

ФАКТОРИ АНГІОГЕНЕЗУ ТА ГОРМОНАЛЬНІ ЗМІНИ В ПЕРШІЙ ПОЛОВИНІ ВАГІТНОСТІ В ПАЦІЄНТОК ПІСЛЯ КОНТРОЛЬОВАНОЇ СТИМУЛЯЦІЇ ОВУЛЯЦІЇ

DOI: <http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2026.82.20-25>

Л. ГАСАНОВА

аспірантка кафедри акушерства, гінекології та репродуктології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, м. Київ
ORCID: 0009-0006-4563-6581

М.Н. ШАЛЬКО

к. мед. н., доцентка кафедри акушерства, гінекології і репродуктології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика;
д. держ. упр., заступниця директора з організаційно-методичної роботи КНП «Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини», м. Київ
ORCID: 0000-0002-0302-9699

Ю.Б. МОЦЮК

к. мед. н., доцентка кафедри акушерства та гінекології ім. І.Д. Ланового Івано-Франківського національного медичного університету, м. Івано-Франківськ
ORCID: 0000-0001-7681-4455

М.І. АНТОНЮК

к. мед. н., асистентка кафедри акушерства та гінекології № 1 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, м. Київ
ORCID: 0000-0002-7159-784X

Контакти:

Гасанова Латіфа
Email: sabirilatif@gmail.com
Тел.: +38(050)-687-32-68

ВСТУП

Безпліддя визначають як факт ненастання вагітності в парі протягом 12 місяців регулярного статевого життя без застосування будь-яких методів контрацепції. За попередніми підрахунками, у світі частота безплідності в парі сягає 12–15%, проте це не можна вважати точним значенням, оскільки багато пар уникають звертатися із цього приводу за медичною допомогою [1]. Сучасні методи лікування безпліддя можна розділити на три групи – фармакологічні, хірургічні та допоміжні репродуктивні, які охоплюють екстракорпоральне запліднення (ЕКЗ), внутрішньоматкову інсемінацію, допоміжний хетчинг, внутрішньофалопієве перенесення гамет та сурогатне материнство [2]. ЕКЗ – запліднення яйцеклітини в лабораторних середовищах та імплантація зиготи в матку жінки, його варіант – інтрацитоплазматичне введення сперматозоїда [3]. Для індукції овуляції або стимуляції яєчників під час циклів ЕКЗ використовуються кломіфену цитрат, інгібітори ароматази, зокрема летрозол, та гонадотропіни [4].

Індукція стимуляції яєчників за допомогою протоколу тривалого прийому агоніста гонадотропного рилізінг-гормону (ГнРГ) у лютеїновій фазі є поширеною практикою, яка призводить до стабільної вагітності та живонароджень, її часто використовують у пацієнток із нормальною функцією яєчників [5]. 2020 року Європейське товариство репродукції людини та ембріології (European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE)) розробило настанови щодо проведення контрольованої стимуляції овуляції (КСО), у яких, зокрема, визнано, що застосування антагоністів ГнРГ демонструє переваги безпеки та ефективності відносно агоністів ГнРГ [6].

А втім, КСО має низку побічних ефектів, пов'язаних із десинхронізацією процесів імплантації та розвитку ендометрія. У готовності ендометрія до імплантації має значення не лише співвідношення гормонів, але й локальний ендометріальний імунітет. Одним із його складників є маткові натуральні кілери (uNK), висока концентрація яких протягом перших тижнів вагітності відіграє помітну роль у процесах інвазії трофобласта.

J. Kanter et al. (2023) вивчали рівень uNK у жінок під час вікна імплантації в межах програм ДРТ у натуральному циклі та в циклі КСО й виявили очікуване збільшення сироваткової концентрації естрадіолу на тлі КСО та корельоване з ним зменшення експресії uNK під час вікна імплантації [7]. Із цим автори пов'язують вищу частоту гестаційних ускладнень як наслідок неповноцінної інвазії цитотрофобласта в циклах КСО.

H. Mu et al. (2024) показали, що КСО та асоційовані з нею супрафізіологічні рівні естрогену знижують рівень інтерлейкіну 11 у децидуальній тканині мишей [8]. Крім того, зниження регуляції інтерлейкіну 11 є основним фактором, що сприяє зниженню регуляції судинного ендотеліального фактора росту в клітинах uNK. Їхні результати свідчать про те, що зниження регуляції експресії інтерлейкіну 11 у децидуальній тканині, асоційоване з високим рівнем естрогену, впливає на секрецію проангіогенних факторів у клітинах uNK, що пояснює ускладнення вагітності.

Ще одним гормоном, який розглядали як можливий прогностичний чинник негативних перинатальних наслідків допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), є антимюллерів гормон (АМГ) [9]. Застосування ДРТ впливає на рівень оваріального резерву – його маркером, незалежним від інших гормональних впливів, є АМГ, що теоретично може мати наслідки й для результатів вагітності [10]. А втім, L. Liu et al. (2022) не підтвердили такої залежності [11]. У групі жінок із рівнем АМГ менше ніж 1,1 мкг/л автори виявили меншу кількість ооцитів, отриманих під час стимуляції, меншу кількість якісних ембріонів, ніж у циклах із високим рівнем АМГ. Попри це ROC-аналіз, проведений у межах дослідження, не виявив прогностичного значення фактора стосовно перинатальних наслідків [11].

Більшість дослідників аргументують розвиток акушерських ускладнень на тлі ДРТ відсутністю жовтого тіла в разі переносу в криопротокولی [12]. Особливу увагу останнім часом приділяють ролі надмірної активності оксидативних процесів та пов'язаному з ними порушенню функції мітохондрій з огляду на ура-

ження оваріального резерву, зниження якості ооцитів [13]. Оксидативному стресу надають значення в патогенезі як мимовільних викиднів, так і прееклампсії [14].

Застосування антиоксидантів із метою попередження негативних наслідків оксидативного стресу в циклах ЕКЗ було запропоновано на початку цього тисячоліття [15]. Зокрема, мелатонін, основним місцем утворення якого є епіфіз, у високій концентрації виявляють також у фолікулярній рідині. Протиоксидантна дія мелатоніну реалізується в незалежному від рецепторів зв'язуванні більшості вільних радикалів [16]. Призначення мелатоніну в комплексному супроводі жінок у межах ЕКЗ дає змогу не тільки зменшити активність оксидативного стресу у фолікулярній рідині, але й збільшити кількість якісних ооцитів та життєздатних ембріонів [17].

Мета дослідження: вивчити динаміку зміни гормонів раннього терміну вагітності та маркерів ангиогенезу у вагітних після КСО.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для досягнення поставленої мети було обстежено 156 пацієнток, які перебували на обліку щодо вагітності в жіночій консультації КНП «Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини».

Учасниць дослідження було розподілено на групи:

- I група – 41 жінка, у яких вагітність настала після застосування ДРТ у природному циклі,
- II – 43 вагітних після одного-двох циклів КСО:
 - підгрупа IIA – 22 пацієнтки, які не отримували додаткового лікування на тлі КСО;
 - підгрупа IIB – 21 вагітна, яким для досягнення антиоксидантного ефекту було призначено препарат мелатоніну;
- III – 42 вагітних після трьох та більше циклів КСО:
 - підгрупа IIIA – 21 пацієнтка, які не отримували додаткового лікування на тлі КСО;
 - підгрупа IIIB – 21 вагітна, яким для досягнення антиоксидантного ефекту було призначено препарат мелатоніну;
- контрольну групу (КГ) становили 30 пацієнток зі спонтанним настанням вагітності.

Усім жінкам, які увійшли в цикли ЕКЗ, у межах підготовки до імплантації було призначено естрогени та прогестерон відповідно до Наказу МОЗ України № 787 від 9.09.2013 «Про затвердження Порядку застосування допоміжних репродуктивних технологій в Україні» [18]. Ембріотрансфер проводили на стадії 5-денного ембріону під ультразвуковим контролем готовності ендометрія.

У всіх вагітних під час виконання першого комбінованого скринінгу (11–13 тижнів) визначали в крові концентрацію естрадіолу, прогестерону та β-хоріонічного гонадотропіну людини (β-ХГЛ) методом електрохемілюмінесцентного аналізу на базі клінічної лабораторії Dila на аналізаторі Cobas (Швейцарія) набором реагентів Bio-Rad Laboratories. Одночасно в зразках визначали вміст васкулярного ендотеліального фактора росту A (vascular endothelial growth factor (VEGF-A), плацентарного фактора росту (placental growth factor (PLGF)) та розчинної Fms-подібної тирозинкінази 1 (soluble fms-like tyrosine

kinase 1 (sFlt-1)) методом електрохемілюмінесцентного аналізу на базі власної лабораторії Центру на аналізаторі Roche Diagnostics набором реактивів Quantikine.

Концентрацію зазначених речовин було порівняно між групами, а також між пацієнтками підгруп, які отримували різний супровід КСО.

Статистична обробка результатів виконувалася параметричним методом кутового перетворення та визначення критерія Стьюдента за допомогою пакету програм Statistica версії 12.6 (2015). Значення критерію $p < 0,05$ свідчило про вірогідну відмінність результатів.

Дослідження проводилося відповідно до принципів Гельсінської декларації (Declaration of Helsinki 1994, 2000, 2008) Всесвітньої медичної асоціації (World Medical Association) «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини як об'єкта дослідження». Протокол дослідження схвалено комітетом з етики Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика (протокол № 9 від 25.09.2024 року). На проведення дослідження отримано інформовану згоду всіх пацієнток.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Різні схеми ДРТ можуть асоціюватися зі зростаннями ризику гестаційних ускладнень, що пояснюється впливом на баланс гормонального утворення на ранніх термінах вагітності [17]. Сучасні дослідження показують, що порушення балансу гормонів у I триместрі пов'язано з підвищеним ризиком гіпертензивних розладів вагітності, великої ваги при народженні та післяпологових кровотеч [19]. Основний механізм невідомий, але відмінності в рівнях гормонів можуть відігравати певну роль. У нашому дослідженні вміст прогестерону не відрізнявся між групами та підгрупами ДРТ, що можна пояснити застосуванням потужної гормональної підтримки в програмі. Ці показники були навіть дещо вищими, ніж у групі здорових жінок зі спонтанним настанням вагітності, адже вони не отримували додаткового екзогенного прогестерону (табл. 1).

Таблиця 1. Концентрація гормонів у жінок на 11–13 тижнях вагітності

Групи	Естрадіол, пг/мл	Прогестерон, нг/мл	β-ХГЛ, мМО/мл
Група I (n = 41)	1946,6 ± 345,69	34,8 ± 9,34*	78999,6 ± 1999,67
Підгрупа IIA (n = 21)	1256,6 ± 455,82*	36,7 ± 5,64*	100897,5 ± 3566,89*
Підгрупа IIB (n = 22)	1856,7 ± 344,97 ²	37,6 ± 4,78*	56777,8 ± 4678,92
Підгрупа IIIA (n = 21)	856,6 ± 789,84*	41,5 ± 9,53*	112567,8 ± 9897,78
Підгрупа IIIB (n = 21)	1745,4 ± 343,94 ¹	39,6 ± 7,81*	67897,9 ± 4678,95
КГ (n = 30)	1937,8 ± 528,67	22,5 ± 5,92	61896,5 ± 3987,65

* $p \leq 0,05$ порівняно з КГ.

¹ $p \leq 0,05$ порівняно з підгрупою IIIA.

² $p \leq 0,05$ порівняно з підгрупою IIA.

На відміну від інших ссавців плацента приматів загалом та людини зокрема стає основним джерелом естрогенів під час вагітності [20]. Плацента приматів не експресує цитохром P450, який бере участь у біосинтезі кортикоїдів та андрогенів. Тому плацента не може перетворювати C21-стероїди (прегненолон та прогестерон) на попередників естрогену – на 19-стероїди (дегідроепіандростерон та андростендіон), що призводить до плацентарної залежності від попередників естрогену з материнських та фетальних надниркових залоз. Під час вагітності в людини в результаті екстенсивного 16-гідроксилювання C-19-стероїдів у плода велика кількість естріолу виробляється плацентою. Аналогічно в плода відбуваються і синтез четвертої форми естрогену, естетролу; його концентрація в кровотоці плода набагато вища, ніж у кровотоці матері. Хоча було зазначено, що продукування великої кількості естріолу та естетролу захищає плід від впливу більш потужного естріолу, їхня функція залишається нез'ясованою [21]. У процесі дозрівання фолікула секретується 200–300 пг/мл естрадіолу. Внаслідок наявності великої кількості фолікулів у циклах КСО в сироватці крові спостерігаються більші концентрації цього гормону. Показано, що високі концентрації естрадіолу в крові в момент ембріотрансферу шкідливо впливають на рівень живонародженості в разі переносу на стадії дроблення, але не на стадії бластоцисти [22]. Натомість у I триместрі вагітності знижена концентрація естрадіолу в крові супроводжується подвійним збільшенням ризику переривання вагітності [23].

У нашому дослідженні привертає увагу менша концентрація естрадіолу в пацієток, у яких вагітність настала в циклах КСО, ніж у жінок зі спонтанним настанням вагітності (1256,6 пг/мл у підгрупі ІА та 856,6 пг/мл у підгрупі ІІІА проти 1937,8 пг/мл у КГ). Важливо зазначити, що наприкінці I триместру в пацієток, вагітність у яких настала шляхом ДРТ у натуральному циклі, вміст естрадіолу не відрізнявся від КГ (1946,6 пг/мл). Така динаміка свідчить про те, що цикли КСО супроводжуються відносною дисфункцією хоріона, який формується. Натомість у підгрупах КСО, які додатково отримували антиоксидантну терапію, вміст естрадіолу наприкінці I триместру вагітності наближався до показника КГ (1856,7 пг/мл у підгрупі ІІБ та 1745 пг/мл у підгрупі ІІІБ). Це свідчить про те, що додавання антиоксидантної терапії дає змогу покращити функціональний стан хоріона, що формується.

Іншим параметром функціонування хоріона є ХГЛ. Провідна роль цього гормону полягає в підтримці функції жовтого тіла протягом перших тижнів вагітності, а для акушерів-гінекологів незамінним клінічним значенням є показова зміна його концентрації за хромосомних аберацій плода. У нашому дослідженні не було жінок із високим ризиком хромосомних аномалій, тому ми визначали відмінності в концентрації β -ХГЛ між пацієнтками в межах груп та підгруп. Як показано в таблиці 1, пацієнтки, вагітність у яких настала шляхом ДРТ у натуральному циклі, рівень β -ХГЛ не відрізнявся від такого у вагітних КГ (78999,6 проти 61896,5 мМО/мл відповідно). Натомість настання вагітності в циклах КСО статистично збільшувало цей показник – 100897,5 мМО/мл у підгрупі ІІА та 112507,8 мМО/мл у підгрупі ІІІА. Такі зміни свідчать про те, що вже наприкінці I триместру вагітності, яка настала в

циклах КСО, формується компенсована дисфункція хоріона, що може бути предиктором різних акушерських ускладнень. Так, S. Shoarishoar et al. (2024) підтвердили тісний зв'язок між високим рівнем β -ХГЛ та негативними результатами вагітності [24]. Y. Chen et al. (2024) виявили більшу частоту гестаційної гіпертензії, прееклампсії та затримки росту плода у вагітних із підвищеним вмістом β -ХГЛ у сироватці крові на початку II триместру вагітності [25]. Водночас призначення антиоксидантного захисту на тлі КСО дає змогу наблизити концентрацію β -ХГЛ до показника КГ – 56777,8 мМО/мл у підгрупі ІІБ та 67897,9 мМО/мл у підгрупі ІІІБ.

Фактори регуляції ангиогенезу (родина васкулярних ендотеліальних факторів росту (VEGF)) та їхні рецептори є важливою складовою як імплантації, так і прогресування вагітності. Численні дослідження довели, що баланс цих факторів є важливим для нормального функціонування плаценти. Вплив VEGF відбувається ще з моменту стимуляції овуляції: збільшена концентрація цього фактора у фолікулярній рідині супроводжується меншою кількістю якісних ооцитів та ембріонів [26]. M. Benkhalifa et al. (2021) констатують, що в периферійній крові жінок із повторними невдачами імплантації зменшується вміст VEGF [27]. E. Tokalioglu et al. (2023) показали, що зростання рівня VEGF у периферійній крові в I триместрі вагітності корелює з негативними наслідками – мимовільним викиднем, затримкою росту плода та прееклампсією [28]. Отримані нами дані (табл. 2) теж свідчать про підвищений ризик гестаційних ускладнень у жінок із трьома та більше циклами КСО – рівень VEGF-A у вагітних підгрупі ІІІА був істотно вищим, ніж у групі здорових жінок. Отже, вміст VEGF в периферійній крові вагітних свідчить про високий ризик гестаційних ускладнень у жінок із двома та більше циклами КСО (табл. 2).

Середня концентрація VEGF-A в підгрупі ІІІА була значно вищою, ніж у здорових вагітних (456,6 проти 197,5 пг/мл). Жінки підгрупі ІІА, яким виконано 1–2 цикли КСО, також мали вірогідно більший вміст VEGF (256,6 пг/мл), але він перебував у межах доступних для цього терміну значень. Вагітні, у яких ДРТ було застосовано в натуральному циклі, не відрізнялись за цим показником від жінок зі спонтанним настанням вагітності (158,4 пг/мл). Привертає увагу, що призначення одночасно з КСО антиоксидантної терапії в підгрупі ІІБ (1–2 цикли КСО) дало змогу зменшити цей показник до значення КГ (178,1 пг/мл), а в групі ІІІБ – до статистично вірогідної відмінності з підгрупою ІІІА (275,4 пг/мл).

PLGF є представником родини васкулярних ендотеліальних факторів росту, його плацентарна експресія зростає в II триместрі, що відповідає «другій хвилі» ремоделювання спіральних артерій на 16–18 тижнях вагітності. Вважається, що PLGF, починаючи з 25 тижня, сприяє зміні розгалуженого ангиогенезу на нерозгалужений, контролюючи розширення плацентарної капілярної мережі з низьким опором [29]. Численні дослідження показали, що зменшений вміст PLGF на межі I та II триместрів є незалежним предиктором розвитку прееклампсії після 30 тижнів [30]. Із цього погляду виявлені в нашому дослідженні тенденції до зменшення вмісту цього показника у вагітних із КСО свідчать про наявні вже в I триместрі функціональні розлади хоріона (табл. 2).

Таблиця 2. Фактори ангиогенезу в жінок на 11–13 тижнях вагітності

Група	VEGF-A, пг/мл	PLGF, пг/мл	sFlt-1, пг/мл	sFlt-1/PLGF
Група I (n = 41)	158,4 ± 45,63	54,8 ± 6,94*	173,2 ± 12,12	3,16
Підгрупа IIA (n = 21)	256,6 ± 55,84*	36,7 ± 3,24*	196,9 ± 21,81	5,36
Підгрупа IIB (n = 22)	178,1 ± 34,94 ²	51,6 ± 6,12 ²	169,8 ± 32,46	3,29
Підгрупа IIIA (n = 21)	456,6 ± 89,87*	19,9 ± 6,15*	187,2 ± 18,98	9,40
Підгрупа IIIB (n = 21)	275,4 ± 43,93 ¹	49,6 ± 4,33 ¹	184,0 ± 24,80	3,70
КГ (n = 30)	197,5 ± 28,65	53,5 ± 6,12	144,2 ± 31,98	2,63

*p ≤ 0,05 порівняно з КГ.

¹ p ≤ 0,05 порівняно з підгрупою IIIA.

² p ≤ 0,05 порівняно з підгрупою IIA.

Так, пацієнтки групи I мали середню концентрацію PLGF на рівні КГ (54,8 проти 53,5 пг/мл). Натомість підгрупа IIA, де вагітність настала після 1–2 циклів КСО, відрізнялась зниженим вмістом у зразках PLGF (36,7 пг/мл), а підгрупа з понад трьома циклами КСО перед настанням вагітності – ще меншим значенням показника (19,9 пг/мл). Водночас пацієнтки, які в супроводі до КСО отримували препарат антиоксидантної дії, демонстрували нормалізацію цього показника наприкінці I триместру вагітності – 51,6 пг/мл у підгрупі IIB та 49,6 пг/мл у підгрупі IIIB.

sFlt-1 є рецептором, через який інший представник родини ендотеліальних факторів – VEGFR-1 – реалізує свою антиангіогенну дію, результатом чого є формування ендотеліальної дисфункції [19]. Концентрацію sFlt-1 також розглядають як незалежний чинник ризику прееклампсії, однак він виявився більш чутливим для прогнозування необхідності ургентного розродження протягом 24 годин у разі важкого перебігу прееклампсії [30]. Оскільки в нашому дослідженні оцінка всіх ангиогенних чинників відбувалась наприкінці I триместру, а інтенсивне зростання рівня sFlt-1 відбувається на межі II та III триместрів, особливо за наростання плацентарної дисфункції, між пацієнтками різних груп істотних відмінностей за цим показником не виявлено.

Максимально відоме прогностичне значення співвідношення sFlt-1/PLGF щодо ймовірності розвитку та тяжкості прееклампсії [31] і затримки росту плода [32]. У нашому дослідженні виявлено значну тенденцію до збільшення співвідношення в підгрупі IIIA. У підгрупі IIIB, де КСО супроводжувалось антиоксидантною терапією, співвідношення про- та протиангіогенних чинників наближалось до показників інших вагітних.

К. Conrad et al. (2020) показали, що в жінок, які завагітніли за програмованими протоколами ЕКЗ, спостерігається поширене порушення регуляції серцево-судинної функції та підвищена частота несприятливих наслідків вагітності, включно з прееклампсією. Програмовані цикли ЕКЗ перешкоджають розвитку жовтого тіла – основного регулятора функції ендометрія. Попри застосування в таких пацієнток прогестерону, відсутність циркулювальних продуктів жовтого тіла, які не заміщуються в програмованих циклах (наприклад, релаксином), може негативно вплинути безпосередньо на серцево-судинну систему матері та/або по-

ставити під загрозу децидуалізацію, тим самим збільшуючи ризик прееклампсії та інших патологічних станів, пов'язаних із неповноцінною інвазією [12]. У процесі нашого дослідження було виявлено, що всі пацієнтки з вагітністю, яка настала завдяки застосуванню КСО, мали зміни в балансі гормонів та ангиогенних чинників, які корелюють із несприятливими результатами вагітності, а призначення антиоксидантної терапії давало змогу покращити ці показники.

ВИСНОВКИ

1. Пацієнтки, яким у межах ЕКЗ виконано КСО, мають ознаки функціональної неспроможності хоріона: у них зменшена концентрація естрадіолу (1256,6 пг/мл у жінок у підгрупі 1–2 циклів КСО, 856,6 пг/мл у підгрупі трьох та більше циклів КСО проти 1937 пг/мл у групі здорових вагітних) та збільшений вміст β-ХГЛ (100897,5 мМО/мл у підгрупі IIA та 112567,8 мМО/мл у підгрупі IIIA проти 61 896,6 мМО/мл у КГ).

2. Вагітні з трьома та більше циклами КСО в межах ЕКЗ наприкінці I триместру вагітності мали вищий, ніж жінки зі спонтанною вагітністю, рівень VEGF-A (456,6 проти 197,5 пг/мл відповідно), а також нижчу концентрацію PLGF (19,9 проти 53,5 пг/мл відповідно).

3. Призначення в межах КСО антиоксидантної терапії призвело до підвищення вмісту естрадіолу (1836,7 пг/мл у підгрупі IIB та 1745,4 пг/мл у підгрупі IIIB), зниження рівня β-ХГЛ (56777,8 та 67897,9 мМО/мл відповідно). У вагітних із трьома й більше циклами КСО призначення антиоксидантної терапії дало змогу зменшити рівень VEGF-A до 275,4 пг/мл та збільшити вміст PLGF до 49,6 пг/мл.

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

- Carson SA, Kallen AN. Diagnosis and Management of Infertility: A Review. *JAMA*. 2021 Jul 6;326(1):65–76. DOI: 10.1001/jama.2021.4788.
- Infertility Workup for the Women's Health Specialist: ACOG Committee Opinion Summary, Number 781. *Obstet Gynecol*. 2019 Jun;133(6):1294–5. DOI: 10.1097/AOG.0000000000003272
- Malina A, Blaszkiewicz A, Owczarż U. Psychosocial aspects of infertility and its treatment. *Ginekol Pol*. 2016; 87:527–31. DOI: 10.5603/GP.2016.0038
- Boutari C, Pappas PD, Mintziori G, Nigdelis MP, Athanasiadis L, Goulis DG, et al. The effect of underweight on female and male reproduction. *Metabolism*. 2020 Jun;107:154229. DOI: 10.1016/j.metabol.2020.154229.
- Jiang M, Wang C, Fei X, Lin Z. Pregnancy confirmed after controlled ovarian stimulation for infertility: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Sep 17;100(37):e27140. DOI: 10.1097/MD.00000000000027140.
- Bosch E, Broer S, Griesinger G, Grynberg M, Humaidan P, Kolibianakis E, et al. ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI. *Hum Reprod Open*. 2020 May 1;2020(2):hoaa009. DOI: 10.1093/hropen/hoaa009.
- Kanter J, Gordon SM, Mani S, Sokalska A, Park JY, Senapati S, et al. Hormonal stimulation reduces numbers and impairs function of human uterine natural killer cells during implantation. *Hum Reprod*. 2023 Jun 1;38(6):1047–59. DOI: 10.1093/humrep/dead069.
- Mu H, Yu H, Yan S, Lu J, Mao J, Sun D, et al. High concentration of estrogen resulted by COH may affect the secretion of pro-angiogenic factors in uNK cells by downregulating the expression of IL-11 in decidual stromal cells. *J Assist Reprod Genet*. 2024 Nov;41(11):3189–200. DOI: 10.1007/s10815-024-03241-3.
- Özalp Akin E, Aycan Z. Evaluation of the Ovarian Reserve in Adolescents with Hashimoto's Thyroiditis Using Serum Anti-Müllerian Hormone Levels. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2018 Nov 29;10(4):331–5. DOI: 10.4274/jcrpe.0047.
- Aghssa MM, Tarafdari AM, Tehraninejad ES, Ezzati M, Bagheri M, Panahi Z, et al. Optimal cutoff value of basal anti-müllerian hormone in iranian infertile women for prediction of ovarian hyperstimulation syndrome and poor response to stimulation. *Reprod Health*. 2015 Sep 10;12:85. DOI: 10.1186/s12978-015-0053-4.
- Liu L, Sun XY, Yang H, Feng XJ, Lan YZ. Predictive value of anti-Müllerian hormone for pregnancy outcomes following assisted reproductive techniques (ART) in Southwest China. *Reprod Health*. 2022 Dec 13;19(1):224. DOI: 10.1186/s12978-022-01524-5.
- Conrad KP. Evidence for Corpus Luteal and Endometrial Origins of Adverse Pregnancy Outcomes in Women Conceiving with or Without Assisted Reproduction. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2020 Mar;47(1):163–81. DOI: 10.1016/j.ogc.2019.10.011.
- Cacciottola L, Donnez J, Dolmans MM. Can Endometriosis-Related Oxidative Stress Pave the Way for New Treatment Targets? *Int J Mol Sci*. 2021 Jul 1;22(13):7138. DOI: 10.3390/ijms22137138.
- Zhang X, Gao J, Yang L, Feng X, Yuan X. Oxidative stress and its role in recurrent pregnancy loss: mechanisms and implications. *J Mol Histol*. 2024 Dec 26;56(1):55. DOI: 10.1007/s10735-024-10332-z.
- Ma Y, Zhao Z, Hao G, Cui N, Fan Y, Cao Y, et al. Effects of multicycle gonadotropin-releasing hormone antagonist protocols on oxidative stress of follicular fluid and ovarian granulosa cells. *Hum Cell*. 2021 Sep;34(5):1324–34. DOI: 10.1007/s13577-021-00545-9.
- Reiter RJ, Tan DX, Manchester LC, Lopez-Burillo S, Sainz RM, Mayo JC. Melatonin: detoxification of oxygen and nitrogen-based toxic reactants. *Adv Exp Med Biol*. 2003;527:539–48. DOI: 10.1007/978-1-4615-0135-0_62.
- Espino J, Macedo M, Lozano G, Ortiz Á, Rodríguez C, Rodríguez AB, et al. Impact of Melatonin Supplementation in Women with Unexplained Infertility Undergoing Fertility Treatment. *Antioxidants (Basel)*. 2019 Aug 23;8(9):338. DOI: 10.3390/antiox8090338.
- Наказ МОЗ України № 787 від 9.09.2013 «Про затвердження Порядку застосування допоміжних репродуктивних технологій в Україні» [Інтернет]. МОЗ України, 2013. Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1697-13#Text>
Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 787, 9.09.2013 "On approval of the Procedure for the use of assistive reproductive technologies in Ukraine" [Internet]. Ministry of Health of Ukraine ? 2013. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1697-13#Text>
- Mørch NF, Udengaard H, Borch ML, Saltoft Skovrup M, Nøhr B, Svendsen PF. Estradiol and progesterone levels in early pregnancy after modified natural, programmed, and gonadotrophin-stimulated frozen embryo transfer cycles: a randomized controlled trial. *Hum Reprod*. 2025 Jul 1;40(7):1291–04. DOI: 10.1093/humrep/deaf083.
- Pepe G, Locati M, Della Torre S, Mornata F, Cignarella A, Maggi A, et al. The estrogen-macrophage interplay in the homeostasis of the female reproductive tract. *Hum Reprod Update*. 2018 Nov 1;24(6):652–72. DOI: 10.1093/humupd/dmy026.
- Costa AJ, Oliveira RB, Wachilewski P, Nishino MS, Bassani TB, Stilhano RS, et al. Membrane estrogen receptor ERα activation improves tau clearance via autophagy induction in a tauopathy cell model. *Brain Res*. 2022 Nov 15;1795:148079. DOI: 10.1016/j.brainres.2022.148079.
- Li Q, Ruan L, Zhu L, Yang Z, Zhu M, Luo Y. Elevated estradiol levels in frozen embryo transfer have different effects on pregnancy outcomes depending on the stage of transferred embryos. *Sci Rep*. 2022 Apr 4;12(1):5592. DOI: 10.1038/s41598-022-09545-7.
- Boyle P, Andralojc K, van der Velden S, Najmabadi S, de Groot T, Turczynski C, et al. Restoration of serum estradiol and reduced incidence of miscarriage in patients with low serum estradiol during pregnancy: a retrospective cohort study using a multifactorial protocol including DHEA. *Front Reprod Health*. 2024 Jan 4;5:1321284. DOI: 10.3389/frph.2023.1321284.
- Shoarishoar SS, Milani F, Adineh S, Sorouri ZR, Maryam Attari S. Comparison of pregnancy outcomes in amniocentesis recipients with normal and abnormal maternal serum analytes. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2024 Nov 27;70(11):109–14. DOI: 10.14715/cmb/2024.70.11.16.
- Chen Y, Dai X, Wu B, Jiang C, Yin Y. Relationship between increased maternal serum free human chorionic gonadotropin levels in the second trimester and adverse pregnancy outcomes: a retrospective cohort study. *BMC Womens Health*. 2024 Jun 4;24(1):323. DOI: 10.1186/s12905-024-03105-z.
- Lee P, Yan N, Fan G, Hu X, Mai Q, Zhou C, et al. Predicting ART outcomes: The role of ovarian RAS and VEGF in follicular fluid of dominant follicles. *J Reprod Immunol*. 2025 Feb;167:104393. DOI: 10.1016/j.jri.2024.104393.
- Benkhalifa M, Zidi W, Bahri H, Mahjoub S, Boudhraa K, Sanhaji H, et al. Circulating MMP-7 and VEGF as potential predictive biomarkers for recurrent implantation failures. *Zygote*. 2021 Oct;29(5):365–71. DOI: 10.1017/S0967199421000113.
- Tokalioglu E, Turgut E, Yildiz EG, Agaoglu M, Biriken D, Tanacan A, et al. Comparison of VEGF-A levels in women with threatened abortion, early pregnancy loss and uncomplicated healthy pregnancies. *Cytokine*. 2023; V170, 156343. DOI: 10.1016/j.cyto.2023.156343.
- Llurba E, Crispi F, Verlohren S. Update on the pathophysiological implications and clinical role of angiogenic factors in pregnancy. *Fetal Diagn Ther*. 2015;37(2):81–92. DOI: 10.1159/000368605.
- Creswell L, O'Gorman N, Palmer KR, da Silva Costa F, Rolnik DL. Perspectives on the Use of Placental Growth Factor (PlGF) in the Prediction and Diagnosis of Pre-Eclampsia: Recent Insights and Future Steps. *Int J Womens Health*. 2023 Feb 13;15:255–71. DOI: 10.2147/IJWH.S368454.
- Barton JR, Woelkers DA, Newman RB, Combs CA, How HY, Boggess KA, et al. PETRA (Preeclampsia Triage by Rapid Assay) Trial. Placental growth factor predicts time to delivery in women with signs or symptoms of early preterm preeclampsia: a prospective multicenter study. *Am J Obstet Gynecol*. 2020 Mar;222(3):259.e1–259.e11. DOI: 10.1016/j.ajog.2019.09.003.
- Herrai I, Quezada MS, Rodriguez-Calvo J, Gómez-Montes E, Villalain C, Galindo A. Longitudinal change of sFlt-1/PlGF ratio in singleton pregnancy with early-onset fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018 Nov;52(5):631–8. DOI: 10.1002/uog.18894.

ФАКТОРИ АНГІОГЕНЕЗУ ТА ГОРМОНАЛЬНІ ЗМІНИ В ПЕРШІЙ ПОЛОВИНІ ВАГІТНОСТІ В ПАЦІЄНТОК ПІСЛЯ КОНТРОЛЬОВАНОЇ СТИМУЛЯЦІЇ ОВУЛЯЦІЇ

Л. Гасанова, аспірантка кафедри акушерства, гінекології та репродуктології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, м. Київ
М.Н. Шалько, к. мед. н., доцентка кафедри акушерства, гінекології і репродуктології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика; д. держ. упр., заступниця директора з організаційно-методичної роботи КНП «Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини», м. Київ
Ю.Б. Моцюк, к. мед. н., доцентка кафедри акушерства та гінекології ім. І.Д. Ланового Івано-Франківського національного медичного університету, м. Івано-Франківськ

М.І. Антонюк, к. мед. н., асистентка кафедри акушерства та гінекології № 1 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Мета дослідження: вивчити динаміку рівня гормонів раннього терміну вагітності та маркерів ангіогенезу у вагітних після контрольованої стимуляції овуляції (КСО).

Матеріали та методи. Проведено обстеження 156 пацієнток, розподілених на 4 групи: I група – 41 жінка, у яких вагітність настала після застосування екстракорпорального запліднення (ЕКЗ) у природному циклі, II – 43 вагітних після 1–2 циклів КСО, III – 42 вагітних після 3 та більше циклів КСО. 22 пацієнтки підгрупи IIA та 21 – підгрупи IIIA не отримували додаткового лікування на тлі КСО. 21 вагітній підгрупи IIB та 21 жінці підгрупи IIIB для досягнення антиоксидантного ефекту було призначено препарат мелатоніну. 30 здорових вагітних зі спонтанним настанням вагітності становили контрольну групу. У всіх вагітних у терміні 11–13 тижнів у крові визначався вміст прогестерону, естрадіолу, β-хоріонічного гонадотропіну людини (β-ХГЛ), васкулярного ендотеліального фактора росту А (VEGF-A), плацентарного фактора росту (PLGF), розчинного рецептора fms-подібної тирозинкінази (sFlt-1).

Результати. Пацієнтки всіх груп не мали відмінностей у концентрації прогестерону, що можна пояснити призначенням цього гормону в межах підтримки імплантації. Вміст естрадіолу наприкінці I триместру вагітності був нижчим у пацієнток, які отримували цикли КСО, ніж у жінок зі спонтанним настанням вагітності, а рівень β-ХГЛ – значно вищим. Такі гормональні зміни асоціювалися з більшим ризиком втрати вагітності. Рівень VEGF-A на межі I та II триместрів зростає у вагітних із трьома й більше циклами КСО, що свідчить про надлишкову антиангіогенну активність. PLGF у цій підгрупі жінок навпаки був зменшений, що може бути причиною неповноцінної інвазії трофобласта та асоційованих із цим гестаційних ускладнень. Пацієнтки, які одночасно з КСО приймали препарат антиоксидантної дії, за концентрацією гормонів ранньої вагітності та ангіогенних факторів не відрізнялись від жінок зі спонтанним настанням вагітності.

Висновки. Пацієнтки, які зазнали КСО в межах ЕКЗ, мають ознаки функціональної неспроможності хоріона, а саме – зменшену концентрацію естрадіолу та збільшений вміст β-ХГЛ. Вагітні з трьома та більше циклами КСО в межах ЕКЗ наприкінці I триместру вагітності мали вищий, ніж жінки зі спонтанною вагітністю, рівень VEGF-A, а також меншу концентрацію PLGF. Призначення в межах КСО антиоксидантної терапії призвело до підвищення вмісту естрадіолу та зниження концентрації β-ХГЛ. У вагітних із трьома й більше циклами КСО призначення антиоксидантної терапії дало змогу зменшити рівень VEGF-A та збільшити вміст PLGF.

Ключові слова: екстракорпоральне запліднення, контрольована стимуляція овуляції, вагітність, естрадіол, β-хоріонічний гонадотропін людини, васкулярний ендотеліальний фактор росту А, плацентарний фактор росту, антиоксидантний вплив.

ANGIOGENESIS FACTORS AND HORMONAL CHANGES IN THE FIRST HALF OF PREGNANCY IN PATIENTS AFTER CONTROLLED OVULATION STIMULATION

L. Gasanova, postgraduate student, Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

M.N. Shalko, PhD, associate professor, Department of Reproductive and Perinatal Medicine, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, DSc in public administration, deputy director for organizational and methodological work of the Kyiv City Center for Reproductive and Perinatal Medicine, Kyiv

Y.B. Motsiuk, PhD, associate professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk

M.I. Antonyuk, PhD, assistant, Department of Obstetrics and Gynecology No. 1, O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

Objective of the study: to evaluate the dynamics of early pregnancy hormones and angiogenesis markers in pregnant women after controlled ovarian stimulation (COS).

Materials and methods. 156 patients were divided into 4 groups: Group I – 41 pregnant women who became pregnant after in vitro fertilization (IVF) in a natural cycle, Group II – 43 pregnant women after 1–2 cycles of COS, Group III – 42 pregnant women after 3 or more cycles of COS. 22 patients of subgroup IIA and 21 patients of subgroup IIIA did not receive additional treatment by COS, 21 pregnant women of subgroup IIB and 21 patients of subgroup IIIB were prescribed melatonin to achieve an antioxidant effect. 30 healthy pregnant women with spontaneous pregnancy formed the control group. In all pregnant women at 11–13 weeks, the serum levels of progesterone, estradiol, β-human chorionic gonadotropin (β-hCG), vascular endothelial growth factor A (VEGF-A), placental growth factor (PLGF), soluble fms-like tyrosine kinase receptor (sFlt-1) were determined.

Results. Patients in all groups had no differences in progesterone concentrations, which can be explained by the administration of progesterone as part of implantation support. The estradiol content at the end of the first trimester of pregnancy was lower in patients receiving COS cycles than in women with spontaneous pregnancy, and the β-hCG levels were significantly higher. Such hormonal changes are associated with a higher risk of pregnancy loss. VEGF-A at the transition between the first and second trimesters of pregnancy demonstrates an increase in pregnant women with 3 or more COS cycles, which indicates excessive antiangiogenic activity. PLGF, on the contrary, showed a reduced content in this subgroup of women, which may be the cause of incomplete trophoblast invasion and associated gestational complications. Patients who simultaneously with COS took an antioxidant drug, in terms of the concentration of early pregnancy hormones and angiogenic factors, did not differ from women with spontaneous pregnancy.

Conclusions. Patients who underwent COS within the IVF had signs of functional chorion insufficiency, namely reduced concentration of estradiol and increased content of β-hCG. Pregnant women with 3 or more cycles of COS at the end of the first trimester of pregnancy had a higher level of VEGF-A than women with spontaneous pregnancy, as well as a lower concentration of PLGF. The appointment of antioxidant therapy within the IVF leads to an increase in estradiol, a decrease in β-hCG. Antioxidant therapy in pregnant women with 3 or more cycles of IVF allows to reduce the level of VEGF-A and increase the PLGF content.

Keywords: in vitro fertilization, controlled ovulation stimulation, pregnancy, estradiol, β-human chorionic gonadotropin, vascular endothelial growth factor A, placental growth factor, antioxidant effect.