

ГОРМОНАЛЬНО-ГЕНЕТИЧНА ЗУМОВЛЕНІСТЬ БІДНОЇ ВІДПОВІДІ НА КОНТРОЛЬОВАНУ ОВАРІАЛЬНУ СТИМУЛЯЦІЮ У ЖІНОК ПІЗЬНОГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ

DOI: <http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2022.66.62-67>

О.Г. БОЙЧУК

д. мед. н., професор кафедри акушерства і гінекології післядипломної освіти Івано-Франківського національного медичного університету, м. Івано-Франківськ
ORCID: 0000-0003-4439-3099

У.С. ДОРОФЕЄВА

аспірант кафедри акушерства і гінекології післядипломної освіти Івано-Франківського національного медичного університету, м. Івано-Франківськ
ORCID: 0000-0001-7114-4720

Т.В. КОЛОМІЙЧЕНКО

к. техн. н., головний науковий співробітник кафедри акушерства, гінекології та репродуктології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ
ORCID: 0000-0003-1131-3611

Контакти:

Коломійченко Тетяна Василівна
НУОЗУ ім. П.Л. Шупика,
кафедра акушерства,
гінекології та репродуктології
04210, Київ,
пр. Героїв Сталінграда, 16
Тел.: +38 (067) 954-48-63
Email: tanyakolom@gmail.com

ВСТУП

Репродуктивна функція жінки значною мірою визначається оваріальним резервом, який обмежує цю функцію жорсткими часовими межами. До кінця третього десятиліття життя ініціюються механізми втрати ооцитів. Елімінація фолікулів відбувається вдвічі частіше, коли пул примордіальних фолікулів знижується до 25 000, тобто до віку приблизно 38 років [3, 24]. Передчасне виснаження яєчників може бути зумовлене генетичними й набутими чинниками [13]. Старший репродуктивний вік матері є важливою соціальною та клінічною проблемою. Наразі частка жінок, які відкладають народження дитини до кінця 3-го – початку 4-го десятиліття життя, значно зросла [22]. Актуальність пошуку універсальних індикаторів оваріального резерву для оцінювання здатності формування якісного фолікула з повноцінною клітиною в циклах контрольованої оваріальної стимуляції (КОС) при застосуванні допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) не викликає сумнівів.

Одним із основних критеріїв функціональної активності яєчників є оцінювання біохімічних маркерів оваріального резерву. Більшість відомих показників оваріального запасу характеризують гормонозалежні періоди дозрівання фолікулів. До них відносять фолікулостимулювальний гормон (ФСГ), інгібін В, естрадіол, лютеїнізувальний гормон (ЛГ) та антимюллерів гормон (АМГ) [19, 25]. З порушенням репродуктивної функції пов'язані і зміни інших, зокрема стресових, гормонів.

Доведено, що безпліддя, як життєва криза, та його лікування – значні стресогенні чинники, які у старшому віці ще більш виражені [17, 20]. Одним із найсуперечливіших напрямів у сфері репродуктивної медицини є потенційний вплив психологічних чинників на частоту вагітності [23]. У нещодавньому дослідженні за участю 135 пацієток, яким було виконано екстракорпоральне запліднення (ЕКЗ), рівень гормону стресу кортизолу за попередні 3–6 місяців до ЕКЗ вимірювали у зразках волосся, він істотно корелював із частотою вагітності ($p = 0,017$) [15].

У дослідженнях останніх років вивчено низку генетичних чинників, що визначають оваріальний резерв і зумовлюють результати ДРТ [5, 21]

ФСГ – один із ключових гормонів репродукції людини. ФСГ і його рецептор (FSHR) відіграють важливу роль у фолікуло- та стероїдогенезі [4, 7, 9]. Ген FSHR локалізується на ділянці хромосоми 2p21 та складається з 10 екзонів. У гені FSHR ідентифіковано понад 1 тис. одонуклеотидних поліморфізмів (single nucleotide polymorphism, SNP). Два поліморфізми, розташовані в кодонах 307 (rs6165) та 680 (rs6166), асоційовані з оваріальною відповіддю на стимуляцію; rs6165 призводить до амінокислотної заміни Thr307Ala (треонін (Т) може бути заміщений аланіном (А) в положенні 307) у позаклітинному домені білка (гормонзв'язувальній ділянці), а rs6166 – до амінокислотної заміни Asp680Ser (аспарагін (N) в позиції 680 заміщається серином (S)) [8] у внутрішньоклітинному домені. Ці поліморфізми здебільшого досліджують із метою оцінювання реакції рецепторів на стимуляцію препаратами ФСГ. Хоча є деякі невідповідності, існує достатньо доказів, що поліморфізм N680S здатний прогнозувати оваріальну відповідь на стимуляцію препаратами ФСГ у пацієнтів, які перебувають у програмі ЕКЗ [12, 26]. Так, щоб досягти порівнянного (однакового) пікового рівня естрадіолу, дози препарату ФСГ, що призначається при стимуляції суперовуляції, нижчі в жінок із генотипом N/N у позиції 680 порівняно з жінками-носіями алеля 680S. Отже, за наявності алеля 680S спостерігається зниження чутливості до гонадотропінів, схильність до бідної оваріальної відповіді [14]. Рівень естрадіолу, який визначається на момент введення хоріонічного гонадотропіну людини, у пацієток із генотипом S/S статистично значуще нижчий порівняно з жінками з генотипами N/S та N/N. Цікаво, що в процесі дослідження, виконаного на контрольній групі ооцитів донорів, були отримані аналогічні дані [13]. У проведеному Y. Yao та співавт. метааналізі потреба збільшення введених доз гонадотропінів пацієнткам із генотипом S/S

пояснюється вищим початковим рівнем базального ФСГ [18]. Інші дослідження, проведені в різних популяціях, підтвердили цей висновок [2, 6, 10]. Генотип N/N зі свого боку асоційований із ризиком розвитку синдрому гіперстимуляції яєчників [14], синдрому полікістозних яєчників [11].

Мета дослідження: дослідити гормонально-генетичну зумовленість неефективності КОС у жінок пізнього репродуктивного віку з прогнозовано бідною відповіддю.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Комплексно обстежено 130 пацієток, які були включені до програм ДРТ. Дослідження проведено на базі Державного закладу «Прикарпатський центр репродукції людини» МОЗ України. Для виділення груп використовували класифікацію POSEIDON (Patient-Oriented Strategies Encompassing Individualized Oocyte Number) [1], за якою виокремлюють 4 групи пацієток за прогнозом відповіді на КОС залежно від віку та оцінки оваріального резерву.

Основну групу становили 80 пацієток старшого репродуктивного віку (35 років і старші), яких було розділено на 2 підгрупи згідно з критеріями POSEIDON:

- до підгрупи 1 увійшло 34 жінки з прогнозованою бідною відповіддю на КОС, а саме кількість антральних фолікулів (КАФ) < 5 або рівень АМГ < 1,2 нг/мл;
- до підгрупи 2 увійшло 46 пацієток із прогнозованою нормальною відповіддю на КОС (КАФ ≥ 5 і рівень АМГ ≥ 1,2 нг/мл).

Групу порівняння становили 50 пацієток молодшого репродуктивного віку (менш як 35 років) із прогнозованою нормальною відповіддю на КОС (КАФ ≥ 5 і рівень АМГ ≥ 1,2 нг/мл).

Пацієтки підгрупи 1 наполягали на використанні власного генетичного матеріалу і відмовилися від кріоконсервації, їм проводили КОС за коротким протоколом з антагоністами гонадотропного рилізінг-гормону. Для оцінювання впливу гормональних і генетичних чинників на результативність КОС підгрупу 1 додатково було поділено на 26 жінок, у яких отримано менш як 4 зрілих ооцити, та 8 пацієток, у яких отримано 4 і більше ооцитів.

Для визначення вмісту гіпофізарних гормонів (ЛГ, ФСГ, пролактину), стероїдних гормонів (тестостерону, естрадіолу, прогестерону), кортизолу, АМГ та інгібіну В у сироватці периферичної крові використовували імунохімічний метод з електрохемілюмінесцентною детекцією (ELISA). Кров для визначення гормонів відбирали на третій день менструального циклу.

Виконано молекулярно-генетичне дослідження поліморфізму генів FSHr (Ala307Thr, Ser680Asn) 20 пацієткам підгрупи 1 у Державному закладі «Референс-центр з молекулярної діагностики МОЗ України». Матеріалом для дослідження слугувала периферійна кров, зразки якої забирали у стерильні пробірки з ЕДТА (етилендіамінтетраоцтовою кислотою) та зберігали до проведення робіт із дотриманням необхідного температурного режиму. Молекулярно-генетичні дослідження здійснювали в три етапи з використанням полімеразної ланцюгової реакції та поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів. Зразки ДНК із периферійної крові

виділяли за стандартною методикою. Для визначення поліморфних варіантів гена FSHr (rs 6165, rs 6166), виконували полімеразну ланцюгову реакцію з подальшим аналізом поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів. Виділені зразки ДНК ампліфікували та піддавали гідролітичному розщепленню ендонуклеазами, а потім аналізували в агарозному гелі й відповідно до розміру рестрикційних фрагментів встановлювали генотип пацієнта.

Отримані результати частоти наявності поліморфних варіантів досліджуваних генів у групах підлягали статистичному аналізу (за допомогою програми Statistica 6) для визначення критерію узгодженості Пірсона χ^2 з використанням поправки Єйтса на безперервність та співвідношення шансів (СШ) при 95% довірчому інтервалі. Статистично достовірними вважали відмінності при $p < 0,05$.

Методи описової статистики кількісних змінних включали міри центральної тенденції – середнє арифметичне (M), похибку стандартного відхилення (SE). Категоріальні змінні представлені як абсолютна частота (n) та відсоток (%). Перевірку нормальності розподілу кількісної вибірки здійснювали за критерієм Колмогорова – Смирнова. Тестування відмінностей між незалежними вибірками в разі кількісних змінних здійснювали за допомогою t-тесту, а в разі категоріальних змінних – за допомогою точного критерію Фішера. Наявність взаємозв'язку між змінними перевіряли шляхом кореляційного аналізу з використанням кореляції Пірсона.

Проведення дослідження погоджено з комісією з питань біомедициної етики Івано-Франківського національного медичного університету МОЗ України. Усі дослідження здійснювали після отримання інформованої згоди пацієнтки на проведення діагностики та лікування.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Достовірної різниці між групами за рівнем прогестерону не виявлено (табл. 1), що відповідає даним інших дослідників, відповідно до яких прогестерон не належить до маркерів оваріального резерву, проте його рівень нижче за 2 нмоль/л свідчить про ранню фолікулярну фазу і може застосовуватись як контроль коректності оцінювання ФСГ. Збільшення концентрації естрадіолу в підгрупі потенційно поганих відповідачів на КОС ($39,85 \pm 6,12$ пг/мл проти $22,14 \pm 5,91$ та $21,32 \pm 7,05$ пг/мл у підгрупі 2 і групі порівняння відповідно, $p < 0,05$ в обох випадках) може бути додатковою вказівкою на знижений оваріальний резерв.

Тенденція до зростання рівня пролактину і тестостерону в підгрупі не призвела до достовірних відмінностей цих показників від значень в інших групах. Привертає увагу достовірне зростання концентрації кортизолу в підгрупі 1 ($327,4 \pm 21,5$ нмоль/л проти $268,3 \pm 20,4$ та $264,5 \pm 21,6$ нмоль/л відповідно, $p < 0,05$ в обох випадках), що підкреслює роль цього стресового гормону в репродукції та відповідає підвищеному рівню стресу в пацієток підгрупи 1. Рівень ФСГ виявився достовірно підвищеним щодо групи порівняння, що відповідає його зростанню з віком, проте свідчить про невисоку специфічність як маркера оваріального резерву. Отримано очікувано достовірно знижений рівень АМГ, адже його рівень слугує одним із критерієм розподілу на підгрупи.

Таблиця 1. Гормональний профіль пацієнток

Показник гормонального профілю	Основна група		Група порівняння, n = 50
	Підгрупа 1, n = 34	Підгрупа 2, n = 46	
Прогестерон, нмоль/л	0,78 ± 0,25	1,2 ± 0,18	1,4 ± 0,21
Естрадіол, пг/мл	39,85 ± 6,12*#	22,14 ± 5,91	21,32 ± 7,05
Пролактин, мМО/мл	289,34 ± 18,41	270,71 ± 16,48	256,05 ± 14,73
Тестостерон, нмоль/л	1,64 ± 0,67	1,60 ± 0,47	1,35 ± 0,51
Кортизол, нмоль/л	327,4 ± 21,5*#	268,3 ± 20,4	264,5 ± 21,6
ФСГ, мМО/мл	12,84 ± 2,15*	10,35 ± 1,88	6,14 ± 1,93
ЛГ, мМО/мл	8,12 ± 1,65	6,14 ± 1,81	6,68 ± 2,03
АМГ, нг/мл	0,74 ± 0,31*#	1,58 ± 0,24*	9,47 ± 1,52
Інгібін В, пг/мл	56,27 ± 11,25*#	89,56 ± 11,48	121,42 ± 16,72

* різниця достовірна щодо групи порівняння

Також була достовірно знижена й концентрація інгібіну В (56,27 ± 11,25 пг/мл проти 89,56 ± 11,48 та 121,42 ± 16,72 пг/мл відповідно, $p < 0,05$ в обох випадках), що відповідає зниженню оваріального резерву.

Аналіз показників гормонального профілю пацієнток підгрупи 1 залежно від кількості отриманих зрілих ооцитів (табл. 2) виявив можливу залежність ефективності КОС від рівня кортизолу (359,14 ± 17,47 нмоль/л при кількості отриманих зрілих ооцитів менш як 4 проти 312,45 ± 14,41 нмоль/л при 4 і більше отриманих ооцитах, $p < 0,05$), ФСГ (14,23 ± 1,35 проти 9,84 ± 1,22 мМО/мл, $p < 0,05$), АМГ (0,52 ± 0,19 проти 1,12 ± 0,23 нг/мл, $p < 0,05$) та інгібіну В (44,16 ± 9,84 проти 69,38 ± 7,13 пг/мл відповідно, $p < 0,05$).

Для кількісного оцінювання внеску досліджених показників гормонального профілю та ультразвукових маркерів у ефективність КОС проведено кореляційний аналіз залежності кількості отриманих зрілих ооцитів від цих показників у групах (табл. 3).

У підгрупі 1 сильний прямий кореляційний зв'язок виявлено для АМГ ($r = 0,71$). Прямий зв'язок середньої сили встановлено для інгібіну В ($r = 0,56$), обернений зв'язок середньої

сили – для ФСГ ($r = -0,55$), кортизолу ($r = -0,41$) та естрадіолу ($r = -0,32$). У підгрупі 2 зафіксовано певне зменшення сили кореляційних зв'язків, а зв'язок з естрадіолом перейшов до категорії слабкого. Ще слабші зв'язки виявлено у групі порівняння, сильних зв'язків не встановлено, визначено прямий зв'язок середньої сили для АМГ ($r = 0,38$).

Виявлена у жінок старшого репродуктивного віку з прогнозовано бідною відповіддю на КОС багатопланова залежність ефективності КОС (за кількістю отриманих зрілих ооцитів) від показників гормонального профілю відображає складність та комплексність реалізації репродуктивної функції із застосуванням методик ДРТ у таких пацієнток.

За отриманими нами даними (рисунки), частота визначення мутантних алелів поліморфізмів гена FSHR пацієнток підгрупи 1 становила 40,0% для поліморфізму Thr307Ala (генотипи AT та AA) і 50,0% для поліморфізму Asn680Ser (генотипи SA та SS).

Для визначення впливу цих поліморфізмів саме на дійсно отриману в результаті КОС, а не прогнозовану кількість ооцитів проаналізовано розподіли за частотою різних генотипів у підгрупі залежно від кількості одержаних ооцитів

Таблиця 2. Гормональний профіль пацієнток підгрупи 1 залежно від кількості отриманих зрілих ооцитів

Показник	Підгрупа 1 за кількістю зрілих ооцитів	
	менш як 4, n = 26	4 і більше, n = 8
Прогестерон, нмоль/л	0,59 ± 0,21	1,0 ± 0,16
Естрадіол, пг/мл	44,93 ± 3,72*	32,12 ± 4,16
Пролактин, мМО/мл	294,27 ± 16,31	282,39 ± 17,23
Тестостерон, нмоль/л	1,62 ± 0,66	1,65 ± 0,51
Кортизол, нмоль/л	359,14 ± 17,47*	312,45 ± 14,41
ФСГ, мМО/мл	14,23 ± 1,35*	9,84 ± 1,22
ЛГ, мМО/мл	9,15 ± 1,36	6,00 ± 1,49
АМГ, нг/мл	0,52 ± 0,19*	1,12 ± 0,23
Інгібін В, пг/мл	44,16 ± 9,84*	69,38 ± 7,13

* різниця достовірна щодо пацієнток з отриманою кількістю зрілих ооцитів 4 і більше

Таблиця 3. Кореляція кількості отриманих зрілих ооцитів із гормональними показниками пацієнок за групами

Показник	Кількість отриманих зрілих ооцитів за групами		
	Підгрупа 1, n = 34	Підгрупа 2, n = 46	Група порівняння, n = 50
Прогестерон, нмоль/л	0,11	0,08	0,18
Естрадіол, пг/мл	-0,32*	0,18	0,08
Пролактин, мМО/мл	0,21	0,08	0,13
Тестостерон, нмоль/л	0,06	0,08	0,11
Кортизол, нмоль/л	-0,41*	-0,36*	0,24
ФСГ, мМО/мл	-0,55*	-0,46*	0,25
ЛГ, мМО/мл	0,26	0,24	0,15
АМГ, нг/мл	0,71**	0,64**	0,38*
Інгібін В, пг/мл	0,56*	0,25	0,12

* зв'язок середньої сили; ** сильний кореляційний зв'язок.

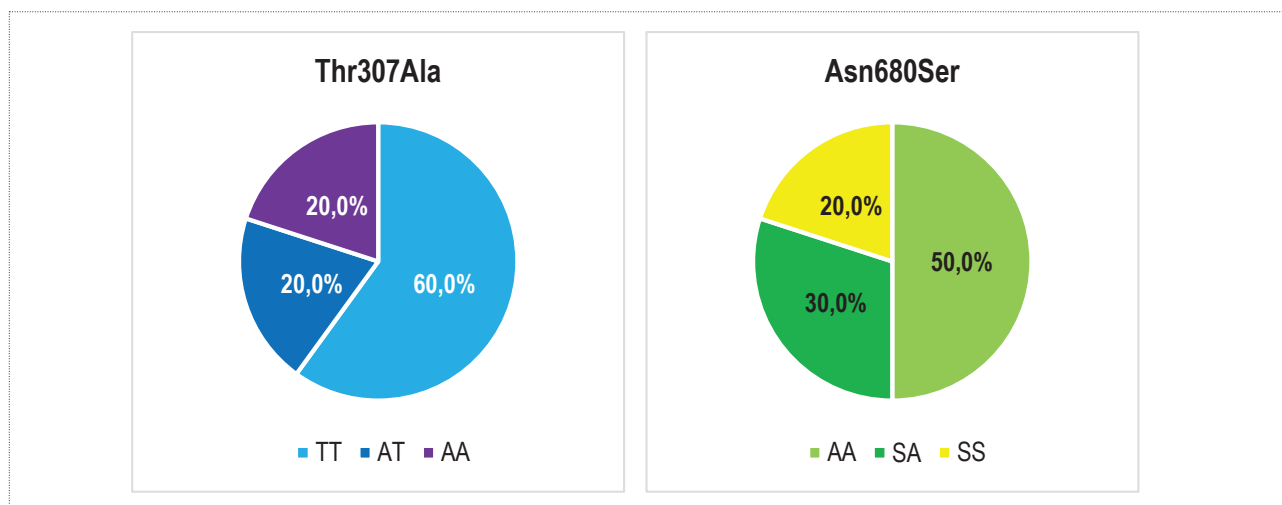


Рисунок. Розподіл генотипів поліморфізмів гена FSHR у пацієнок підгрупи 1

(табл. 4). Щодо поліморфізму Thr307Ala гена FSHR виявилось, що переважна більшість кращих відповідачів (кількість отриманих ооцитів понад 4) мала генотип ТТ (87,5 проти 50,0% при бідній відповіді, $p < 0,05$), що відповідає даним про те, що генотип ТТ асоціюється з більшою кількістю запліднених ооцитів і ембріонів [12].

Генотип SS поліморфізму Asn680Ser, який інші дослідники пов'язують з бідною відповіддю на КОС, мала третина пацієнок із кількістю отриманих ооцитів менш ніж 4, тоді як серед кращих відповідачів носіїв цього генотипу не виявлено.

Серед усіх можливих сполучень генотипів двох досліджених поліморфізмів гена FSHR у нашому дослідженні спостерігали лише 4 варіанти, причому переважали гомозиготні сполучення. Так, третина бідних відповідачів були носіями сполучення генотипів AA/SS для поліморфізмів Thr307Ala та Asn680Ser, що відповідає опублікованим даним про несприятливий вплив такого носійства на результативність КОС [12]. Отже, поліморфізми гена FSHR є важливим чинником, який здатний прогнозувати результат стимуляції функції яєчників і може доповнити арсенал наявних маркерів.

ВИСНОВКИ

Поряд зі зниженням рівня АМГ зростання концентрації естрадіолу і зниження рівня інгібіну В у потенційно поганих відповідачів на КОС може додатково свідчити про знижений оваріальний резерв. Концентрація ФСГ зростає з віком, проте має невисоку специфічність як маркер оваріального резерву. Підвищений рівень кортизолу підкреслює його роль у репродукції та відповідає підвищеному рівню стресу.

Ефективність проведення КОС за кількістю отриманих зрілих ооцитів 4 і більше асоціюється з вищими рівнями АМГ, інгібіну В та нижчими – естрадіолу й кортизолу.

Багатопланова залежність ефективності КОС у жінок старшого репродуктивного віку від показників гормонального профілю, підтверджена кореляційним аналізом, відображає складність і комплексність реалізації репродуктивної функції із застосуванням методик ДРТ у таких пацієнок.

Сполучення генотипів AA/SS для поліморфізмів Thr307Ala та Asn680Ser гена FSHR може бути додатковим маркером неефективності КОС.

Визначення рівня гормонів (інгібіну В, естрадіолу й кортизолу), дослідження поліморфізмів Thr307Ala та Asn680Ser

Таблиця 4. Частота генотипів поліморфізму гена FSHR у пацієнок підгрупи 1 залежно від кількості отриманих зрілих ооцитів

Поліморфізм: генотипи	Підгрупа 1 за кількістю зрілих ооцитів			
	менш як 4, n = 12		4 і більше, n = 8	
	n	%	n	%
Thr307Ala:				
TT	6	50,0*	7	87,5
AT	2	16,7	1	12,5
AA	4	33,3	–	–
Алень А	6	50,0*	1	12,5
Asn680Ser:				
AA	5	41,7*	7	87,5
SA	3	25,0	1	12,5
SS	4	33,3	–	–
Алень S	7	58,3*		12,5
Thr307Ala/ Ser680Asn:				
TT/AA	5	41,7*	7	87,5
AT/SA	2	16,7	1	12,5
AA/SS	4	33,3	–	–
TT/SA	1	8,3	–	–
Алені A/S	6	50,0*	1	12,5

* різниця достовірна щодо пацієнок з отриманою кількістю зрілих ооцитів 4 і більше

гена FSHR може дати додаткову інформацію для прогнозування відповіді на КОС у жінок старшого репродуктивного віку.

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та зв'язку з фармацевтичними компаніями.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

- Alvigi, C., Andersen, C.Y., Buehler, K., et al. "A new more detailed stratification of low responders to ovarian stimulation: from a poor ovarian response to a low prognosis concept." *Fertil Steril* 105 (2016): 1452–3. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.02.005
- Alvigi, C., Conforti, A., Santi, D., et al. "Clinical relevance of genetic variants of gonadotrophins and their receptors in controlled ovarian stimulation: a systematic review and meta-analysis." *Hum Reprod Update* 24.5 (2018): 599–614. DOI: 10.1093/humupd/dmy019
- Cimadomo, D., Fabozzi, G., Vaiarelli, A., et al. "Impact of Maternal Age on Oocyte and Embryo Competence." *Front Endocrinol (Lausanne)* 29.9 (2018): 327. DOI: 10.3389/fendo.2018.00327
- Conforti, A., Vaiarelli, A., Cimadomo, D., et al. "Pharmacogenetics of FSH Action in the Female." *Front Endocrinol (Lausanne)* 10 (2019): 398. DOI: 10.3389/fendo.2019.00398
- Dean, D.D., Agarwal, S., Tripathi, P. "Connecting links between genetic factors defining ovarian reserve and recurrent miscarriages." *J Assist Reprod Genet* 35.12 (2018): 2121–8. DOI: 10.1007/s10815-018-1305-3
- Desai, S.S., Achrekar, S.K., Paranjape, S.R., et al. "Association of allelic combinations of FSHR gene polymorphisms with ovarian response." *Reprod Biomed Online* 27.4 (2013): 400–6. DOI: 10.1016/j.rbmo.2013.07.007
- Dupakuntla, M., Mahale, S.D. "Accessibility of the extracellular loops of follicle stimulating hormone receptor and their role in hormone-receptor interaction." *Mol Cell Endocrinol* 315.1–2 (2010): 131–7. DOI: 10.1016/j.mce.2009.10.002
- Gu, B.H., Park, J.M., Baek, K.H. "Genetic variations of follicle stimulating hormone receptor are associated with polycystic ovary syndrome." *Int J Mol Med* 26 (2010): 107–12. DOI: 10.3892/ijmm.00000441
- Гюльмамедова, И.Д. Полиморфизм гена рецептора фолликулостимулирующего гормона и функция яичников / И.Д. Гюльмамедова, З.И. Россоха, Е.А. Трофимова, Е.А. Гюльмамедова // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – 2014. – Вип. 1–2. – С. 102–106. Hiulmamedova, I.D., Rossokha, Z.I., Trofymova, O.A., Hiulmamedova, O.A. "Polymorphism of the follicle-stimulating hormone receptor gene and ovarian function." Collection of scientific works of the Association of Obstetricians and Gynecologists of Ukraine 1–2 (2014): 102–6. Available from: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/znpaagu_2014_1-2_30].
- Juárez-Rendón, K.J., García-Ortiz, J.E. "Evaluation of four genes associated with primary ovarian insufficiency in a cohort of Mexican women." *J Assist Reprod Genet* 35.8 (2018): 1483–8. DOI: 10.1007/s10815-018-1232-3
- Kim, J.J., Choi, Y.M., Hong, M.A., et al. "FSH receptor gene p. Thr307Ala and p. Asn680Ser polymorphisms are associated with the risk of polycystic ovary syndrome." *J Assist Reprod Genet* 34.8 (2017): 1087–93. DOI: 10.1007/s10815-017-0953-z
- Laan, M., Grigорова, M., Huhtaniemi, I.T. "Pharmacogenetics of folliclestimulating hormone action." *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 19.3 (2012): 220–7. DOI: 10.1097/MED.0b013e3283534b11
- Lledo, B., Guerrero, J., Turienzo, A., et al. "Effect of follicle-stimulating hormone receptor N680S polymorphism on the efficacy of follicle-stimulating hormone stimulation on donor ovarian response." *Pharmacogenet Genomics* 23.5 (2013): 262–8. DOI: 10.1097/FPC.0b013e328353fe813
- Lledo, B., Ortiz, J.A., Llacer, J., Bernabeu, R. "Pharmacogenetics of ovarian response."

- Pharmacogenomics 15.6 (2014): 885–93.
DOI: 10.2217/pgs.14.49
15. Massey, A.J., Campbell, B.K., Raine-Fenning, N., et al. "Relationship between hair and salivary cortisol and pregnancy in women undergoing IVF." *Psychoneuroendocrinology* 74 (2016): 397–405.
DOI: 10.1016/j.psyneuen.2016.08.027
16. Monge-Ochoa, B., Montoro, L., Gil-Arribas, E., et al. "Variants Ala307Ala and Ser680Ser of 307 and 680 FSHr polymorphisms negatively influence on assisted reproductive techniques outcome and determine high probability of non-pregnancy in Caucasian patients." *J Assist Reprod Genet* 38.10 (2021): 2769–79.
DOI: 10.1007/s10815-021-02276-0
17. Nagórska, M., Obrzut, B., Ulman, D., Darmochwał-Kolarz, D. "The Need of Personalized Medicine in Coping with Stress during Infertility Treatment." *J Pers Med* 11.1 (2021): 56.
DOI: 10.3390/jpm11010056
18. Park, S.U., Walsh, L., Berkowitz, K.M. "Mechanisms of ovarian aging." *Reproduction* 162.2 (2021): R19–R33. DOI: 10.1530/REP-21-0022
19. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. "Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion." *Fertil Steril* 114.6 (2020): 1151–7.
DOI: 10.1016/j.fertnstert.2020.09.134
20. Rooney, K.L., Domar, A.D. "The relationship between stress and infertility." *Dialogues Clin Neurosci* 20.1 (2018): 41–7.
DOI: 10.31887/DCNS.2018.20.1/klrooney
21. Самбор, І.Ю. Генетичні аспекти розвитку синдрому передчасного виснаження яєчників (огляд літератури) / І.Ю. Самбор, З.І. Россоха, Н.М. Медведєва [та ін.] // *Акушерство. Гінекологія. Генетика*. – 2018. – Т. 4, № 3. – С. 52–59.
- Sambor, I.Y., Rossokha, Z.I., Medvedieva, N.M., et al. "Genetics aspects of premature ovarian failure development (literature review)." *Obstetrics. Gynecology. Genetics* 4.3 (2018): 52–9. DOI: Available from: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/agg_2018_4_3_10].
22. Ubaldi, F.M., Cimadomo, D., Vaiarelli, A., et al. "Advanced Maternal Age in IVF: Still a Challenge? The Present and the Future of Its Treatment." *Front Endocrinol (Lausanne)* 20.10 (2019): 94.
DOI: 10.3389/fendo.2019.00094
23. Wen, L., Li, R., Wang, J., Yi, J. "The reproductive stress hypothesis." *Reproduction* 158.6 (2019): R209–R218. DOI: 10.1530/REP-18-0592
24. Wesselink, A.K., Rothman, K.J., Hatch, E.E., et al. "Age and fecundability in a North American preconception cohort study." *Am J Obstet Gynecol* 217.6 (2017): 667.e1–667.e8. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.09.002
25. Xu, H., Shi, L., Feng, G., et al. "An Ovarian Reserve Assessment Model Based on Anti-Müllerian Hormone Levels, Follicle-Stimulating Hormone Levels, and Age: Retrospective Cohort Study." *J Med Internet Res* 22.9 (2020): e19096. DOI: 10.2196/19096
26. Yao, Y., Ma, C.H., Tang, H.L., Hu, Y.F. "Influence of follicle-stimulating hormone receptor (FSHR) Ser680Asn polymorphism on ovarian function and invitro fertilization outcome: a meta-analysis." *Mol Genet Metab* 103.4 (2011): 388–93.
DOI: 10.1016/j.ymgme.2011.04.005

ГОРМОНАЛЬНО-ГЕНЕТИЧНА ЗУМОВЛЕНІСТЬ БІДНОЇ ВІДПОВІДІ НА КОНТРОЛЬОВАНУ ОВАРІАЛЬНУ СТИМУЛЯЦІЮ У ЖІНОК ПІЗЬНОГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ

О.Г. Бойчук, д. мед. н., професор кафедри акушерства і гінекології післядипломної освіти Івано-Франківського національного медичного університету, м. Івано-Франківськ
У.С. Дорофєєва, аспірант кафедри акушерства і гінекології післядипломної освіти Івано-Франківського національного медичного університету, м. Івано-Франківськ
Т.В. Коломійченко, к. техн. н., головний науковий співробітник кафедри акушерства, гінекології та репродуктології НУОЗУ імені П.Л. Шупика, м. Київ

Мета дослідження: дослідити гормонально-генетичну зумовленість бідної відповіді на контрольовану оваріальну стимуляцію (КОС) у жінок пізнього репродуктивного віку.

Матеріали та методи. Обстежено 130 пацієнок із програм допоміжних репродуктивних технологій. Основну групу з 80 пацієнок старшого репродуктивного віку (35 років і старші) було розподілено на 2 підгрупи згідно з критеріями POSEIDON. До підгрупи 1 увійшли 34 жінки з прогнозованою бідною відповіддю на КОС, до підгрупи 2 – 46 пацієнок із прогнозованою нормальною відповіддю на КОС. Групу порівняння становили 50 пацієнок віком до 35 років із прогнозованою нормальною відповіддю на КОС. Вміст гіпофізарних гормонів (лутеїнізувального, фолікулостимулювального гормонів, пролактину), стероїдних гормонів (тестостерону, естрадіолу, прогестерону), кортизолу, антимюллерового гормону (АМГ) та інгібіну В визначали в сироватці крові методом ELISA. Кров для цього відбирали на третій день менструального циклу. Виконано молекулярно-генетичне дослідження поліморфізму генів FSHR (Ala307Thr, Ser680Asn).

Результати. Поряд зі зниженням АМГ зростання естрадіолу і зниження рівня інгібіну В у потенційно поганих відповідачів на КОС може бути додатковою вказівкою на знижений оваріальний резерв. Рівень фолікулостимулювального гормону зростає з віком, проте має невисоку специфічність як маркер оваріального резерву. Підвищений рівень кортизолу підкреслює його роль у репродукції та відповідає підвищеному рівню стресу. Ефективність проведення КОС за кількістю отриманих зрілих ооцитів 4 і більше асоціюється з вищими рівнями АМГ та інгібіну В і нижчими – естрадіолу й кортизолу. Багатопланова залежність ефективності КОС у жінок старшого репродуктивного віку від показників гормонального профілю, підтверджена кореляційним аналізом, відображає складність і комплексність реалізації репродуктивної функції із застосуванням методик допоміжних репродуктивних технологій у таких пацієнок. Сполучення генотипів AA/SS для поліморфізмів Thr307Ala та Asn680Ser гена FSHR може бути додатковим маркером неефективності КОС.

Висновки. Визначення рівня гормонів (інгібіну В, естрадіолу й кортизолу), дослідження поліморфізмів Thr307Ala та Asn680Ser гена FSHR може дати додаткову інформацію для прогнозування відповіді на КОС у жінок старшого репродуктивного віку.

Ключові слова: безпліддя, старший репродуктивний вік, бідна відповідь на контрольовану оваріальну стимуляцію, гормони, поліморфізми Thr307Ala та Asn680Ser гена FSHR.

HORMONAL AND GENETIC CAUSES OF POOR RESPONSE TO CONTROLLED OVARIAN STIMULATION IN WOMEN OF LATE REPRODUCTIVE AGE

O.H. Boichuk, MD, professor, Department of Obstetrics and Gynecology of Postgraduate Education, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk
U.S. Dorofeieva, postgraduate student, Department of Obstetrics and Gynecology of Postgraduate Education, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk
T.V. Kolomiichenko, PhD, chief researcher, Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, P.L. Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

Objectives: to investigate the hormonal and genetic determinants of the poor response to controlled ovarian stimulation (COS) in women of late reproductive age.

Materials and methods. 130 patients from assisted reproductive technology programs were examined. The main group of 80 older reproductive aged patients (35 years and older) was divided into 2 subgroups according to the POSEIDON criteria. Subgroup 1 included 34 women with a predicted poor response to COS, subgroup 2 – 46 patients with a predicted normal response to COS. The comparison group consisted of 50 patients under the age of 35 with a predicted normal response to COS.

The pituitary hormones (luteinizing, follicle-stimulating hormones, prolactin), steroid hormones (testosterone, estradiol, progesterone), cortisol, anti-Müllerian hormone (AMH) and inhibin B values was determined in blood serum by the ELISA. Blood was taken on the third day of the menstrual cycle. A molecular genetic study of FSHR gene polymorphism (Ala307Thr, Ser680Asn) was performed.

Results. AMH decrease, estradiol increase and inhibin B decrease in potentially poor responders to COS may be an additional indication of reduced ovarian reserve. The level of follicle-stimulating hormone increases with age, but does not have high specificity as a marker of ovarian reserve. Elevated levels of cortisol emphasize its role in reproduction and correspond to increased stress value. The effectiveness of IVF if there were 4 or more mature oocytes obtained is associated with higher levels of AMH and inhibin B, and lower estradiol and cortisol values. The multifaceted dependence of the COC effectiveness in women of older reproductive age on the parameters of the hormonal profile, confirmed by correlation analysis, reflects the complexity of the reproductive function implementation with the use of auxiliary reproductive technologies in such patients. The combination of AA/SS genotypes for the Thr307Ala and Asn680Ser polymorphisms of the FSHR gene can be an additional marker of COC inefficiency.

Conclusions. Determination of the hormones levels (inhibin B, estradiol and cortisol), the study of Thr307Ala and Asn680Ser polymorphisms of the FSHR gene can provide additional information for predicting the response to COS in women of older reproductive age.

Keywords: infertility, older reproductive age, poor response to controlled ovarian stimulation, hormones, Thr307Ala and Asn680Ser polymorphisms of the FSHR gene.