИХ КАРТ ХВОРИХ ЗІ ЗНИЖЕНИМ ОВАРІАЛЬНИМ РЕЗЕРВОМ, ЯКИМ ЗДІЙСНЮВАЛИ КОНТРОЛЬОВАНУ ОВАРІАЛЬНУ СТИМУЛЯЦІЮ ЗА ПРОТОКОЛАМИ (ДОВГИМ ТА КОРОТКИМ)

Відповідно до поставленої цілі для виконання роботи у період з 2021 по 2022 роки ретроспективно було проаналізовано 137 амбулаторних карт жінок.

Дані амбулаторні карти жінок репродуктивного віку були поділені на 3 групи: 1-ша група – 55 жінок зі зниженим овариальним резервом, яким здійснювали контрольовану овариальну стимуляцію за коротким протоколом; 2-га група – 52 жінки зі зниженим овариальним резервом, яким здійснювали контрольовану овариальну стимуляцію за довгим протоколом та 3-тя (контрольна) група – 30 жінок із трубним фактором безпліддя.

У цьому розділі проведено аналіз загальноклінічних даних щодо жінок із безпліддям на фоні зниження овариального резерву залежно від типу лікування, вивчено стан гормонального забезпечення жінок, оцінено ефективність контрольованої овариальної стимуляції за коротким та довгим протоколами.

3.1 Клінічна характеристика пацієнток з зниженим овариальним резервом

Аналіз ретроспективного дослідження встановив, що середній вік жінок першої групи, котрим було проведено контрольовану овариальну стимуляцію за коротким протоколом – становив (34,2 ± 1,97) роки, та не становив великої різниці від віку пацієнток другої групи, котрим було проведено контрольовану овариальну стимуляцію за довгим протоколом, та становив (34,5 ± 2,48) роки та

групи контролю (35,04 ± 2,29) роки. При цьому вік жінок, котрих було взято у аналіз (137 осіб) складав від 30 до 42 років.

Під час аналізу місця проживання пацієнток встановлено, що серед усіх жінок, включених у дослідження, мешкали у містах – 62,0 %, а 38,0 % – у сільській місцевості. У першій групі – 32 жінки (58,2 %) були міськими жителями, а 23 жінки (41,8 %) – сільськими. При аналізі групи II кількість жінок з міської місцевості – 37 (71,15 %) та 15 жінок (28,85 %) із сільської, а у III групі (контрольній) з міста – 17 (56,7 %) та із села – 13 (43,3 %) жінок відповідно. (рис. 3.1).

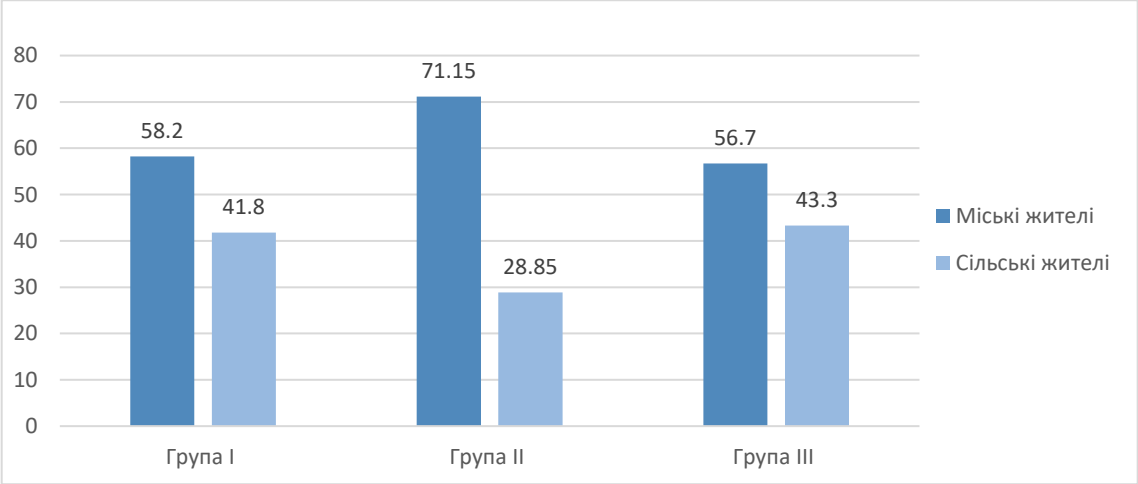


Рисунок. 3.1 – Поділ жінок, включених у дослідження, за місцем проживання (%)

Аналіз даних щодо тривалості безпліддя виявив, що у групі I найбільша кількість пацієнток з безпліддям від 6 до 10 років – 27 пацієнток (49,1 %), у групі II – від 6 до 10 років – 26 пацієнток (50,0 %) та у контрольній групі – від 6 до 10 років 14 пацієнток (46,7 %) (табл. 3.1). Отже, отримані дані при аналізі свідчать, що у групі I, II та III (контроль) переважає безпліддя тривалістю 6-10 років і пояснюється тим, що знижений оваріальний резерв як і трубний фактор є важливими причинами тривалого безпліддя та ненастання вагітності.

Таблиця 3.1 – Розподіл пацієнток, включених у дослідження, за тривалістю безпліддя, n, (%)

Тривалість безпліддя	Перша група, n=55	Друга група, n=52	Третя група, n=30
Безпліддя до 5 років	23 (41,8)	22 (42,3)	10 (33,3)
Безпліддя від 6 до 10 років	27 (49,1)	26 (50,0)	14 (46,7)
Безпліддя більше 10 років	5 (9,1)	4 (7,7)	6 (20)
Примітка.*– вірогідна різниця між основними групами і групою порівняння (p≤ 0,05).			

При аналізі форм безпліддя трьох груп встановлено, що переважає первинне безпліддя – у 81 пацієнтки (59,1 %), а вторинне – у 56 (40,9 %) відповідно. При оцінці I групи встановлено, що первинне безпліддя наявне у 34 (61,8 %) жінок, а вторинне – 21 (38,2 %), у групі II первинне безпліддя у 27 (51,9 %) пацієнток, вторинне – 25 (48,1%), та у контрольній III групі первинне – 20 (66,7 %) та відповідно вторинне – у 10 (33,3 %) жінок без статистичної значущості (p>0,05) (рис. 3.2).

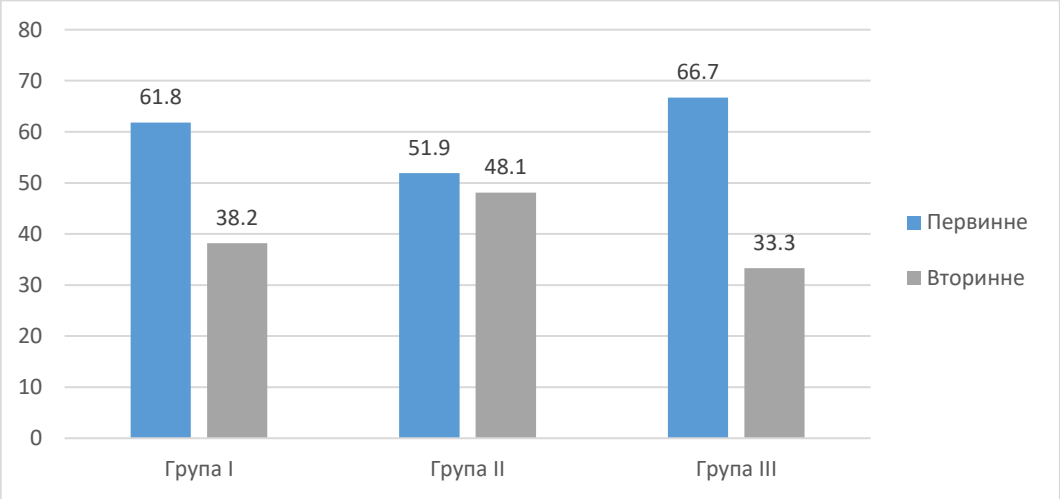


Рисунок 3.2 – Розподіл пацієнток, включених у дослідження, за формою безпліддя, n (%)

При аналізі кількості статевих партнерів у пацієнток зі зниженим овариальним резервом та у контрольній групі показав, що у групі I та у групі II переважав показник до 3 партнерів, а у групі III у більшої кількості жінок число статевих партнерів коливалося в межах 3-5 (43, 3 %), а також у жінок цієї групи було 6 і більше статевих партнерів, що склало – 6 (20,0 %) жінок. Це може вказувати на те, що збільшення кількості статевих партнерів може підвищити ризик передачі інфекцій, що переносяться статевим шляхом. Дана ситуація призводить до виникнення запальних процесів жіночих статевих органів та збільшення ризику виникнення трубного фактору безпліддя (табл. 3.2).

Таблиця 3.2 – Кількість статевих партнерів у пацієнток, включених у дослідження, n (%)

Показник	Перша група, n=55	Друга група, n=52	Третя група, n=30
До 3	29 (52,7)	25 (48,0)	11 (36,7)
Від 3 до 5	16 (29,1)	20 (38,5)	13 (43,3)
6 і більше	10 (18,2)	7 (13,5)	6 (20,0)
Примітка.*– вірогідна різниця між основними групами і групою порівняння (p≤ 0,05).			

Індекс маси тіла (ІМТ) у пацієнток дослідної групи I становив (21,25 ± 2,01) кг/м^2 та не відрізнявся від ІМТ жінок другої групи (21,85 ± 1,65) кг/м^2, а також не відзначалося виражених змін від групи контролю (22,15 ± 1,55) кг/м^2 (p>0,05). Оцінювали отримані значення згідно з класифікацією ВООЗ, тобто ІМТ характеризували на недостатню масу тіла (<18,5 кг/м^2), нормальну масу тіла (18,5–24,9 кг/м^2), надмірну масу тіла (25–29,9 кг/м^2) і ожиріння (≥30 кг/м^2). Згідно до цієї класифікації, усі жінки, котрі брали участь у нашому дослідженні, відповідали нормальній масі тіла. (рис. 3.3).

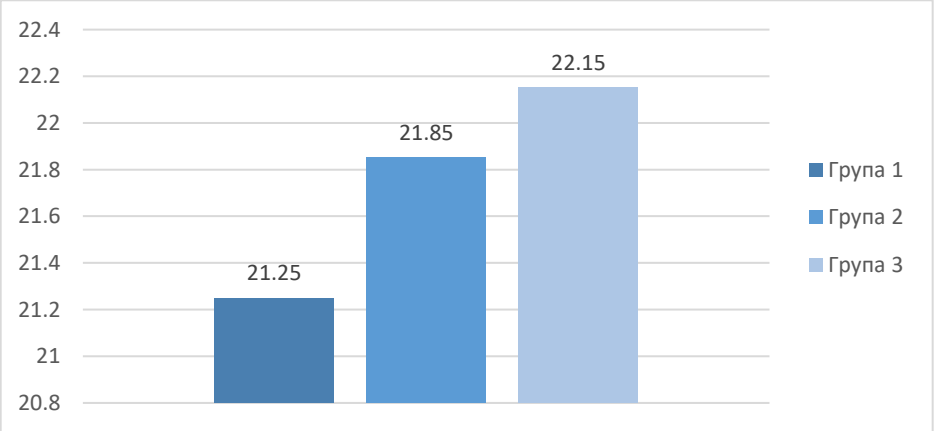


Рисунок 3.3 – Розподіл пацієнток, включених у дослідження, залежно від середнього індексу маси тіла у групі, кг/м^2

3.2 Особливості акушерсько-гінекологічного анамнезу жінок із безпліддям, включених у дослідження

Аналіз становлення менархе показав, що в більшості жінок групи контролю та досліджувальних груп менструальний цикл встановився у віці 12-15 років, що відповідало абсолютній кількості жінок контрольної групи.

Установлено, що середній вік початку менархе у групі I складав (12,7 ± 0,5) років та коливався від 10-ти до 16-ти років. Зокрема, початок менструації у віці 9 – 11 років відзначено в 21 пацієнтки (38,2 %), 12 – 14 років – у 26 жінок (47,3 %), початок менархе у 15 років та більше – у 8 пацієнок (14,5 %) відповідно.

Аналізуючи II групу пацієнток, середній вік початку менархе складав (13,1 ± 1,4) років, початок менструації у 9–11 років відзначено в 18 пацієнток (34,6 %), у 12-14 років – 27 пацієнток (51,9 %), у 15 років та більше – 7 пацієнок (13,5 %). Середній вік початку менархе у групі III складав (12,9 ± 0,5) років та коливався від 10-ти до 15-ти років.

У III контрольній групі середній вік початку менархе становив (13,1 ± 1,5) років, та істотно не відрізнявся від I та II дослідних груп (табл. 3.3).

При порівнянні результатів пацієнток за початком менархе, не виявлено статистичної різниці, як у жінок з зниженим овaріальним резервом, так і у жінок з трубним фактором безпліддя.

Таблиця 3.3 – Розподіл пацієнток, включених у дослідження, за початком менархе, n, (%)

Початок менархе	Перша група, n=55	Друга група, n=52	Третя група, n=30
Початок менархе у 9-11 років	21 (38,2)	18 (34,6)	10 (33,3)
Початок менархе у 12-14 років	26 (47,3)	27 (51,9)	15 (50,0)
Початок менархе у 15 років та більше	8 (14,5)	7 (13,5)	5 (16,7)
Примітка.* – вірогідна різниця між основними групами і групою порівняння (p≤ 0,05).			

Тривалість менструального циклу у пацієнток групи I склала (27,8 ± 2,0) дні (від 22 до 38 днів). При цьому жінок у групі I з тривалістю менструального циклу 26-29 днів було найбільше – 29 (52,7 %). Тривалість менструального циклу у пацієнток групи II склала (28,9 ± 2,0) днів (від 22 до 38 днів). Тривалість менструального циклу у III (контрольній) групі жінок становила таку ж тривалість, як і у I групі, а саме (27,8 ± 2,0) днів без статистичної значущості (p>0,05). При цьому у групі III відзначався найбільший відсоток жінок з тривалістю менструального циклу 26-29 днів, а саме 50 % (рис. 3.4).

Згідно до гінекологічного анамнезу, з основними захворюваннями, котрі виявлені в групах жінок під час дослідження, можна ознайомитися в таблиці 3.4.

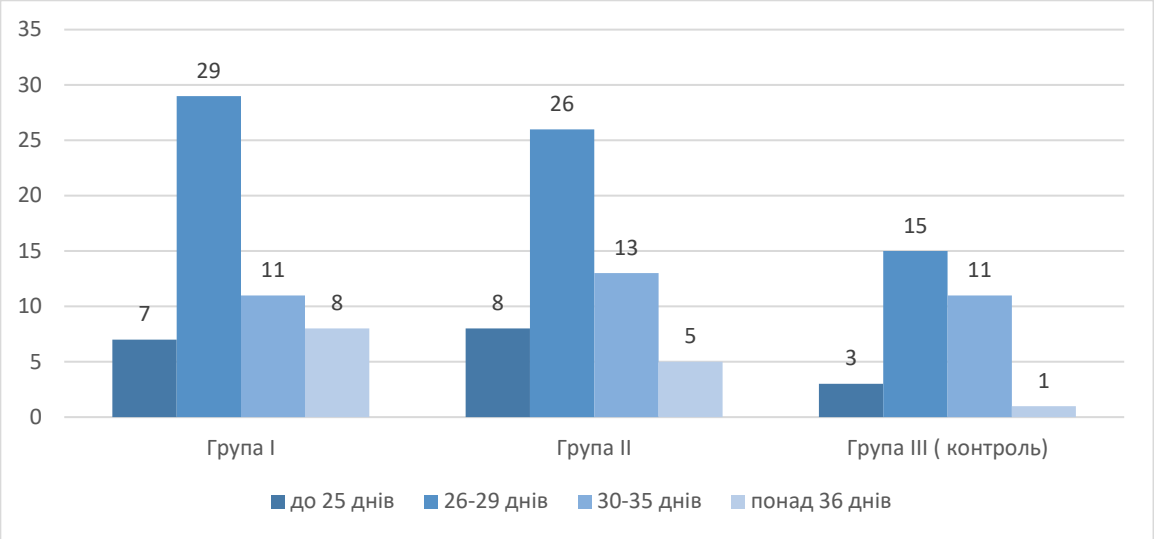


Рисунок 3.4 – Поділ жінок, котрі взяли участь у експерименті, залежно від тривалості менструального циклу

Таблиця 3.4 – Структура гінекологічної патології жінок, включених у дослідження, абс.ч./%

Нозологія	Перша група, n=55	Друга група,n=52	Третя група,n=30
Хронічний сальпінгоофорит	29/52,7*	29/55,7*	10/33,3
Кольпіт, цервіцит, ерозія ш/матки	15/27,3	13/25,0	5/16,6
Міома матки	11/20,0	12/23,1	5/16,6
Генітальний ендометріоз	10/18,2*	8/15,4*	3/10,0
Кісти яєчників	13/23,6	12/23,1	3/10
Аномальні маткові кровотечі	5/9,1	6/11,5	4/13,3
Апоплексія яєчника	14/25,4	14/26,9	2/6,6
Гіперплазія, поліпи ендометрію	6/10,9	7/13,5	3/10,0
Примітка. * – основна група/група порівняння (p<0,05).			

Таким чином, аналізуючи структуру гінекологічних захворювань у безплідних жінок, звертає увагу великий відсоток патологічних станів,

пов’язаних з інфекційним чинником, таких як хронічний сальпінгоофорит має місце в анамнезі у 29 (52,7 %) жінок I групи та 29 (55,7 %) жінок II дослідних груп; кольпіт, цервіцит – у 15 (27,3 %) пацієнток I групи та 13 (25,0 %) пацієнток II групи, тоді як у жінок контрольної групи відсоток запальних захворювань внутрішніх геніталій також значний, але статистично вірогідно менший ніж в дослідних групах – хронічний сальпінгоофорит у 10 (33,3 %), кольпіт, цервіцит – 5 (16,6 %).

Крім цього, значна кількість жінок із безпліддям як дослідних так і контрольної груп скаржилася на наявність патології, пов’язаної з дизгормональними розладами, а саме аномальні маткові кровотечі в анамнезі у I групи – 5 (9,1 %) жінок та у II групи – 6 (11,5 %) жінок та у 4 (13,3 %) жінок контрольної групи.

Апоплексія яєчника частіше мала місце у пацієнток дослідних груп – 14 (25,4 %) у жінок I групи та 14 (26,9 %) жінок II групи, у жінок контрольної групи в анамнезі апоплексія була у 2 (6,6 %) випадків.

Отже, у пацієнток дослідних груп має місце статистично вірогідно більший відсоток захворювань внутрішніх статевих органів, переважно дисгормонального генезу та інфекційного (сальпінгоофорти, кольпіти, цервіцити, гіперплазія), що дає можливість припустити, що одним з чинників як поганої відповіді яєчників на стимуляцію, так і частку імплантації ембріона та у подальшому настання вагітності можуть бути запальні захворювання геніталій з порушенням гормонального балансу.

При аналізі даних дослідних груп про оперативні втручання на внутрішніх статевих органах в анамнезі вказали 44 (32,11 %) пацієнтки, котрим було проведено втручання в порожнину матки з приводу різних гіперпластичних процесів та штучних переривань вагітності, у загальній кількості 112 оперативних втручань (табл. 3.5). 59,1 % жінок у анамнезі мали більше однієї

перенесеної операції. Таким чином переважна більшість пацієнток дослідних груп мали обтяжений гінекологічний анамнез, переважно через перенесені запальні та інфекційні захворювання репродуктивної системи та оперативні втручання, у зв'язку із гінекологічними патологіями у анамнезі.

Таблиця 3.5 – Частота проведених оперативних втручань у групах пацієнток, включених у дослідження, абс. число/%

Структура оперативних втручань	Перша група, n=55	Друга група, n=52	Третя група, n=30
Операції на яєчниках:			
- резекція яєчників;	4/72*	5/9,6	2/6,6
- оваріоектомія;	2/3,6*	2/3,8	-
- енуклеація кіст яєчників.	6/10,9*	7/13,4	2/6,6
Операції на маткових трубах:			
- сальпінгооваріолізис;	5/9,1*	5/9,6	2/6,6
- сальпінгонеостомія;	3/5,45*	2/3,8	2/6,6
- тубектомія;	4/7,3	5/9,6	5/16,6
Операції на матці:			
- міомектомія (консервативна)	3/5,45	3/5,7	1/3,3
Гістерорезектоскопії, вишкрібання порожнини матки.	19/34,5	18/34,5	5/16,6
Примітка.* – вірогідна різниця між основними групами і групою порівняння ($p \leq 0,05$).			

Отже, втручання на придатках матки, зокрема резекції яєчників, мають значущий патогенетичний вплив на передчасне виснаження овариального резерву, втрати фолікулярного апарата та зниження репродуктивного потенціалу.

Значний відсоток серед випадків соматичної патології у жінок дослідних груп займало місце захворювання серцево-судинної системи, а саме, у І групи – гіпертонічна хвороба – 11 (20,0 %); у групі ІІ – 10 (19,2 %), а у контрольній групі– 3 (10,0 %) та відповідно (табл. 3.6).

Таблиця 3.6 – Структура соматичної патології у жінок, включених у дослідження, абс.ч./%

Показник	Перша група, n=55	Друга група, n=52	Третя група, n=30
Захворювання серцево-судинної системи	7/12,7	6/11,5	3/10,0
-гіпертонічна хвороба;	7/12,7	6/11,5	3/10,0
Захворювання шлунково-кишкового тракту	*16/29,09*	*14/26,9*	*12/40,0*
-хронічний холецистит	5/9,09*	4/7,7*	5/16,7*
-хронічний панкреатит	5/9,09*	5/9,6*	4/13,3*
-виразкова хвороба	1/1,81*	-	1/3,3*
-жовчно-кам’яна хвороба	5/9,09*	5/9,6*	2/6,7*
Захворювання сечовивідної системи	*11/20,0*	*10/19,2*	*8/26,6*
-хронічний пієлонефрит	6/10,9*	5/9,6*	5/16,6*
-сечокам’яна хвороба	1/1,8*	1/1,9*	1/3,3*
-хронічний цистит	4/7,3*	4/7,7*	2/6,7*
Захворювання дихальних шляхів	*5/9,09*	*4/7,7*	*1/3,3*
Хронічний тонзиліт	5/9,09	4/7,7	1/3,3
Аутоімунні захворювання	*13/23,6**	*11/21,1**	*4/13,4**
Примітка.* – вірогідна різниця між основними групами і групою порівняння (p≤0,05).			

Окрім того у пацієнток спостерігалась значна кількість захворювань шлунково-кишкового тракту (29,09 % у І групі та 26,9 % у ІІ групі). У І дослідній

групі захворювання хронічного холециститу, хронічного панкреатиту та жовчно-кам'яної хвороби були діагностовані у однакової кількості жінок, а саме у 5 (9,09 %) жінок І групи кожного захворювання. У групі ІІ на хронічний холецистит хворіло 4 (7,7 %) жінок, на хронічний панкреатит – 5 (9,6 %) жінок, а жовчно-кам'яна хвороба була діагностована у 5 (9,6 %) жінок відповідно. Як у дослідних групах, так і контрольній відсоткове значення виразкової хвороби було низьке, та становило у І групи – 1 (1,8 %) жінка, у групі ІІ – відсутня кількість жінок із даним захворюванням, а ІІІ групі, контрольній – 1 (3,3 %) жінка.

Варто відзначити, що наявна велика кількість захворювань внутрішніх органів запального генезу, а саме у 6 (10,9 %) жінок І групи та у 5 (9,6 %) жінок ІІ групи з безпліддям діагностовано хронічний пієлонефрит, хронічний тонзиліт спостерігався у І групі у 5 (9,09 %) пацієнток, у ІІ групі у 4 (7,7 %) пацієнток.

Отже, під час дослідження було виявлено, що половина пацієнток в усіх групах мала екстрагенітальну патологію, котра може впливати на їх репродуктивний потенціал. Важливо відзначити, що види даних захворювань виявились різними в досліджуваних групах, зокрема спостерігалась перевага захворювань захворювань шлунково-кишкового тракту, серцево-судинної та сечовивідної систем серед жінок досліджуваних груп. Проте важливо підкреслити, що ці захворювання були в стадії компенсації та не були протипоказом для проведення лікування по причині безпліддя.

Показник кількості антральних фолікулів є одним з основних критеріїв при виставленні діагнозу зниження овариального резерву та корелює з віком пацієнток. Відсоткове значення кількості антральних фолікулів менше 5 у групі І становить – 44 (80 %) жінки, у групі ІІ – 40 (76,9 %) жінок, що вказує початок зниження овариального резерву. При порівнянні кількості антральних фолікулів у кількості більше 5 у групі І – 11 жінок (20%) та у групі ІІ – 12 жінок (23,1 %)

кількість жінок була значно меншою при порівнянні з групою III – 25 жінок (86,66 %) (табл. 3.7).

Таблиця 3.7 – Кількість антральних фолікулів жінок, включених у обстеження, абс. число/%

Кількість антральних фолікулів	Перша група, n=55	Друга група, n=52	Третя група, n=30
Менше 5 фолікулів	44/80*	40/76,9*	4/13,34
Більше 5 фолікулів	11/20	12/23,1	25/86,66
Примітка.* – вірогідна різниця між основними групами і групою порівняння ($p \leq 0,05$).			

Отже, показник кількості антральних фолікулів вказує на зниження овариального резерву, за рахунок зменшеної кількості антральних фолікулів, великої кількості соматичних патологій, а також оперативних втручань у дослідних групах (I та II групи).

3.3 Особливості гормонального фону жінок, включених у дослідження

Наступним кроком даного дослідження був аналіз базальної концентрації гонадотропних і статевих гормонів у сироватці крові на 2-3 день менструального циклу, також додатково визначали рівні естрадіолу, прогестерону. Під час аналізу сироватки крові не виявлено вірогідної різниці у базальній концентрації гонадотропних гормонів у досліджених групах.

При аналізі гормонального профілю жінок, включених у дослідження, з безпліддям на фоні зниженого овариального резерву (група I та II), вірогідно нижчою була концентрація антимюлерового гормону, порівняно з групою контролю ($p<0,05$). При цьому статистично значимо підвищена концентрація ФСГ (на 50,0 % та 45,8 % відповідно) (табл. 3.8).

Таблиця 3.8 – Концентрація гонадотропних і статевих гормонів у крові жінок, що включені у дослідження (M±m)

Показник	Перша група, n=55	Друга група, n=52	Третя група, n=30
АМГ, нг/мл	0,63 ± 0,1	0,71 ± 0,14	2,2 ± 0,22
ЛГ, МО/л	6,25 ± 1,24	6,17 ± 1,27	6,22 ± 1,67
ФСГ, МО/л	10,8 ± 0,26	10,5 ± 0,38	7,2 ± 0,24
Естрадіол, пг/мл	55,6 ± 2,4	57,7 ± 2,3	37,63 ± 1,5
Пролактин, мкг/л	10,4 ± 1,22	10,1 ± 1,18	11,2 ± 0,89
Прогестерон, нг/мл	4,36 ± 0,35	4,23 ± 0,26	6,5 ± 0,25
Тестостерон, нг/мл	0,68 ± 0,45	0,82 ± 0,64	0,76 ± 0,47
Примітка 1. $p>0,05$ для коефіцієнта Краскела – Уолліса для АМГ, ЛГ, прогестерон на 21–23 день МЦ, прогестерон у день введення тригера овуляції. Примітка 2. ФСГ: $p<0,001$ для коефіцієнта Краскела – Уолліса; $p<0,005$ (згідно з поправкою Бонферроні) при попарному порівнянні груп 1–4, 2–4, 3–4. Примітка 3. ЛГ/ФСГ: $p<0,001$ для коефіцієнта Краскела–Уолліса; $p<0,005$ (згідно з поправкою Бонферроні) при попарному порівнянні груп 1–2, 1–3, 1–4.] Примітка 4. Пролактин: $p<0,05$ для коефіцієнта Краскела–Уолліса; $p<0,005$ (згідно з поправкою Бонферроні) при попарному порівнянні груп 1–3, 1–5. Примітка 5. Естрадіол: $p<0,05$ для коефіцієнта Краскела–Уолліса; $p<0,005$ (згідно з поправкою Бонферроні) при попарному порівнянні груп 1–3, 1–4, 1–5, 2–5. Примітка 6. Тестостерон: $p<0,001$ для коефіцієнта Краскела–Уолліса; $p<0,005$ (згідно з поправкою Бонферроні) при попарному порівнянні груп 1–2, 1–3, 1–4, 1–5.			

Гормональний фон пацієнток, а саме середній рівень антимюлерового гормону у групі I був на 71,36 % нижчий від контрольної групи та становив (0,63 ± 0,10) нг/мл, у групі II – на 67,7 % нижчий від контрольної групи – (0,71 ± 0,14) нг/мл та у контрольній групі гормон був у межах норми та становив (2,2 ± 0,22) нг/мл без статистичної значущості ($p>0,05$).

Концентрація естрадіолу у жінок дослідних груп, мала тенденцію до збільшення показника відносно групи контролю, що є характерним для зниження

оваріального резерву, у групі I – (55,6 ± 2,4) пг/мл, у II групі – (57,7 ± 2,3) пг/мл та у групі контролю – (37,63 ± 1,5) пг/мл. При порівнянні концентрації прогестерону у жінок із зниженим оваріальним резервом, спостерігається вірогідне зниження показників відносно групи контролю, а саме: I група – (4,36 ± 0,35) нг/мл, II група – (4,23 ± 0,26) нг/мл та група контролю – (6,5 ± 0,25) нг/мл відповідно.

Рівень фолікулостимулюючого гормону у групі I становив (10,8 ± 0,26) мМО/мл, у групі II – (10,5 ± 0,38) мМО/мл та у III (контрольній) групі – (7,2 ± 0,24) мМО/мл без статистичної значущості (p>0,05). При порівнянні результатів (при нормі ФСГ 3,0-12,0 мМО/л) показники у всіх трьох групах у межах норми, але у групі I та II показники вищі середнього та ближче до верхньої межі норми, що свідчить про початок передчасної недостатність яйників.

Показники концентрації пролактину, тестостерону та лютеїнізуючого гормону (ЛГ) у жінок дослідних груп та групи контролю коливалися у межах норми.

3.4 Ефективність контрольованої оваріальної стимуляції у жінок із безпліддям на тлі зниженого оваріального резерву

Аналізуючи ситуацію із безпліддям у жінок, котрі включені у дослідження, поставало питання щодо використання допоміжних репродуктивних технологій у анамнезі пацієнток (табл. 3.9).

Отримані дані свідчать, що у I групі для досягнення вагітності 18 (32,7 %) пацієнток використовували ДРТ, у групі II – 15 (28,8 %) пацієнток та у контрольній групі III – відповідно 6 (20,0 %) жінок зверталися за допомогою у репродуктивні клініки за послугами ДРТ. У даному випадку у 10 (18,2 %) жінок із I групи мали спроби внутрішньоматкової інсемінації та 8 (15,3 %) жінок із

ІІ групи. За послугою екстракорпорального запліднення у групі І звернулося 12 (21,8 %) пацієнток, у групі ІІ – 10 (19,2 %) пацієнток та у контрольній групі всього 5 пацієнток (16,6 %). При аналізі відповіді на дані стимуляції, а саме отриману кількість ооцитів, їх якість та зрілість, можемо свідчити про слабку відповідь на дану стимуляцію у групі І – у 10 (18,2 %) жінок та у групі ІІ – 9 (7,3 %) жінок. У контрольній групі жінок із слабкою відповіддю на стимуляцію не виявлено.

Таблиця 3.9 – Розподіл пацієнток за кількістю використання спроб ДРТ в анамнезі, n (%)

Кількість повторних спроб ЕКЗ в анамнезі	Перша група, n=55	Друга група, n=52	Третя група n=30
Всього пацієнток, що використовували ДРТ	18 (32,7)	15 (28,8)	6 (20,0)
ВМІ	10 (18,2)	8 (15,3)	3 (10,0)
ЕКЗ	12 (21,8)	10 (19,2)	5 (16,6)
Слабка відповідь на стимуляцію	10 (18,2)	9 (17,3)	-

У результаті контрольованої овариальної стимуляції за коротким та довгими протоколами виявлено, що середнє число фолікулів пацієнток І та ІІ дослідних груп було статистично значимо нижче відносно середнього числа фолікулів групи контролю. Під час пункції отримали достовірну меншу кількість ооцитів у групах зі зниженим овариальним резервом відносно контрольної групи, а саме на 62,96 % та 63,88 % менше ооцитів. При цьому найменша кількість зафіксована у ІІ дослідній групі (3,9 ± 0,7) ооцитів (табл. 3.10).

Таблиця 3.10 – Ефективність запропонованих схем контрольованої стимуляції яєчників щодо отриманих ооцитів у жінок, включених у дослідження, (M±m)

Показник	Перша група, n=55	Друга група, n=52	Третя група, n=30
Середня кількість отриманих ооцитів	4,0 ± 0,8*	3,9 ± 0,7	10,8 ± 2,16*
Середня кількість зрілих ооцитів (MII)	2,8 ± 0,09*	2,5 ± 0,08	8,6 ± 1,15*
Середня кількість незрілих ооцитів	0,7 ± 0,02	0,7 ± 0,01	1,0 ± 0,2
Середня кількість глибоко незрілих ооцитів	0,5 ± 0,03*	0,7 ± 0,04	1,2 ± 0,4*
Кількість бластоцист	2,4 ± 0,7*	2,2 ± 0,6	7,3 ± 0,2*
Примітка.* – вірогідна різниця між основними групами і групою порівняння (p≤ 0,05).			

При аналізі кількості бластоцист I та II дослідних груп встановлено, що найбільшу їх кількість отримали у пацієнток I групи (короткий протокол стимуляції) – 2,4 ± 0,2,2 відносно II групи (довгий протокол стимуляції) – 2,2 ± 0,6. При аналізі кількість бластоцист була вірогідно нижча у II (на 69,86 %) та у I (на 67,12 %) дослідних групах відносно кількості бластоцист III групи (див. табл. 3.10).

Вищі, хоч і не статистично значущі, результати спостерігалися на користь I проти II дослідної груп за частотою вагітності за цикл (відповідно 21,8 % та 18,9 %), частотою настання вагітності на перенесення (23,6 % та 20,8 % відповідно), частотою імплантації (14,5 % та 14,1 %). При порівнянні частоти викиднів між пацієнтами I групи, які проходили контрольовану овариальну стимуляцію за коротким протоколом, та пацієнтами II дослідної групи, котрі

проходили контрольовану оваріальну стимуляцію за довгим протоколом, виявлено статистичну різницю у даних, а саме 9,9 % та 11,6 % відповідно, що свідчить про перевагу короткого протоколу над довгим протоколом (табл. 3.11).

Таблиця 3.11 – Ефективність запропонованих схем контрольованої стимуляції яєчників, щодо вагітностей та викиднів у жінок, включених у дослідження, абс. число/%

Показник	Перша група, n=55	Друга група, n=52	Третя група, n=30
Вагітність на цикл	12/21,8	10/18,9	13/42,6
Вагітність на перенесення	13/23,6*	11/20,8*	14/46,6
Частота імплантації	8/14,5*	7/14,1*	10/33,3
Частота викиднів	5/9,9*	6/11,6*	3/10,0
Примітка.* – вірогідна різниця між основними групами і групою порівняння ($p \leq 0,05$).			

Враховуючи результати, наведені у розділі 3, можна зробити такі висновки:

1. Фактори ризику безпліддя на тлі зниженого оваріального резерву включають: старший репродуктивний вік жінки (середній вік жінок, включених у дослідження 35-38 років), наявність в анамнезі оперативних втручань на органах малого тазу, а особливо на яйниках, котрі відіграють важливу роль у передчасному виснаженні оваріального резерву; наявність гінекологічної патології, переважно дисгормонального та інфекційного генезу, повторних спроб ДРТ.

2. У жінок із безпліддям, пов’язаним із зниженням оваріального резерву, фактором ризику є наявна екстрагенітальна патологія, котра має високі показники у жінок даного ретроспективного аналізу, і може впливати у подальшому на репродуктивний потенціал жінки.

3. У жінок зі зниженим оваріальним резервом спостерігаються порушення у роботі гормональної системи, які характеризуються збільшенням рівня фолікулостимулюючого гормону та естрадіолу, незначного зниження рівня прогестерону та статистично знижені показники антимюлерового гормону.

4. Проведення контрольованої оваріальної стимуляції за довгим протоколом у жінок з безпліддям на тлі зниженого оваріального резерву вказує на нижчу її ефективність (нижча середня кількість ооцитів, середня кількість правильно запліднених клітин та середній вихід бластоцист) по відношенню до жінок з трубним фактором безпліддя.

Результати розділу опубліковані у науковій праці автора [307].

РОЗДІЛ 4
ПАТОГЕНЕЗ ПОШКОДЖЕННЯ ЯЄЧНИКІВ У ТВАРИН РІЗНОГО ВІКУ ТА ТИХ, ЯКІ ЗАЗНАЛИ СТРЕСУ, ТА КОРЕКЦІЯ ВИЯВЛЕНИХ ЗМІН ІНОЗИТОЛОВМІСНИМИ ПРЕПАРАТАМИ

Основними пошкоджуючими факторами, які спричинюють зміни у тканинах яєчників є оксидативний стрес та розвиток запалення. Тому, основна увага у даному розділі приділена їм. При виконанні експериментального дослідження виявлено зменшення відносної маси яєчників у тварин 7,5-8-місяців, та щурів, які зазанали тривалого гіподинамічного стресу. Слід зауважити, що у інтактних щурів 1А групи відносна маса яєчників становила (0,0090 ± 0,0002) %, у групі 2А – (0,0067 ± 0,0001) %, у групі 2А – (0,0070 ± 0,0001) %. Отримані результати уже вказують на достовірне зменшення відносної маси яєчників, що свідчить про порушення їхньої структури. Інозитол і «FT500 Plus» відновлювали масу яєчників тільки у 2 серії тварин, тобто щурів старшого віку, а у 3 серії тварин, які зазанали тривалого гіподинамічного стресу, вони достовірно не впливали на відносну масу яєчників. Тому дослідження механізмів таких змін потребувало вивчення у них біохімічних змін.

4.1 Зміни оксидативних процесів у тварин різного віку та щурів-самиць, які зазнали стресу, та їх корекція препаратами інозитолу

Кожна клітинна мебрана складається з біліпідного шару і шару білків. Будь-який вплив на клітину призводить до активування процесів вільнорадикального окиснення, що спричинює інтенсифікацію пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) та окисну модифікацію протеїнів (ОМП). Тому першим етапом роботи було вивчити зміни ПОЛ.

У контрольній серії щурів уведення інозитолу спричинило зростання у яєчниках умісту ДК на 29,6 % ($p<0,001$), ТК – на 23,5 % ($p<0,001$) (табл. 4.1). «FT500 Plus» не призвів до достовірних змін ДК і ТК порівняно з контролем. У групі 1В, порівняно з 1Б, ТК були менші на 20,2 % ($p<0,001$). Отже, застосування «FT500 Plus» не викликає активації процесів ПОЛ у яєчниках здорових молодих тварин.

Таблиця 4.1 – Зміни вмісту продуктів пероксидного окиснення ліпідів у яєчниках щурів-самиць ($M \pm \sigma$, $n=12$)

Група тварин	Показник	
	ДК, ум.од/мг	ТК, ум.од/мг
Серія 1 – Контроль		
1А контроль (інтактні)	0,27 ± 0,03	0,68 ± 0,05
1Б інозитол	0,35 ± 0,03 *	0,84 ± 0,03 *
1В «FT500 Plus»	0,30 ± 0,04	0,67 ± 0,04 #
Серія 2 – Вік		
2А контроль (вік)	0,89 ± 0,04 **	1,48 ± 0,14 **
2Б інозитол	2,96 ± 0,18 *,**	3,30 ± 0,99 *,**
2В «FT500 Plus»	1,30 ± 0,12 *,**,#	1,41 ± 0,29 **,#
Серія 3 – Гіподинамічний стрес		
3А контроль (стрес)	1,39 ± 0,13 **	2,41 ± 0,16 **
3Б інозитол	2,43 ± 0,18 *,**	3,34 ± 0,17 *,**
3В «FT500 Plus»	1,00 ± 0,07 *,**,#	1,30 ± 0,17 *,**,#
Примітка. * – вірогідні відмінності з контролем у межах серії; ** – вірогідні відмінності з відповідною групою серії 1; # – вірогідні відмінності між групами Б і В кожної серії.		

У серії 2, порівняно з контролем, відмічено значне накопичення продуктів ПОЛ: ДК збільшилися у 3,3 раза ($p<0,001$), ТК – у 2,2 раза ($p<0,001$). Інозитол,

порівняно з контролем цієї серії, спричинив достовірне зростання ДК – у 3,3 раза ($p<0,001$), ТК – у 2,2 раза ($p<0,001$). «FT500 Plus» викликав достовірне збільшення тільки ДК, на 46,1 % ($p<0,01$). У групі 2В, порівняно з 2Б, значення ДК були менші на 56,1 % ($p<0,0,1$), ТК – на 57,3 % ($p<0,001$). ДК і ТК перевищували значення показників 1 серії. Отже, використання з лікувальною метою інозитолу та «FT500 Plus» негативно впливає на яєчники щурів даного віку, викликаючи активацію ПОЛ.

У серії 3, порівняно з контролем, відмічено значне накопичення продуктів ПОЛ: ДК зросли у 5,1 раза ($p<0,001$), ТК – у 3,5 раза ($p<0,001$). Інозитол, порівняно з групою 3А, викликав достовірне зростання ДК на 74,8 % ($p<0,001$), ТК – на 38,6 % ($p<0,001$), «FT500 Plus» – зменшення продуктів ПОЛ: ДК – на 28,1 % ($p<0,001$), ТК – на 46,1 % ($p<0,001$). У групі 3В, порівняно з 3Б, значення ДК були менші на 58,8 % ($p<0,001$), ТК – на 61,1 % ($p<0,001$). Інозитол і «FT500 Plus» не спричинили нормалізації ДК і ТК до рівня щурів-самиць 1 серії. Отже, тільки використання «FT500 Plus», але не інозитолу, позитивно впливає на яєчники при тривалому гіподинамічному стресі.

Уведення інозитолу і «FT500 Plus» у тварин 1 серії не спричинило достовірних змін ШО і ТБК-ап у яєчниках (табл. 4.2).

У групі 2А, порівняно з 1А, відмічено значне накопичення ШО у 2,8 раза ($p<0,001$), ТБК-ап – у 2,4 раза ($p<0,001$). Інозитол спричинив достовірне збільшення тільки ШО у 2,0 рази ($p<0,001$). «FT500 Plus» викликав достовірне зростання ШО на 19,1 % ($p<0,001$), зменшення ТБК-ап – на 29,2 % ($p<0,001$). У групі 2В, порівняно з 2Б, значення ШО були менші на 41,8 % ($p<0,001$), ТБК-ап – на 38,4 % ($p<0,001$). Інозитол і «FT500 Plus» не спричинили нормалізації ШО і ТБК-ап до рівня щурів 1 серії. Отже, використання з лікувальною метою інозитолу і «FT500 Plus» позитивно впливає на процеси ПОЛ у яєчниках щурів-самиць старшого віку, причому ефект від використання «FT500 Plus» більший.

Таблиця 4.2 – Зміни вмісту проміжних і кінцевих продуктів пероксидного окиснення ліпідів у яєчниках щурів-самиць (M ± σ, n=12)

Група тварин	Показник	
	ШО, ум.од/мг	ТБК-ап, мкмоль/кг
Серія 1 – Контроль		
1А Контроль (Інтактні)	1,90 ± 0,26	0,63 ± 0,04
1Б Інозитол	1,77 ± 0,18	0,66 ± 0,05
1В «FT500 Plus»	1,72 ± 0,17	0,63 ± 0,06
Серія 2 – Вік		
2А Контроль (Вік)	5,40 ± 0,27 **	1,54 ± 0,17 **
2Б Інозитол	11,04 ± 1,21 *,**	1,77 ± 0,13 **
2В «FT500 Plus»	6,43 ± 0,42 *,**,#	1,09 ± 0,12 *,**,#
Серія 3 – Гіподинамічний стрес		
3А Контроль (Стрес)	3,30 ± 0,22 **	1,31 ± 0,13 **
3Б Інозитол	6,48 ± 0,25 *,**	1,14 ± 0,08 **
3В «FT500 Plus»	3,20 ± 0,33 **,#	1,37 ± 0,14 **,#
Примітка. * – вірогідні відмінності з контролем у межах серії; ** – вірогідні відмінності з відповідною групою серії 1; # – вірогідні відмінності між групами Б і В кожної серії.		

У групі 3А, порівняно з 1А, також відмічено значне накопичення вторинних і кінцевих продуктів ПОЛ: ШО зросли на 73,7 % ($p<0,001$), ТБК-ап – у 2,1 раза ($p<0,001$). Інозитол спричинив достовірне збільшення тільки ШО на 96,4 % ($p<0,001$). «FT500 Plus» не викликав достовірних змін досліджуваних показників. У групі 3В, порівняно з 3Б, значення ШО були менші на 50,6 % ($p<0,001$), а ТБК-ап – більші на 20,2 % ($p<0,001$). Отже, використання з лікувальною метою інозитолу і «FT500 Plus» не впливає на вміст вторинних і кінцевих продуктів ПОЛ у яєчниках щурів.

Наступним етапом було вивчення змін ОМП (табл. 4.3), оскільки протеїни є складовою частиною мембран.

Таблиця 4.3 – Зміни вмісту окисно модифікованих протеїнів у яєчниках щурів-самиць, нмоль/мг, (M ± σ, n=12)

Група	Показник		
	ОМП $_{370}$	ОМП $_{430}$	ОМП $_{530}$
Серія 1 – Контроль			
1А Контроль (Інтактні)	0,094 ± 0,009	0,105 ± 0,009	0,286 ± 0,011
1Б Інозитол	0,127 ± 0,011 *	0,126 ± 0,011 *	0,226 ± 0,010 *
1В «FT500 Plus»	0,119 ± 0,016 *	0,124 ± 0,010 *	0,258 ± 0,012 *,#
Серія 2 – Вік			
2А Контроль (Вік)	0,279 ± 0,020 **	0,330 ± 0,010 **	0,455 ± 0,016 **
2Б Інозитол	0,216 ± 0,013 *,**	0,256 ± 0,014 *,**	0,414 ± 0,012 *,**
2В «FT500 Plus»	0,229 ± 0,012 *,**	0,220 ± 0,012 *,**,#	0,318 ± 0,013 *,**,#
Серія 3 – Гіподинамічний стрес			
3А Контроль (Стрес)	0,233 ± 0,012 **	0,277 ± 0,012 **	0,439 ± 0,019 **
3Б Інозитол	0,184 ± 0,010 *,**	0,241 ± 0,013 *,**	0,372 ± 0,011 *,**
3В «FT500 Plus»	0,162 ± 0,011 *,**,#	0,174 ± 0,016 *,**,#	0,339 ± 0,012 *,**,#
Примітка.* – вірогідні відмінності з контролем у межах серії; ** – вірогідні відмінності з відповідною групою серії 1; # – вірогідні відмінності між групами Б і В кожної серії.			

У серії 1 уведення інозитолу спричинило зростання вмісту $ОМП_{370}$ на 35,1 % ($p<0,001$), $ОМП_{430}$ – на 20,0 % ($p<0,001$) і зменшення $ОМП_{530}$ – на 21,0 % ($p<0,001$). «FT500 Plus» призвів до збільшення $ОМП_{370}$ на 26,6 % ($p<0,001$), $ОМП_{430}$ – на 20,0 % ($p<0,001$) і зменшення $ОМП_{530}$ – на 9,8 % ($p<0,05$). У групі 1В, порівняно з 1Б, значення $ОМП_{530}$ були більші на 14,2 % ($p<0,001$). Отже,

використання з профілактичною метою інозитолу і «FT500 Plus» негативно впливає на яєчники щурів, викликаючи у них зміни структури білків.

У групі 2А, порівняно з 1А, відмічено значне накопичення ОМП: $ОМП_{370}$ зросли у 3,0 рази ($p<0,001$), $ОМП_{430}$ – у 3,1 раза ($p<0,001$), $ОМП_{530}$ – на 59,1 % ($p<0,001$). Інозитол спричинив достовірне зменшення усіх ОМП: $ОМП_{370}$ – на 22,6 % ($p<0,001$), $ОМП_{430}$ – на 22,4 % ($p<0,001$), $ОМП_{530}$ – на 9,0 % ($p<0,05$). «FT500 Plus» також викликав достовірне зменшення ОМП: $ОМП_{370}$ на 17,9 % ($p<0,001$), $ОМП_{430}$ – на 33,3 % ($p<0,001$), $ОМП_{530}$ – на 30,1 % ($p<0,001$). У групі 2В, порівняно з 2Б, значення $ОМП_{370}$ не відрізнялися, $ОМП_{430}$ були менші на 14,1 % ($p<0,001$), $ОМП_{530}$ – на 23,2 % ($p<0,001$). Інозитол і «FT500 Plus» не призвели до зменшення ОМП до показників серії 1. Отже, використання з лікувальною метою інозитолу і «FT500 Plus» позитивно впливає на стан яєчників щурів-самиць 7,5-8 місяців.

У групі 3А, порівняно з 1А, також відмічено значне накопичення ОМП: $ОМП_{370}$ зросли у 2,5 раза ($p<0,001$), $ОМП_{430}$ – у 2,6 раза ($p<0,001$), $ОМП_{530}$ – на 53,5 % ($p<0,001$). Інозитол спричинив достовірне зменшення усіх ОМП: $ОМП_{370}$ – на 21,0 % ($p<0,001$), $ОМП_{430}$ – на 13,0 % ($p<0,001$), $ОМП_{530}$ – на 15,3 % ($p<0,001$). «FT500 Plus» також викликав достовірне зменшення ОМП, порівняно з контролем серії, $ОМП_{370}$ – на 30,5 % ($p<0,001$), $ОМП_{430}$ – на 37,2 % ($p<0,001$), $ОМП_{530}$ – на 22,8 % ($p<0,001$). У групі 3В, порівняно з 3Б, значення $ОМП_{370}$ були менші на 12,0 % ($p<0,001$), $ОМП_{430}$ – на 27,8 % ($p<0,001$), $ОМП_{530}$ – на 8,9 % ($p<0,05$). Інозитол і «FT500 Plus» не призвели до зменшення ОМП до показників серії 1. Отже, використання з лікувальною метою інозитолу і «FT500 Plus» позитивно впливає на стан яєчників щурів-самиць, які зазнали стресу внаслідок тривалої гіподинамії.

Протидіють руйнуючому впливу вільних радикалів антиоксиданти. Тому наступним кроком було вивчити супероксиддисмутазну активність (СОД) і

каталазну активність.

Уведення інозитолу та «FT500 Plus» у 1 серії не спричинило достовірних змін антиоксидантної активності (табл. 4.4).

Таблиця 4.4 – Зміни антиоксидантної активності у яєчниках щурів-самиць (M ± σ, n=12)

Група тварин	Показник	
	СОД, пит.од/г	Каталаза, мкат/кг
Серія 1 – Контроль		
1А Контроль (Інтактні)	5,08 ± 0,32	1,59 ± 0,18
1Б Інозитол	4,56 ± 0,35	1,38 ± 0,14
1В «FT500 Plus»	5,07 ± 0,45	1,29 ± 0,13
Серія 2 – Вік		
2А Контроль (Вік)	3,03 ± 0,41 **	1,35 ± 0,12
2Б Інозитол	1,74 ± 0,17 *,**	0,87 ± 0,08 *,**
2В «FT500 Plus»	2,69 ± 0,24 **,#	1,01 ± 0,09*,**,#
Серія 3 – Гіподинамічний стрес		
3А Контроль (Стрес)	1,38 ± 0,15 **	4,45 ± 0,38 **
3Б Інозитол	3,03 ± 0,27 *,**	7,61 ± 0,73 *,**
3В «FT500 Plus»	4,20 ± 0,36 *,**,#	4,08 ± 0,17 **,#
Примітка.* – вірогідні відмінності з контролем у межах серії; ** – вірогідні відмінності з відповідною групою серії 1; # – вірогідні відмінності між групами Б і В кожної серії.		

У групі 2А, порівняно з 1А, у яєчниках відмічено зменшення СОД на 40,3 % ($p<0,001$). Інозитол спричинив достовірне зменшення СОД на 42,6 % ($p<0,001$), каталазної активності – на 35,6 % ($p<0,001$). «FT500 Plus» викликав достовірне зменшення каталазної активності на 25,2 % ($p<0,001$). У групі 2В, порівняно з 2Б, значення СОД були більші на 54,6 % ($p<0,001$), каталазної активності – на 16,1 %

($p<0,001$). Інозитол і «FT500 Plus» не спричинили нормалізації СОД і каталазної активності до рівня щурів 1 серії. Отже, використання з лікувальною метою інозитолу і «FT500 Plus» не виявляє позитивного ефекту на стан антиоксидантної системи у яєчниках щурів-самиць старшого віку.

У групі 3А, порівняно з 1А, також відмічено значне зниження СОД на 72,8 % ($p<0,001$) і збільшення каталазної активності у 2,8 раза ($p<0,001$). Інозитол спричинив достовірне збільшення СОД у 2,2 раза ($p<0,001$), каталазної активності – на 71,0 % ($p<0,001$). «FT500 Plus» викликав достовірне збільшення СОД у 3,0 рази ($p<0,001$). У групі 3В, порівняно з 3Б, значення СОД були більші на 38,6 % ($p<0,001$), а каталазної активності – менші на 46,4 % ($p<0,001$). Інозитол і «FT500 Plus» не спричинили нормалізації СОД і каталазної активності до рівня щурів 1 серії. Отже, використання з лікувальною метою інозитолу і «FT500 Plus» позитивно впливає на стан антиоксидантної системи у яєчниках щурів-самиць, які зазнали стресу.

Наступним кроком було вивчити у яєчниках тварин, яким давали інозитол і «FT500 Plus» до вагітності, стан оксидаційних процесів відразу після народження потомства.

У самиць-породіль серії 1 інозитол і «FT500 Plus» привели до зростання ДК і ТК, причому більше накопичення було у групі, яка отримувала інозитол. Інозитол і «FT500 Plus» викликали зменшення ОШ і ТБК-ап, причому більший ефект виявив інозитол. Інозитол і «FT500 Plus» викликали зменшення $ОМП_{370}$ і $ОМП_{430}$, причому більший ефект для $ОМП_{370}$ виявив інозитол, а для $ОМП_{430}$ – «FT500 Plus». Зменшення $ОМП_{530}$ спричинило тільки введення «FT500 Plus». Інозитол викликав зменшення СОД і каталазної активності. «FT500 Plus» спричинив тільки збільшення каталазної активності.

У самиць-породіль серії 2 тільки інозитол призвів до зростання ДК і ТК. Інозитол і «FT500 Plus» викликали зростання ОШ і ТБК-ап, причому більше

накопичення ОШ було при введенні «FT500 Plus», а ТБК-ап – інозитолу. Інозитол і «FT500 Plus» спричинили зменшення $ОМП_{370}$, $ОМП_{430}$ і $ОМП_{530}$, причому більший ефект у зниженні $ОМП_{370}$ і $ОМП_{430}$ мав «FT500 Plus». Зменшення $ОМП_{530}$ було однаковим як при введенні інозитолу, так і «FT500 Plus». Інозитол і «FT500 Plus» викликали збільшення СОД і каталазної активності, причому більшу активацію СОД спричинив «FT500 Plus», а каталази – інозитол.

У самиць-породіль серії 3 інозитол призвів до зростання ДК і зменшення ТК. «FT500 Plus» викликав зменшення ДК і ТК. Інозитол і «FT500 Plus» спричинили зростання ОШ і зменшення ТБК-ап, причому більше накопичення ОШ було при введенні інозитолу. Інозитол і «FT500 Plus» викликали зменшення $ОМП_{370}$ і $ОМП_{530}$, причому більший ефект у зниженні $ОМП_{530}$ мав «FT500 Plus». А зменшення $ОМП_{430}$ було тільки у тих, кому вводили «FT500 Plus». Інозитол викликав тільки зростання каталазної активності, а «FT500 Plus» – активацію СОД і каталази.

Отже, у 7,5-8 місячних самиць, які зазнали впливу гіподинамічного стресу оптимальними для зменшення руйнування ліпідів і білків після пологів є як інозитол, так і «FT500 Plus», хоча останній ефективніший. Ефективність від застосування перед вагітністю як інозитолу, так і «FT500 Plus» у досліджуваних щурів висока, хоча останній має більший ефект.

Оскільки виявлено активацію оксидаційних процесів у яєчниках, що спричиняло їх пошкодження, закономірним є розвиток запалення не тільки в яєчниках, але й у всьому організмі. Тому наступним етапом стало дослідження вмісту про- і протизапальних інтерлейкінів.

4.2 Роль цитокінів у розвитку запалення в організмі щурів різного віку та самиць-щурів, які зазнали стресу, вплив інозитоловмісних речовин

У контрольній серії щурів уведення інозитолу спричинило зростання у яєчниках умісту ІЛ-2 на 28,3 % ($p<0,001$) (табл. 4.5). «FT500 Plus» призвів до зменшення ІЛ-1бета на 34,1 % ($p<0,001$). У групі 1В, порівняно з 1Б, значення ІЛ-1бета були менші на 37,3 % ($p<0,001$). Отже, використання з профілактичною метою «FT500 Plus» має більший протизапальний ефект на організм.

Таблиця 4.5 – Зміни вмісту прозапальних інтерлейкінів у сироватці крові щурів-самиць ($M \pm \sigma$, $n=12$)

Група	Показник	
	ІЛ-1бета, пг/мл	ІЛ-2, пг/мл
Серія 1 – Контроль		
1А Контроль (Інтактні)	1,35 ± 0,24	1,38 ± 0,21
1Б Інозитол	1,42 ± 0,16	1,77 ± 0,14 *
1В «FT500 Plus»	0,89 ± 0,14 *,#	1,08 ± 0,19 #
Серія 2 – Вік		
2А Контроль (Вік)	3,23 ± 0,32 **	1,22 ± 0,28
2Б Інозитол	1,51 ± 0,16 *	1,36 ± 0,21 **
2В «FT500 Plus»	1,29 ± 0,17 *,**	1,18 ± 0,18
Серія 3 – Гіподинамічний стрес		
3А Контроль (Стрес)	2,01 ± 0,16 **	1,33 ± 0,20
3Б Інозитол	1,41 ± 0,12 *	1,27 ± 0,24 **
3В «FT500 Plus»	1,16 ± 0,10 *,**,#	1,11 ± 0,14
Примітка.* – вірогідні відмінності з контролем у межах серії; ** – вірогідні відмінності з відповідною групою серії 1; # – вірогідні відмінності між групами Б і В кожної серії.		

У групі 2А, порівняно з 1А, відмічено значне збільшення ІЛ-1бета у 2,4 раза ($p<0,001$). Іноситол спричинив достовірне зменшення ІЛ-1бета – на 53,2 % ($p<0,001$). «FT500 Plus» викликав достовірне зниження ІЛ-1бета на 60,1 % ($p<0,001$). У групі 2В, порівняно з 2Б, значення ІЛ не відрізнялися. Не дивлячись на те, що «FT500 Plus» не відновлював вміст ІЛ-1бета, а іноситол – ІЛ-2 до показників відповідних груп серії 1, значення цитокінів достовірно не відрізнялися від показників інтактних щурів. Отже, використання з лікувальною метою іноситолу і «FT500 Plus» позитивно впливає на щурів, викликаючи зменшення прозапальних цитокінів.

У групі 3А, порівняно з 1А, також відмічено значне збільшення ІЛ-1бета на 48,9 % ($p<0,001$). Іноситол спричинив достовірне зменшення ІЛ-1бета на 29,9 % ($p<0,001$). «FT500 Plus» викликав достовірне зниження ІЛ-1бета на 42,3 % ($p<0,001$). У групі 3В, порівняно з 3Б, значення ІЛ-1бета були менші на 17,7 % ($p<0,001$). Іноситол і «FT500 Plus» нормалізували вміст прозапальних цитокінів до значень інтактного контролю. Отже, використання з лікувальною метою іноситолу і «FT500 Plus» позитивно впливає на зменшення прозапальних цитокінів у щурів при тривалому гіподинамічному стресі.

При дослідженні вмісту протизапальних цитокінів виявлено наступне (табл. 4.8). У серії 1 іноситол не спричинив достовірних змін ІЛ-4 і ІЛ-10, але введення «FT500 Plus» призвело до зменшення вмісту ІЛ-4 на 20,4 % ($p<0,001$). У групі 1В, порівняно з групою 1Б, значення ІЛ-4 були менші на 20,1 % ($p<0,001$).

У групі 2А, порівняно з 1А, достовірних відмінностей не було. Іноситол не призвів до достовірних змін ІЛ-4 і ІЛ-10. «FT500 Plus» теж не викликав змін протизапальних цитокінів. «FT500 Plus» спричинив підвищення ІЛ-4 на 20,2 % ($p<0,001$), порівняно з групою 1В.

Таблиця 4.8 – Зміни вмісту протизапальних інтерлейкінів у сироватці крові щурів-самиць ($M \pm \sigma$, $n=12$)

Група	Показник	
	ІЛ-4, пг/мл	ІЛ-10, пг/мл
Серія 1 – Контроль		
1А Контроль (Інтактні)	3,73 ± 0,24	0,99± 0,14
1Б Іноситол	3,72 ± 0,39	1,04 ± 0,19
1В «FT500 Plus»	2,97 ± 0,29 *,#	0,75 ± 0,14
Серія 2 – Вік		
2А Контроль (Вік)	3,56 ± 0,26	1,11 ± 0,23
2Б Іноситол	3,65 ± 0,34	0,93 ± 0,18
2В «FT500 Plus»	3,57 ± 0,31 **	0,98 ± 0,18
Серія 3 – Гіподинамічний стрес		
3А Контроль (стрес)	4,15 ± 0,39	1,41 ± 0,26 **
3Б Іноситол	3,24 ± 0,22 *	0,97 ± 0,18 *
3В «FT500 Plus»	2,81 ± 0,19 *,#	0,73 ± 0,20 *
Примітка.* – вірогідні відмінності з контролем у межах серії; ** – вірогідні відмінності з відповідною групою серії 1; # – вірогідні відмінності між групами Б і В кожної серії.		

У групі 3А, порівняно з 1А, відмічено значне зростання ІЛ-10 на 42,4 % ($p<0,001$). ІЛ-4 під впливом іноситолу зменшився на 21,9 % ($p<0,001$), а ІЛ-10 – на 31,2 % ($p<0,001$). У групі 3В, порівняно з 3А, показник ІЛ-4 знизився на 32,3 % ($p<0,001$), а ІЛ-10 – на 48,2 % ($p<0,001$). У щурів групи 3В, порівняно з 3Б, показник ІЛ-4 був меншим на 13,3 % ($p<0,001$). Достовірних відмінностей з серією 1 не виявлено.

Отже, іноситоловмісні препарати зменшують вміст протизапальних інтерлейкінів тільки серії тварин з гіподинамічним стресом.

Наступним кроком було вивчити вміст цитокінів у сироватці крові тварин, яким давали іноситол і «FT500 Plus» до вагітності, відразу після народження потомства.

У самиць-породіль серії 1 іноситол спричинив збільшення ІЛ-1бета, зменшення ІЛ-2 і ІЛ-4. «FT500 Plus» призвів тільки до зменшення ІЛ-2, причому

показники ІЛ-1бета під впливом «FT500 Plus», порівняно з введенням інозитолу, були достовірно менші, а ІЛ-4 – більші.

У самиць-породіль серії 2 інозитол спричинив зменшення ІЛ-1бета, підвищення ІЛ-4 і ІЛ-10. «FT500 Plus» призвів до зменшення ІЛ-1бета та ІЛ-2, підвищення ІЛ-10, причому показники ІЛ-2 і ІЛ-4 під впливом «FT500 Plus» були достовірно менші.

У самиць-породіль серії 3 інозитол спричинив підвищення ІЛ-4. «FT500 Plus» призвів до зменшення ІЛ-1бета, підвищення ІЛ-4, причому показники ІЛ-1бета під впливом «FT500 Plus» були достовірно менші.

Отже, у 7,5-8 місячних самиць, у тварин, які зазнали впливу гіподинамічного стресу оптимальними для зменшення запалення після пологів, є вживання як інозитолу, так і «FT500 Plus», хоча останній ефективніший.

Оскільки виявлено, що в тварин розвивається запалення, то в організмі накопичуються продукти, що спричинюють інтоксикацію. Тому наступним етапом було дослідження ступеня ендогенної інтоксикації за вмістом молекул середньої маси.

4.3 Розвиток ендогенної інтоксикації в організмі щурів різного віку та самиць-щурів, які зазнали стресу, та їх корекція препаратами інозитолу

При аналізі показників МСМ (табл. 4.7) виявлено, що $МСМ_{238}$ у групах 2А і 3А були менші, ніж у групи 1А відповідно на 35,7 % ($p<0,001$) і на 67,9 % ($p<0,001$). $МСМ_{254}$ зросли у групі 2А, порівняно з 1А, у 2,4 раза ($p<0,001$). У групі 3А $МСМ_{254}$ – не відрізнялися від групи 1А. $МСМ_{260}$ відрізнялися від показників групи 1А у 2 серії: вони були більшими на 44,4 % ($p<0,001$). $МСМ_{280}$ були найменшими у групі 1А, у групі 2А вони збільшилися в 2,8 раза ($p<0,001$), у 3А – у 2,5 раза ($p<0,001$).

Таблиця 4.7 – Зміни вмісту молекул середньої маси у сироватці крові щурів-самиць, од./л, (M ± σ, n=12)

Група	Показник			
	МСМ $_{238}$	МСМ $_{254}$	МСМ $_{260}$	МСМ $_{280}$
Серія 1 – Контроль				
1А Контроль (Інтактні)	0,028 ± 0,005	0,007 ± 0,002	0,018 ± 0,004	0,034 ± 0,003
1Б Інозитол	0,009 ± 0,003 *	0,014 ± 0,003 *	0,024 ± 0,002 *	0,013 ± 0,003 *
1В «FT500 Plus»	0,006 ± 0,002 *,#	0,033 ± 0,002 *,#	0,017 ± 0,002 #	0,094 ± 0,001 *,#
Серія 2 – Вік				
2А Контроль (Вік)	0,018 ± 0,002 **	0,017 ± 0,001 **	0,026 ± 0,002 **	0,094 ± 0,001 **
2Б Інозитол	0,017 ± 0,002 **	0,008 ± 0,001 *,**	0,027 ± 0,003	0,106 ± 0,006 *,**
2В «FT500 Plus»	0,012 ± 0,003 *,#	0,008 ± 0,001 *,**,#	0,018 ± 0,002 *,#	0,220 ± 0,016 *,**,#
Серія 3 – Гіподинамічний стрес				
3А Контроль (Стрес)	0,009 ± 0,001 **	0,005 ± 0,003	0,016 ± 0,006	0,085 ± 0,009 **
3Б Інозитол	0,007 ± 0,002	0,022 ± 0,005 *,**	0,012 ± 0,002 **	0,180 ± 0,010 *,**
3В «FT500 Plus»	0,020 ± 0,003 *,#	0,012 ± 0,003 *,**,#	0,018 ± 0,002 #	0,221 ± 0,026 *,**,#
Примітка. * – достовірні відмінності з контролем у межах серії; ** – достовірні відмінності з відповідною групою 1-ї серії, # – достовірні відмінності між Б і В групами кожної серії.				

У 1 серії тварин інозитол спричинив зміни всіх показників МСМ. Відмічено достовірне зменшення $МСМ_{238}$, порівняно з контролем, на 67,9 % ($p<0,001$), зростання $МСМ_{254}$ – у 2,0 рази ($p<0,001$) і $МСМ_{260}$ – на 33,3 % ($p<0,001$) і

зменшення $МСМ_{280}$ на 61,8 % ($p<0,001$). «FT500 Plus» спричинив достовірне зменшення $МСМ_{238}$ на 78,6 % ($p<0,001$), зростання $МСМ_{254}$ у 4,7 раза ($p<0,001$) і $МСМ_{280}$ – у 2,8 раза ($p<0,001$). У даній серії щурів відмічено різний ефект інозитолу та «FT500 Plus».

Відносно $МСМ_{238}$ результат зниження виявився більшим у групі 1В на 33,3 % ($p<0,001$), щодо $МСМ_{254}$, то результат зростання виявився меншим у групі 1Б у 2,4 раза ($p<0,001$). $МСМ_{260}$ не змінилися відносно контролю 1А, у групі 1В, і тому були меншими, порівняно з групою 1Б на 29,2 % ($p<0,001$). $МСМ_{280}$ були більшими у тварин групи 1В, порівняно з 1Б, у 7,2 раза ($p<0,001$). Отримані результати вказують на неоднозначний вплив препаратів інозитолу на розвиток ендогенної інтоксикації. Позитивний ефект отримано щодо фракції $МСМ_{238}$, причому «FT500 Plus» проявляв вираженішу дію, порівняно з самим інозитолом. $МСМ_{254}$ зростав і в групі 1Б, і в 1В, але значно більше в останній, що вказує на кращий ефект від інозитолу. На вміст $МСМ_{260}$ не виявлено ефекту від введення «FT500 Plus», що вказувало на його більшу ефективність. Вміст $МСМ_{280}$ зменшував тільки інозитол.

У 2 серії тварин інозитол спричинив достовірне зменшення $МСМ_{254}$, порівняно з контролем серії, на 52,9 % ($p<0,001$) і зростання $МСМ_{280}$ на 12,8 % ($p<0,05$). «FT500 Plus» викликав достовірне зменшення $МСМ_{238}$ на 33,3 % ($p<0,001$), $МСМ_{254}$ – на 52,9 % ($p<0,001$), $МСМ_{260}$ – на 30,8 % ($p<0,001$), зростання $МСМ_{280}$ – у 2,3 раза 76,5 % ($p<0,001$). Відмічено різний ефект від уведення інозитолу та «FT500 Plus». Так, відносно $МСМ_{238}$ результат зниження виявився більшим у групі 2В на 29,4 % ($p<0,001$), відносно $МСМ_{254}$ – був однаковим у двох групах. $МСМ_{260}$ не змінилися відносно контролю, у групі 2Б, але в групі 2В, вони були меншими, порівняно з групою 2Б, на 33,3 % ($p<0,001$). $МСМ_{280}$ були більшими у тварин групи 2В, порівняно з групою 2Б, у 2,1 раза ($p<0,001$). Отримані результати також вказують на неоднозначний вплив препаратів

інозитолу на розвиток ендогенної інтоксикації у даній серії щурів. Позитивний ефект отримано щодо фракції $МСМ_{238}$, причому «FT500 Plus» проявляв вираженішу дію, порівняно з інозитолом. На вміст $МСМ_{254}$ препарати діяли однаково, знижуючи їх до рівня віку молодих щурів. На вміст $МСМ_{260}$ не виявлено ефекту від введення інозитолу, але «FT500 Plus» їх достовірно знижував до рівня інтактного контролю, що вказувало на його більшу ефективність. Вміст $МСМ_{280}$ зростав у більшій мірі при введенні «FT500 Plus», де показник залишався вищим у 2,1 раза ($p<0,001$). Як видно з результатів, після введення інозитолу і «FT500 Plus» позитивний ефект у 2 серії тварин, порівняно з 1, виявлено у вмісті $МСМ_{254}$ і $МСМ_{260}$, а вміст $МСМ_{238}$ не перевищував значень групи 1А. Відносно фракції $МСМ_{280}$ показників значно зростали.

У групі 3Б, порівняно з 3А, інозитол спричинив достовірне зростання $МСМ_{254}$ у 4.4 раза ($p<0,001$) і $МСМ_{280}$ у 2,1 раза ($p<0,001$). «FT500 Plus» призвів до збільшення $МСМ_{238}$ порівняно з контролем серії у 2,2 раза ($p<0,001$), $МСМ_{254}$ – у 2,4 раза ($p<0,001$) і $МСМ_{280}$ – у 2,6 раза ($p<0,001$). Відносно $МСМ_{238}$ результат зростання був тільки при впливі «FT500 Plus» і перевищував значення групи 3Б у 2,9 раза ($p<0,001$). Щодо решти показників, то відмічено однаковий напрямок впливу інозитолу та «FT500 Plus». Відносно $МСМ_{254}$ результат зростання виявився меншим у групі 3В на 45,4 % ($p<0,001$). $МСМ_{260}$ достовірно не змінилися відносно контролю, але у групі 3В були більшими, порівняно з 3Б на 50,0 % ($p<0,001$). $МСМ_{280}$ були більшими у тварин серії 3В, порівняно з 3Б, на 22,8 % ($p<0,001$). Отримані результати вказують на позитивний ефект щодо змін фракції $МСМ_{238}$ при дії інозитолу та щодо фракції $МСМ_{260}$ при дії обох препаратів. Відносно фракції $МСМ_{254}$ показники були кращими у групі 3В, порівняно з 1В.

Отже, інозитол у щурів 1 серії спричинив зменшення амінопептидної і хроматофорної, але зростання пептидної і нуклеотидної фракцій. «FT500 Plus» призвів до зменшення амінопептидної, але збільшення пептидної і

хроматофорної фракцій. У тварин серії 2 інозитол сприяв зменшенню пептидної та хроматофорної фракцій, а «FT500 Plus» призвів до зменшення всіх досліджуваних фракцій. У тварин серії 3 інозитол спричинив зменшення хроматофорної фракції, але зростання пептидної, а «FT500 Plus» призвів до збільшення амінопептидної, пептидної і хроматофорної фракцій. Отже, здоровим тваринам і щурам, які зазнали стресу, не доцільно вживати інозитоловмісні сполуки, оскільки вони сприяють накопиченню в організмі зруйнованих білків. Найефективнішим є «FT500 Plus» для щурів 7,5-8 місяців.

У самиць-породіль серії 1 інозитол спричинив зменшення $МСМ_{238}$, але збільшення $МСМ_{260}$. «FT500 Plus» призвів до зростання $МСМ_{260}$ і зменшення $МСМ_{280}$, причому показники $МСМ_{238}$ і $МСМ_{280}$ під впливом «FT500 Plus», порівняно з введенням інозитолу, були достовірно менші, а $МСМ_{260}$ – більші.

У самиць-породіль серії 2 інозитол і «FT500 Plus» спричинили збільшення $МСМ_{238}$, зменшення $МСМ_{254}$, $МСМ_{260}$ і $МСМ_{280}$.

У самиць-породіль серії 3 інозитол не вплинув на вміст МСМ. «FT500 Plus» призвів до достовірного зменшення тільки $МСМ_{238}$.

Отже, у 7,5-8 місячних самиць, у тварин, які зазнали впливу гіподинамічного стресу оптимальними для зменшення ендогенної інтоксикації після пологів є вживання «FT500 Plus». Найефективнішим «FT500 Plus» є для щурів 7,5-8 місяців.

Оскільки виявлено порушення різного ступеня у яєчниках на біохімічному рівні наступним етапом було дослідження морфологічних змін яєчників.

4.4 Морфологічні зміни у яєчниках щурів різного віку та самиць-щурів, які зазнали стресу, та їх корекція препаратами інозитолу

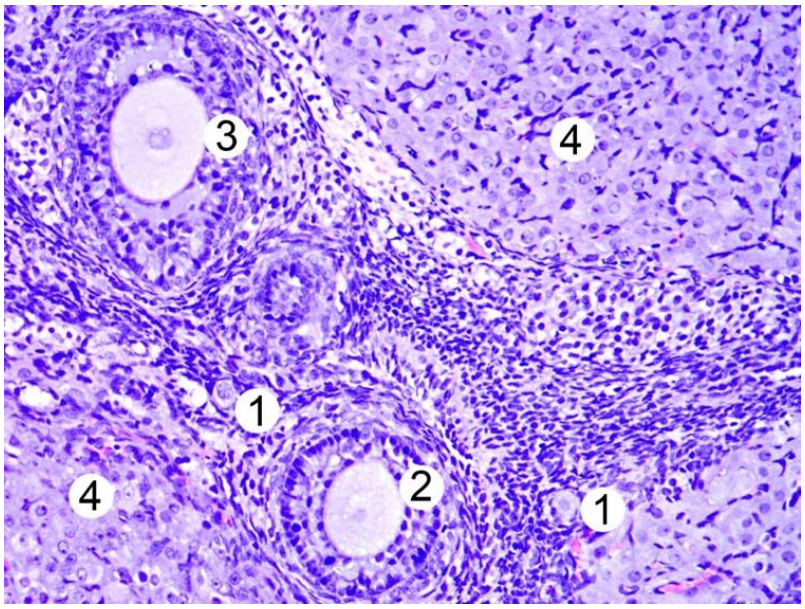
Мікроскопічні дослідження яєчників інтактних контрольних статевозрілих щурів показали, що їх структура відповідала типовій морфології цього органу на

даному онтогенетичному етапі розвитку тварин. Гістологічно спостерігалася білкова оболонка, вкрита одношаровим епітелієм. У досліджуваних полях зору кіркової речовини виявлялися різні типи фолікулів: примордіальні, первинні, вторинні та зрілі, а також атретичні. Були наявні жовті тіла, що розташовувались, в основному, поблизу білкової оболонки. Кровоносні судини мозкової речовини помірно кровонаповнені (рис. 4.1).

Умовні познаки: 1 – білкова оболонка, 2 – стінка зрілого (третинного) фолікула, 3 – овоцит на яйценосному горбку, 4 – кровоносна судина.

Рисунок 4.1 – Гістологічний стан яєчника інтактного контрольного статевозрілого щура. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення х 100

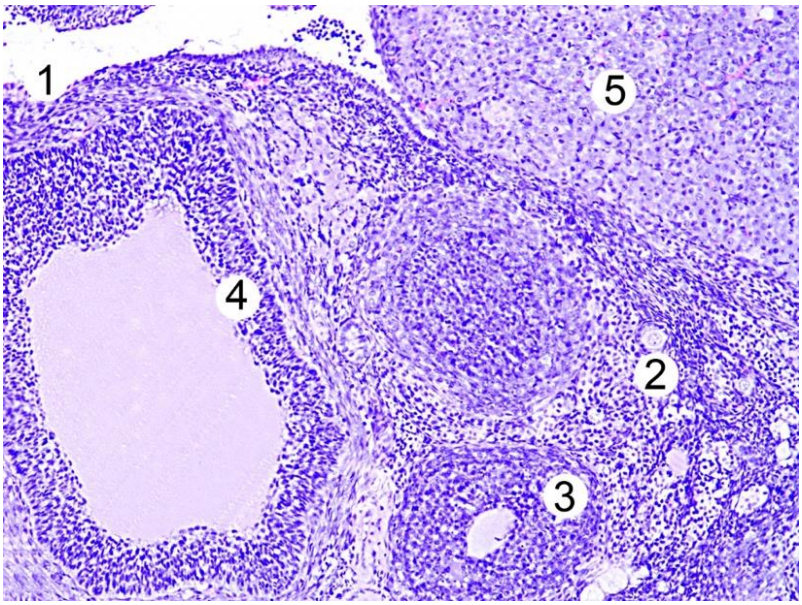
За умов 15-денного інтрагастрального введення інозитолу або «FT500 Plus» статевозрілим самицям щурів у їх яєчниках спостерігалося збільшення кількості зрілих та преантральних фолікулів. Судини у складі як кіркової, так і мозкової речовини помірно виповнені форменими елементами крові. В цілому гістоструктура яєчників білих статевозрілих щурів даних груп відповідала нормі (рис. 4.2, 4.3).



Умовні познаки: 1 – примордіальні фолікули, 2 – первинний фолікул, 3 – вторинний фолікул, 4 – жовті тіла.

Рисунок 4.2 – Мікроскопічний стан яєчника статевозрілого щура, якому проводилося введення інозитолу. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення х 200

Світлооптичні дослідження зрізів яєчників щурів віком 7,5-8 місяців показали, наявність у кірковій речовині масивних за площею ділянок сполучної тканини без будь-якого типу фолікулів.

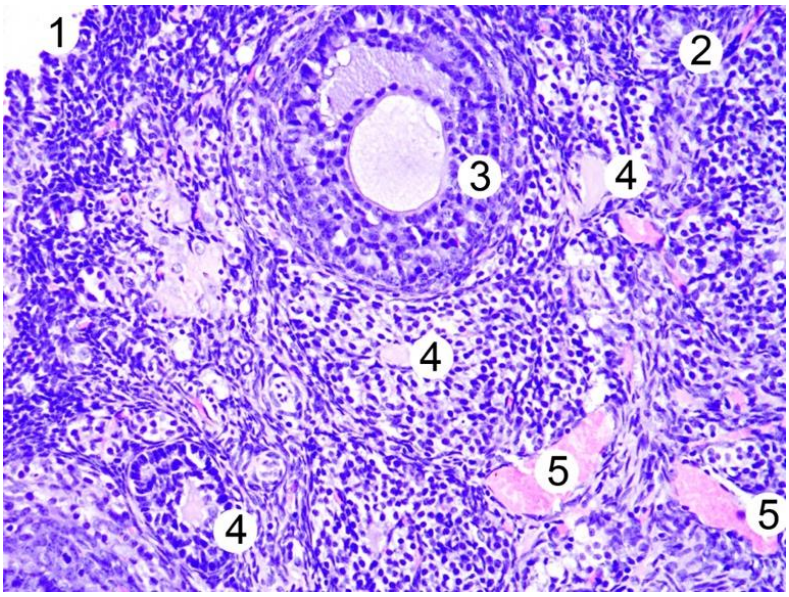


Умовні познаки: 1 – білкова оболонка, 2 – примордіальний фолікул, 3 – вторинний (преантральний) фолікул, 4 – зрілий фолікул, 5 – жовте тіло.

Рисунок 4.3 – Мікроскопічний стан яєчника статевозрілого щура, якому проводилося введення «FT500 Plus». Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення х 100

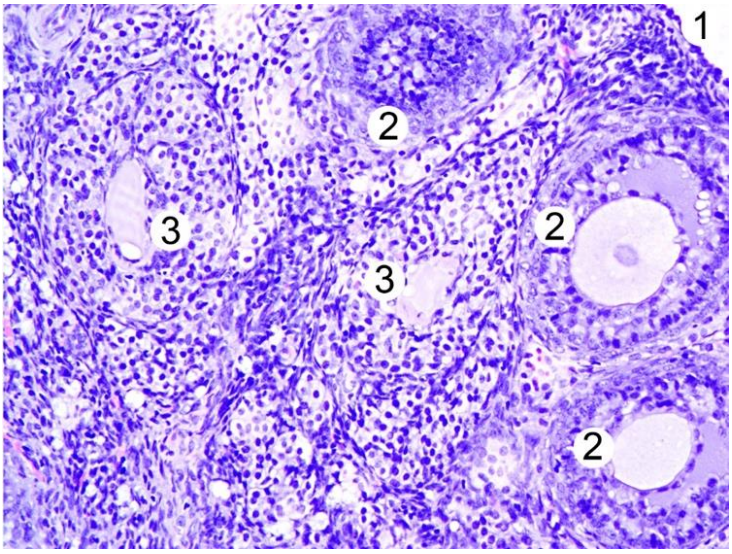
Оскільки у даному випадку досліджувався вплив вікового фактора, то кількість примордіальних фолікулів у яєчниках природньо зменшилася, що і підтвердилося при аналізі отриманих нами зразків. Згідно з результатами мікроскопії яєчників щурів віком 7,5-8 місяців зменшився не лише резерв овоцитів, але й значно знизилася кількість дозріваючих та зрілих фолікулів у них порівняно з інтактною контрольною групою тварин віком 3,5-4 місяці (рис. 4.4).

При мікроскопічному аналізі зрізів яєчників самиць щурів віком 7,5-8 місяців, яким 15 днів інтрагастрально вводили інозитол у дозі 400 мг/кг, у кірковій речовині виявлялися ростучі фолікули, зокрема вторинні з притаманною їм появою антрума. Овоцити у таких фолікулах мали базофільні ядра округлої форми з чіткими контурами каріолеми. Спостерігали також наявність атретичних фолікулів та жовтих тіл (рис. 4.5).



Умовні познаки: 1 – білкова оболонка, 2 – примордіальний фолікул, 3 – вторинний фолікул, 4 – атретичні фолікули, 5 – кровоносні судини.

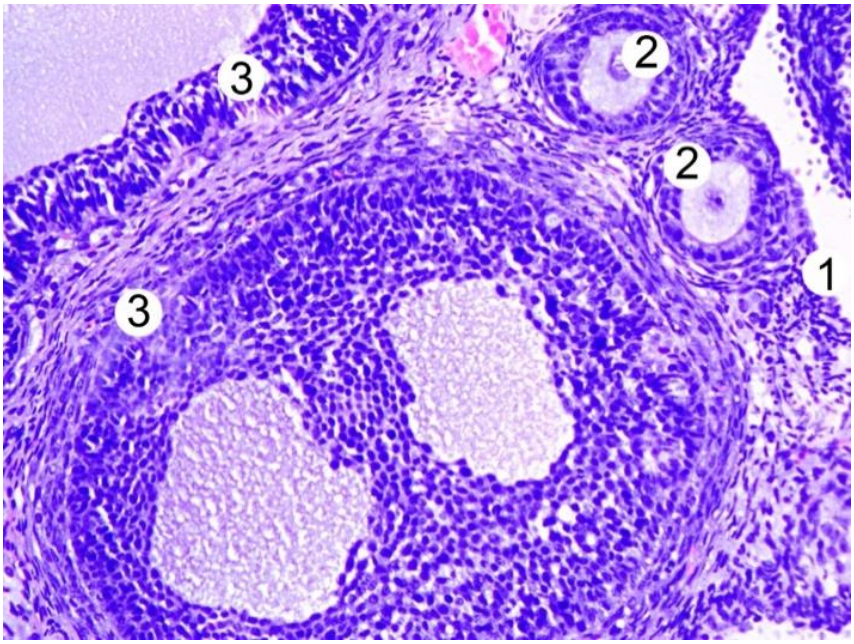
Рисунок 4.4 – Гістоструктура яєчника щура віком 7,5-8 місяців. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення х 200



Умовні познаки: 1 – білкова оболонка, 2 – вторинні фолікули, 3 – атретичні фолікули.

Рисунок 4.5 – Гістологічні зміни яєчника щура віком 7,5-8 місяців після 15-денного введення інозитолу. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення х 200

Мікроскопічно досліджено, що 15-денне інтрагастральне введення «FT500 Plus» (з розрахунку 400 мг/кг іноситолу) мало виражений позитивний ефект на гістоструктуру яєчників самиць щурів віком 7,5-8 місяців. У кірковій речовині органу спостерігалися ростучі фолікули, помірно кровонаповнені судини. Порівняно з групою тварин, яким проводилося введення іноситолу кількість зрілих фолікулів за дії «FT500 Plus» зростала, а число атретичних фолікулів знижувалося. Артерії та вени мозкової речовини зберігали типову структуру (рис. 4.6).

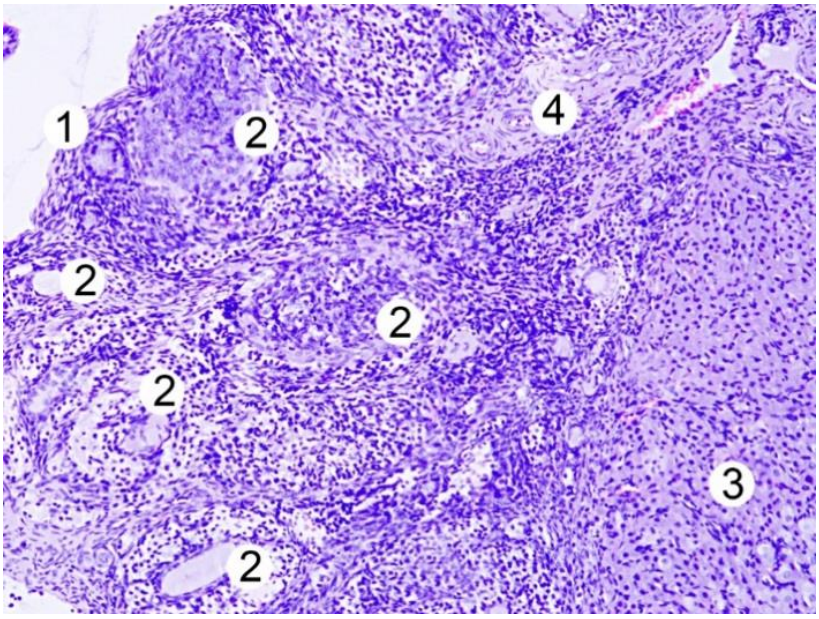


Умовні познаки: 1 – білкова оболонка, 2 – первинні фолікули, 3 – третинні фолікули.

Рисунок 4.6 – Гістологічні зміни яєчника щура віком 7,5-8 місяців після 15-денного введення «FT500 Plus». Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення х 200

За умов розвитку гіподинамічного стресу на мікроскопічному рівні у яєчнику щурів були виявлені дистрофічні зміни як кіркової, так і мозкової речовини органу. Овоцити ростучих фолікулів зазнавали атретичних змін,

спостерігалася поодинокі вторинні фолікули з ознаками порушення структури. Просвіти багатьох судин були звуженими (рис. 4.7).

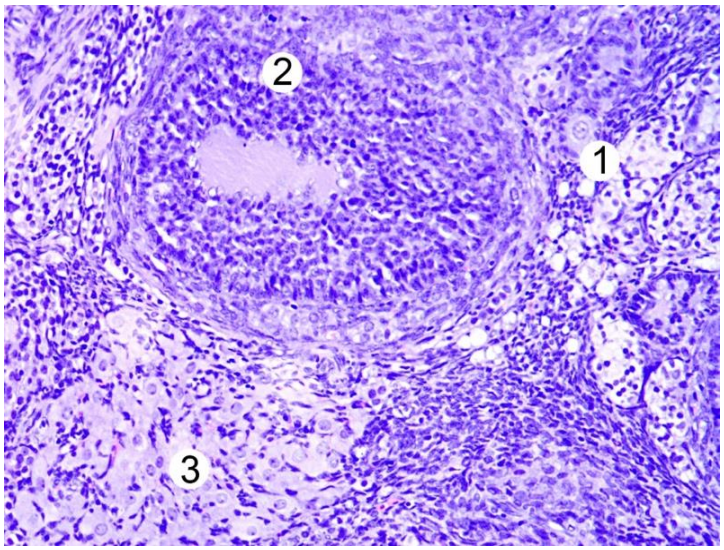


Умовні познаки: 1 – білкова оболонка з пошкодженим епітелієм, 2 – атретичні фолікули, 3 – жовте тіло.

Рисунок 4.7 – Мікроскопічні зміни яєчника щура за умов гіподинамічного стресу. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення х 100

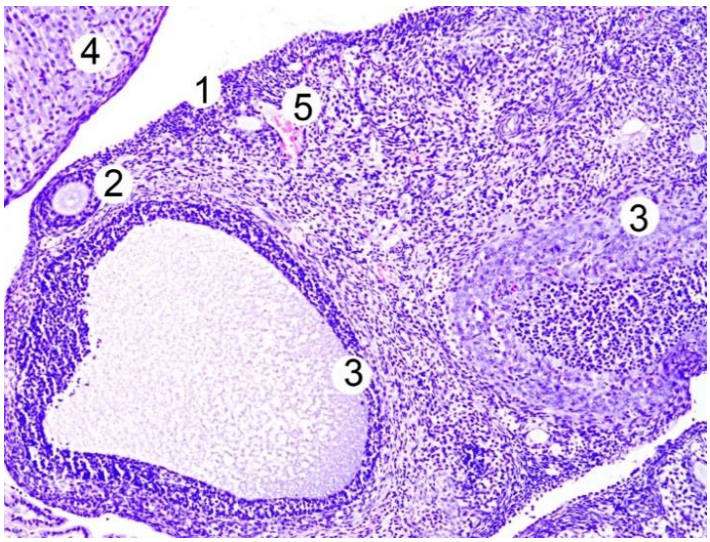
Гістологічні дослідження яєчників самиць щурів показали, що введення інозитолу тваринам, які перебували в умовах гіподинамічного стресу сприяло покращенню морфологічного стану органу. У кірковій речовині спостерігалися ростучі та зрілі фолікули, а кількість атретичних була меншою порівнян з групою без введення препарату (рис. 4.8). Численними були і жовті тіла у стадії розквіту.

Гістологічні дослідження препаратів яєчників тварин з гіподинамічним стресом за умов введення «FT500 Plus» показали наявність у кірковій речовині фолікулів на різних стадіях розвитку, зокрема і зрілих овуляторних зі збереженою структурою овоцита. Кровоносні судини органу були помірно виповненні еритроцитами без ознак стазу та звуження просвіту (рис. 4.9).



Умовні познаки: 1 – примордіальний фолікул, 2 – верхівка зрілого фолікула, 3 – фрагмент жовтого тіла.

Рисунок 4.8 – Гістологічні зміни яєчника щура при гіподинамічному стресі за умов введення інозитолу. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення х 200



Умовні познаки: 1 – білкова оболонка, 2 – первинний фолікул, 3 – зрілі фолікули, 4 – фрагмент жовтого тіла, 5 – кровоносна судина.

Рисунок 4.9 – Мікроскопічні зміни яєчника щура при гіподинамічному стресі за умов введення «FT500 Plus». Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення х 100

Отже, морфологічно встановлено, що застосування препаратів інозитолу (з розрахунку 400 мг/кг) має позитивний вплив на морфофункціональний стан яєчників щурів самиць як контрольної групи, так і груп тварин, де сприяючими пошкодженню факторами виступали вік та гіподинамічний стрес. Інтрагастральне введення «FT500 Plus» має більш виражений ефект на ріст та дозрівання фолікулів кіркової речовини яєчників порівняно з інозитолом.

Враховуючи результати, наведені у розділі 4, можна зробити такі висновки:

1. У 3,5-4-місячних щурів-самиць інозитоловмісні речовини спричинюють активацію процесів вільнорадикального окиснення ліпідів та окисної модифікації протеїнів у яєчниках щурів, при незміненій активності антиоксидантної системи, що більше виражено при уведенні інозитолу, порівняно з «FT500 Plus». Тільки «FT500 Plus» у даній віковій групі має виражений протизапальний ефект, спричинюючи зменшення інтерлейкіну 1бета на 34,1 % ($p<0,001$) та інтерлейкіну 4 на 20,4 % ($p<0,001$). Такі зміни спричинюють розвиток ендогенної інтоксикації, що проявляється дисбалансом у накопиченні молекул середньої маси: зменшенням молекул середньої маси, що реєструються при довжині хвилі 238 нм (вираженіша дія «FT500 Plus»)(0,012 ± 0,003 од./л) і 280 нм (тільки інозитол)(0,106 ± 0,006 од./л), зростання молекул середньої маси, що реєструються при довжинах хвиль 254 нм (вираженіша дія «FT500 Plus»)(0,008 ± 0,001 од./л), 260 нм (вираженіша дія інозитолу)(0,027 ± 0,003 од./л), 280 нм (тільки «FT500 Plus») (0,220 ± 0,016 од./л).

2. У 7,5-8-місячних щурів-самиць і тварин, які зазнали гіподинамчного стресу, активуються процеси пероксидного окиснення ліпідів, окисної модифікації протеїнів, зменшується активність антиоксидантів, зростає вміст інтерлейкіну 1бета. При гіподинамічногому стресі зростає вміст інтерлейкіну 10 на 42,4 % (1,41 ± 0,26 пг/мл)($p<0,001$). У щурів старшого віку розвивається ендогенна інтоксикація, із зменшенням молекул середньої маси, що

реєструються при довжині хвилі 238 нм і зростанням молекул середньої маси, що реєструються при довжинах хвиль 254 нм, 260 нм і 280 нм. У щурів, що зазанали стресу, розвивається ендогенна інтоксикація, із зменшенням молекул середньої маси, що реєструються при довжині хвилі 238 нм і зростанням молекул середньої маси, що реєструються при довжині хвилі 280 нм.

3. У 7,5-8-місячних щурів-самиць інозитоловмісні речовини спричинюють у яєчниках активацію процесів вільнорадикального окиснення ліпідів, зменшення окисної модифікації протеїнів, каталазної активності, інтерлейкіну 1 бета. Інозитол спричинює достовірне зменшення супероксиддисмутазної активності на 42,6 % ($p<0,001$). Такі зміни викликають розвиток ендогенної інтоксикації, що проявляється змінами молекул середньої маси: зменшенням молекул середньої маси, що реєструються при довжині хвилі 238 нм (тільки «FT500 Plus»), молекул середньої маси, що реєструються при довжині хвилі 254 нм (в однаковій мірі інозитол і «FT500 Plus»), молекул середньої маси, що реєструються при довжині хвилі 260 нм (тільки «FT500 Plus»), наростанням молекул середньої маси, що реєструються при довжині хвилі 280 нм (більше «FT500 Plus»). Вираженіші зміни спостерігаються при уведенні інозитолу, порівняно з «FT500 Plus».

4. У щурів-самиць, які зазнали гіподинамічного стресу, інозитол спричинює у яєчниках активацію процесів вільнорадикального окиснення ліпідів, зменшення окисної модифікації протеїнів, зростання супероксиддисмутазної і каталазної активностей, зменшення інтерлейкінів 1 бета, 4 і 10, зменшенням молекул середньої маси, що реєструються при довжині хвилі 254 нм ((0,022 ± 0,005) од./л) і збільшення молекул середньої маси, що реєструються при довжині хвилі 280 ((0,180 ± 0,010) од./л) нм. «FT500 Plus» спричинює достовірне зменшення дієнових кон'югатів на 28,1 % ((1,00 ± 0,07) ум.од/мг) ($p<0,001$), трієнових кон'югатів на 46,1 %

((1,30 ± 0,17) ум.од/мг) ($p<0,001$), окисно модифікованих протеїнів, збільшення супероксиддисмутазної активності у 3,0 рази ((4,20 ± 0,36) пит.од/г) ($p<0,001$). Зменшується імунна відповідь організму: достовірно знижуються інтерлейкіни 1 бета на 42,3 % ((1,16 ± 0,10) пг/мл) ($p<0,001$), інтерлейкіни 4 ((2,81 ± 0,19) пг/мл) – на 32,3 % ($p<0,001$), інтерлейкіни 10 ((0,73 ± 0,20) пг/мл) – на 48,2 % ($p<0,001$). Відмічено наростання молекул середньої маси, що реєструються на хвилях довжиною 238 нм ((0,020 ± 0,003) од./л), 254 нм ((0,012 ± 0,003) од./л), 280 нм ((0,221 ± 0,026) од./л).

5. Морфологічно встановлено, що застосування препаратів інозитолу (з розрахунку 400 мг/кг) має позитивний вплив на морфофункціональний стан яєчників щурів самиць як контрольної групи, так і груп тварин, де сприяючими пошкодженню факторами виступали вік та гіподинамічний стрес. Інтрагастральне введення ««FT500 Plus» » має більш виражений ефект на ріст та дозрівання фолікулів кіркової речовини яєчників порівняно з інозитолом.

6. У самиць-породіль 3,5-4 і 7,5-8 місяців, яким до вагітності уводили інозитол і «FT500 Plus», після пологів відбувається інтенсифікація процесів пероксидного окиснення ліпідів, причому більше накопичення відмічається у групі, у котрій отримували інозитол. У щурів, які зазнають гіподинамічного стресу, «FT500 Plus» призводить до зменшення продуктів пероксидного окиснення ліпідів. У всіх тварин зменшується окисна модифікація протеїнів. Антиоксидантна активність зменшується при введенні інозитолу у щурів 3,5-4 місяців, але зростає у 7,5-8-місячних тварин. «FT500 Plus» спричинює збільшення каталазної активності у щурів 3,5-4 місяців, зростання супероксиддисмутазної та каталазної активності у тварин 7,5-8 місяців і самиць, які зазнали гіподинамічного стресу. Прозапальний ефект інозитолу, але протизапальний у «FT500 Plus» виявляється у щурів 3,5-4 місяців; у самиць 7,5-8 місяців інозитоловмісні препарати виявляють протизапальний ефект; у щурів, які

зазнали гіподинамічного стресу, має «FT500 Plus». Найкращий ефект у зменшенні ендогенної інтоксикації виявляє «FT500 Plus» у тварин 7,5-8 місяців.

За результатами наукових досліджень, відображених у даному розділі, опубліковано наукові праці автора [308-311].

РОЗДІЛ 5
ЕФЕКТИВНІСТЬ ПРЕГРАВІДАРНОЇ ПІДГОТОВКИ ЖІНОК ІЗ БЕЗПЛІДДЯМ НА ФОНІ ЗНИЖЕНОГО ОВАРІАЛЬНОГО РЕЗЕРВУ, ЯКИМ ЗДІЙСНЮВАЛИ КОНТРОЛЬОВАНУ ОВАРІАЛЬНУ СТИМУЛЯЦІЮ ЗА КОРОТКИМ ПРОТОКОЛОМ

Третій етап роботи полягав у клінічному обстеженні 112-ти жінок із безпліддям на фоні зниженого овариального резерву. Пацієнткам було запропоновано метод прегравідарної підготовки перед контрольованою овариальною стимуляцією за коротким протоколом у програмах екстракорпорального запліднення. Жінки були поділені на три клінічні групи: 1 група – 43 жінки із безпліддям на фоні зниженого овариального резерву, які перед проведенням контрольованої овариальної стимуляції та в протоколі до пункції фолікулів отримували комбіновану терапію вітамінним комплексом з інозитолом «FT500 Plus», альфа-ліпоєвої кислоти – «Pelvidol», дегідроепіандростерону та «Зомактон» (гормон росту); друга група – 38 жінок із безпліддям на тлі зниженого овариального резерву, яким не проводилась прегравідарна підготовка; третя (контрольна) група – 31 жінка із безпліддям на тлі трубного фактору безпліддя, яким не проводилась прегравідарна підготовка.

В усіх трьох дослідних групах пацієнткам здійснювали стимуляцію суперовуляції за допомогою щоденних доз а-ГнРГ – «Пурегон», з 2-3 дня менструального циклу. З 6-7 дня протоколу КОС, коли розмір фолікула досягав 13–15 мм, призначали щоденно ант-ГнРГ «Оргалутран» по 0,25 мг/мл п/ш до кінцевого дозрівання ооцитів (3 фолікули ≥18 мм).

Згідно результатами гормонального та ультразвукового моніторингів визначали тривалість контрольованої овариальної стимуляції та дози препаратів,

а також введення тригера овуляції. В ролі тригера використовували препарат хоріонічного гонадотропіну людини «Овітрель» 6,5 тис Од.

У цьому розділі проведено аналіз загальноклінічних даних безплідних жінок на тлі зниженого оваріального резерву, залежно від схеми прегравідарної підготовки, вивчено гормональний стан жінок та проаналізовано ефективність контрольованої оваріальної стимуляції за коротким протоколом у жінок із безпліддям на тлі зниженого оваріального резерву.

5.1 Клінічна характеристика жінок із безпліддям на фоні зниженого оваріального резерву залежно від схеми прегравідарної підготовки

Провівши аналіз даних анамнезу виявлено, що тривалість життя обстежуваних пацієнток коливалася від 30 до 42 років, отже жінки включені у дослідження, були репродуктивного віку. Результати клінічного обстеження свідчать про те, що в дослідних групах спостерігається однаковий розподіл жінок за віком. Середній вік пацієнток у першій групі склав (36,47 ± 4,1) років, в другій – (37,25 ± 4,8) років, в третій – (35,95 ± 5,1) років, при цьому серед пацієнток, що звернулися у клініку репродуктології, було найбільше осіб віком 35-38 років: у першій групі – 26 (60,4 %) жінка, другій – 24 (63,1 %) жінок, третій – 19 (61,3 %) жінки (табл. 5.1).

У першій групі більшість жінок, а саме 32 (74,4 %) пацієнток, були міськими жительками, значення у другій групі – 23 (60,5 %) пацієнток, у третій – 17 (54,8 %), а сільські жительки склали 11 (25,6 %), 15 (39,5 %), 14 (45,2 %) відповідно за групами (рис. 5.1).

Таблиця 5.1 – Поділ пацієнток, включених у дослідження, за віком, абс.ч, %

Вікові групи	Перша група	Друга група	Третя група (n=31)

	(n=43)		(n=38)			
30-34 роки	9	20,9*	10	26,3**	5	16,1*
35–38 роки	26	60,5**	24	63,2**	19	61,3*
39-42 роки	8	18,6*	4	10,5*	7	22,6**
Примітка. * – p1–2>0,05 (рівень достовірності для χ2); ** – p1–3>0,05 (рівень достовірності для χ2).						

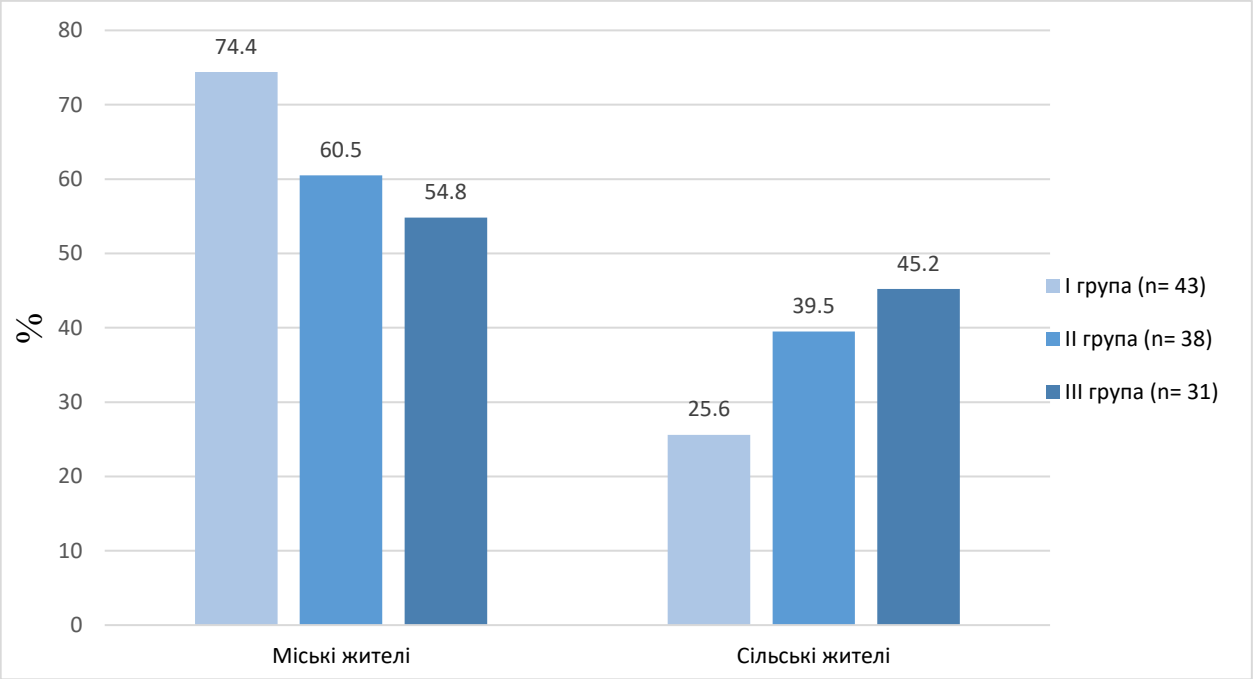


Рисунок 5.1 – Поділ жінок, включених у дослідження, за місцем проживання (%)

У 43 пацієнток першої дослідної групи, взятих у дослідження, середній термін безпліддя тривалістю до 5 років виявлено у 21 (48,8 %) осіб, 6–9 років – у 13 (30,2 %) осіб і понад 10 років – у 9 (21,0 %) осіб (рис. 5.2).

Серед 38 жінок другої групи на відсутність вагітності до 5 років скаржилися 18 (47,4 %) осіб, 6–9 років – 13 (34,2 %) пацієнток та більше 10 років – 7 (18,4 %) жінок; у третій, контрольній групі тривалість безпліддя до 5 років була у 14 (45,2 %) жінок, 6–9 років – у 10 (32,2 %) жінок і понад 10 років – у 7

(22,6 %) жінок. Структура значень тривалості безпліддя у пацієнток усіх трьох груп виявила деякі відмінності.

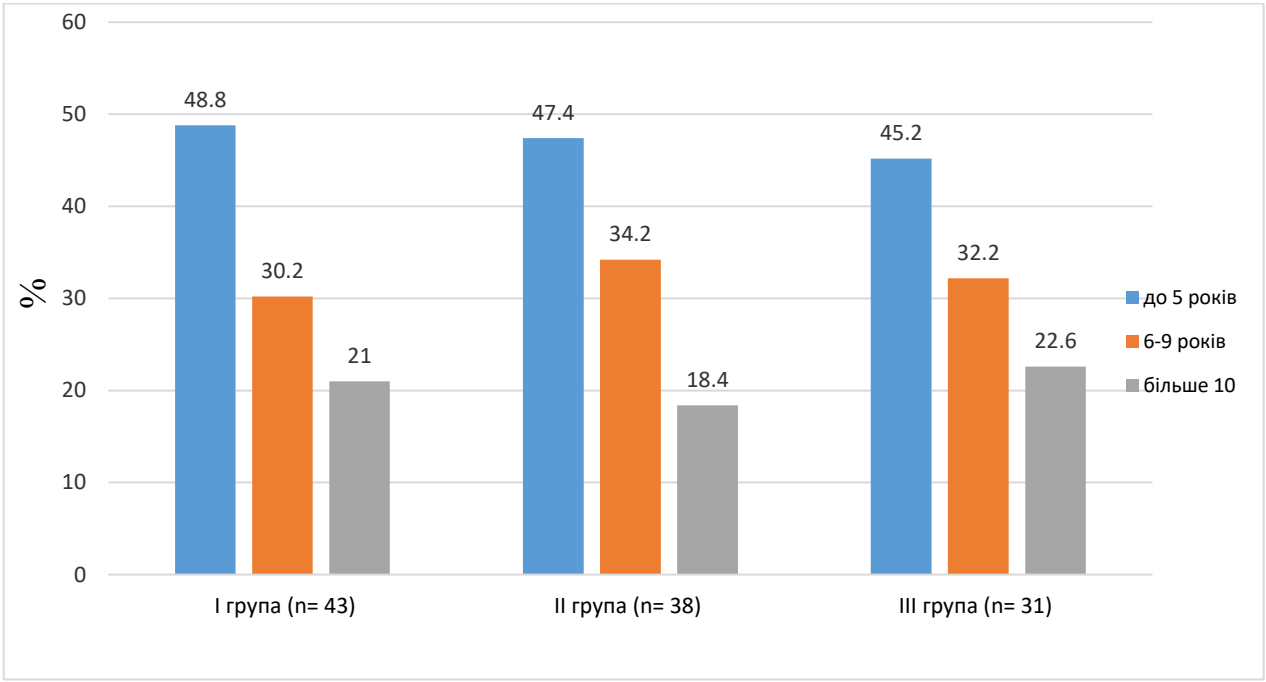


Рисунок 5.2 – Поділ жінок, включених у дослідження, за терміном безпліддя, (%)

У всіх дослідних групах переважали жінки з первинним безпліддям 78 жінок (69,4 %) та з вторинним безпліддям 34 жінки (30,6 %). Водночас первинне та вторинне типи безпліддя були виявлені та займали місце у майже однакової кількості жінок у дослідних групах (табл. 5.2).

При аналізі отриманої освіти серед жінок дослідних груп, привертає увагу те, що більшість жінок були достатньо освічені, у групі I – 31 (72,09 %) та у групі II – 29 (76,3 %) пацієнтки мали вищу освіту, другу вищу освіту з них мали: I група – 6 (13,95 %) та II – 4 (10,5 %) жінки, середній рівень освіти мали лише 8 (18,6 %) та 6 (15,8 %) пацієнток відповідно. У контрольній групі кількість пацієнток з вищою освітою склала – 20 (64,5 %) жінок, з них 2 (6,45 %) мали другу вищу освіту та середню освіту мали – 5 (16,1 %) пацієнток (рис. 5.3).

Таблиця 5.2 – Поділ пацієнток, включених у дослідження, за типом безпліддя, абс.ч, %

Тип безпліддя	Перша група (n=43)		Друга група (n=38)		Третя група (n=31)	
Первинне	30	69,77	24	63,16	24	77,42
Вторинне	13	30,23	14	36,84	7	22,58**
Примітка. * – p1–2>0,05 (рівень достовірності для χ2).; ** – p1–3>0,05 (рівень достовірності для χ2).						

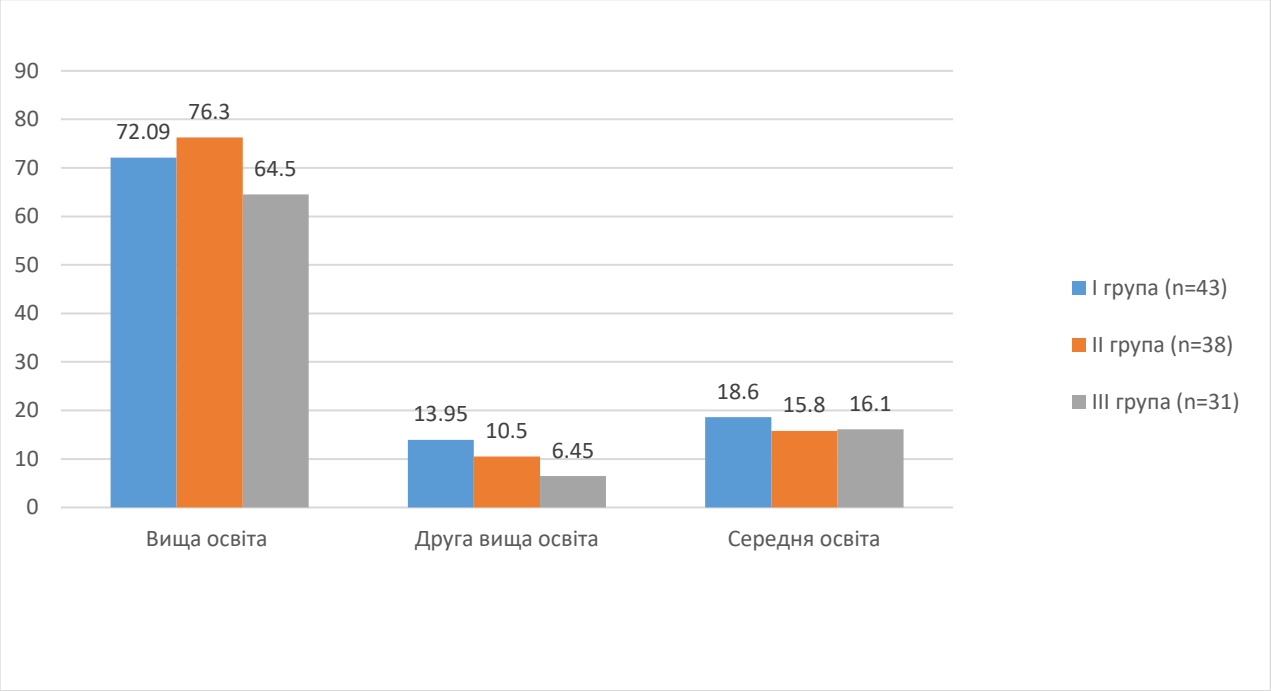


Рисунок 5.3 – Розподіл жінок, включених у дослідження, за рівнем освіти, (%)

Велика частка жінок дослідних груп працюють, а саме – 36 (83,7 %) I групи та 33 (86,8 %) жінки II групи, при цьому переважна їх більшість службовики – 29 (67,4 %) та 27 (71,05 %), їх робочі місця праці достатньо різні та відповідають типовій структурі жіночої зайнятості та більшості з них притаманний малорухомий спосіб життя (медичні працівники, бухгалтери, економісти,

інженери), 7 (16,3 %) пацієнток працювали за робочими спеціальностями I групи та II групи – 6 (15,8 %), та лише 7 (16,3 %) та 5 (13,15 %) жінок відповідно були домогосподарками. Щодо контрольної групи, то 23 (74,2 %) пацієнтки мали стале місце роботи, службовиками були 14 (45,2 %) пацієнток, робочі спеціальності мали 9 (29,0 %) жінок, кількість жінок домогосподарок становила 22 (25,8 %). Жодна жінка досліджуваних груп не вказувала на професійні шкідливості.

Проаналізувавши тривалість безпліддя вдалося визначити головні мотиви, з яких пацієнтки дослідження зверталися для лікування даної патології. Серед жінок I дослідної групи головними причинами звернення в клініку були наступні: повторний шлюб – 24 (55,8 %), відкладання народження дітей за бажанням подружньої пари – 9 (20,9 %), неефективне довготривале лікування – 6 (14,0 %) та втрата дитини – 4 (9,3 %). Серед жінок II групи серед причини звернення були наступні: повторний шлюб – 19 (50,0 %), відкладання народження дітей за бажанням подружньої пари – 9 (23,7 %), неефективне довготривале лікування – 6 (15,8 %) та втрата дитини – 4 (10,5 %).

У контрольній групі пацієнток головною причиною лікування безпліддя була неефективність лікування, котре було проведено раніше та його тривалість – 18 (58,1 %), повторний шлюб – 5 (16,1 %), відкладання народження дітей –6 (19,3 %) та втрата дитини – 2 (6,5 %) жінок відповідно (рис. 5.4).

При порівнянні кількості статевих партнерів у пацієнток дослідних груп та у групі контролю, аналіз показав, що у I та II групах переважав показник до 3 партнерів 27 (62,8 %) та 22 (57,9 %) жінки відповідно, тоді як у групі III у більшої частини жінок число статевих партнерів коливалося в межах від 3 до 5 – 14 (45,2 %) жінок, а також жінок даної групи, з показником 6 і більше статевих партнерів, було – 7 (22,6 %). Дана ситуація черговий раз стверджує, що кількість партнерів грає важливу роль у підвищенні ймовірності передачі інфекцій, що передаються

статевим шляхом та у подальшому розвитком запальних процесів органів малого тазу (табл. 5.3).

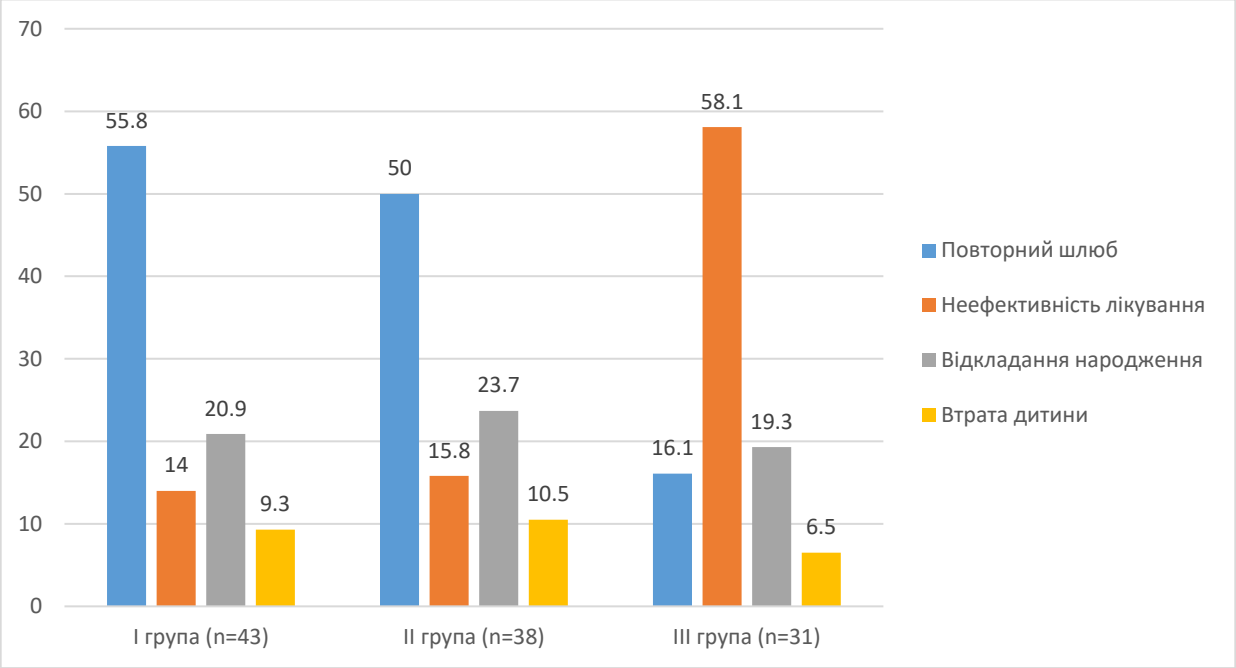


Рисунок 5.4 – Причини звернення жінок, включених у дослідження, по безпліддю, (%) (p<0,05)

Таблиця 5.3 – Кількість статевих партнерів пацієнток, включених у дослідження, абс.ч (%)

Показник	Перша група, n=43	Друга група, n=38	Третя група, n=31
До 3	27 (62,8)	22 (57,9)	10 (32,2)
Від 3 до 5	11 (25,6)	10 (26,3)	14 (45,2)
6 і більше	5 (11,6)	6 (15,8)	7 (22,6)
Примітка.*– вірогідна різниця між основними групами і групою порівняння (p≤ 0,05).			

Під час аналізу менструальної функції виявлено, що більшість жінок із безпліддям дослідних груп мали регулярний менструальний цикл, так у I групи –

31 (72,09 %) пацієнтка та у II групи – 27 (71,05 %) пацієнток, у контрольній групі – 19 (61,2 %) при цьому регулярний цикл зустрічався переважно у жінок віком до 40 років. У контрольній групі у переважній більшості був регулярний менструальний цикл – 19 (61,3 %).

Тривалість менструального циклу у пацієнток групи I склала (26,2 ± 1,5) дні (від 22 до 38 днів). При цьому у групі I жінок з тривалістю індивідуального циклу 26-29 днів було найбільше – 22 (51,2 %). Тривалість менструального циклу у пацієнток II групи склала (26,9 ± 1,7) дні (від 22 до 38 днів). Тривалість циклу у контрольній групі становила – 27,8 ± 2,0 без статистичної значущості (p>0,05). При цьому у групі III відзначався найбільший відсоток жінок з тривалістю менструального циклу 26-29 днів, а саме 51,6 % (рис. 5.5).

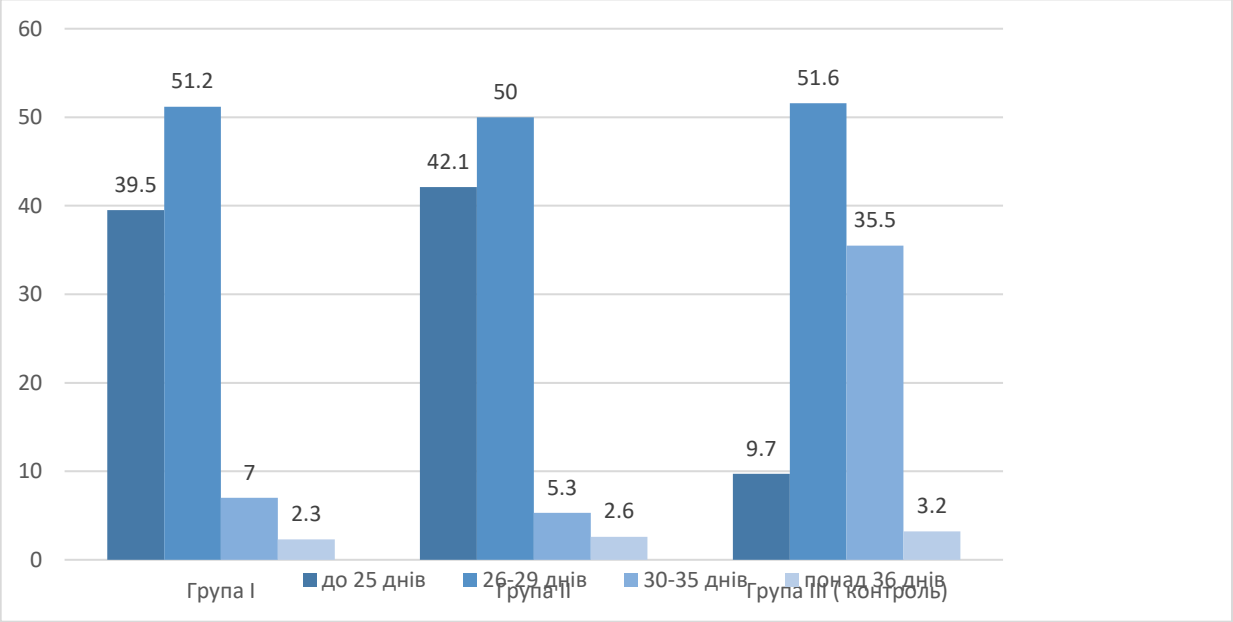


Рисунок 5.5 – Поділ жінок, котрі взяли участь у експерименті, залежно від тривалості менструального циклу, (%)

Отже, у дослідних групах I та II переважав показник тривалості менструального циклу від 26 до 29 днів, але був достатньо високим показник

тривалості менструації до 25 днів, що свідчить про скорочення менструального циклу та може сигналізувати про порушення стану фолікулярного апарату та його функціональних можливостей. У групі трубного фактору безпліддя, переважає показник тривалості менструального циклу 26-29 днів, що відповідає нормі.

Індекс маси тіла (ІМТ) показник, що характеризує співвідношення маси тіла у кілограмах до довжини тіла у метрах, піднесеного до квадрату. У пацієнток першої групи становив (24,5 ± 1,9) кг/м^2 та вірогідно не відрізнявся від ІМТ жінок другої групи (24,3 ± 1,5) кг/м^2, а також не відзначалося виражених змін від групи контролю (23,2 ± 1,4) кг/м^2 ($p>0,05$). Оцінювали показники згідно з класифікацією ВООЗ та класифікували ІМТ на:

- недостатня маса тіла (<18,5 кг/м2);
- нормальна маса тіла (18,5–24,9 кг/м^2);
- надмірна маса тіла (25–29,9 кг/м^2);
- ожиріння (≥30 кг/м^2).

За даними цієї класифікації, всі жінки, що були включені у дослідження були у межах показника «нормальна маса тіла» (рис. 5.6).

Отже, при аналізі індексу маси тіла у жінок, що взяли участь у дослідженні, незначно збільшений індекс у І та ІІ дослідної групи відносно ІІІ, контрольної групи, але показники усіх трьох груп були у межах нормальної маси тіла.

Вивчення структури супутніх соматичних захворювань показало, що у хворих із зниженим оваріальним резервом переважають аутоімунні (25,9 %) захворювання та захворювання серцево-судинної (гіпертонічна хвороба – 11,1 %) та сечовивідної (хронічний пієлонефрит – 14,8 %) систем. Варто взяти до уваги, що в окремих пацієнток зареєстровано декілька супутніх патологій (рис. 5.7).

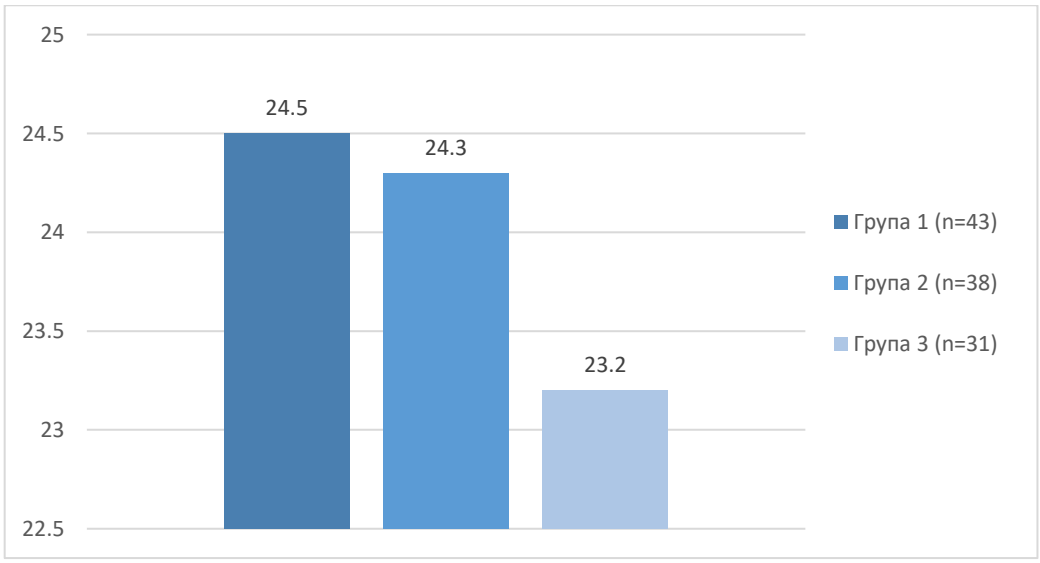


Рисунок 5.6 – Розподіл пацієнток, включених у дослідження, залежно від середнього індексу маси тіла у групах, кг/м^2

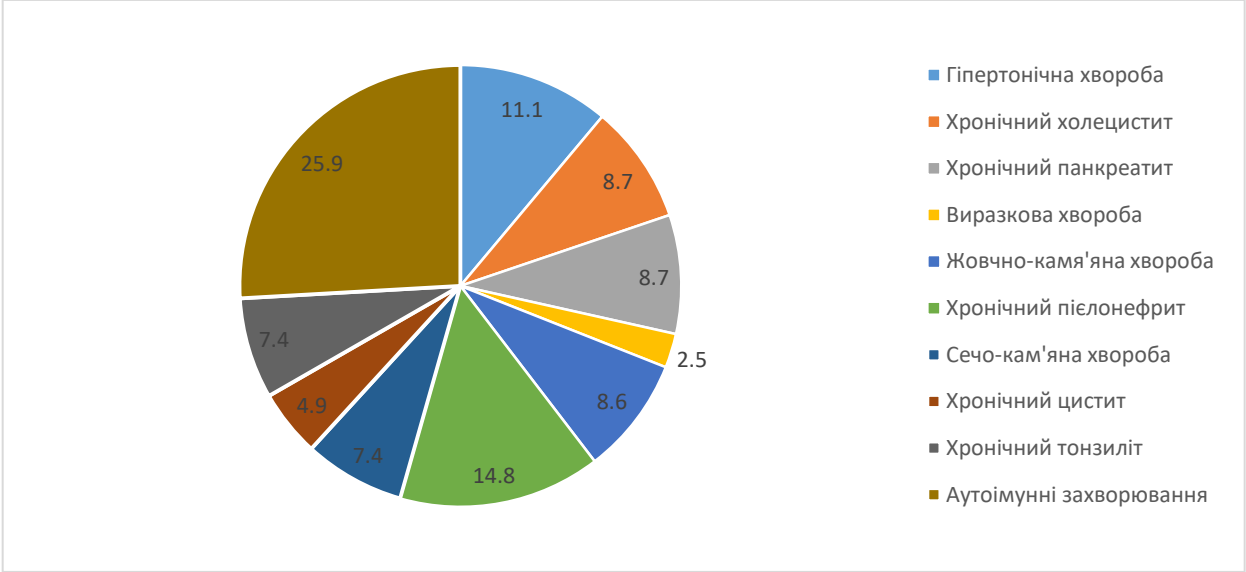


Рисунок 5.7 – Розподіл супутніх соматичних захворювань у жінок дослідних груп, включених у дослідження, (%)

Після проведення порівняння гінекологічних оперативних втручань у хворих зі зниженим оваріальним резервом залежно від типу прегравідарної підготовки, аналіз показав деякі відмінності (табл. 5.4). Так, у I групі жінок, зі

зниженим оваріальним резервом, яким здійснено прегравідарну підготовку вітамінним комплексом з інозитолом «FT500 Plus», альфа-ліпоєвою кислотою «Pelvidol», гормоном росту «Зомактон» та дегідроепіандростероном, в анамнезі виявлено лапаротомію у 13 (30,2 %) жінок та лапароскопію у 9 (20,9 %) жінок. У ІІ групі жінок, зі зниженим оваріальним резервом, котрим не здійснювали прегравідарну підготовку, встановлено частоту оперативних гінекологічних втручань 10 (26,3 %) жінок – лапаротомія та 6 (15,8 %) жінок – лапароскопія. У контрольній групі жінок, із трубним фактором безпліддя, в якій прегравідарної підготовки не проводили, лапаротомії та лапароскопії були в анамнезі у 3 (9,7 %) та у 2 (6,5 %) жінок відповідно.

Таблиця 5.4 – Структура доступу у черевну порожнину при проведенні оперативних втручань, у жінок включених у дослідження, абс.ч/%

Доступ у черевну порожнину	Перша група, (n=43)	Друга група, (n=38)	Третя група, (n=31)
Лапаротомія	13/30,2	10/26,3	3/9,7
1	7/16,3	6/15,8	2/6,5
2	6/13,9	4/10,5	1/3,2
Лапароскопія	9/20,9	6/15,8	2/6,5
1	6/13,9	4/10,5	1/3,2
2	3/7,0	2/5,3	1/3,3
Примітка. * – основна група/контрольна група (p<0,05).			

Таким чином, дані про частоту та доступ гінекологічних втручань у жінок дослідних груп та жінок контрольної групи свідчить про те, що жінки дослідних груп представляють собою складну категорію пацієнток, коли мова йде про здійснення репродуктивної функції. Кожна друга пацієнтка перенесла

гінекологічну операцію, включаючи лапаротомії та лапароскопії. Це свідчить про високий рівень різноманітних патологій, включаючи як дисгормональні порушення, так і запальні захворювання в анамнезі, що можуть бути причиною зниження овaріального резерву**.**

Даний показник відіграє важливу роль при виставленні діагнозу зниження овaріального резерву та тісно корелює з кількісним значенням антимюлерового гормону та віком пацієнток. Відсоткове значення кількості антральних фолікулів менше 5 у групі I становить – 36 (83,7 %) жінок, у групі II – 33 (86,8 %) жінки, що вказує про зниження овaріального резерву. При порівнянні кількості антральних фолікулів у кількості більше 5 у групі I – 7 жінок (16,3 %) та у групі II – 5 жінок (13,2 %) кількість жінок була значно меншою при порівнянні з групою III – 27 жінок (87,1 %) (табл. 5.5).

Таблиця 5.5 – Кількість антральних фолікулів жінок, включених у обстеження, абс. число/%

Кількість антральних фолікулів	Перша група, n=43	Друга група, n=38	Третя група, n=31
Менше 5 фолікулів	36/83,7	33/86,8	4/12,9*
Більше 5 фолікулів	7/16,3*	5/13,2	27/87,1*
Примітка.* – вірогідна різниця між основними групами і групою порівняння (p≤ 0,05).			

Отже, показник кількості антральних фолікулів вказує на зниження овaріального резерву, за рахунок зменшеної кількості антральних фолікулів.

5.2 Рівень стероїдних гормонів та біохімічних маркерів овaріального резерву у жінок досліджуваних груп

Ми провели дослідження функціонального стану гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи у жінок, включених у дослідження. Для цього визначили концентрацію основних стероїдних гормонів у фолікуліновій фазі менструального циклу. Гормональний профіль на ранній стадії даної фази (2-3 день) аналізувався за допомогою вимірювання рівнів фолікулостимулюючого гормону, лютеїнізуючого гормону, пролактину, тестостерону, естрадіолу та прогестерону.

Отже, при визначенні гормонального профілю жінок, включених у дослідження, у фолікулінову фазу циклу статистично вірогідну різницю показників демонстрували концентрації ФСГ, естрадіолу та прогестерону. Рівень ФСГ у жінок зі зниженим оваріальним резервом, і як наслідок «поганою» відповіддю на стимуляцію, достовірно перевищував норму, з тенденцією до його збільшення – (11,2 ± 0,2) МО/л та (11,35 ± 0,3) МО/л та у контрольній групі жінок – 5,76 мМо/мл. Щодо концентрації естрадіолу, то жінки дослідних груп мали достовірне збільшення даного показника відносно жінок контрольної групи, що характерно для зниження оваріального резерву – (60,4 ± 0,7) пг/мл та (62,1 ± 0,9) пг/мл та у групі контролю – (38,05 ± 0,6) пг/мл. Показники концентрації прогестерону у жінок зі «поганою» відповіддю на стимуляцію також були статистично вірогідно нижче ніж у жінок групи контролю: (4,32 ± 0,2) нг/мл, (4,43 ± 0,4) нг/мл та у групі контролю – (5,26 ± 0,7) нг/мл.

Різницю концентрації гормонів ЛГ, тестостерону, пролактину у жінок даних груп відносно групи контролю не було виявлено, показники відповідали нормам.

Результати дослідження гормонального балансу жінок, включених у дослідження представлені в таблиці 5.5.

Таблиця 5.5 – Рівень гормонів репродуктивної системи та співвідношення у жінок, включених у дослідження (M±m)

Показник	Перша група, n=55	Друга група, n=52	Третя група, n=30
АМГ, нг/мл	0,59± 0,09*	0,65 ± 0,12*	2,14 ± 0,19
ЛГ, МО/л	3,85 ± 1,2	3,98 ± 1,3	4,12 ± 1,5
ФСГ, МО/л	11,2 ± 0,2*	11,35 ± 0,3*	5,76 ± 0,7*
ЛГ/ФСГ	1,1 ± 0,14	1,07 ± 0,1	1,2 ± 0,21
Естрадіол, пг/мл	60,4 ± 0,7*	62,1 ± 0,9*	38,05 ± 0,6
Пролактин, мкг/л	12,2 ± 0,4	13,1 ± 0,5	13,2 ± 2,2
Прогестерон, нг/мл	4,32 ± 0,2*	4,43 ± 0,4*	5,26 ± 0,7*
Тестостерон, нг/мл	0,56± 0,4	0,63 ± 0,5	0,51 ± 0,4

Примітка 1. $p>0,05$ для коефіцієнта Краскела – Уолліса для АМГ, ЛГ, прогестерон на 21–23 день МЦ, прогестерон у день введення тригера овуляції.
Примітка 2. ФСГ: $p<0,001$ для коефіцієнта Краскела – Уолліса; $p<0,005$ (згідно з поправкою Бонферроні) при попарному порівнянні груп 1–4, 2–4, 3–4.
Примітка 3. ЛГ/ФСГ: $p<0,001$ для коефіцієнта Краскела–Уолліса; $p<0,005$ (згідно з поправкою Бонферроні) при попарному порівнянні груп 1–2, 1–3, 1–4.]
Примітка 4. Пролактин: $p<0,05$ для коефіцієнта Краскела–Уолліса; $p<0,005$ (згідно з поправкою Бонферроні) при попарному порівнянні груп 1–3, 1–5.
Примітка 5. Естрадіол: $p<0,05$ для коефіцієнта Краскела–Уолліса; $p<0,005$ (згідно з поправкою Бонферроні) при попарному порівнянні груп 1–3, 1–4, 1–5, 2–5.
Примітка 6. Тестостерон: $p<0,001$ для коефіцієнта Краскела–Уолліса; $p<0,005$ (згідно з поправкою Бонферроні) при попарному порівнянні груп 1–2, 1–3, 1–4, 1–5.
Примітка 7. * – основна група/контрольна група ($p<0,05$).

Наступним етапом дослідження стало вивчення біохімічних маркерів оваріального резерву у досліджуваних жінок, шляхом дослідження рівня антимюлерового гормону.

При аналізі концентрації рівнів антимюлерового гормону у жінок дослідних груп встановлено, що дані пацієнтки мали статистично нижчі показники відносно жінок контрольної групи. Так, у жінок І групи концентрація АМГ дорівнювала 0,59 ± 0,09 нг/мл та у ІІ дослідній групі – 0,65 ± 0,12 нг, що

було статистично вірогідно менше ніж у жінок контрольної групи – 2,14 ± 0,19 нг/мл ($p<0,05$).

5.3 Ефективність прегравідарної підготовки у жінок із безпліддям на тлі зниженого оваріального резерву

При аналізі кількості попередніх спроб ДРТ у пацієнток, включених у дослідження, отримали дані: у І групі для досягнення вагітності 13 (30,23 %) пацієнток використовували ДРТ, у групі ІІ – 11 (28,9 %) пацієнток та у контрольній групі ІІІ – відповідно 5 (16,13 %) жінок зверталися за допомогою у репродуктивні клініки за послугами допоміжних репродуктивних технологій. У даному випадку у 6 (13,95 %) жінок із І групи мали спроби внутрішньоматкової інсемінації та 5 (13,16 %) жінок із ІІ групи (табл. 5.6). За послугою екстракорпорального запліднення у групі І зверталося 12 (27,9 %) пацієнток, у групі ІІ – 11 (28,9 %) пацієнток та у контрольній групі всього 5 пацієнток (16,13 %). При аналізі відповіді на стимуляцію, а саме, отриману кількість ооцитів, їх якість та зрілість, можемо свідчити про слабку відповідь на стимуляцію у групі І – у 10 (23,25 %) та у групі ІІ – 10 (26,3 %) жінок. У контрольній групі жінок слабкої відповіді на стимуляцію не виявлено.

У жінок із безпліддям на тлі зниженого оваріального резерву тривалість стимуляції І групи становила 11,00 днів, у пацієнток ІІ групи тривалість стимуляції становила 11,00 діб, у пацієнток ІІІ контрольної групи тривалість стимуляції становила 10,5 діб, при цьому наймента кількість днів стимуляції була – 10 днів, а максимальна – 11 днів.

Таблиця 5.6 – Розподіл пацієнток за кількістю використання спроб ДРТ в анамнезі, n (%)

Кількість повторних спроб ЕКЗ в анамнезі	Перша група, n=43	Друга група, n=38	Третя група n=31
Всього пацієнток, що використовували ДРТ	13 (30,23)	11 (28,9)	5 (16,13)
ВМІ	6 (13,95)	5 (13,16)	3 (9,7)
ЕКЗ	12 (27,9)	11 (28,9)	5 (16,13)
Слабка відповідь на стимуляцію	10 (23,25)	10 (26,3)	-

Сумарна доза а-ГнРГ «Пурегон» у пацієнток І групи становила 2750 ОД, у пацієнток ІІ групи – 2750 ОД та ІІІ групи – 2750 ОД.

У результаті контрольованої овариальної стимуляції за коротким протоколом виявлено, що середнє число фолікулів пацієнтів І та ІІ дослідних груп було значно нижче відносно середнього числа фолікулів групи контролю. При аспірації отримували достовірно меншу кількість ооцитів у дослідних групах стосовно групи контролю, зокрема, у І групі на 54,23 % та у ІІ групі на 64,59 % менше ооцитів відносно групи контролю. При цьому, найнижча кількість отриманих ооцитів зафіксована в ІІ групі (4,68 ± 0,63), у яку були включені жінки із зниженим овариальним резервом, і котрим не було здійснено прегравідарної підготовки. Слід зазначити, що з усіх отриманих ооцитів 75,00 % складали ооцити, отримані без промивання фолікулів, а 25,00 % – отримані після повторного промивання. Кількість зрілих ооцитів (стадія – МІІ) була вірогідно нижча у ІІ (на 67,86 %) та у І (на 52,62 %) групах відносно зрілих ооцитів ІІІ контрольної групи. Варто зазначити, що відносна кількість зрілих ооцитів

відносно загального числа усіх ооцитів у I групі становила 20,37 %, відповідно, у II – 13,85 % та у контрольній групі – 43,0 % (табл. 5.7)

Таблиця 5.7 – Характеристика отриманих ооцитів у жінок, включених у дослідження (Mean ± SD)

Показник	Перша група, (n=43)	Друга група, (n=38)	Третя група, (n=31)
Середня кількість отриманих ооцитів	6,05 ± 0,69	4,68 ± 0,63*	13,22 ± 3,16*
Середня кількість зрілих ооцитів (MII)	4,88 ± 0,78	3,31 ± 0,75*	10,3 ± 1,75*
Середня кількість незрілих ооцитів (MI)	0,61 ± 0,01	0,65 ± 0,02*	1,7 ± 0,49*
Середня кількість глибоко незрілих ооцитів (GV)	0,56 ± 0,06	0,71 ± 0,1	1,22 ± 0,39*
Примітка.* – вірогідна різниця між основними групами і групою порівняння (p≤ 0,05).			

Кількість правильно запліднених яйцеклітин була найвищою у контрольній групі (7,95 ± 1,62), а найнижчі значення зафіксовані у пацієнток II групи (2,27 ± 0,86). У безплідних пацієнток зі зниженим овариальним резервом, вихід бластоцист був вірогідно меншим у дослідній групі II, де не проводилася прегравідарна підготовка, відносно групи I, котрій проводилася прегравідарна підготовка (табл. 5.8).

При порівнянні виходу бластоцист у I і II дослідній групах виявлено вірогідно вищий показник кількості бластоцист у жінок із прегравідарною підготовкою комплексним вітамінним препаратом з інозитолом «FT500 Plus» та

альфа-ліпоєвою кислотою «Pelvidol», препаратом з гормоном росту «Зомактон» та дегідроепіандростероном.

Таблиця 5.8 –Характеристика отриманих ембріонів у групах жінок, котрі взяли участь у досліджені (Mean ± SD)

Показник	Перша група, n=43	Друга група, n=38	Третя група, n=31 (контроль)
Середня кількість ооцитів, які нормально запліднились (2PN)	3,9 ± 0,71	2,27 ± 0,86*	7,95 ± 1,62*
Середня кількість незапліднених ооцитів (0PN)	0,21 ± 0,06	0,24± 0,05	2,07 ± 0,48*
Середня кількість ооцитів, які ненормально запліднились (1PN)	0,34 ± 0,02	0,36 ± 0,01	0,42 ± 0,21
Середня кількість ооцитів, які ненормально запліднились (3PN)	0,43 ± 0,03	0,44 ± 0,02	0,34 ± 0,2
Кількість бластоцист	2,61 ± 0,44	1,51 ± 0,61*	4,46 ± 0,23*
Примітка. * – вірогідна різниця між 1 і 3 групами (p>0,05); # – вірогідна різниця між 1 і 2 дослідними групами (p>0,05).			

Дані клінічного досліджень свідчить про те, що пацієнтки, у котрих проводилася прегравідарна підготовка перед протоколом КОС мали незначно, але більшу кількість фолікулів та ооцитів, ніж пацієнтки яким не проводилась прегравідарна підготовка.

При аналізі кількості бластоцист I та II дослідних груп встановлено, що найбільшу їх кількість отримали у пацієнток I групи (знижений овариальний резерв з прегравідарною підготовкою) – 2,61 ± 0,44 відносно II групи (знижений овариальний резерв без прегравідарної підготовки) – 1,51 ± 0,61. При аналізі кількість бластоцист була вірогідно нижча у II (на 66,14 %) та у I (на 41,47 %) дослідних групах відносно кількості бластоцист III контрольної групи (рис. 5.8).

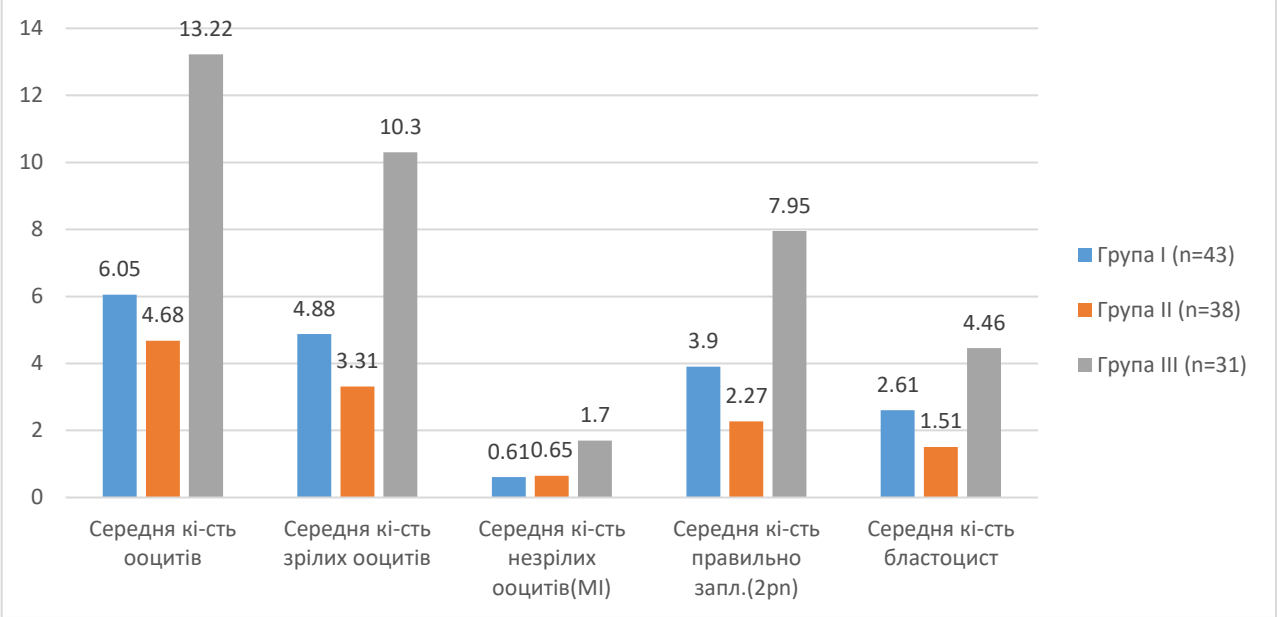


Рисунок 5.8 – Співставлення параметрів індукції суперовуляції у жінок, включених у дослідження, (Mean) ($p \leq 0,05$).

У таблиці 5.9 представлені дані щодо частоти вагітності у жінок досліджуваних груп та групи контролю, а також частоти імплантації та викиднів.

Вищі, хоч і не статистично значущі, результати спостерігалися на користь I проти II дослідних груп за частотою вагітності за цикл (відповідно 23,35 % та 21,05 %), частотою настання вагітності на перенесення (25,58 % та 23,68 % відповідно), частотою імплантації (відповідно 16,27 % та 13,15 %). Також порівнюючи частоту викиднів між пацієнтами I групи, які отримували

прегравідарну підготовку та пацієнтами ІІ дослідної групи, котрі не отримували прегравідарну підготовку, виявлено статистичну різницю у даних, а саме 9,3 % та 10,52 % відповідно, що свідчить про позитивний ефект від прегравідарної підготовки пацієнток даними препаратами.

Таблиця 5.9 – Клінічні результати у дослідних групах жінок абс. число/%

Показник	Перша група, n=43	Друга група, n=38	Третя група, n=31
Вагітність на цикл	10/23,35	8/21,05	13/41,93
Вагітність на перенесення	11/25,58	9/23,68	14/45,16
Частота імплантації	7/16,27	5/13,15	10/32,25
Частота викиднів	4/9,3	4/10,52	3/9,67
Примітка.* – вірогідна різниця між основними групами і групою порівняння (p≤ 0,05).			

Враховуючи дані результати, наведених у розділі 5, можна зробити такі висновки:

1. Клінічні ознаки у жінок з зниженим оваріальним резервом І та ІІ дослідних груп характеризуються однотипністю за старшим репродуктивним віком (середній вік – 35-38 років), типом безпліддя (в однакових пропорціях як первинне так і вторинне безпліддя) та тривалістю безпліддя (до 5 років).

2. Фактором безпліддя на тлі зниження оваріального резерву є обтяжений гінекологічний анамнез, частота оперативних втручань, а саме на органах малого тазу, що відіграє важливу роль у передчасному виснаженні оваріального резерву та втратах фолікулярного апарату, зниженні репродуктивного потенціалу жінки (у кожної другої пацієнтки, включеної у клінічне дослідження, у анамнезі була перенесена гінекологічна операція, доступ якої був або лапароскопічно, або лапаротомічно), зміни у акушерсько-гінекологічному анамнезі (незначне скорочення менструального циклу, що може

свідчити про порушення стану фолікулярного апарату та його функціональних можливостей), наявність екстрагенітальної патології, котра має високі показники у жінок як ретроспективного аналізу, так і клінічного дослідження та повторних спроб допоміжних репродуктивних технологій.

3. Застосування прегравідарної підготовки на основі комплексного вітамінного препарату з інозитолом «FT500 Plus», альфа-ліпоєвої кислоти «Pelvidol», гормону росту «Зомактон» та дегідроепіандростерону має позитивний вплив на жінок із безпліддям на тлі зниженого оваріального резерву, зокрема, на кількість ооцитів (6,05 ± 0,69 відносно 4,68 ± 0,63), кількості зрілих ооцитів (4,88 ± 0,78 відносно 3,31 ± 0,75) та виходу бластоцист (2,61 ± 0,44 відносно 1,51 ± 0,61) ($p<0,05$).

4. Про ефективність контрольованої оваріальної стимуляції з прегравідарною підготовкою відносно відсутності прегравідарної підготовки безплідних жінок, також свідчить статистично вищий відсоток частоти імпантації (16,27 % відносно 13,15 %) та нижчий відсоток частоти викиднів (9,3 % відносно 10,52 %).

Результати розділу опубліковані у науковій праці автора [312].

РОЗДІЛ 6
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

За підрахунками ВООЗ більше 100 млн подружніх пар безплідні, і їх число з кожним роком збільшується [313]. Розвиток допоміжних репродуктивних технологій протягом останніх чотирьох десятиліть успішно допомогли багатьом безплідним парам, котрі втратили надію. Покращення показників клінічної вагітності залишається на першому місці в порядку денному [314, 315]. Зауважимо, що екстракорпоральне запліднення все ще має нижчі показники успіху у жінок, які не можуть адекватно реагувати на контрольовану овaріальну стимуляцію, також відомі пацієнти як «погані відповідачі» або «poor responders» [315, 316]. Частота жінок із зниженою відповіддю яєчників на контрольовану овaріальну стимуляцію коливається в усьому світі від 5,6 % до 35,1 % [317,318]. Протягом багатьох років ефективне ведення даної групи жінок, віднесених до категорії відповідачів із зниженою овaріальною відповіддю, залишається складним питанням та досі ще не вирішеним до кінця [319].

На сьогодні розглядають різні підходи для подолання безпліддя у жінок зі зниженим овaріальним резервом [320]. Серед причин даного стану вирізняють пізній репродуктивний вік, оперативні втручання (хірургічні втручання на органах малого тазу, а саме на яйниках), гормональний дисбаланс. Все більша кількість подружніх пар для лікування безпліддя вдається до використання можливостей допоміжних репродуктивних технологій, але ефективність лікування неплідності у таких жінок є низькою в зв’язку з малою кількістю (або відсутністю) ооцитів при проведенні стимуляції, зниженням їх якості, високою частотою припинення лікувальної програми внаслідок неадекватного росту фолікулів, зниження частоти настання вагітності тощо.

Отже, знижений овaріальний резерв є негативним прогностичним фактором щодо програми ЕКЗ [321]. Відомості, зібрані з реєстру даних щодо використання допоміжних репродуктивних технологій в Канаді, Великій Британії та ін., показали, що живонароджуваність відносно одного розпочатого циклу у жінок із зниженим овaріальним резервом становила 11,1 % відповідно [322], що вчерговий раз підтверджує дійсність, що знижений овaріальний резерв є найчастішим етіологічним фактором слабкої відповіді на індукцію суперовуляції в програмах екстракорпорального запліднення [323].

Тож, головною метою даного дослідження було підвищення результативності лікування безпліддя у жінок зі зниженим овaріальним резервом, шляхом вивчення клінічних особливостей та вдосконалення варіантів лікування, а також оптимізації протоколу контрольованої оварільної стимуляції у програмах допоміжних репродуктивних технологій.

У відповідності до поставленої мети та завдань, на першому етапі було проведено ретроспективний аналіз 137 амбулаторних карт пацієнток із безпліддям репродуктивного віку, для визначення ефективності застосування допоміжних репродуктивних технологій, які зверталися на консультацію у приватний медичний центр «Клініка професора С. Хміля» м. Тернопіль з 2021 по 2022 роки.

Другим етапом нашого дослідження був експеримент, для нього було відібрано 162 білих щури. Усі тварини були поділені на 3 експериментальні серії: 1-ша – контроль (щури віком 3,5–4 місяці); 2-га – тварини віком 7,5–8 місяців (вік); 3-тя – тварини, в яких викликали гіподинамічний стрес (стрес). У кожній серії було по 3 групи: А – контроль, Б – інозитол, В – «FT500 Plus», також у 1, 2, 3 серії тварин були групи самиць, у клітки до яких поміщали на 6 днів (тривалість одного менструального циклу у щурів) щурів-самців, та викликали вагітність.

Третім етапом нашого дослідження було проспективне обстеження 112 жінок, котрі включали дві дослідні групи із безпліддям на тлі зниженого овaріального резерву та контрольну групу жінок із трубним фактором безпліддя, дані жінки зверталися на консультацію по безпліддю у приватний медичний центр «Клініка професора С. Хміля » м. Тернопіль з 2021 по 2022 роки.

Критеріями для включення жінок у дослідні групи були наступні (наявність, двох із наступних ознак бідної овaріальної відповіді): наявність клінічних проявів безпліддя, жінки старшого репродуктивного віку (вік від 30 до 42 років), рівень антимюлерового гормону менше 1 нг/мл, кількість антральних фолікулів у яєчниках менше 5-6 або інші варіанти незадовільної відповіді у попередніх стимуляціях допоміжних репродуктивних технологій, оперативні втручання на органах малого тазу (особливо на яйниках, хіміотерапія та ін.), повторні спроби ДРТ.

Із дослідження були виключені жінки із хронічними захворюваннями у стадії загострення та супутніми захворюваннями при яких протипоказано проведення методики ДРТ, гострими запальними захворюваннями будь-якої локалізації, вродженими вадами розвитку матки, доброякісними пухлинами матки, що деформують порожнину матки та злоякісні новоутворення будь-якої локалізації.

Контрольну групу жінок склали 31 пацієнтка з непліддям трубного фактору, з нормальною овaріальною відповіддю на стимуляцію та відсутністю критеріїв поганих відповідачів.

Результати клінічного дослідження свідчать, що не виявлено відмінностей у віковому розподілі серед пацієнток різних груп, при цьому вік жінок, котрих було взято у аналіз складав від 30 до 42 років, отож усі жінки були репродуктивного віку.

Отже, середній вік пацієнток, що лікувалися з приводу безпліддя в I дослідній групі становив (36,47 ± 4,1) років, у II дослідній групі – (37,25 ± 4,8) років, тоді як в контрольній групі жінок спостерігалася деяка незначна відмінність у віковому розподілі. Так, середній вік пацієнток групи контролю був (35,95 ± 5,1) років. При аналізі відмічено, що переважна більшість жінок дослідних груп була представлена пацієнтками пізнього репродуктивного віку, що є першим з основних критеріїв зниженого овaріального резерву та як наслідок поганої відповіді на стимуляцію.

Більша частина жінок як дослідних груп, так і контрольної групи була представлена міськими жителями, а саме 32 (74,4 %) I групи жінок, та 23 (60,5 %) II групи жінок, та контрольної групи – 17 (54,8 %) відповідно, тоді як сільські жителі складали 11 (25,6 %) та 15 (39,5 %) I та II груп, та групи контролю – 14 (45,2 %) жінок. При аналізі зауважили, що більшість жінок були досить освічені, у I групі – 31 (72,09 %) та у II групі – 29 (76,3 %) пацієнток мали вищу освіту, другу вищу освіту з них мали: I група – 6 (13,95 %) та II – 4 (10,5 %) жінки, середній рівень освіти мали лише 8 (18,6 %) та 6 (15,8 %) пацієнток відповідно дослідних груп. У контрольній групі кількість пацієнток з вищою освітою склала – 20 (64,5 %) жінок, з них 2 (6,45 %) мали другу вищу освіту та середню освіту мали – 5 (16,1 %) пацієнток.

Велика частка жінок дослідних I та II груп працюють, а саме – 36 (83,7 %) I групи та 33 (86,8 %) II групи, при цьому переважна їх більшість службовики – 29 (67,4 %) та 27 (71,05 %), їх робочі місця праці достатньо різні та відповідають типовій структурі жіночої зайнятості та більшості з них притаманний малорухомомий спосіб життя (медичні працівники, бухгалтери, економісти, інженери), 7 (16,3 %) пацієнток працювали за робочими спеціальностями I групи та II групи – 6 (15,8 %) та лише 7 (16,3 %) та 5 (13,15 %) жінок відповідно були домогосподарками. Щодо контрольної групи, то 23 (74,2 %) пацієнтки мали

стабільне місце роботи, службовиками були 14 (45,2 %) пацієнток, робочі спеціальності мали 9 (29,0 %) жінок, кількість жінок домогосподарок становила 22 (25,8 %). Жодна жінка досліджуваних груп та групи контролю не вказувала на шкідливості у себе у професії.

При класифікації пацієнток за видом безпліддя, включених у дослідження, встановлено, що із загального числа жінок, первинне безпліддя діагностувалось у більшої кількості жінок 78 (69,4 %), ніж вторинне безпліддя 34 (30,6 %). Аналізуючи дані щодо розподілу жінок, включених у дослідження, за тривалістю безпліддя залежно від його типу встановлено, що найчастіше у клініку репродукції звертались пацієнтки в періоді перших 5 років 53 (47,3 %) жінок, включених у дослідження, тоді як всі інші жінки з безпліддям звертались за медичною допомогою від 6 до 9 років 36 (32,1 %) безпліддя або більше 10 років 23 (20,6 %) даного захворювання. Слід відмітити, що достатню увагу відводять тривалості безпліддя для розробки та подальшої тактики ведення даних жінок.

Вираховуючи тривалість безпліддя вдалося визначити головні мотиви, з яких пацієнтки дослідження зверталися для лікування даної патології. Серед жінок І дослідної групи головними причинами звернення в клініку були наступні: повторний шлюб – 24 (55,8 %), відкладання народження дітей за бажанням подружньої пари – 9 (20,9 %), неефективне довготривале лікування – 6 (14,0 %) та втрата дитини – 4 (9,3 %). Серед жінок ІІ групи серед основних причини звернення були наступні: повторний шлюб – 19 (50,0 %), відкладання народження дітей за бажанням подружньої пари – 9 (23,7 %), неефективне довготривале лікування – 6 (15,8 %) та втрата дитини – 4 (10,5 %). У контрольній групі пацієнток головною причиною лікування безпліддя була неефективність лікування, котре було проведено раніше та його тривалість – 18 (58,1 %),

повторний шлюб – 5 (16,1 %), відкладання народження дітей –6 (19,3 %) та втрата дитини – 2 (6,5 %) жінок відповідно.

Узагальнюючи результати, які ми отримали після медико-соціального аналізу, було встановлено та виявлено відмінності у показниках досліджуваних груп та щодо мотивів їх звернення за лікуванням з приводу безпліддя.

До одного з ключових показників, який відображає функціональну активність репродуктивної систем відноситься індекс маси тіла. Середній показник індексу маси тіла у жінок, що були включені у дослідження І групи становив (24,5 ± 1,9) кг/м^2 та вірогідно не відрізнявся від ІМТ жінок ІІ групи (24,3 ± 1,5) кг/м^2, а також не відзначалося виражених змін від групи контролю (23,2 ± 1,4) кг/м^2 (p>0,05). Оцінювали показники, ІМТ поділяли: недостатня маса тіла (<18,5 кг/м^2); нормальна маса тіла (18,5–24,9 кг/м^2); надмірна маса тіла (25–29,9 кг/м^2); ожиріння (≥30 кг/м^2). Узагальнюючи дані, вирахувані по даному показнику, спостерігаємо, що ІМТ І та ІІ груп жінок незначно збільшений відносно контрольної групи ІІІ, але показники усіх груп коливалися у межах нормальної маси тіла.

Вивчення структури супутніх соматичних захворювань у жінок, котрі були включені у дослідження, показало, що у хворих із зниженим овaріальним резервом переважають аутоімунні (25,9 %), серцево-судинні (гіпертонічна хвороба – 11,1 %) захворювання та захворювання сечовивідної (хронічний пієлонефрит – 14,8 %) систем. Варто взяти до уваги, що в окремих пацієнток зареєстровано декілька супутніх патологій.

Детальний аналіз, вивченення анамнезу та інформації щодо об’єму оперативних втручань та доступу при гінекологічних захворювань у жінок дослідних груп мав досить важливе значення, враховуючи це як причину зниження овaріального резерву. Так, у І групі жінок в анамнезі виявлено лапаротомію у 13 (30,2 %) жінок та лапароскопію у 9 (20,9 %) жінок. У ІІ групі

жінок, зі зниженим овaріальним резервом, котрим не здійснювали прегравідарну підготовку, встановлено частоту оперативних гінекологічних втручань 10 (26,3 %) жінок – лапаротомія та 6 (15,8 %) жінок – лапароскопія. У контрольній групі жінок, із трубним фактором безпліддя, в якій прегравідарної підготовки не проводили, лапаротомії та лапароскопії були в анамнезі у 3 (9,7 %) та у 2 (6,5 %) жінок відповідно. Кожна друга пацієнтка перенесла гінекологічну операцію, включаючи лапаротомії та лапароскопії. Проаналізувавши дані, можемо зробити висновки, що дані жінки дослідних груп представляють складну категорію пацієнток, коли мова йде про здійснення репродуктивної функції.

При аналізі кількості статевих партнерів виявлено, що у жінок зі безпліддям на тлі зниженого овaріального резерву більша частина мала до 3 статевих партнерів, а саме I група – 27 (62,8 %), II група – 22 (57,9 %), а у групі контролю, жінок із безпліддям трубного фактору, переважав показник від 3 до 5 партнерів та становив 14 (45,2 %), що підтверджує виникнення трубного фактору безпліддя, при ймовірності передачі інфекції статевим шляхом.

Значення менограми у обстежуваних жінок зі безпліддям на тлі зниженого овaріального резерву, що були включені у дослідження свідчать про переважний початок менархе у віці 12-14 років та тривалістю ментруального циклу 26-29 днів, що не було пов 'язано із дослідною групою, ці дані є у межах нормальних показників.

Аналізуюючи питання безпліддя у жінок даних груп окремої уваги стосувалася група використання допоміжних репродуктивних технологій в анамнезі пацієнток, включених у дослідження. Отже, 13 (30,23 %) пацієнток I дослідної групи для досягнення вагітності лікувалися у клініках репродукції та використовували допоміжні репродуктивні технології 13 (20,23 %) жінок I групи та 11 (28,9 %) жінок II дослідної групи, при цьому в 6 (13,95 %) випадках застосовувалася ВМІ у I групі та 5 (13,16 %) у II групі, екстракорпоральне

запліднення застосовували у I та II групах – 12 (27,9 %) та 11 (28,9 %) жінок відповідно. У 10 (23,25 %) жінок I та 10 (26,3 %) жінок II груп мали слабку відповідь на стимуляцію.

Щодо контрольної групи, то 5 (19,3 %) пацієнток зверталися в клініки репродукції, в 3 (9,7 %) випадках була виконана процедура ВМІ, в 5 (16,13 %) – процедура ЕКЗ, жінок із слабкою відповіддю на стимуляцію у даній групі не було виявлено.

Щодо кількості антральних фолікулів, то їх кількість була різною та корелювала відносно дослідних груп. Отже, значення кількості антральних фолікулів менше 5 у групі I становить – 36 (83,7 %) жінок, у групі II – 33 (86,8 %) жінки, що вказує про зниження овариального резерву. При порівнянні кількості антральних фолікулів у кількості більше 5 у групі I – 7 жінок (16,3 %) та у групі II – 5 жінок (13,2 %) кількість жінок була значно меншою при порівнянні. Щодо групи контролю мало місце статистично достовірна більша кількість антральних фолікулів, отож показник менше 5 фолікулів був лише у 4 (2,9 %) жінок, більше 5 у 27 (87,1 %) жінок.

Аналізували дослідження функціонального стану гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи у жінок, що входили у дослідні групи, шляхом визначення концентрації основних стероїдних гормонів під час фолікулінової фази менструального циклу. Отже, статистично вірогідну різницю показали концентрації ФСГ, прогестерону та естрадіолу у фолікулінову фазу циклу жінок досліджуваних груп. Так рівень ФСГ у жінок дослідної групи I та групи II перевищував норму з тенденцією до збільшення – (11,2 ± 0,2) мМо/мл та (11,35 ± 0,3) мМо/мл, а у контрольній групі жінок показник був у межах норми – 5,76 мМо/мл. Щодо концентрації естрадіолу, то жінки дослідних груп мали достовірне збільшення даного показника відносно жінок контрольної групи, що характерно для зниження овариального резерву – (60,4 ± 0,7) пг/мл та

(62,1 ± 0,9) пг/мл відповідно групи I та II, та у групі контролю – (38,05 ± 0,6) пг/мл. Показники концентрації прогестерону у жінок зі «поганою» відповіддю на стимуляцію також були статистично вірогідно нижче ніж у жінок групи контролю: (4,32 ± 0,2) нг/мл, (4,43 ± 0,4) нг/мл та у групі контролю – (5,26 ± 0,7) нг/мл показник коливався у межах норми відповідно. Не було виявлено відхилень від показників норми тестостерону та пролактину у двох дослідних групах жінок та групі контролю.

Наступним етапом дослідження стало вивчення біохімічних маркерів овариального резерву у досліджуваних жінок, а саме дослідження рівня антимюлерового гормону. При аналізі концентрації рівнів маркеру овариального резерву, а саме антимюлерового гормону у жінок дослідних груп встановлено, що дані пацієнтки мали статистично нижчі показники відносно жінок контрольної групи. Так, у жінок I групи концентрація АМГ дорівнювала (0,59 ± 0,09) нг/мл та у II дослідній групі – (0,65 ± 0,12) нг, що було статистично вірогідно менше (на 72,4 % та на 69,6 % відповідно) ніж у жінок контрольної групи – (2,14 ± 0,19) нг/мл.

Отже, проаналізовані вище отримані результати клінічних, інструментальних та лабораторних досліджень свідчать, що жінки I та II дослідних груп мають знижений овариальний резерв, а отже, є поганими відповідачами на контрольовану овариальну стимуляцію. Більша частина жінок була старшого репродуктивного віку, кожна друга жінка мала оперативні втручання на органах малого тазу, особливо на яйниках, велика частина усіх жінок, включених у дослідження мали слабку відповідь у попередній стимуляції овуляції (за наявності) щодо отримання ооцитів, критично знижені показники антимюлерового гормону, прогестерону та підвищені показники ФСГ, естрадіолу. Важливу роль відіграє і мала кількість антральних фолікулів у жінок із зниженим овариальним резервом, що є наявним у дослідній I та II групах жінок.

При проведенні ретроспективного аналізу із залученням двох дослідних груп із безпліддям на тлі зниженого овaріального резерву та групи контролю із трубним фактором безпліддя, встановлено, що для даних дослідних груп, спостерігається значне зниження ефективності лікування, але обрано кращий метод вибору овaріальної стимуляції – короткий протокол, так як отримуємо більшу середню кількість зрілих ооцитів, а саме 2,8 ± 0,09 середню кількість зрілих ооцитів та у довгому – на 10,7 % менше ((2,5 ± 0,08) ооцитів) відповідно, і в подальшому більшу середню кількість бластоцист, а саме (2,4 ± 0,7) бластоцист I дослідної групи та на 8,3 % менше ((2,2 ± 0,6) бастоцист) у жінок II групи.

У зв'язку з вищесказаним, постає важливе питання щодо можливості покращення овaріального резерву. Щодо вибору протоколу овaріальної стимуляції визначено короткий протокол за кращим результатом у нашому ретроспективному дослідженні, про що теж згадує Jirge P. R. у своїх статтях [110, 112]. Щодо пропонованих методик, що можуть уповільнювати процеси порушення репродуктивної функції яйників та покращувати результат, обрано даний варіант прегравідарної підготовки. Компонентами даної підготовки постає прийом дегідроепіандростерону, оскільки введення андрогенів повинно було б збільшити чутливість яєчників до гонадотропінів, тим самим покращивши синтез стероїдів у жінок зі зниженим овaріальним резервом, препарат «FT500 Plus» основним елементом якого є інозитол, а саме міо-інозитол, який відіграє досить важливу роль у організмі жінки, впливаючи на яйники, покращуючи фолікулярну рідину, тим самим якість та кількість зрілих ооцитів при пункції [205, 219]. Також у прегравідарну підготовку було включено препарат «Pelvidol», основним елементом якого є альфа-ліпоєва кислота, котра також позитивно впливає на якість ооцитів та сприяє підтриманню оптимальних умов для імплантації ембріона в матку, що є важливим для репродукції жінки [233]. Доведено, що комплексний прийом альфа-ліпоєвої кислоти разом із міо-інозитолом сприяють

покращенню стану та якості ооцитів, та сприяє підвищенню рівня вагітності [247].

Отже, у результаті контрольованої овариальної стимуляції за коротким протоколом виявлено, що середнє число фолікулів пацієнтів I та II дослідних груп було статистично значимо нижче відносно середнього числа фолікулів групи контролю. При аспірації отримували достовірно меншу середню кількість ооцитів у дослідних групах стосовно групи контролю, зокрема, у I групі на 54,23 % (6,05 ± 0,69), з яких MII – 4,88 ± 0,78, та у II групі на 64,59 % (4,68 ± 0,63) ооцитів відповідно, з яких MII – 3,31 ± 0,75, відносно групи контролю (13,22 ± 3,16 ооцитів, з яких MII – 10,3 ± 1,75). При цьому, найменша середня кількість отриманих ооцитів зафіксована в II групі (4,68 ± 0,63 ооцитів), у яку були включені жінки із зниженим овариальним резервом, і котрим не було проведено прегравідарну підготовку. Слід зазначити, що з усіх отриманих ооцитів 75,00 % складали ооцити, отримані без промивання фолікулів, а 25,00 % – отримані після повторного промивання. Середня кількість зрілих ооцитів (стадія – MII) була вірогідно нижча у II (на 67,86 %) та у I (на 52,62 %) групах відносно середньої кількості зрілих ооцитів III контрольної групи. Варто зазначити, що середня кількість зрілих ооцитів відносно загального числа усіх ооцитів у I групі становила 20,37 %, у II – 13,85 % та у контрольній групі – 43,0 % відповідно.

Середня кількість правильно запліднених ооцитів статистично вірогідно відрізнялася у жінок контрольної групи – 7,95 ± 1,2 ооцитів та у жінок із безпліддям на тлі зниженого овариального резерву, де показник I групи, у котрій жінок із безпліддям на тлі зниженого овариального резерву, стимулювали по короткому протоколу та з прегравідарною підготовкою, становила – 3,9 ± 0,71 ооцитів, а показник в II групи, у котрій жінок із безпліддям на тлі зниженого овариального резерву, стимулювали по короткому протоколу та без прегравідарною підготовки, становила – (2,27 ± 0,86) ооцитів, що статистично

менше ніж у жінок І дослідної групи. Щодо середньої кількості бластоцист, то у жінок І та ІІ дослідних груп зі зниженим овариальним резервом їх кількість становила (2,61 ± 0,44) та (1,51 ± 0,61) бластоцист відповідно. В контрольній групі цей показник становив (4,46 ± 0,23) бластоцист.

Власне вирішення проблеми безпліддя на ті зниженого овариального резерву за допомогою методів ДРТ, сучасних протоколів лікування та прегравідарної підготовки, котрі можуть бути пристосовані під кожну пацієнтку – дає подальші перспективи на очікувану вагітність у даної категорії жінок.

Отож, вибір короткого протоколу контрольованої овариальної стимуляції, за результатами ретроспективного дослідження, для лікування жінок із безпліддям на тлі зниженого овариального резерву, є ефективнішим відносно довгого протоколу овариальної стимуляції.

Отже, прегравідарна підготовка у жінок із безпліддям на тлі зниженого овариального резерву є достатньо вагомим етапом та фактором успіху циклу екстракорпорального запліднення, який не потрібно ігнорувати. Запропонований нами варіант прегравідарної підготовки перед коротким протоколом стимуляції овуляції в комбінації із антиоксидантною терапією препаратом на основі альфа-ліпоєвої кислоти та використанням препарату ДГЕА, препарату на основі міо-інозитолу та препарату на основі гормону росту – цей комплекс прегравідарної підготовки пригнічує запальні процеси у організмі, впливає на процеси імплантації ембріона, підтримує гіпоестрогенно-гіпергестагенний гомеостаз, сприяє збільшенню фолікулів шляхом збільшення чутливості яєчників до гонадотропінів, дає можливість отримати більшу кількість клітин кращої якості у короткому протоколі стимуляції овуляції, підвищує клінічну результативність лікування жінок із безпліддям на тлі зниженого овариального резерву в програмах ДРТ. Вищеподана інформація підтверджує перспективність майбутніх досліджень у даному напрямку.

При аналізі даних експериментального дослідження, виявлено, що використання інозитолу та «FT500 Plus» у здорових молодих щурів-самиць 3,5-4 місяців негативно впливає на організм, а саме спричиняє розвиток оксидативного стресу, із зростанням первинних і вторинних продуктів ПОЛ, окисної модифікації протеїнів при незмінних показниках активності антиоксидантів, ендогенну інтоксикацію. На рахунок ендогенної інтоксикації слід відмітити зростання одних молекул середньої маси, а зменшення інших. Щодо розвитку запалення, то ми бачимо наявність запалення (візуально – гіперемія яєчників), але прозапальні цитокіни зростають тільки при введенні інозитолу, а при введенні «FT500 Plus» зменшуються як про-, твк і протизапальні інтерлейкіни. Морфологічні дані вказують на зростання кількості зрілих та преантральних фолікулів. Судини у складі як кіркової, так і мозкової речовини помірно виповнені форменими елементами крові. Оскільки це варіант норми, то отримані результати можна розцінювати як розвиток артеріальної гіперемії, що очевидно зумовлює краще кровопостачання яєчників, підвищення у них метаболічних процесів, що спричинює краще підґрунтя для їх швидшого відновлення.

Як у тварин 7,5-8 місяців, так і у тих, які зазнали тривалого гіподинамічного стресу, бачимо активацію оксидативних процесів у яєчниках, зменшення активності антиоксидантів, розвиток запалення і ендогенної інтоксикаії.

При аналізі даних експериментального дослідження, виявлено, що використання з лікувальною метою інозитолу та «FT500 Plus» негативно впливає на яєчники щурів віку 7,5-8 місяців, викликаючи активацію ПОЛ, так як інозитол, порівнюючи із контролем даної серії, спричинив достовірне зростання ДК – у 3,3 раза ($p<0,001$), ТК – у 2,2 раза ($p<0,001$), а препарат «FT500 Plus» викликав достовірне збільшення тільки ДК, на 46,1 % ($p<0,01$). При аналізі результатів серії 3, інозитол, порівняно з контрольною групою даної серії, викликав достовірне

зростання ДК на 74,8 % ($p<0,001$), ТК – на 38,6 % ($p<0,001$), а препарат «FT500 Plus» – зменшення продуктів ПОЛ: ДК – на 28,1 % ($p<0,001$), ТК – на 46,1 % ($p<0,001$) відповідно. Але при цьому зростають ОШ, що може вказувати на швидке знешкодження продуктів ПОЛ. Крім того, слід відмітити зменшення продуктів ОМП, що досить важливо для збереження цілісної структури клітинних мембран, генетичного апарату хромосом. Це підтверджується даними морфологічного дослідження, де ми бачимо у кірковій речовині фолікули, що ростуть та помірно кровонаповнені судини. У порівнянні з групою тварин, яким проводилося введення інозитолу кількість зрілих фолікулів за дії «FT500 Plus» зростала, а число атретичних фолікулів знижувалося.

При аналізі результатів тварин 3 серії використання з лікувальною метою інозитолу та «FT500 Plus» теж спричинило розвиток оксидативного стресу, але при введенні «FT500 Plus» зменшувалися ДК, ТК, ОМП усіх досліджуваних фракцій, зросли супероксиддисмутазна та каталазна активність, що вказувало на зменшення оксидативного стресу. Щодо запалення, то вміст інтерлейкінів 1бета, 4 і 10 зменшувалися як при введенні інозитолу, так і «FT500 Plus», і не відрізнялися від показників групи інтактного контролю. Такі результати вказують на відновлення яєчників. Ендогенна інтоксикація залишається, але її можна розіцнювати як результат оксидативного стресу не тільки у яєчниках, але й в усьому оранізмі. Це підтвердилося і на гістологічних препаратах. Морфологічні препарати яєчників показали, що введення інозитолу сприяло покращенню морфологічного стану органу. У кірковій речовині спостерігалися ростучі та зрілі фолікули, а кількість атретичних була меншою у порівнянні з групою без введення препарату. Численними були і жовті тіла у стадії розквіту. «FT500 Plus» сприяв наявності у кірковій речовині фолікулів на різних стадіях розвитку, зокрема і зрілих овуляторних зі збереженою структурою ооцита.

Кровоносні судини органу були помірно виповненні еритроцитами без ознак стазу та звуження просвіту.

Отже, тільки використання «FT500 Plus», але не інозитолу, позитивно впливає на яєчники при тривалому гіподинамічному стресі. Уведення інозитолу і «FT500 Plus» у тварин 1 (контрольної) серії не спричинило достовірних змін ОШ і ТБК-ап у яєчниках. Використання з лікувальною метою інозитолу і «FT500 Plus» позитивно впливає на процеси ПОЛ у яєчниках щурів-самиць старшого віку, причому ефект від використання «FT500 Plus» більший. Це вказує на активацію процесів пероксидного окиснення ліпідів. Відомо, що оксидитавний стрес – це порушення обмінних процесів, а саме речовин та енергії та накопичення активних агентів, що призводять до зміни стану клітин, ці показники призводять до розвитку різноманітних патологічних станів, до дисбалансу між прооксидантними молекулами, включаючи активні форми кисню. Даний стан виникає внаслідок окиснення вільними радикалами жирних кислот, тобто перекисне окиснення ліпідів, білків, в організмі виникає внаслідок порушення балансу між активними формами кисню та прооксидантами. Оксидативний стрес сприяє пошкодженню метаболічних та ендокринних механізмів яєчника призводячи у подальшому до гіпотрофії фолікулів, що проявляється зниженням об’єму, маси та репродуктивної здатності яєчників. Внаслідок даного стану фертильність жінки порушується, за рахунок активації оксидативних процесів у яєчниках. Закономірним є розвиток запалення не тільки в яєчниках, але й у всьому організмі. Як результат спостерігаємо підвищення рівнів ІЛ-1бета, ІЛ-2, що свідчить про початок запального процесу. Використання інозитолу та інозитоловмісного препарату «FT500 Plus» викликає зменшення прозапальних цитокінів, тим самим сприяючи зменшенню запального процесу при малорухомому способі життя та гіподинамічному стресі.

При впливі вікового фактору на репродуктивну систему, на яєчники, зазвичай збільшуються: окислювальний стрес, запаси заліза, ліпіди в крові та жирові відкладення. Внаслідок виникнення оксидативного стресу у організмі у яєчниках розпочинається запальний процес. Використання з лікувальною метою інозитолу і «FT500 Plus» не виявляє позитивного ефекту на стан антиоксидантної системи у яєчниках щурів-самиць старшого віку.

Значення овaріального резерву визначає рівень антимюлерового гормону. У організмі даний гормон знижується із віком, а також внаслідок оперативних втручань на органах малого тазу, ендометріозу, шкідливих умов праці, генетичного фактору, новоутворів на яйниках, хіміотерапії, ятрогенних факторів та інше.

Ефективним виявився прийом інозитолу і «FT500 Plus» до вагітності у тварин-породіль. У тварин 1 серії, не дивлячись на те, що оксидативний стрес розвивався, відмічено зростання ДК і ТК, причому більше накопичення було у групі, яка отримувала інозитом, але інозитол і «FT500 Plus» викликали зменшення ОШ і ТБК-ап, причому більший ефект виявив інозитол. Інозитол і «FT500 Plus» викликали зменшення $ОМП_{370}$ і $ОМП_{430}$, причому більший ефект для $ОМП_{370}$ виявив інозитол, а для $ОМП_{430}$ – «FT500 Plus». Зменшення $ОМП_{530}$ спричинило тільки введення «FT500 Plus». Інозитол викликав зменшення СОД і каталазної активності, а «FT500 Plus» спричинив тільки збільшення каталазної активності. Інозитол спричинив збільшення ІЛ-1бета, зменшення ІЛ-2 і ІЛ-4. «FT500 Plus» призвів тільки до зменшення ІЛ-2, причому показники ІЛ-1бета під впливом «FT500 Plus», порівняно з введенням інозитолу, були достовірно менші, а ІЛ-4 – більші. Інозитол спричинив зменшення $МСМ_{238}$, але збільшення $МСМ_{260}$. «FT500 Plus» призвів до зростання $МСМ_{260}$ і зменшення $МСМ_{280}$, причому показники $МСМ_{238}$ і $МСМ_{280}$ під впливом «FT500 Plus», порівняно з введенням інозитолу, були достовірно менші, а $МСМ_{260}$ – більші.

У самиць-породіль серії 2 тільки інозитол призвів до зростання ДК і ТК. Інозитол і «FT500 Plus» викликали зростання ОШ і ТБК-ап, причому більше накопичення ОШ було при введенні «FT500 Plus», а ТБК-ап – інозитолу. Інозитол і «FT500 Plus» спричинили зменшення $ОМП_{370}$, $ОМП_{430}$ і $ОМП_{530}$, причому більший ефект у зниженні $ОМП_{370}$ і $ОМП_{430}$ мав «FT500 Plus». Зменшення $ОМП_{530}$ було однаковим як при введенні інозитолу, так і «FT500 Plus». Інозитол і «FT500 Plus» викликали збільшення СОД і каталазної активності, причому більшу активацію СОД спричинив «FT500 Plus», а каталази – інозитол. Інозитол спричинив зменшення ІЛ-1бета, підвищення ІЛ-4 і ІЛ-10. «FT500 Plus» призвів до зменшення ІЛ-1бета та ІЛ-2, підвищення ІЛ-10, причому показники ІЛ-2 і ІЛ-4 під впливом «FT500 Plus» були достовірно менші. Інозитол і «FT500 Plus» спричинили збільшення $МСМ_{238}$, зменшення $МСМ_{254}$, $МСМ_{260}$ і $МСМ_{280}$.

У самиць-породіль серії 3 інозитол призвів до зростання ДК і зменшення ТК. «FT500 Plus» викликав зменшення ДК і ТК. Інозитол і «FT500 Plus» спричинили зростання ОШ і зменшення ТБК-ап, причому більше накопичення ОШ було при введенні інозитолу. Інозитол і «FT500 Plus» викликали зменшення $ОМП_{370}$ і $ОМП_{530}$, причому більший ефект у зниженні $ОМП_{530}$ мав «FT500 Plus». А зменшення $ОМП_{430}$ було тільки у тих, кому вводили «FT500 Plus». Інозитол викликав тільки зростання каталазної активності, а «FT500 Plus» – активацію СОД і каталази. Інозитол спричинив підвищення ІЛ-4. «FT500 Plus» призвів до зменшення ІЛ-1бета, підвищення ІЛ-4, причому показники ІЛ-1бета під впливом «FT500 Plus» були достовірно менші. Інозитол не вплинув на вміст МСМ. «FT500 Plus» призвів до достовірного зменшення тільки $МСМ_{238}$.

Такі результати вказують на позитивний ефект від вживання інозитолу та «FT500 Plus» на яєчники щурів-самиць, до вагітності і пологів.

Отже, експериментально доведено, позитивний ефект від застосування з лікувальною метою інозитолу та «FT500 Plus» на біохімічні та морфологічні

порушення яєчників самиць 7,5-8-місяців, та самиць, які зазнали тривалого гіподинамічного стресу.

ВИСНОВКИ

У дисертації було проведено загальний аналіз та вирішення наукового завдання, яке полягало в підвищенні результативності та ефективності лікування безпліддя у жінок зі зниженим овaріальним резервом, шляхом вдосконалення методів лікування, включаючи оптимізацію протоколів контрольованої овaріальної стимуляції разом із запропонованою прегравідарною терапією з вітамінним комплеком з інозитолом – «FT500 Plus», альфа-ліпоєвою кислотою – «Pelvidol», гормоном росту «Зомактон» та дегідроепіандростерону у програмах допоміжних репродуктивних технологій.

1. До характерних клініко-анамнестичних ознак безпліддя на тлі зниження овaріального резерву відносять: старший репродуктивнмий вік (середній вік жінок, включених у клінічне дослідження 36-38 років), наявність в анамнезі оперативних втручань, а саме на органах малого тазу, в особливості на яйниках, що відіграє важливу роль у передчасному виснаженні овaріального резерву та втратах фолікулярного апарату, зниженні репродуктивного потенціалу жінки (у кожної другої пацієнтки, включеної у клінічне дослідження у анамнезі була перенесена гінекологічна операція, доступ якої був або лапароскопічно, або лапаротомічно), наявність гінекологічної патології, переважно дисгормонального та інфекційного генезу, зміни у акушерсько-гінекологічному анамнезі (незначне скорочення менструального циклу, що може свідчити про порушення стану фолікулярного апарату та його функціональних можливостей), повторних спроб допоміжних репродуктивних технологій.

2. У жінок із безпліддям на тлі зниження овaріального резерву, також фактором ризику слугує наявність екстрагенітальної патології, котра має високі показники у жінок як ретроспективного аналізу, так і клінічного дослідження.

3. У жінок із безпліддям на фоні зниження овaріального резерву відзначаються гормональні порушення, які характеризуються вірогідним зростанням рівня фолікулостимулюючого гормону та естрадіолу, зниженням рівня прогестерону та значного зниження рівня антимюлерового гормону відносно жінок контрольної групи із трубним фактором безпліддям.

4. Проведення контрольованої овaріальної стимуляції за довгим протоколом у жінок із безпліддям на тлі зниженого овaріального резерву, вказує на знижену її ефективність відносно короткого протоколу, що підтверджується вірогідно вищою сумарною дозою препаратів, тривалістю обраної стимуляції та вірогідно зниженим числом отриманих ооцитів (відносно групи з коротким протоколом), їх зрілістю, виходу бласт та у подальшому імплантації у порожнину матки, вагітністю.

5. Про ефективність контрольованої овaріальної стимуляції у жінок зі зниженим овaріальним резервом та з наявністю прегравідарної підготовкои на основі комплексного вітамінного препарату з інозитолом «FT500 Plus», альфа-ліпоєвої кислоти «Pelvidol», гормону росту «Зомактон» та дегідроепіандростерону свідчить кількість отриманих ооцитів (6,05 ± 0,69 відносно групи без прегравідарної підготовки 4,68 ± 0,63) з яких 80,66 % становлять зрілі ооцити стадії МІІ відносно групи без прегравідарної підготовки – 70,72 %.

6. У 7,5-8-місячних щурів-самиць інозитоловмісні речовини спричинюють у яєчниках активацію процесів вільнорадикального окиснення ліпідів, зменшення окисної модифікації протеїнів, каталазної активності, інтерлейкіну 1 бета. Інозитол спричинює достовірне зменшення супероксиддисмутазної активності на 42,6 % ($p<0,001$). Такі зміни викликають розвиток ендогенної інтоксикації, що проявляється змінами вмісту молекул середньої маси: зменшенням молекул середньої маси, що реєструються при

довжині хвилі 238 нм (тільки «FT500 Plus»), молекул середньої маси, що реєструються при довжині хвилі 254 нм (в однаковій мірі інозитол і «FT500 Plus»), молекул середньої маси, що реєструються при довжині хвилі 260 нм (тільки «FT500 Plus»), наростанням молекул середньої маси, що реєструються при довжині хвилі 280 нм (більше «FT500 Plus»). Вираженіші зміни спостерігаються при уведенні інозитолу, порівняно з «FT500 Plus». Морфологічно встановлено позитивний ефект застосування препаратів інозитолу (з розрахунку 400 мг/кг) на морфофункціональний стан яєчників щурів самиць, де сприяючими пошкодженню факторами виступає вік, але «FT500 Plus» має більш виражений ефект на ріст та дозрівання фолікулів кіркової речовини яєчників порівняно з інозитолом.

7. У щурів-самиць, які зазнали гіподинамічного стресу, інозитол спричинює у яєчниках активацію процесів вільнорадикального окиснення ліпідів, зменшення окисної модифікації протеїнів, зростання супероксиддисмутазної і каталазної активностей, зменшення інтерлейкінів 1 бета, 4 і 10, зменшенням молекул середньої маси, що реєструються при довжині хвилі 254 нм ((0,022 ± 0,005) од./л) і збільшення молекул середньої маси, що реєструються при довжині хвилі 280 ((0,180 ± 0,010) од./л) нм. «FT500 Plus» спричинює достовірне зменшення дієнових кон'югатів на 28,1 % ((1,00 ± 0,07) ум.од/мг) ($p<0,001$), трієнових кон'югатів на 46,1 % ((1,30 ± 0,17) ум.од/мг) ($p<0,001$), окисно модифікованих протеїнів, збільшення супероксиддисмутазної активності у 3,0 рази ((4,20 ± 0,36) пит.од/г) ($p<0,001$). Зменшується імунна відповідь організму: достовірно знижуються інтерлейкіни 1 бета на 42,3 % ((1,16 ± 0,10) пг/мл) ($p<0,001$),інтерлейкіни 4 ((2,81 ± 0,19) пг/мл) – на 32,3 % ($p<0,001$), інтерлейкіни 10 ((0,73 ± 0,20) пг/мл) – на 48,2 % ($p<0,001$). Відмічено наростання молекул середньої маси, що реєструються при довжинах хвиль 238 нм ((0,020 ± 0,003) од./л), 254 нм ((0,012 ± 0,003) од./л), 280 нм ((0,221

± 0,026) од./л). Морфологічно встановлено позитивний ефект застосування препаратів інозитолу (з розрахунку 400 мг/кг) на морфофункціональний стан яєчників, але «FT500 Plus» має більш виражений ефект на ріст та дозрівання фолікулів кіркової речовини яєчників порівняно з інозитолом.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Необхідно повідомляти жінок, котрі старші 30 років, про природнє зменшення їх репродуктивної здатності, особливо після 37 років їх потенціал зменшується у геометричній прогресії, навіть у випадку використання методів ДРТ. При критичному зниженні овaріального резерву у жінки репродуктивного віку, для реалізації материнської функції залишається лише один варіант – донорська програма.

2. Для жінок старше 35-річного віку або жінок у групі ризику щодо зменшення яєчникового резерву (один яєчник, зміни гінекологічного анамнезу, оперативні втручання, хіміотерапія у анамнезі) має бути запропоновано визначення овaріального резерву.

3. В рамках підготовки до контрольованої стимуляції яєчників у програмі ЕКЗ у жінок зі зниженою відповіддю на стимуляцію, на тлі зниженого овaріального резерву, з метою покращення результатів отримання ооцитів, правильного запліднення та виходу бластоцист рекомендовано отримання прегравідарної підготовки, а саме препаратами на основі комплексного вітамінного препарату з інозитолом «FT500 Plus», альфа-ліпоєвої кислоти «Pelvidol», гормону росту «Зомактон» та дегідроепіандростерону.

4. У рамках вибору контрольованої овaріальної стимуляції яєчників у жінок із безпліддям на тлі зниженого овaріального резерву рекомендовано проведення стимуляції за коротким протоколом, котрий є більш ефективніший відносно довгого протоколу КОС, щодо числа отриманих ооцитів, їх зрілості, виходу бласт та у подальшому імплантації у порожнину матки та вагітністю.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Хміль С. В. Прегравідарна підготовка та вибір оптимального протоколу контрольованої овариальної стимуляції у пацієнток зі синдромом полікістозних яєчників. *Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України*. 2020. № 2. С. 60–64.

2. Battling the Invisible Infertility Agony: A Case Study of Infertile Women in Khyber Pakhtunkhwa-Pakistan / A. Ullah et al. *Journal of Ethnic and Cultural Studies*. 2021. Vol. 8, № 2. P. 89–105.

3. The social construction of infertility among Iranian infertile women: a qualitative study / S. B. Hasanpoor-Azghady et al. *J Reprod Infertil.* 2019. Vol. 20, № 3. P. 178–190.

4. Бойчук О. Г., Дорофеєва У. С. Функціональний стан репродуктивної системи у жінок пізнього репродуктивного віку. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*, 2022. № 4. С. 51–55.

5. Юзько О. М., Тофан Б. Ю. Прогнозування настання вагітності при лікуванні ендометріоз-асоційованого безпліддя. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2022. Т. 21, № 2. С. 65–69.

6. Берестовий О. О. Безпліддя подружніх пар: медичні та вікові аспекти. *Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики*. 2022. Т. 2, № 3. С. 44–51.

7. The process of ovarian aging: it is not just about oocytes and granulosa cells / A. Camaioni et al. *J Assist Reprod Genet.* 2022. Vol. 39, № 4. P. 783–792.

8. Bysaha N. Y., Korchynska O. O. Problem of urogenital mixed infections in reproductive aged women in current gynecology. *Репродуктивна ендокринологія*. 2019. № 6. С. 38–42.

9. Запальні захворювання органів малого таза. Клінічна настанова, заснована на доказах / розроб. С. О.Дубров та ін. Київ : ДП «Державний експертний центр МОЗ України», 2023. 151 с.

10. Дорофеєва У. С., Бойчук О. Г. Медико-соціальні особливості пацієнток пізнього репродуктивного віку зі зниженим оваріальним резервом. *Український журнал «Здоров'я жінки».* 2022. № 2. С. 14–19.

11. Tesarik J., Galán-Lázaro M., Mendoza-Tesarik R. Ovarian aging: molecular mechanisms and medical management. Int J Mol Sci. 2021. Vol. 22, № 3. P. 1371.

12. Is there a correlation between paternal age and aneuploidy rate? An analysis of 3,118 embryos derived from young egg donors / M. Dviri et al. *Fertil Steril.* 2020. Vol. 114, № 2. P. 293–300.

13. Стрелко Г. В., Уланова В. В. Клінічне значення хронічного ендометриту у жінок зі зниженою відповіддю на стимуляцію яєчників у програмі екстракорпорального запліднення. *Здоров'я жінки*. 2018. № 4. С. 92–97.

14. Юзько В. О. Особливості допоміжних репродуктивних технологій у пацієнток із безпліддям, пов'язаним з відсутністю овуляції : дис. … докт. філософії : 14.01.01. Чернівці, 2022. 149 с.

15. Ovarian reserve parameters and IVF outcomes in 510 women with poor ovarian response (POR) treated with intraovarian injection of autologous platelet rich plasma (PRP) / Y. Cakiroglu et al. *Aging (Albany NY)*. 2022. Vol. 14, № 6. P. 2513–2523.

16. Стрелко Г. В. Особливості контрольованої стимуляції яєчників у поганих відповідачів. *Здоров'я жінки*. 2019. № 3. С. 53–59.

17. Immunological and Metabolic Causes of Infertility in Polycystic Ovary Syndrome / A. M. Kicińska et al. *Biomedicines*. 2023. Vol. 11, № 6. P. 1567.

18. Перхулин О. М. Оцінка гормональних аспектів при істміко-цервікальній недостатності у жінок з безпліддям в анамнезі. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*. 2020. Т. 20, № 2 (70). С. 76–79.

19. Граділь, О. Г. Оваріальний резерв та його гормональна корекція при використанні програм допоміжних репродуктивних технологій : автореф. дис.... канд. мед. наук : 14.01.01 / Харків. нац. мед. ун-т. Харків, 2015. 20 с.

20. Doody K. J. Infertility Treatment Now and in the Future. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2021. Vol. 48, № 4. P. 801–812.

21. Венцківська І. Б., Загородня О. С. Жіночі чинники неплідності у шлюбі. *Здоров'я чоловіка.* 2021. № 2. С. 8–13.

22. Борис О. М. Стан впровадження сучасних репродуктивних технологій у м. Києві. *Здоров'я жінки*. 2014. № 9. С. 28–32.

23. Середа К. В. Патологія цервікального епітелію у жінок з різними формами безплідності. *Репродуктивне здоров'я жінки*. 2023. № 4. С. 44–49.

24. Secondary infertility with a history of vaginal childbirth: Ready to have another one? / K. Kolanska et al. J Gynecol Obstet Hum Reprod. 2022. Vol. 51, № 1. P. 102271.

25. PRP терапія як методика вибору при гіпоплазії ендометрію / Т. Б. kola та ін. *Trends, theories and ways of improving science* : 8th International scientific and practical conference, February 28–March 03, 2023, Madrid, Spain. Madrid, 2023. P. 298.

26. Battling the Invisible Infertility Agony / A. Ullah et al. *Journal of Ethnic and Cultural Studies.* 2021. Vol. 8, № 2. P. 89–105.

27. Семененко І. В. Біоадаптивне управління в корекції психоемоційних розладів у жінок із безпліддям та перенесеним пренатальним. *Science Review*. 2021. № 2 (37). С. 1–5.

28. Аборт–предиктор порушень репродуктивного здоров’я жінки / І. Б. Вовк, О. І. Тимченко, О. О. Ревенько, О. М. Ревенько. *Здоров'я України. Тематичний номер «Гінекологія, Акушерство, Репродуктологія».* 2014. № 1(13) березень. С. 44–47.

29. Бойчук О. Г., Дорофеєва У. С. Сучасні погляди на неплідддя жінок старшого репродуктивного віку (огляд літератури). *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології.* 2020. № 1. С. 74–79.

30. Нікітін О. Д., Ясинецький М. О. Сучасний алгоритм діагностики та лікування захворювань у чоловіків, що призводять до безпліддя. Здоровье мужчины. 2020. № 4. С. 8–14.

31. Суліменко О. М. Клінічний аналіз соматичного та репродуктивного анамнезу у вагітних двійнею після допоміжних репродуктивних технологій. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики. 2021. № 3. С. 141–151.

32. Бойко Ю. М., Левчук К. І. Лісостепова Україна напередодні великих реформ 19 століття. Населення, суспільство, освіта у дзеркалі статистики. *Вінниця:* Твори, 2022. 280 с.

33. Чаркіна О. А. Психологічні детермінанти жіночого ідіопатичного безпліддя. *Молодий вчений*. 2014. № 12. С. 271–274.

34. Жилка Н. Я., Миронюк І. С., Слабкий Г. О. Характеристика деяких показників репродуктивного здоров’я жіночого населення України. *Wiadomości Lekarskie (Польща)*. 2018. Т. LXXI, № 9. С. 1803–1808.

35. Безплідність у шлюбі : навчальний посібник / Ю. С. Паращук, О. І. Каліновська, М. Г. Грищенко, В. Ю. Паращук. Харків : ХНМУ, 2014. 126 с.

36. Біла В., Нікітіна Ю., Сазоненко Л. Система планування сім'ї та охорони репродуктивного здоров'я в Україні. *Управління закладом охорони здоров'я*. 2014. № 6. С. 30−39.

37. Юзько О. М., Юзько Т. А. Клінічно-статистичний аналіз використання в Україні допоміжних репродуктивних технологій для лікування безпліддя. *Буковинський медичний вісник*. 2011. Т. 15, № 3(59). С. 135−137.

38. Сучасний погляд на проблему психогенного неплідддя у подружній парі / О. О. Корчинська та ін. *Лікарська справа*. 2020. № 5-6. С. 29–41.

39. Vander Borght M., Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology *Clin Biochem*. 2018. Vol. 62. P. 2-10.

40. Hyun J. Y., Jung H. S., Park J. Y. Herbal therapeutics for female infertility: A systematic review and meta-analysis: Herbal medicine for female infertility. *J Ethnopharmacol.* 2023. Vol. 319 (Pt 2). P. 117258.

41. Ломейко О. О. Діагностичні критерії чоловічої інфертильності: огляд літератури та результати власних спостережень. *World Science*. 2020. Vol. 1, № 2 (54). С. 24–31.

42. Infertility workup for the women's health specialist: ACOG committee opinion, number 781. *Obstet Gynecol*. 2019. Vol. 133, № 6. P. e377–e384.

43. Ярмола І. М., Шурпяк С. О. Особливості гістероскопічних втручань у жінок з безпліддям і внутрішньоматковою патологією (Огляд літератури). *Репродуктивне здоров'я жінки*. 2022. № 4. С. 52–56.

44. Бойчук А. В., Шадріна В. С., Верещагіна Т. В. Гіперплазія ендометрія – сучасний системно-патогенетичний погляд на проблему (огляд літератури). *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2019. № 1. С. 67–72.

45. Литвин Н. В., Геник Н. І. Оцінка причин ранніх втрат вагітності у жінок із безпліддям, включених у програму допоміжних репродуктивних технологій. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2017. № 1. С. 84–89.

46. Особливості перебігу вагітності у жінок з безплідністю ендокринного та запального ґенезу в анамнезі залежно від способу запліднення (дані архівів:

ДУ Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка ОМ Лук'янової НАМН України та репродуктивної клініки Надія) / Л. Є. Туманова, О. В. Коломієць, О. П. Рябенко, О. О. Молчанова. *Перинатологія і педіатрія*. 2019. № 1. С. 30–35.

47. Дем’яненко Л. В. Семенюк Л. М. Андрогеновий дефіцит і його вплив на стан здоров’я жінок. *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*. 2018. № 4. С. 9–18.

48. Романенко Т. Г., Кротик О. М., Мітіна О. Л. Репродуктивне здоров’я подружньої пари з урогенітальними інфекціями в анамнезі (Огляд літератури). Здоровье женщины. 2019. № 4. С. 82–91.

49. Обухова А. Ю. Особливості переживання безпліддя жінками фертильного віку : дипломна робота : спец. 053 «Психологія». Київ, 2020. 111 с.

50. Carson S. A., Kallen A. N. Diagnosis and management of infertility: a review. *JAMA*. 2021. Vol. 326, № 1. P. 65–76.

51. Tanbo T., Fedorcsak P. Endometriosis-associated infertility: aspects of pathophysiological mechanisms and treatment options. *Acta obstet gynecol Scand*. 2017. Vol. 96, № 6. P. 659–666.

52. Hysterosalpingography in the assessment of proximal tubal pathology: a review of congenital and acquired abnormalities / F. Zafarani et al. *Br. J. Radiol.* 2021. Vol. 94, № 1122. P. 20201386.

53. Urogenital tuberculosis–epidemiology, pathogenesis and clinical features / A. Muneer, B. Macrae, S. Krishnamoorthy, A. Zumla. *Nat. Rev Urol.* 2019. Vol. 16, № 10. P. 573–598.

54. Кіндратів Е. О. Клінічна характеристика дисластичного процесу шийки матки у жінок з розладами репродуктивної функції. Здоровье женщины. 2014. № 9. С. 140–142.

55. Филипюк Д. О. Хронічні вірусні захворювання як причина запальних процесів жіночих статевих органів та безпліддя. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2016. № 2. С. 106–111.

56. Mikhael S., Punjala-Patel A., Gavrilova-Jordan L. Hypothalamic-pituitary-ovarian axis disorders impacting female fertility. *Biomedicines.* 2019. Vol. 7, № 1. P. 5.

57. Хміль С. В., Хміль М. С. Досягнення та перспективи розвитку сучасних методів допоміжних репродуктивних технологій в лікуванні безпліддя. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2016. № 4. С. 3–7.

58. Хміль С. В., Кучма З. М., Романчук Л. І. Гінекологія : підручник. Тернопіль : Підручники і посібники, 2006. 528 с.

59. Гирявенко Н. І., Кулинич О. В. Механізми впливу аутоімунного тиреоідиту Хашимото на розвиток безпліддя. *Актуальні питання теоретичної та клінічної медицини* : збірник тез доп. V Міжнародної наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених, м. Суми, 20-21 квіт. 2017 р. Суми, 2017. С. 191–192

60. Hypothyroidism Presenting as Ovarian Cysts – a Case Series / A. Tresa et al. *Indian J Surg Oncol.* 2021. Vol. 12, № 2. P. 1–5.

61. Алєксєєва О. С. Оптимізація лікування аномальних маткових кровотеч у хворих з патологією щитоподібної залози. дис.... докт. філософ. : 222 Медицина, 22 Акушерство та гінекологія / Харківський національний медичний університет. Харків, 2023. 191 с.

62. The Thyroid Hormone Axis and Female Reproduction / E. D. Brown, B. Obeng-Gyasi, J. E. Hall, S. Shekhar. *Int J Mol Sci*. 2023. Vol. 24, № 12. P. 9815.

63. Poppe K. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Thyroid and female infertility: more questions than answers?!. *Eur J Endocrinol*. 2021. Vol. 184, № 4. P. R123–R135.

64. Thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity in euthyroid women in achieving fertility / S. Medenica et al. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015. Vol. 19, № 6. P. 977–987.

65. Оріщак І. К. Патологія щитоподібної залози у пацієнток із репродуктивними втратами та гіперплазією ендометрія. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2021. № 2. С. 98–105.

66. Романенко Т. Г., Шаганов П. Ф. Ефективність лікування трубно-перитонеального безпліддя в жінок репродуктивного віку. *Український журнал Перинатологія і педіатрія*. 2023. № 1. С. 6–11

67. Fallopian tubal infertility: The result of Chlamydia trachomatis-induced fallopian tubal fibrosis / H. Ling, L. Luo, X. Dai, H. Chen. *Mol Cell Biochem.* 2022. Vol. 477, № 1. P. 1–8.

68. Pai M. O., Venkatesh S., Gupta P. The role of infections in infertility: A review. *International Journal of Academic Medicine*. 2020. Vol. 6, № 3. P.189–196.

69. Щербина М. О., Потапова Л. В. Генітальний ендометріоз: навчальний посібник. Харків : ХНМУ, 2020. 40 с.

70. Тучкіна І. А., Тисячка Г. М. Бактеріальний вагіноз як фактор високого ризику порушення репродуктивного здоров'я у молодому віці. *Здоровье женщины*. 2013. № 9. С. 110–115.

71. Качмала Л. О. Порушення репродуктивної функції у жінок молодого віку : робота на здобуття наукового ступеня магістра : 14.00.01. Суми, 2011. 82 с.

72. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address: ASRM@asrm.org. Role of tubal surgery in the era of assisted reproductive technology: a committee opinion. Fertil Steril. 2021. Vol. 115, № 5. P. 1143–1150

73. Gebeh A. K., Metwally M. Surgical management of tubal disease and infertility. Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine. 2019. Vol. 29, № 5. P. 346–351.

74. Реабілітація репродуктивної функції жінок після органозберігальних операцій на органах малого таза / А. Г. Корнацька, Г. В. Чубей, М. В. Бражук, В. К. Кондратюк. *Здоровье женщины*. 2014. № 3. С. 123–126.

75. Подоляк І. І. Репродуктивна система у жінок з генітальним ендометріозом : робота … магістра : 14.01.01 / Сумський державний університет. Суми, 2016. 67 с.

76. Сегедій Л. І. Сучасний стан проблеми безпліддя та невиношування вагітності: перспективи поліпшення ситуації за умов запліднення in vitro. *Здоровье женщины*. 2014. № 8. С. 159–163.

77. Єжова А. В. Профілактика передчасної інволюції репродуктивної системи у жінок з генітальним ендометріозом : робота … магістра : 14.01.01 / Сумський державний університет. Суми, 2013. 75 с.

78. Endometriosis associated infertility: a critical review and analysis on etiopathogenesis and therapeutic approaches / L. Filip et al. *Medicina (Kaunas)*. 2020. Vol. 56, № 9. P. 460.

79. Луцький А. С. Оптимізація підтримки лютеїнової фази при екстракорпоральному заплідненні : дис. … канд. мед. наук : 14.01.01. Харків, 2020. 221 с.

80. Oviductal extracellular vesicles from women with endometriosis impair embryo development / Y. Li et al. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023. Vol. 14. P. 1171778.

81. The effect of surgery for endometriomas on fertility: scientific impact paper No. 55. *BJOG-AN International Journal Of Obstetrics And Gynaecology*. 2018. Vol. 125, № 6. P. E19–E28.

82. Феськов В. О. Сучасні підходи до лікування безпліддя у жінок, хворих на ендометріоз яєчників, з використанням екстракорпорального запліднення. *ScienceRise. Medical science*. 2017. № 7. С. 39–43.

83. Bonavina G., Taylor H. S. Endometriosis-associated infertility: From pathophysiology to tailored treatment. *Fron.endocrinol (Lausanne).* 2022. Vol. 13. P. 1020827.

84. Epidemiology of endometriosis and its comorbidities / F. Parazzini et al. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017. Vol. 209. P. 3–7.

85. Нечипорук Г. О. Роль імунологічних, інфекційних і генетичних факторів у розвитку чоловічого безпліддя : дипломна робота : 162 «Біотехнології та біоінженерія». Київ, 2020. 80 с.

86. Бендас В. В., Бендас В. В. Неплідність та деякі імунологічні фактори, що її спричиняють. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. 2017. № 1. С. 36–39.

87. MAP-тест та показники сперміологічного дослідження / К. А. Владиченко, О. С. Федорук, В. О. Юзько, А. В. Андрієць. *Здоров'я чоловіка.* 2021. № 3. С. 70–74.

88. A novel and compact review on the role of oxidative stress in female reproduction / J. Lu et al. *Reprod Biol Endocrinol.* 2018. Vol. 16, № 1. P. 80.

89. The effects of oxidative stress on female reproduction: a review / A. Agarwal et al. *Reprod Biol Endocrinol*. 2012. Vol. 10. P. 49.

90. Оксидативний стрес як важливий патогенетичний механізм розвитку змін репродуктивного здоров'я у жінок з соматоформними захворюваннями та порушенням вегетативного гомеостазу / Вл. В. Подольський, В. В. Подольський, І. К. Тіщенко, С. К. Стрижак. *Здоровье женщины.* 2017. № 3. С. 23–27

91. Oxidative stress and male fertility: role of antioxidants and inositols / M. N. De Luca et al. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*. 2021. Vol. 10, № 8. P. 1283.

92. Oxidative stress and female reproductive disorder: A review / K. Manokaran et al. *Asian Pacific Journal of Reproduction*. 2022. Vol. 11, № 3. P. 107–116.

93. Oxidative Stress and Human Ovarian Response–From Somatic Ovarian Cells to Oocytes Damage: A Clinical Comprehensive Narrative Review / V. Immediata et al. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*. 2022. Vol. 11, № 7. P. 1335.

94. W P.Y., Scarlata E., O'Flaherty C. Long-term adverse effects of oxidative stress on rat epididymis and spermatozoa. *Antioxidants(Basel, Switzerland)*. 2020. Vol. 9, № 2. P. 170.

95. Ruder E. H., Hartman T. J., Goldman M. B. Impact of oxidative stress on female fertility. *Curr opin obstet gynecol.* 2009. Vol. 21, № 3. P. 219–222.

96. The Silent Threat to Women's Fertility: Uncovering the Devastating Effects of Oxidative Stress / A. Kaltsas et al. *Antioxidants (Basel, Switzerland).* 2023. Vol. 12, № 8. P. 1490.

97. Redox-induced apoptosis of human oocytes in resting follicles in vitro / X. Zhang et al. *J Soc Gynecol Investig*. 2006. Vol. 13, № 6. P. 451–458.

98. The role of oxidative stress in female infertility and in vitro fertilization / J. Wojsiat, J. Korczyński, M. Borowiecka, H. M. Żbikowska. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2017. Vol. 71, № 0. P. 359–366.

99. Oxidative Stress in Reproduction: A Mitochondrial Perspective / A. Almansa-Ordonez et al. *Biology (Basel)*. 2020. Vol. 9, № 9. P. 269.

100. Embryo and Its Mitochondria / P. May-Panloup et al. *Antioxidants(Basel)*. 2021. Vol. 10, № 2. P. 139.

101. Oxidative stress-induced impairment of trophoblast function causes preeclampsia through the unfolded protein response pathway / I. Mukherjee et al. *Sci Rep.* 2021. Vol. 11, № 1. P. 18415.

102. Zhang W., Wu F. Effects of adverse fertility-related factors on mitochondrial DNA in the oocyte: A comprehensive review. *Reprod Biol Endocrinol.* 2023. Vol. 21, № 1. P. 27.

103. Senescent changes and endoplasmic reticulum stress may Be involved in the pathogenesis of missed miscarriage / Y. Tang et al. *Front Cell Dev Biol.* 2021.Vol. 9. P. 656549.

104. Harlev A., Gupta S., Agarwal A. Targeting oxidative stress to treat endometriosis. *Expert Opin Ther Targets*. 2015. Vol. 19, № 11. P. 1447–1464.

105. Акушерство та гінекологія : у 4-х т. : нац. підруч. для студентів вищ. мед. навч. закл. IV рівня акредитації, лікарів-інтернів і лікарів-курсантів вищ. мед. закл. (ф-тів) післядип. освіти / ред. В. М. Запорожан. Т. 3 : Неоперативна гінекологія. Київ : Медицина, 2014. 928 с. :

106. Андрієць А. В. Оцінка оваріального резерву в пацієнток із ендометріозом яєчників та безпліддям. *Буковинський медичний вісник*. 2019. Т. 23, № 1. С. 3–9.

107. External validation of nomogram for the decline in serum anti-Müllerian hormone in women: a population study of 15,834 infertility patients / S. M. Nelson et al. *Reprod Biomed Online*. 2011. Vol. 23, № 2. P. 204–206.

108. ESHRE consensus on the definition of ‘poor response'to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria / A. Ferraretti et al. *Hum Reprod*. 2011. Vol. 26, № 7. P. 1616–1624.

109. Elter K., Sismanoglu A., Durmusoglu F. H. Intercycle variabilities of basal antral follicle count and ovarian volume in subfertile women and their relationship to reproductive aging: a prospective study. *Gynecol Endocrinol*. 2005. Vol. 20, № 3. P. 137–143.

110. Стрелко Г. В. Етіологія, патогенез та шляхи подолання зниженої відповіді на стимуляцію при допоміжних репродуктивних технологіях у жінок з

безплідністю : : автореф. дис.... д-ра мед. наук : 14.01.01 / Нац. мед. акад. післядиплом. освіти ім. П. Л. Шупика. Київ, 2020. 36 с. : рис., табл.

111. Пирогова В. І., Ференц М. Фертильність і овaріальний резерв (Клінічна лекція). *Здоровье женщины*. 2018. № 8. С. 10–13.

112. Анчева І. А. Пацієнтки старшого віку. Пізня вагітність і материнство. *Здоров'я України. Тематичний номер «Акушерство. Гінекологія. Репродуктологія».* 2021. № 3. С. 10.

113. Ковалишин О. А. Стан овaріального резерву в жінок, які мали порушення менструальної функції у пубертатному періоді. *Сімейна медицина*. 2020. № 4. С. 92–96.

114. Архипкіна Т. Л., Бондаренко В. О., Любимова Л. П. Зв'язок вітаміну D з маркерами репродуктивно функції у хворих на синдром полікістозних яєчників. *Проблеми ендокринної патології.* 2021. № 4. С. 7–13.

115. Вітюк А. Д., Гафійчук Р. Г. Диференційований підхід до діагностики стану яєчників у жінок із безпліддям при синдромі виснажених яєчників. *Здоровье женщины*. 2013. № 4. С. 141–146.

116. Єфіменко О. О. Менопауза. Проблема, що не втрачає актуальності. Коментарій фахівця та оновлені дані «Національного консенсусу щодо ведення пацієнток у клімактерії». *Репродуктивна ендокринологія.* 2020. № 1. С. 72–88.

117. Жук С. І., Воробей-Вихівська В. М. Нові етіологічні та патогенетичні аспекти передчасного зниження овaріального резерву. *Здоровье женщины*. 2014. № 9. С. 131–133.

118. Черняк М. М., Корчинська О. О. Сучасні погляди на оперативні втручання при ендометріозі. Огляд літератури. *Репродуктивна ендокринологія.* 2021. № 2. С. 45–52.

119. Іщак О. М. Стан оваріального резерву після оперативного лікування апоплексії яєчника. *Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики*. 2021. № 1. С. 27–32.

120. Порівняльна характеристика протоколів стимуляції овуляції з використанням агоністів та антагоністів гонадотропін-рилізинг-гормонів у програмах допоміжних репродуктивних технологій (огляд літератури) / М. С. Хміль, С. В. Хміль, Н. Я. Чудійович, А. С. Хміль-Досвальд. *Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України*. 2018. № 4. С. 90–96.

121. Jirge P. R. Poor ovarian reserve. *J Hum Reprod Sci*. 2016. Vol. 9, № 2. P. 63–69.

122. Comparing four ovarian reserve markers–associations with ovarian response and live births after assisted reproduction / T. Brodin et al. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2015. Vol. 94, № 10. P. 1056–1063.

123. Оцінка ефективності преімплантаційного генетичного тестування на анеуплоїдії при використанні екстракорпорального запліднення у пацієнток старшого репродуктивного віку / М. Г. Грищенко та ін. *Міжнародний медичний журнал*. 2018. Т. 24, № 3. С. 40–44.

124. Iliodromiti S., Nelson S. M. Ovarian response biomarkers: physiology and performance. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2015. Vol. 27, № 3. P. 182–186.

125. An ovarian reserve assessment model based on anti-müllerian hormone levels, follicle-stimulating hormone levels, and age: Retrospective cohort study / H. Xu et al. *J Med Internet Res*. 2020. Vol. 22, № 9. P. e19096.

126. Prediction and diagnosis of poor ovarian response: the dilemma / A. Badawy, A. Wageah, M. El Gharib, E. E. Osman. *J Reprod Infertil*. 2011. Vol. 12, № 4. P. 241–248.

127. *Ендокринні порушення репродуктивної системи жінок при гіпокінезії у різноманітні вікові періоди* / В. В. Лазуренко, І. В. Старкова, О. А. Лященко, О.

С. Алєксєєва. *Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології (Девятнадцяті анилевські читання)* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 27-28 лют. 2020 р. Харків, 2020. С. 96–97.

128. Міхеєнко О. І. Валеологія. Основи індивідуального здоров'я людини : навчальний посібник. Суми : Університетська книга, 2023. 448 с.

129. Круцевич Т., Іванік, О. Гендерні особливості прояву факторів ризику серцево-судинних захворювань у чоловіків і жінок зрілого віку. *Спортивний вісник Придніпров'я.* 2019. № 3. С. 110–117.

130. Цись Н. О. Фізична активність як умова здорового способу життя людини. *Наука та освіта в умовах війни: Глухівський національний педагогічний університет імені Олександра Довженка»* : матеріали звітної наук.-практ. конф. викладачів, докторантів, аспірантів та молодих учених, здобувачів вищої та фахової передвищої освіти (розділ вища школа), м. Глухів, 23-24 трав. 2023 р. Глухів, 2023. С. 206–207.

131. Кукса Н. В., Самодій Ю. О. Гіподинамія як проблема сучасного суспільства. *Проблеми здоров'я людини та фізичної реабілітації* : матеріали II Всеукр. заочн. наук.-практ. інтернет-конф., 26 груд. 2016 р. Суми : Вид. СумДПУ імені А. С. Макаренка, 2016. С. 160–164.

132. Стрес-індуковані зміни життєдіяльності організму. Огляд літератури / Л. В. В'юницька, Т. Ю. Юзвенко, Т. І. Дашук, В. І. Паньків. *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія.* 2022. № 2. С. 49–60.

133. Бацилєва О. В. Психоемоційний стрес та репродуктивне здоров'я жінки. *Матеріали наукової конференції професорсько-викладацького складу, наукових працівників і здобувачів наукового ступеня за підсумками науково-дослідної роботи за період 2015–2016 рр. (15–18 травня 2017 р.) :* у 2-х т. Вінниця : Донецький національний університет імені Василя Стуса, 2017. Т. 1. С. 53–55.

134. Valsamakis G., Chrousos G., Mastorakos G. Stress, female reproduction and pregnancy. *Psychoneuroendocrinology*. 2019. Vol. 100. P. 48–57.

135. Дроздовська Ю. Б. Оптимізація протоколів контрольованої овуляторної стимуляції у пацієнток з фіброміомою матки : дис... д-ра філософії 222 "Медицина" / Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України. Тернопіль, 2021. 184 с.

136. Бобро О. В., Бобро Е. В. До проблеми виникнення стресових розладів. / Менеджмент підприємницької діяльності : навч. посіб. для проф. підготовки військовослужбовців ЗС України звільнених у запас. Одеса : Гельветика, 2020. Вип.8. С. 267–272.

137. Psychophysiology of chronic stress: An example of mind-body interaction / L. A. Cacha, R. R. Poznanski, A. Z. Latif, T. M. Ariff. *NeuroQuantology*. 2019. Vol. 17, № 7. P. 53–63.

138. Steiner M., Dunn E., Born L. Hormones and mood: from menarche to menopause and beyond. J Affect Disord. 2003. Vol. 74, № 1. P. 67–83.

139. Мельник К. О., Приймак С. Г. Патогенез психологічного безпліддя. *Science and innovation of modern world* : proceedings of IX International Scientific and Practical Conference London, United Kingdom, May 18-20, 2023. London : Cognum Publishing House, 2023. P. 78.

140. Шевага, Д. О. Програмний додаток моніторингу рівня стресу на основі моделей класифікації [Електронний ресурс] / Д. О. Шевага, О. К. Городецька, Л. М. Добровська // Наукові праці ВНТУ. 2022. № 4.

141. Корда І. В., Хміль С. В. Хміль А. С. Проблеми фертильності у жінок старшого репродуктивного віку (огляд літератури). *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2015. № 2. С. 108–111.

142. Вік пацієнток як один із факторів ризику невдалих спроб у циклах екстракорпорального запліднення (аналітичний огляд літератури) / С. В. Хміль,

І. В. Корда, Р. П. Микула, М. С. Хміль. *Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України*. 2017. № 4. P. 110–115.

143. Iljas J. D., Wei Z., Homer H. A. Sirt1 sustains female fertility by slowing age-related decline in oocyte quality required for post-fertilization embryo development. *Aging Cell*. 2020. Vol. 19, № 9. P. e13204.

144. Esencan E., Beroukhim G., Seifer D. B. Age-related changes in Folliculogenesis and potential modifiers to improve fertility outcomes-A narrative review. *Reprod Biol Endocrinol.* 2022. Vol. 20, № 1. P. 156.

145. Коцабин Н. В., Макарчук О. М. Особливості гормональних взаємовідносин у жінок різних вікових груп з невдалими спробами допоміжних репродуктивних технологій в анамнезі. *Здоров'я жінки*. 2015. № 5. P. 150–153.

146. Editorial: Female Infertility: Genetics of Reproductive Ageing, Menopause and Primary Ovarian Insufficiency / M. Marongiu, L. Crisponi, M. Uda, E. Pelosi. *Front Genet.* 2022. Vol. 13. P. 839758.

147. Intrinsic fertility of human oocytes / S. J. Silber et al. Fertil Steril. 2017. Vol. 107, № 5. P. 1232–1237.

148. Impact of oxidative stress on age-associated decline in oocyte developmental competence / H. Sasaki et al. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019. Vol. 10. P. 811.

149. Ovarian volume may predict assisted reproductive outcomes better than follicle stimulating hormone concentration on day 3 / C. H. Syrop et al. *Hum Reprod*. 1999. Vol. 14, № 7. P. 1752–1756.

150. Age-related fertility decline: is there a role for elective ovarian tissue cryopreservation? / L. S. Kasaven et al. *Hum Reprod*. 2022. Vol. 37, № 9. P. 1970–1979.

151. Congenital anomalies and maternal age: A systematic review and meta-analysis of observational studies / D. Ahn et al. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2022.Vol.

101, № 5. P. 484–498.

152. Zhang C., Yan L., Qiao J. Effect of advanced parental age on pregnancy outcome and offspring health. *J. Assist. Reprod. Genet*. 2022. Vol. 39, № 9. P. 1969–1986.

153. Mikwar M., MacFarlane A. J., Marchetti F. Mechanisms of oocyte aneuploidy associated with advanced maternal age. *Mutat. Res. Rev. Mutat. Res*. 2020. Vol. 785 P. 108320.

154. Печеряга С. В., Віксич Я. М. Етіологічні аспекти викидня, що не відбувся. *Innovations technologies in science and practice* : proceedings of the VI International Scientific and Practical Conference, Haifa, Israel, February 15–18, 2022. Haifa, 2022. P. 231.

155. In vitro fertilization with preimplantation genetic diagnosis for aneuploidies in advanced maternal age: a randomized, controlled study / C. Rubio et al. *Fertil steril*. 2017. Vol. 107, № 5. P. 1122–1129.

156. Munné S., Cohen J. Advanced maternal age patients benefit from preimplantation genetic diagnosis of aneuploidy. *Fertil steril*. 2017. Vol. 107, № 5. P. 1145–1146.

157. Next generation sequencing in women affected by nonsyndromic premature ovarian failure displays new potential causative genes and mutations / J. D. Fonseca et al. *Fertil steril.* 2015. Vol. 104, № 1. P. 154–162.

158. Szafarowska M., Jerzak M. Ovarian aging and infertility. *Ginekol Polska.* 2013. Vol. 84, № 4. P. 298–304.

159. Подольський В. В., Подольський В. В. Перекисне окислення ліпідів як прояв оксидативного стресу в організмі жінок із змінами репродуктивного здоров’я на тлі соматоформних захворювань із порушеннями вегетативного гомеостазу. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології.* 2017. № 2. С. 98–104.

160. Mothers who have given birth at an advanced age-health status before and after childbirth / M. L. Pettersson et al. *Sci rep.* 2020. Vol. 10, № 1. P. 9739.

161. Predicting aneuploidy in human oocytes: key factors which affect the meiotic process / L. Gianaroli et al. *Hum Reprod*. 2010. Vol. 25, № 9. P. 2374–2386.

162. Deatsman S., Vasilopoulos T., Rhoton-Vlasak A. Age and fertility: a study on patient awareness. *JBRA Assist Reprod*. 2016. Vol. 20, № 3. P. 99–106.

163. Ko S. H., Kim H. S. Menopause-associated lipid metabolic disorders and foods beneficial for postmenopausal women. *Nutrients.* 2020. Vol. 12, № 1. P. 202.

164. Nguyen H. D., Kim M. S. Effects of heavy metal, vitamin, and curry consumption on metabolic syndrome during menopause: a Korean community-based cross-sectional study. *Menopause*. 2021. Vol. 28, № 8. P. 949–959.

165. Iron deficiency and iron overload in men and woman of reproductive age, and pregnant women / X. Li et al. *Reprod. Toxicol*. 2023. Vol. 118. P. 108381.

166. Impact of Advanced Paternal Age on Fertility and Risks of Genetic Disorders in Offspring / A. Kaltsas et al. *Genes (Basel)*. 2023. Vol. 14, № 2. P. 486.

167. IVF–ICSI outcome in women operated on for bilateral endometriomas / E. Somigliana et al. *Hum. Reprod.* 2008. Vol. 23, № 7. P. 1526–1530.

168. Cedars M. I. Evaluation of female fertility–AMH and ovarian reserve testing. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2022. Vol. 107, № 6. P. 1510–1519.

169. Identification of a unique epigenetic profile in women with diminished ovarian reserve / K. W. Olsen et al. *Fertil Steril*. 2021. Vol. 115, № 3. P. 732–741.

170. Захаренко О. С., Юзько О. М., Захаренко, Л. В. Роль антимюллерового гормону в оцінці овaріального резерву при безплідді, асоційованому з малими формами генітального ендометріозу. *Здоровье женщины*. 2012. № 5. P. 152–154.

171. Іщак О. М., Семків М. Р., Хміль М. С. Вплив хірургічного втручання на пацієнток з апоплексією яєчника в аспекті збереження овaріального резерву та

поліпшення ефективності допоміжних репродуктивних технологій. *Вісник наукових досліджень.* 2018. № 3. P. 66–70.

172. Таран О.П. Ефективність комбінованих методів лікування ендометріозу яєчників : робота на здобуття кваліфікаційного ступеня магістра : спец.: 14.01.01. Суми : СумДУ; Мед. ін-т, 2018. 58 с.

173. Anti-Müllerian hormone in queens: Serum concentrations and total ovarian follicle population / C. Lapuente et al. *Theriogenology*. 2023. Vol. 197. P. 111–115.

174. Effects of postpartum diseases on antral follicle count and serum concentration of Anti-Müllerian hormone in dairy cows / L. Schwarzmann et al. *Anim Reprod Sci.* 2023. Vol. 255. P. 107291.

175. The roles of anti-Müllerian hormone in breast cancer / X. Chen, S. Liu, X. Peng, X. Zong. *Endocr Relat Cancer*. 2023. Vol. 30, № 10. P. e230060.

176. Serum anti-Müllerian hormone is an effective indicator of antral follicle counts but not primordial follicle counts / Y. Zhou, K. L. Scott, E. Quin, M. W. Pankhurst. *Endocrinology.* 2023. Vol. 164, № 8. P. bqad098.

177. Serum anti-Mullerian hormone (AMH) concentration has limited prognostic value for density of primordial and primary follicles, questioning it as an accurate parameter for the ovarian reserve / M. von Wolff, M. Roumet, P. Stute, J. Liebenthron. *Maturitas.* 2020. Vol. 134. P. 34–40.

178. Age-specific distribution of serum anti-mullerian hormone and antral follicle count in Indian infertile women / D. Gunasheela et al. *J. Hum. Reprod. Sci*. 2021. Vol. 14, № 4. P. 372–379.

179. Serum anti-Müllerian hormone concentration and follicle density throughout reproductive life and in different diseases–implications in fertility preservation / J. Liebenthron et al. *Hum. reprod.* 2019. Vol. 34, № 12. P. 2513–2522.

180. Бойко А. В. Вплив органозберігальних операцій на органах малого таза на стан овариального резерву. *Здоровье женщины*. 2018. № 4. Р. 63–65.

181. Бігун Р. В. Оптимізація тактики ведення та лікування жінок з ендометріозом яєчників, поєднаним із запальними процесами органів малого тазу : дис. … докт. філософіЇ : 222 Медицина : 22-Охорона здоров'я / Івано-Франківський національний медичний університет. Івано-Франківськ, 2022. 234 с.

182. Колесник Г., Адамчук Н. Органозберігаючі операції на органах малого таза для відновлення репродуктивного здоров'я. *Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики.* 2023. Т. 3, № 2. Р. 95–100.

183. Clark T. J., Neelakantan D., Gupta J. K. The management of endometrial hyperplasia: an evaluation of current practice. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2006. Vol. 125, № 2. P. 259–264.

184. Obeziteye Multidisipliner Yaklaşım / ed. by A. Coşkun, D. Y. Kehribar. Ankara : Akademisyen Kitabevi, 2020. 456 p.

185. Бойко В. І., Калашник Н. В., Бойко А. В. Сучасні підходи до діагностики та лікування доброякісних пухлин яєчників : навч. посіб. Суми : СумДУ, 2019. 267 с.

186. Особливості овариального резерву у жінок з безплідністю після органозберігальних операцій на органах малого таза / А. Є. Дубчак, О. Д. Дубенко, Н. М. Обейд, О. В. Мілєвський. Здоровье женщины. 2017. № 3. С. 46–49.

187. Оваріальний резерв у безплідних жінок репродуктивного віку з неоперованими ендометріомами яєчників / В. Г. Дубініна, О. М. Носенко, О. І. Чужик, Г. С. Гриценко. *Здоровье женщины*. 2016. № 6. Р. 165–168.

188. Іщак О. М. Вплив різних варіантів оперативного лікування апоплексії яєчника на стан овaріального резерву. *Здоровье женщины*. 2018. № 4. Р. 75–77.

189. Павлик У. В. Особливості овaріального резерву після оперативного лікування апоплексії яєчника. *Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики.* 2022. Vol. *2*, № 2. Р. 61–65.

190. Перспективи використання інозитолу в жінок із синдромом полікістозних яєчників (огляд літератури) / М. С. Хміль, А. С. Хміль-Досвальд, С. В. Хміль, І. Я. Підгайна. *Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України*. 2018. № 4. Р. 82–89.

191. Резніченко Г. І., Резніченко Ю. Г. Роль інозитолів і фолатів у відновленні репродуктивної функції в жінок та профілактиці вроджених вад розвитку. Огляд літератури. *Репродуктивна ендокринологія*. 2021. № 5. С. 95–100.

192. Носенко О. М., Новікова О. В. Інозитоли в репродуктивній медицині: огляд літератури. *Репродуктивна ендокринологія*. 2021. № 6. С. 23–34.

193. Ципкун А. Г. Фармакологічна характеристика та використання міо-інозитолу в гінекологічній практиці. *Репродуктивна ендокринологія.* 2015. № 5. С. 28–30.

194. Калугина Л. В., Юско Т. И. Мио-инозитол: терапевтические возможности и прегравидарная подготовка при синдроме поликистозных яичников. *Репродуктивна ендокринологія.* 2018. № 4. С. 40–45

195. Understanding and supporting women with polycystic ovary syndrome: a qualitative study in an ethnically diverse UK sample / M. Hadjiconstantinou et al. *Endocr Connect.* 2017. Vol. 6, № 5. P. 323–330.

196. Effects of inositol (s) in women with PCOS: a systematic review of randomized controlled trials / V. Unfer et al. *Int J Endocrinol.* 2016. Vol. 2016. P. 1849162.

197. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of inositol(s) in health and disease / M. Bizzarri et al. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2016. Vol. 12, № 10. P. 1181–1196.

198. Комплексна терапія порушень менструальної функції у жінок репродуктивного віку на тлі метаболічного синдрому / Л. Є. Лимар, Н. А. Лимар, І. М. Маланчин, В. М. Мартинюк. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2021. № 2. С. 82–85.

199. Гламазда, М. І. Стан репродуктивного здоров'я жінок після баріатричної хірургії : дис. … канд. мед. наук : 222 «Медицина» 22 «Охорона здоров'я». Київ, 2023. 219 с.

200. Myo-inositol as a male fertility molecule: speed them up! / R. A. Condorelli et al. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2017. Vol. 21, № 2. P. 30–35.

201. Microenvironment of the male and female reproductive tracts regulate sperm fertility: Impact of viscosity, pH, and osmolality / M. Lavanya et al. *Andrology*. 2022. Vol. 10, № 1. P. 92–104.

202. Myo-inositol improves the viability of boar sperm during liquid storage / A. Jawad et al. *Front Vet Sci*. 2023. Vol.10. P. 1150984.

203. Effect of treatment with myo-inositol on semen parameters of patients undergoing an IVF cycle: in vivo study / F. A. Gulino et al. *Gynecol Endocrinol*. 2016. Vol. 32, № 1. P. 65–68.

204. Stringaro A., Nordio M., Vazquez-Levin M. Application of myo-inositol and d-chiro-inositol in andrological issues. *A Clinical Guide to Inositols* / ed. by V. Unfer, D. Dewailly. Academic Press, 2023. P. 197–211.

205. Management of women with PCOS using myo-inositol and folic acid. New clinical data and review of the literature / P. A. Regidor, A. E. Schindler, B. Lesoine, R. Druckman. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2018. Vol. 34, № 2.

206. Myo-inositol is a promising treatment for the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): an animal study / G. A. Turan et al. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2015. Vol. 292, № 5. P. 1163–1171.

207. Effect of a supplementation with myo-inositol plus melatonin on oocyte quality in women who failed to conceive in previous in vitro fertilization cycles for poor oocyte quality: a prospective, longitudinal, cohort study / V. Unfer, E. Raffone, P. Rizzo, S. Buffo. *Gynecol. Endocrinol.* 2011. Vol. 27, № 11. P. 857–861.

208. Sigue R. J. L., Decena D. D. Efficacy of Myo-inositol in Improving Pregnancy Rate and Regulation of Menstrual Cycle for Patients With Polycystic Ovarian Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JVUST:Journal of Medicine, University of Santo Tomas*. 2022. Vol. 6, № 2. P. 979–998.

209. Melatonin and myo-inositol: Supporting reproduction from the oocyte to birth / M. Russo et al. *Int J Mol Sci.* 2021. Vol. 22, № 16. P. 8433.

210. Льовкіна О. Л. Сучасний погляд лікаря акушер-гінеколога на особливості раціону вагітних. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2021. Т. 25, № 1. Р. 171–174.

211. Бойко Г. Б. Актуальність проблеми фолатної недостатності при прегравідарній підготовці та в період вагітності. *Український медичний часопис*, 2012. № 5. С. 61–64.

212. Москальчук Л. В. Вміст фолієвої кислоти в організмі жінок репродуктивного віку. Гігієна населених місць. 2014. № 63. С. 330–335.

213. Гіпергомоцистеїнемія у патогенезі звичного невиношування вагітності / О. О. Корчинська, В. В. Маляр, В. А. Маляр, О. А. Балога. *Науковий вісник Ужгородського університету : Серія: Медицина*. 2015. Вип. 1(51). С. 232–234.

214. Follicular fluid and serum concentrations of myo-inositol in patients undergoing IVF: relationship with oocyte quality / T. T. Chiu et al. *Hum Reprod.* 2002. Vol. 17, № 6. P. 1591–1596.

215. Effects of myo-inositol on the in-vitro maturation and subsequent development of mouse oocytes / T. T. Y. Chiu, M. S. Rogers, C. Briton-Jones, C. Haines. *Hum Reprod.* 2003. Vol. 18, № 2. P. 408–416.

216. Біологічна роль цинку в організмі людини і тварин / Г. Л. Антоняк та ін. *Біологія тварин*. 2011. Т. 13, № 1-2. С. 17–31.

217. The effect of «FT500 Plus» ® on ovarian stimulation in PCOS women / C. Alviggi et al. *Reproductive toxicology*. Vol. 59. P. 40–44.

218. Темірова О. А., Бондаренко О., Хайтович М. В. Фармацевтична опіка при застосуванні вітамінно-мінеральних комплексів для жінок під час вагітності та лактації. *Український науково-медичний молодіжний журнал*. 2022. Т. 132, № 3. С. 58–67.

219. A zinc-dependent mechanism regulates meiotic progression in mammalian oocytes / M. L. Bernhardt et al. *Biol. reprod.* 2012. Vol. 86, № 4. P. 114.

220. Янова С. С. Кореляційний зв'язок вмісту білку та енергії з деякими мінеральними елементами раціону людини : магістерська робота : спец. 091 Біологія. Вінниця, 2022. 81 с.

221. Replacement Selenium Therapy in Acute Cerebral Damage / I. A. Savvina et al. *Selenium and Human Health* / ed. by V. Gelen, A. Kara, A. Kükürt. London : IntechOpen, 2023. P. 59.

222. Луценко О. І., Ворон Н. М. Роль вітамінів в житті людини. *Молодий вчений*. 2017. № 2. С. 7–13.

223. Нетюхайло Л. Г., Іщейкіна Л. К. Вітаміни. Частина ІІІ. *Світ медицини і біології.* 2012. № 3. С. 142–145.

224. Chronic niche inflammation in endometriosis-associated infertility: current understanding and future therapeutic strategies / Y. H. Lin et al. *Int. J. Mol. Sci.* 2018. Vol. 19, № 8. P. 2385.

225. Капущак Ж., Савчук О., Стравський Я. Перекисне окиснення ліпідів в організмі тварин і людей та роль антиоксидантів у зниженні рівня продуктів перекисного окиснення ліпідів. *Věda a perspektivy*. 2023. № 5 (24). С. 208–218.

226. Пирогова В. І., Ошуркевич О. О., Охабська І. І. Вітамінно-мінеральні комплекси у профілактиці репродуктивних втрат та ускладнень вагітності. *Здоров'я жінки*. 2019. № 1. С. 36–39.

227. Homocysteine concentrations in follicular fluid are associated with poor oocyte and embryo qualities in polycystic ovary syndrome patients undergoing assisted reproduction / B. Berker, C. Kaya, R. Aytac, H. Satıroglu. *Hum. reprod.* 2009. Vol. 24, № 9. P. 2293–2302.

228. Glutathione ethyl ester protects in vitro-maturing bovine oocytes against oxidative stress induced by subsequent vitrification/warming / T. García-Martínez et al. *Int. J. Mol. Sci.* 2020. Vol. 21, № 20. P. 7547.

229. α-Lipoic acid and its role on female reproduction / F. Di Nicuolo et al. *Curr. Protein Pept. Sci*. 2021. Vol. 22, № 11. P. 767–774.

230. Чигиринець О., Мельник А. Дослідження фотостабільності інкапсульованих в галлуазиті α-ліпоєвої кислоти та моксифлоксацину. *Вісник Херсонського національного технічного університету*. 2023. № 2. С. 106–111.

231. Molecular and Therapeutic Insights of Alpha-Lipoic Acid as a Potential Molecule for Disease Prevention / A. K. Tripathi et al. *Rev. Bras. Farmacogn.* 2023. Vol. 33, № 2. P. 272–287.

232. α-lipoic acid ameliorates consequences of copper overload by up-regulating selenoproteins and decreasing redox misbalance / E. Kabin et al. *Proc. Natl. Acad. Sci U S A.* 2023. Vol. 120, № 40. P. e2305961120.

233. Alpha-lipoic acid supplementation restores the meiotic competency and fertilization capacity of porcine oocytes induced by arsenite / M. Zhang et al. *Front. Cell Dev. Biol.* 2022. Vol. 10. P. 943757.

234. The Effect of Alpha Lipoic Acid (ALA) Supplementation on the in Vitro Maturation Media of Goat Oocyte on Tumor Alpha Necrosis Factor (TNF-α) Expression and Malondialdehyde (MDA) Levels / A. A. Al-Anshori et al. *International Journal of Scientific Advances (IJSCIA)*. 2023. Vol. 4, Iss. 1. P. 41–46.

235. Jitjumnong J., Tang P. C. Bone Morphogenetic Protein 15 (BMP-15) Improves In Vitro Mouse Folliculogenesis. *Animals (Basel)*. 2023. Vol. 13, № 6. P. 980.

236. Хміль Досвальд А. С. Оптимізація кріопротоколів у пацієнток з ендокринним безпліддям при синдромі полікістозних яєчників на фоні хронічного ендометриту : дис. … доктора філософії : 222 Медицина, 22 Охорона здоровя. Тернопіль, 2022. 210 с.

237. Peripheral neuropathy in obstetrics: efficacy and safety of α-lipoic acid supplementation / M. Costantino et al. *Eur. Rev. Med. Pharmacol Sci.* 2014. Vol. 18, № 18. P. 2766–2771.

238. Alpha lipoic acid in obstetrics and gynecology / C. Di Tucci et al. *Gynecol. Endocrinol.* 2018. Vol. 34, № 9. P. 729–733.

239. Effectiveness of an antioxidant preparation with N-acetyl cysteine, alpha lipoic acid and bromelain in the treatment of endometriosis-associated pelvic pain: LEAP study / I. Lete, N. Mendoza, E. de la Viuda, F. Carmona. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2018. Vol. 228. P. 221–224.

240. The role of alpha lipoic acid in female and male infertility: a systematic review / C. Di Tucci et al. *Gynecol. Endocrinol*. 2021. Vol. 37, № 6. P. 497–505.

241. Fasipe B., Faria A., Laher I. Potential for Novel Therapeutic Uses of Alpha Lipoic Acid. *Curr. Med. Chem.* 2023. Vol. 30, № 35. P. 3942–3954.

242. Клітинська О. В., Стішковський А. В. Магній в організмі та його роль у формуванні стоматологічної захворюваності. *Україна. Здоров'я нації*. 2020. № 3. С. 130–137.

243. Classen H. G., Classen-Winkler I. Magnesium and human fertility. *Trace Elements and Electrolytes*. 2022. Vol. 39, № 2. P. 78.

244. Effect of magnesium supplementation on women's health and well-being / D. Porri et al. *NFS Journal*. 2021. Vol. 23. P. 30–36.

245. Associations between serum magnesium concentrations and polycystic ovary syndrome status: a systematic review and meta-analysis / M. Babapour et al. *Biol. Trace Elem. Res.* 2021Vol. 199, 1297–1305.

246. Poly cystic ovarian syndrome: an updated overview / S. El Hayek et al. *Front. Physiol.* 2016. Vol. 7. P. 124.

247. Effects of α-lipoic acid and myo-inositol supplementation on the oocyte environment of infertile obese women: A preliminary study / C. Novielli et al. *Reprod. Biol.* 2020. Vol. 20, № 4. P. 541–546.

248. Effects of controlled-release alpha lipoic acid in lean, nondiabetic patients with polycystic ovary syndrome / U. Masharani et al. *J. Diabetes Sci. Technol.* 2010. Vol. 4, № 2. P. 359–364.

249. Скорейко Р. С. Порушення менструальної функції у жінок раннього репродуктивного віку із ожирінням: прогнозування та тактика лікування : дис. … доктора філософії : 22 Охорона здоров'я, 222 Медицина. Київ, 2022. 144 с.

250. Modulatory effects of alpha-lipoic acid (ALA) administration on insulin sensitivity in obese PCOS patients / A. D. Genazzani et al. *J. Endocrinol. Invest.* 2018. Vol. 41, № 5. P. 583–590.

251. Treatment with d-chiro-inositol and alpha lipoic acid in the management of polycystic ovary syndrome / F. Fruzzetti, A. Capozzi, A. Canu, S.Lello. *Gynecol. Endocrinol.* 2019. Vol. 35, № 6. P. 506–510.

252. Nestler J. E., Unfer V. Reflections on inositol (s) for PCOS therapy: steps toward success. *Gynecol. Endocrinol.* 2015. Vol. 31, № 7. P. 501–505.

253. Оптимізація функції яєчників та метаболічного статусу при синдромі полікіс тозних яєчників / Т. Ф. Татарчук, Н. В. Косей, Т. М. Тутченко, М. І. Гламазда. *Репродуктивна ендокринологія.* 2020. № 2. С. 18–22.

254. Stárka L., Dušková M., Hill M. Dehydroepiandrosterone: a neuroactive steroid. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2015. Vol. 145. P. 254–260.

255. Dehydroepiandrosterone (DHEA): hypes and hopes / K. Rutkowski et al. *Drugs*. 2014. Vol.74, № 11. P. 1195–1207.

256. Giampapa V. C. Hormones Balancing and Restoring Hormone Levels / Giampapa V. C. *The Principles and Practice of Antiaging Medicine for the Clinical Physician.* River Publishers, 2012. P. 139–175.

257. Testosterone: The Male Sex Hormone / O. M. Obukohwo et al. *Testosterone – Functions, Uses, Deficiencies, and Substitution* / ed. by Hirokazu Doi. London : IntechOpen, 2023. P. 54.

258. Testosterone concentrations, using different assays, in different types of ovarian insufficiency: a systematic review and meta-analysis / F. Janse, S. J. Tanahatoe, M. J. Eijkemans, B. C. Fauser. *Hum. Reprod. Update.* 2012. Vol. 18, № 4. P. 405–419.

259. DHEA restores mitochondrial dynamics of cumulus cells by regulating PGAM5 expression in poor ovarian responders / Y. L. Hou et al. *Taiwan J. Obstet. Gynecol.* 2022. Vol. 61, № 2. P. 223–229.

260. Siapka V. Follicular fluid adrenal hormone concentrations and IVF outcome : a thesis submitted in fulfillment of the requirements for the degree of Master of Science in Human Reproduction / Aristotle university of thessaloniki. Thessaloniki, 2022. 28 p.

261. Chimote B. N., Chimote N. M. Dehydroepiandrosterone (DHEA) and its sulfate (DHEA-S) in mammalian reproduction: known roles and novel paradigms. *Vitam horm.* 2018. Vol. 108. P. 223–250.

262. Effects of Dehydroepiandrosterone (DHEA) Supplementation on Ovarian Cumulus Cells following In Vitro Fertilization (IVF)/Intra-Cytoplasmic Sperm Injection (ICSI) Treatment–A Systematic Review / W. S. Yuan et al. *Life*. 2023. Vol. 13, № 6. P. 1237.

263. Effects of dehydroepiandrosterone on in vivo ovine follicular development / A. Narkwichean et al. Hum Reprod. 2014. Vol. 29, № 1. P. 146–154.

264. Walters K. A. Role of androgens in normal and pathological ovarian function. Reproduction. 2015. Vol. 149, № 4. P. R193–218.

265. The effect of androgens on ovarian follicle maturation: Dihydrotestosterone suppress FSH-stimulated granulosa cell proliferation by upregulating PPARγ-dependent PTEN expression / M. J. Chen et al. *Scientific Reports*. 2015. Vol. 5, № 1. P. 18319

266. Efficacy of dehydroepiandrosterone priming in women with poor ovarian response undergoing IVF/ICSI: a meta-analysis / J. Zhang et al. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2023. Vol. 14. P. 1156280.

267. Does Dehydroepiandrosterone supplementation improve reproductive outcomes in patients with normal ovarian reserve undergoing in vitro fertilization? A systematic review and meta-analysis / M. A. Perelló et al. *Medicina Reproductiva y Embriología Clínica*. 2022. Vol. 9, № 3. P. 100120.

268. Ranke M. B. Short and long-term effects of growth hormone in children and adolescents with GH deficiency. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2021. Vol. 12. P. 720419.

269. Growth hormone reduces aneuploidy and improves oocytes quality by JAK2-MAPK3/1 pathway in aged mice / Y. Y. Luo et al. *J. Transl. Med.* 2023. Vol. 21,

№ 1. P.426.

270. Growth hormone treatment improves the development of follicles and oocytes in prepubertal lambs / K. Liu et al. *J. Ovarian. Res*. 2023. Vol. 16, № 1. P. 132.

271. Growth hormone in fertility and infertility: mechanisms of action and clinical applications / C. W. Chang et al. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2022. Vol. 13. P. 1040503.

272. Role of growth hormone in reproduction / J. Shakkarpude et al. *IJCS*. 2019. Vol. 7, № 3. P. 4683–4692.

273. Regulation of ovarian function by growth hormone: Potential intervention of ovarian aging / L. Han, H. Tian, X. Guo, L. Zhang. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2023. Vol. 13. P. 1072313.

274. Growth hormone cotreatment for poor responders undergoing in vitro fertilization cycles: A systematic review and meta-analysis / M. Cozzolino, G. N. Cecchino, G. Troiano, C. Romanelli. *Fertil Steril*. 2020. Vol. 114, № 1. P. 97–109.

275. Yang XH, Li J, Hao M, Guo YH. Growth hormone co-treatment within a GnRH agonist long protocol improves implantation and pregnancy rates in patients undergoing IVF-ET / X. F. Du et al. *Arch. Gynecol. Obstet*. 2016. Vol. 294, № 4. P. 877–883.

276. Li XL, Wang L, Lv F, Huang XM, Wang LP, Pan Y, Zhang XM. The influence of different growth hormone addition protocols to poor ovarian responders on clinical outcomes in controlled ovary stimulation cycles: a systematic review and meta-analysis / X. L. Li et al. *Medicine (Baltimore)*. 2017. Vol. 96, № 12. P. e6443.

277. Growth hormone (GH) improvement of ovarian responses and pregnancy outcome in poor ovarian responders: a randomized study / L. Safdarian et al. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2019. Vol. 20, № 7. P. 2033–2037.

278. Growth hormone induces in vitro maturation of follicle-and cumulus-enclosed rat oocytes / R. Apa et al. *Mol. Cell Endocrinol.* 1994. Vol. 106, № 1–2. P. 207–212.

279. Growth hormone co-treatment in IVF/ICSI cycles in poor responders / K. Ob'edkova et al. *Gynecol. Endocrinol*. 2017. Vol. 33, № 1. P. 15–17.

280. Kucuk T., Kozinoglu H., Kaba A. Growth hormone co-treatment within a GnRH agonist long protocol in patients with poor ovarian response: a prospective, randomized, clinical trial. *J. Assist. Reprod. Genet*. 2008. Vol. 25, № 4. P. 123–127.

281. Does the addition of growth hormone to the in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection antagonist protocol improve outcomes in poor responders? A randomized, controlled trial / Y. A. Bassiouny, D. M. R. Dakhly, Y. A. Bayoumi, N. M. Hashish. *Fertil Steril*. 2016. Vol. 105, № 3. P. 697–702.

282. Growth hormone promotes in vitro maturation of human oocytes / Y. Li et al. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2019. Vol. 10. P. 485.

283. The effect of growth hormone on the metabolome of follicular fluid in patients with diminished ovarian reserve / F. He et al. *Reprod. Biol. Endocrinol*. 2023. Vol. 21, № 1. P. 21.

284. Вплив інозитолу на організм та репродуктивну функцію жінки / С. В. Хміль, О. В. Денефіль, Н. Ю. Терлецька, М. С. Хміль, Н. Я. Петришин. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2022. № 4. С. 35–41.

285. Низький овуляторний резерв: причини виникнення, питання та відповіді / Н. Ю. Терлецька, О. Ю. Майорова, С. В. Хміль, О. В. Денефіль. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології.* 2020. № 2. С. 167–172.

286. Khmil, S. V., Terletska N. Y. Tubal factor as one of the leading factors of female infertility. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2020. № 1. P. 127–131.

287. Спосіб моделювання хронічного іммобілізаційного стресу, підсиленого дією гострогостресу : пат. 99821 Україна : МПК G09B 23/28(2006.01). № u 201414143 ; заявл. 29.12.14 ; опубл.25.06.15, Бюл. № 12.

288. Лабораторні методи досліджень у біології, тваринництві та ветеринарній медицині : довідник / В. В. Влізло та ін. Львів : Сполом, 2012. 764 с.

289. Доклінічні дослідження лікарських засобів : методичні рекомендації / ред. О. В. Стефанов. Київ : Авіценна, 2001. 528 с.

290. Мещишен І. Ф. Метод визначення окислювальної модифікації білків плазми (сироватки) крові. *Буковинський медичний вісник*. 1998. Т. 2, № 1. С. 156–158.

291. Бондаренк, В. В., Нетюхайло Л. Г., Аветіков Д. С. Молекули середньої маси в тканинах слинних залоз при експериментальній опіковій хворобі. *Таврический медико-биологический вестник*. 2012. Т. 15, № 3, Ч. 1. С. 49–50.

292. Вміст молекул середньої маси та олігопептидів у крові та тканинах щурів за умов розвитку кислотного опіку стравоходу / Т. В. Коваль та ін. *Біологічні системи.* 2015. Т. 7, Вип. 2. Р. 143–148.

293. Гаєвська М. Ю. Циркулюючі імунні комплекси за умов норми та патології. *Вісник наукових досліджень*. 2000. № 4. С. 37–40.

294. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Электронная книга / пер. с англ. Ю. А. Данилова. Москва : Практика, 1999. 459 с.

295. Гельсінська декларація Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження», прийнята 18-ою Генеральною асамблеєю ВМА, Гельсінкі, Фінляндія, червень 1964. URL:https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/990_005#Text.

296. Про удосконалення системи планування сім'ї та охорони репродуктивного здоров'я в Україні : наказ МОЗ і НАМН України від 29.11.2013

р. № 1030/102. URL: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z2162-13#Text

297. Про затвердження Порядку застосування допоміжних репродуктивних технологій в Україні (Із змінами, внесеними згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я № 165 182 від 06.03.2014р.) : наказ МОЗ України від 09.09.2013. р. № 787 URL: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1697-13#Text

298. Про удосконалення системи планування сім'ї та охорони репродуктивного здоров'я в Україні : наказ МОЗ і НАМН України від 29.11.13 р. №1030/102. URL: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z2162-13#Text

299. Остафійчук С. О. Динаміка гестаційного збільшення в вазі у жінок з різною масою тіла до вагітності. *Галицький лікарський вісник*. 2017. Т. 24, № 4. С. 30–33.

300. Body mass index: considerations for practitioners / Department of Health and Human Services USA, Centers for Disease Control and Prevention. 2015. URL: https://www.cdc.gov/obesity/downloads/bmiforpactitioners.pdf

301. Blastocyst score affects imprantation and pregnancy outcome: towards a singie blastocystrmster / D. K. Gardne et al. *Ferll Steill*. 2000.Vol. 73, № 6. P. 1155–1158.

302. Критерії оцінки якості яйцеклітин у програмах екстракорпорального запліднення / С. В. Хміль та ін. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2016. № 1. Р. 144–147.

303. Хміль С. В., Дроздовська Ю. Б. Характеристика параметрів фолікулогенезу в жінок із безпліддям на фоні лейоміоми матки у програмах допоміжних репродуктивних технологій. *Вісник медичних і біологічних досліджень*. 2021. № 1. С. 100–106.

304. Авраменко Н. В. Современные возможности криобиологии при лечении бесплодия, сохранении и восстановлении фертильности. *Патологія.* 2013. № 3. С. 5–11.

305. Comparison of open and closed methods for vitrification of human embryos and the elimination of potential contamination / M. Kuwayama, G. Vajta, S. Ieda, O. Kato. *Reprod. biomed. online*. 2005. Vol. 11, № 5. P. 608–614.

306. Таравнех Д. Ш. Патогенетичне обгрунтування підготовки ендометрія в програмах екстракорпорального запліднення у пацієнток з тромбофілією: дис … канд. мед. наук : 14.01.01 / Харківський національний медичний університет. Харків,2017. 175 с.

307. Хміль С. В., Терлецька Н. Ю. Ретроспективний аналіз клінічної картини пацієнток зі зниженим овaріальним резервом при довгому та короткому протоколах стимуляції овуляції в програмах допоміжних репродуктивних технологій. *Art of Medicine.* 2023. № 3. С. 137–143.

308. Терлецька Н. Ю., Денефіль О. В. Зміни вмісту молекул середньої маси у щурів-самиць з патологією яєчників та корекція їх препаратами інозитолу. *Медична та клінічна хімія.* 2023. № 4. Р. 95–100.

309. Терлецька Н. Ю., Денефіль О. В. Зміни вмісту окисно модифікованих протеїнів у щурів-самиць з патологією яєчників та корекція їх препаратами інозитолу. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2023. № 3. С. 195–203.

310. Терлецька Н. Ю., Денефіль О. В. Роль процесів пероксидного окиснення ліпідів у розвитку патології яєчників у щурів та корекція їх препаратами інозитолу. *Медична та клінічна хімія*. 2023. № 3. С. 61–71.

311. Роль запалення у патології яєчників, як предиктор розвитку безпліддя, та корекція його препаратами інозитолу / Н. Ю. Терлецька, О. В. Денефіль, С. В. Хміль, С. Б. Крамар. *Буковинський медичний вісник.* 2023. Т. 27, № 3. С. 57–64.

312. Хміль С. В., Терлецька Н. Ю. Клінічні результати у пацієнток зі зниженим овaріальним резервом у протоколах допоміжних репродуктивних

технологій. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*. 2023. Т. 23, Вип. 3. С. 68–72.

313. Продан Т. А. Особливості кровопостачання ендометрія у пацієнток із безпліддям внаслідок зниженого овaріального резерву. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології.* 2018. № 2. С. 72–76.

314. Wade J. J., MacLachlan V., Kovacs G. The success rate of IVF has significantly improved over the last decade. *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol*. 2015. Vol. 55, № 5. P. 473–476.

315. The conundrum of poor ovarian response: from diagnosis to treatment / P. Giannelou et al. *Diagnostics (Basel)*. 2020. Vol. 10, № 9. P. 687.

316. Insights from clinical experience in treating IVF poor responders / K. J. Gonda, A. D. Domar, N. Gleicher, R.P. Marrs. *Reprod Biomed Online.* 2018. Vol. 36, № 1. С. 12–19.

317. Adjuvant treatment strategies in ovarian stimulation for poor responders undergoing IVF: A systematic review and network meta-analysis / Y. Zhang et al. *Hum Reprod Update.* 2020. Vol. 26, № 2. P. 247–263.

318. Comparative prospective study of 2 ovarian stimulation protocols in poor responders: Effect on implantation rate and ongoing pregnancy / P. Merviel et al. *Reprod Health*. 2015. Vol. 12. P. 52.

319. The stimulation protocol in poor responder IVF; a minimal or high-dose stimulation?–A meta-analysis / R. Jamaludin et al. *Horm. Mol. Biol. Clin. Investig.* 2019. Vol. 41, № 1.

320. Продан Т. А. Можливості покращення кровопостачання ендометрія у жінок зі зниженим овaріальним резервом. *Вісник наукових досліджень*. 2018. № 3. С. 71–75.

321. Added value of ovarian reserve testing on patient characteristics in the prediction of ovarian response and ongoing pregnancy: an individual patient data approach / S. L. Broer et al. *Hum. Reprod. Update*. 2013. Vol. 19, № 1. P. 26–36.

322. Підгайна І. Я. Морфо-функціональна оптимізація прегравідарної підготовки в протоколах допоміжних репродуктивних технологій у пацієнток із безпліддям на фоні ендометріозу : дис.... д-ра філософії : 222 " Медицина". Тернопіль, 2023. 203 с.

323. Rasool S., Shah D. Fertility with early reduction of ovarian reserve: the last straw that breaks the Camel's back. *Fertil Res. Pract*. 2017. Vol. 3. P. 15.

ДОДАТОК А

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Терлецька Н. Ю., Денефіль О. В. Зміни вмісту молекул середньої маси у щурів-самиць з патологією яєчників та корекція їх препаратами інозитолу. *Медична та клінічна хімія.* 2023. № 4. Р. 95–100.

2. Терлецька Н. Ю., Денефіль О. В. Зміни вмісту окисно модифікованих протеїнів у щурів-самиць з патологією яєчників та корекція їх препаратами інозитолу. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2023. № 3. С. 195–203.

3. Терлецька Н. Ю., Денефіль О. В. Роль процесів пероксидного окиснення ліпідів у розвитку патології яєчників у щурів та корекція їх препаратами інозитолу. *Медична та клінічна хімія*. 2023. № 3. С. 61–71.

4. Терлецька Н. Ю., Денефіль О. В., Хміль С. В., Крамар С. Б. Роль запалення у патології яєчників, як предиктор розвитку безпліддя, та корекція його препаратами інозитолу. *Буковинський медичний вісник*. 2023. Т. 27, № 3 (107). С. 57-64.

5. Khmil S. V., Terletska N. Y. Retrospective analysis of the clinical picture of patients with reduced ovarian reserve during long and short protocols of ovulation stimulation in the programs of assisted reproductive technologies. *Art of Medicine*. 2023. № 3. P. 137–143.

6. Хміль С. В., Терлецька Н. Ю. Клінічні результати у пацієнток зі зниженим оваріальним резервом у протоколах допоміжних репродуктивних технологій. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*. 2023. Т. 23, Вип. 3. С. 68–72.

7. Вплив інозитолу на організм та репродуктивну функцію жінки / С. В. Хміль, О. В. Денефіль, Н. Ю Терлецька, М. С. Хміль, Н. Я. Петришин. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2023. № 4. С. 35–41.

8. Низький овуляторний резерв: причини виникнення, питання та відповіді / Н. Ю. Терлецька, О. Ю. Майорова, С. В. Хміль, О. В. Денефіль. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2020. № 2. С. 167–172.

9. Khmil, S. V., Terletska N. Y. Tubal factor as one of the leading factors of female infertility. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2020. № 1. P. 127–131.

10. Терлецька Н. Ю. Вікові особливості розвитку оксидативного стресу у яйниках щурів та корекція його інозитолом. *Інновації в медицині та фармації* : тези доповідей 91-ї наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених із міжнар. участю, 24-26 берез. 2022 р. Ів.-Франківськ, 2022. С. 123.

11. Терлецька Н. Ю. Розвиток оксидативного стресу у ячниках щурів при впливі на них хронічного стресу та корекція стану препаратами інозитолу. *Матеріали XXVI Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених*, 13-15 квіт. 2022 р. Тернопіль : Укрмедкнига, 2022. С. 197.

12. Терлецька Н. Ю. Вікові особливості розвитку оксидативного стресу у яйниках щурів та корекція його інозитолом. *Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм* : тези доп. XIII Всеукр. наук.-практ. конф., 26-28 жовт. 2022 р. Тернопіль, 2022. С. 69.

13. Терлецька Н. Ю. Вплив прегравідарної підготовки на контрольовану оваріальну стимуляцію у жінок із безпліддям на тлі зниженого оваріального резерву. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини* : матеріали підсумкової LXVI наук.-практ. конф., 16-17 черв. 2023 р., Тернопіль, 2023. С. 156.

14. Терлецька Н. Ю. Зміни пероксидного окислення та вмісту молекул середньої маси у щурів-самиць після пологів при впливі хронічного стресу на

яєчники та корекція стану препаратами інозитолу. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини* : матеріали підсумкової LXVI наук.-практ. конф., 16-17 черв. 2023 р., Тернопіль, 2023. С. 141.

ДОДАТОК Б

Відомості про апробацію результатів дисертації:

1. XV з’їзд акушерів-гінекологів (м. Київ, 21–22 жовтня 2021 р.) – *усна доповідь;*

2. Науково-практична конференція «Жіноче здоров'я: імплементація сучасних протоколів в клінічну практику» (м. Тернопіль, 3-4 березня 2022 р.) – *усна доповідь*;

3. 91-а науково-практична конференція студентів та молодих вчених із міжнародною участю «Інновації в медицині та фармації» (м. Івано-Франківськ, 24-26 березня 2022 р.) – *усна доповідь і публікація;*

4. XXVI Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених (м. Тернопіль, 13-15 квітня 2022 р.) – *усна доповідь і публікація*;

5. Пленум Українського наукового товариства патофізіологів України «Особливості науково-педагогічного процесу в період пандемії COVID-19» (м. Тернопіль, 15-17 вересня 2022 р.) – *усна доповідь;*

6. XIII Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм» (м. Тернопіль, 26-28 жовтня 2022 р.) – *усна доповідь і публікація*;

7. Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Інновації та онкопрофілактика в акушерсько-гінекологічній практиці» (м. Тернопіль, 18-19 листопада 2022 р.) – *усна доповідь;*

8. Науково–практична конференція «Актуальні питання сучасного акушерства та гінекології» (м. Тернопіль, 6-7 квітня 2023 р.) – *усна доповідь;*

9. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Осінні фахові читання ім. проф. А. Ю. Франчука» (м. Тернопіль, 24-25 листопада 2023 р.) – *усна доповідь.*

ДОДАТОК В.1

ЗАТВЕРДЖУЮ

Генеральний директор

клініка професора С. Хміля

у Львові»

проф. Хміль С. В.

10 жовтня 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. *Назва пропозиції про впровадження*: «Оптимальний алгоритм ведення жінок із безпліддям на тлі зниженого овaріального резерву в циклах допоміжних репродуктивних технологій».
2. *Заклад* – розробник: Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.
3. *Джерело інформації*: «Хміль, С. В., & Терлецька, Н. Ю. (2023). Ретроспективний аналіз клінічної картини пацієнток зі зниженим овaріальним резервом при короткому і довгому протоколах стимуляції овуляції в програмах допоміжних репродуктивних технологій. Art of Medicine, 137-143. DOI: 10.21802/artm.2023.3.27.137
4. *Місце та термін впровадження*: ТОВ «Клініка професора С. Хміля у Львові» з 2021 року по 2023 рік.
5. *Результати впровадження*: підвищено ефективність лікування жінок із безпліддям на тлі зниженого овaріального резерву шляхом обгрунтування оптимального алгоритму їх ведення в циклах допоміжних репродуктивних технологій.
6. *Зауважень немає.* Пропонується для впровадження в роботу ТОВ «Клініка професора С. Хміля у Львові».

Медичний директор О. П. Цепенда

ДОДАТОК В.2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Проректор закладу вищої освіти з наукової роботи Тернопільського національного медичного університету імені І.Я.Горбачевського, заслужений діяч науки і техніки України, д.біол.н., професор

Іван КЛІЩ
«___» _____ 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції: оксидативні процеси в яєчниках щурів різного віку, та самиць, які зазнали гіподинамічного стресу.

2. Заклад, що розробив пропозицію, поштова адреса: Тернопільський національний медичний університет, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1. Аспірант Терлецька Н.Ю.

3. Джерело інформації:

1. Терлецька, Н. Ю., & Денефіль, О. В. (2023). Роль процесів пероксидного окиснення ліпідів у розвитку патології яєчників у щурів та корекція їх препаратами інозитолу. *Медична та клінічна хімія*, (3), 61–71. https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2023.i3.14131
2. Терлецька, Н. Ю., & Денефіль, О. В. (2023). Зміни вмісту окисно модифікованих протеїнів у щурів-самиць з патологією яєчників та корекція їх препаратами інозитолу. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*, (3), 195–203. https://doi.org/10.11603/1811-2471.2023.v.i3.14092

4. Базова установа, яка проводить впровадження: Тернопільський національний медичний університет, кафедра патологічної фізіології.

5. Форма впровадження: використовується під час освітнього процесу з тем «Патологічна фізіологія клітини», «Патологічна фізіологія ендокринної системи».

6. Ефективність впровадження: підвищення якості знань здобувачів вищої освіти з питань особливостей патогенного впливу віку та гіподинамічного стресу на розвиток оксидативних процесах репродуктивних органів жінки.

7. Зауваження та пропозиції. Не виносилися. Обговорено на засіданні кафедри, протокол № 9 від 31 жовтня 2023 р.

Відповідальна за впровадження
Завідувач кафедри патологічної фізіології
закладу вищої освіти
Тернопільського національного медичного
університету імені І.Я.Горбачевського
д. мед. н., професор

Ольга ДЕНЕФІЛЬ

ДОДАТОК В.3

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Проректор з науково-педагогічної роботи Одеського національного медичного університету
д.мед.н., доцент
Костянтин ТАЛАЛАЄВ
«18» листопада 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції: оксидативні процеси в яєчниках щурів різного віку, та самиць, які зазнали гіподинамічного стресу.

2. Заклад, що розробив пропозицію, поштова адреса: Тернопільський національний медичний університет, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1. Аспірант Терлецька Н.Ю.

3. Джерело інформації:

1. Терлецька, Н. Ю., & Денефіль, О. В. (2023). Роль процесів пероксидного окиснення ліпідів у розвитку патології яєчників у щурів та корекція їх препаратами інозитолу. *Медична та клінічна хімія*, (3), 61–71. https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2023.i3.14131
2. Терлецька, Н. Ю., & Денефіль, О. В. (2023). Зміни вмісту окисно модифікованих протеїнів у щурів-самиць з патологією яєчників та корекція їх препаратами інозитолу. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*, (3), 195–203. https://doi.org/10.11603/1811-2471.2023.v.i3.14092

4. Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра загальної та клінічної патологічної фізіології ім. В.В.Підвисоцького Одеського національного медичного університету.

5. Форма впровадження: використовується під час освітнього процесу з тем «Патологічна фізіологія клітини», «Патологічна фізіологія ендокринної системи».

6. Ефективність впровадження: підвищення якості знань здобувачів вищої освіти з питань особливостей патогенного впливу віку та гіподинамічного стресу на розвиток оксидативних процесах репродуктивних органів жінки.

7. Зауваження та пропозиції. Не виносилися.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри загальної та клінічної патологічної фізіології Одеського національного медичного університету, протокол №1 від 31 серпня 2023 р.

Відповідальний за впровадження:
Завідувач кафедри загальної та клінічної патологічної фізіології Одеського національного медичного університету МОЗ України,
Заслужений діяч науки і техніки України
д.мед.н., професор
Руслан ВАСТЬЯНОВ

ДОДАТОК В.4

ЗАТВЕРДЖУЮ
Проректор з науково-педагогічної роботи
Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.
_____ проф. Шульгай А. Г.
10 лютого 2023р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. *Назва пропозиції про впровадження:* оптимальний алгоритм ведення пацієнток із безпліддям на тлі зниженого овaріального резерву в циклах допоміжних репродуктивних технологій.

2. *Заклад – розробник:* Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.

3. *Джерело інформації:* S.V. Khmil, N.Yu. Terletska (2023) КЛІНІЧНІ РЕЗУЛЬТАТИ У ПАЦІЄНТОК ЗІ ЗНИЖЕНИМ ОВАРІАЛЬНИМ РЕЗЕРВОМ У ПРОТОКОЛАХ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії, 68-72.

4. *Місце та термін впровадження:* кафедри акушерства та гінекології №2 Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України з 2021 року по 2023 рік.

5. *Результати впровадження:* підвищено ефективність лікування жінок із безпліддям на тлі зниженого овaріального резерву шляхом обґрунтування оптимального алгоритму їх ведення в циклах допоміжних репродуктивних технологій.

6. *Зауважень немає.* Пропонується для впровадження в навчальний процес кафедри акушерства та гінекології №2 Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.

Відповідальний за впровадження Корда І. В.

ДОДАТОК В.5

ЗАТВЕРДЖУЮ
Генеральний директор
ТОВ «Клініка професора С. Хміля
у Тернополі»
проф. Хміль С. В.
13 жовтня 2023р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. *Назва пропозиції про впровадження:* оптимальний алгоритм ведення пацієнток із безпліддям на тлі зниженого овaріального резерву в циклах допоміжних репродуктивних технологій.

2. *Заклад – розробник:* Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.

3. *Джерело інформації:* S.V. Khmil, N.Yu. Terletska (2023) КЛІНІЧНІ РЕЗУЛЬТАТИ У ПАЦІЄНТОК ЗІ ЗНИЖЕНИМ ОВАРІАЛЬНИМ РЕЗЕРВОМ У ПРОТОКОЛАХ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії, 68-72.

4. *Місце та термін впровадження:* ТОВ «Клініка професора С. Хміля у Тернополі» в з 2021 року по 2023 рік.

5. *Результати впровадження:* підвищено ефективність лікування жінок із безпліддям на тлі зниженого овaріального резерву шляхом обґрунтування оптимального алгоритму їх ведення в циклах допоміжних репродуктивних технологій.

6. *Зауважень немає.* Пропонується для впровадження в роботу ТОВ «Клініка професора С. Хміля у Тернополі».

Медичний директор І. І. Кулик

ДОДАТОК В.6

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Ректор Львівського медичного університету,
д.мед.н., професор, Заслужений працівник освіти України

Михайло РЕГЕДА

«16» листопада 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції: оксидативні процеси в яєчниках щурів різного віку, та самиць, які зазнали гіподинамічного стресу.

2. Заклад, що розробив пропозицію, поштова адреса: Тернопільський національний медичний університет, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1. Аспірант Терлецька Н.Ю.

3. Джерело інформації:

1. Терлецька, Н. Ю., & Денефіль, О. В. (2023). Роль процесів пероксидного окиснення ліпідів у розвитку патології яєчників у щурів та корекція їх препаратами інозитолу. *Медична та клінічна хімія*, (3), 61–71. https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2023.i3.14131
2. Терлецька, Н. Ю., & Денефіль, О. В. (2023). Зміни вмісту окисно модифікованих протеїнів у щурів-самиць з патологією яєчників та корекція їх препаратами інозитолу. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*, (3), 195–203. https://doi.org/10.11603/1811-2471.2023.v.i3.14092

4. Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра анатомії, фізіології та патології Львівського медичного університету.

5. Форма впровадження: використовується під час освітнього процесу з тем «Патологічна фізіологія клітини», «Патологічна фізіологія ендокринної системи».

6. Ефективність впровадження: підвищення якості знань здобувачів вищої освіти з питань особливостей патогенного впливу віку та гіподинамічного стресу на розвиток оксидативних процесах репродуктивних органів жінки.

7. Зауваження та пропозиції. Не виносилися. Обговорено на засіданні кафедри, протокол № 03 від 06 листопада 2023 р.

Відповідальний за впровадження:
Завідувачка кафедри анатомії, фізіології
та патології Львівського медичного
університету,
кандидат медичних наук, доцент

Ольга РЯБУХА

ДОДАТОК В.7

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Проректор з наукової роботи та іновацій закладу
вищої освіти Національного медичного університету
імені О.О.Богомольця
д.мед.н., професор

Сергій ЗЕМСКОВ

«06» 11 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції: оксидативні процеси в яєчниках щурів різного віку, та самиць, які зазнали гіподинамічного стресу.

2. Заклад, що розробив пропозицію, поштова адреса: Тернопільський національний медичний університет, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1. Аспірант Терлецька Н.Ю.

3. Джерело інформації:

1. Терлецька, Н. Ю., & Денефіль, О. В. (2023). Роль процесів пероксидного окиснення ліпідів у розвитку патології яєчників у щурів та корекція їх препаратами інозитолу. *Медична та клінічна хімія*, (3), 61–71. https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2023.i3.14131
2. Терлецька, Н. Ю., & Денефіль, О. В. (2023). Зміни вмісту окисно модифікованих протеїнів у щурів-самиць з патологією яєчників та корекція їх препаратами інозитолу. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*, (3), 195–203. https://doi.org/10.11603/1811-2471.2023.v.i3.14092

4. Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра патофізіології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

5. Форма впровадження: використовується під час освітнього процесу з тем «Патологічна фізіологія клітини», «Патологічна фізіологія ендокринної системи».

6. Ефективність впровадження: підвищення якості знань здобувачів вищої освіти з питань особливостей патогенного впливу віку та гіподинамічного стресу на розвиток оксидативних процесів репродуктивних органів жінки.

7. Зауваження та пропозиції. Не виносилися. Обговорено на засіданні кафедри, протокол № 8 від 10.10. 2023 р.

Відповідальний за впровадження:
В.о. завідувача кафедри патофізіології
Національного медичного університету
імені О.О. Богомольця,
доктор медичних наук, професор

Сергій ЗЯБЛІЦЕВ

ДОДАТОК В.8

ЗАТВЕРДЖУЮ
Генеральний директор
КНП «ТОКПЦ «Мати і дитина» ТОР
канд. мед. наук Овчарук В. В.
12 жовтня 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. *Назва пропозиції про впровадження:* оптимальний алгоритм ведення пацієнток із безпліддям на тлі зниженого овaріального резерву в циклах допоміжних репродуктивних технологій.

2. *Заклад – розробник:* Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.

3. *Джерело інформації:* S.V. Khmil, N.Yu. Terletska (2023) КЛІНІЧНІ РЕЗУЛЬТАТИ У ПАЦІЄНТОК ЗІ ЗНИЖЕНИМ ОВАРІАЛЬНИМ РЕЗЕРВОМ У ПРОТОКОЛАХ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії, 68-72.

4. *Місце та термін впровадження:* комунальне некомерційне підприємство «Тернопільський обласний клінічний перинатальний центр «Мати і дитина» Тернопільської обласної ради з 2021 року по 2023 рік.

5. *Результати впровадження:* підвищено ефективність лікування жінок із безпліддям на тлі зниженого овaріального резерву шляхом обґрунтування оптимального алгоритму їх ведення в циклах допоміжних репродуктивних технологій.

6. *Зауважень немає.* Пропонується для впровадження в роботу КНП «ТОКПЦ «Мати і дитина» ТОР.

Відповідальний за провадження Підгайна І. Я.

ДОДАТОК В.9

ЗАТВЕРДЖУЮ
Проректор з науково-педагогічної роботи
«Тернопільського національного
медичного університету
імені І. Я. Горбачевського» МОЗ України
_____ проф. Шульгай А. Г.
10 жовтня 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. *Назва пропозиції про впровадження:* оптимальний алгоритм ведення пацієнток із безпліддям на тлі зниженого овaріального резерву в циклах допоміжних репродуктивних технологій.

2. *Заклад – розробник:* Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.

3. *Джерело інформації:* S.V. Khmil, N.Yu. Terletska (2023) КЛІНІЧНІ РЕЗУЛЬТАТИ У ПАЦІЄНТОК ЗІ ЗНИЖЕНИМ ОВАРІАЛЬНИМ РЕЗЕРВОМ У ПРОТОКОЛАХ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії, 68-72.

4. *Місце та термін впровадження:* кафедри акушерства та гінекології № 1 Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України з 2021 року по 2023 рік.

5. *Результати впровадження:* підвищено ефективність лікування жінок із безпліддям на тлі зниженого овaріального резерву шляхом обґрунтування оптимального алгоритму їх ведення в циклах допоміжних репродуктивних технологій.

6. *Зауважень немає.* Пропонується для впровадження в навчальний процес кафедри акушерства та гінекології № 1 Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.

Відповідальна за провадження: Маланчук Л. М.