

Оцінка ефективності допоміжних репродуктивних технологій при порушеннях гомеостазу

О. С. Кіцак

Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика,
м. Київ

Мета дослідження: вивчення особливостей гомеостазу у чоловіків і жінок з безплідними подружніми парами, включених у програму допоміжних репродуктивних технологій.

Матеріали та методи. У роботі представлені дані обстеження безплідних подружніх пар: 250 чоловіків і жінок віком від 24 до 46 років (середній вік – $35,1 \pm 4,3$ року). Тривалість безпліддя в шлюбі варіювала від 2 до 16 років ($6,5 \pm 2,1$ року). В етіопатогенетичній структурі безпліддя жіночий чинник виявляли в 30% випадків, чоловічий – в 10% випадків, тоді як у більшості подружніх пар (60%) діагностувалися комбінації поєднаних порушень репродуктивної функції.

До початку циклу допоміжних репродуктивних технологій проводили розгорнуте обстеження партнерів: збір соматичного, акушерсько-гінекологічного та андрологічного анамнезу, ультразвукове дослідження, клініко-лабораторні і біохімічні дослідження.

Результати. Під час оцінювання концентрації тестостерону в крові чоловіків було виявлено його зменшення у пацієнтів з групи допоміжних репродуктивних технологій порівняно з особами з групи контролю ($14,9 \pm 0,8$ нмоль/л і $18,8 \pm 0,6$ нмоль/л відповідно; $p < 0,05$). Серед пацієнтів з патоспермією є значна частка осіб з низькою продукцією тестостерону (61,5%) і з відхиленнями в продукції гонадотропінів (39,5%). Проте відсутність клінічних ознак гіпогонадізму у пацієнтів програми допоміжних репродуктивних технологій свідчить, що андрогенна недостатність у них, ймовірно, носить відносний характер на фоні зазвичай збереженої гонадотропної функції.

Аналіз гормональної функції яєчників продемонстрував, що є певні відмінності у функціональному стані репродуктивної системи пацієнток і практично здорових жінок, які виражаються в достовірному зниженні концентрації естрадіолу в 1,5 раза у перiovуляторний період, а також у зменшенні продукції прогестерону в лютеїнову фазу циклу.

Заклучення. Результати проведених ендокринологічних і мікробіологічних досліджень у подружніх парах свідчать про глибші, ніж це прийнято вважати, порушення репродуктивної функції і чоловіків, і жінок, включених в програму допоміжних репродуктивних технологій.

Водночас основними патогенетичними ланками змін репродуктивної функції у представників подружніх пар є порушення нейроендокринної регуляції і мікробіоценозу сечостатевої системи.

Отримані результати необхідно враховувати під час розроблення алгоритму підвищення ефективності допоміжних репродуктивних технологій.

Ключові слова: допоміжні репродуктивні технології, порушення гомеостазу.

Проблема інфертильності подружніх пар набуває сьогодні не лише медичного, але й величезного соціально-демографічного і економічного значення [1–3]. За даними ВООЗ (WHO, 2019), понад 100 млн подружніх пар безплідні, їхнє число з кожним роком збільшується. Частота безплідних шлюбів серед подружжя репродуктивного віку коливається від 20% до 30% [4–6]. Причиною безплідного шлюбу у 40–50% випадках є патологія репродуктивної системи в одного з подружжя, рідше – в 25–30% в обох [7–9].

ВООЗ виділяє 22 причини жіночого і 16 причин чоловічого безпліддя. Жіноче безпліддя зустрічається в 35–40% безплідних шлюбів, чоловіче – в 30–35% випадків (WHO, 2019).

Методи допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) є найбільш ефективними у подоланні різних форм чоловічого і жіночого безпліддя. Вони розвиваються та удосконалюються, з їх допомогою у світі народилися більше 3 млн дітей. Проте, зважаючи на всі досягнення, частота розвитку вагітності все ще залишається порівняно низькою і становить 25–30% на цикл лікування, причому за останніх 10 років цей показник значно не змінився [10–12].

Вірогідно це пов'язано з великою кількістю всіляких чинників, що впливають на репродуктивний процес. Низка авторів, розділяючи думку про вплив чоловічого і жіночого чинників на зачаття і розвиток ембріона, звертають увагу, що поєднання цих складових може коливатись від 40% до 80% [13–19].

Зважаючи на значне число наукових повідомлень з проблеми ДРТ, не можна вважати всі питання повністю вирішеними, особливо в аспекті вивчення ролі ендокринологічних і мікробіологічних порушень в оцінюванні ефективності ДРТ.

Мета дослідження: вивчення особливостей гомеостазу у чоловіків і жінок з безплідних подружніх пар, включених у програму ДРТ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У роботі представлені дані обстеження 250 чоловіків і жінок віком від 24 до 46 років ($35,1 \pm 4,3$ року), які перебувають у безплідному шлюбі. Тривалість безпліддя в шлюбі варіювала від 2 до 16 років ($6,5 \pm 2,1$ року). В етіопатогенетичній структурі безпліддя жіночий чинник становить 30% випадків, чоловічий – 10% випадків, тоді як у більшості подружніх пар (60%) діагностували комбінації поєднаних порушень репродуктивної функції.

До початку циклу ДРТ проводили розгорнуте обстеження партнерів:

- збір соматичного, акушерсько-гінекологічного і андрологічного анамнезу,
- УЗД-дослідження,
- клініко-лабораторні і біохімічні дослідження.

У разі виявлення будь-якої супутньої патології, насамперед урогенітальної інфекції, призначалася відповідна терапія, яка проводилася в об'ємі, необхідному для досягнення ефекту, що санує.

Усі дослідження виконували відповідно до декларації Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи наукових і медичних досліджень за участю людини» з поправками 2020 року.

Лікувальні заходи проводили відповідно до нормативних документів, затверджених Міністерством охорони здоров'я України.

До контрольної групи (n=76) увійшли практично здорові чоловіки і жінки аналогічного віку, що перебувають тривалий час у шлюбі і мають здорових дітей.

Для аналізу вмісту гормонів (тестостерону, лютеїнізуючого гормону (ЛГ), фолікулостимулюючого гормону (ФСГ), пролактину та естрадіолу) у сироватці крові використовувався метод імуноферментного аналізу.

Оцінювання стану мікробіоценозу урогенітального тракту здійснювали за результатами культурального дослідження мікрофлори і ПЦР-діagnostики.

Усі обстежені особи давали інформовану згоду на участь у дослідженні.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Під час оцінювання функціонального стану репродуктивної системи у чоловіків було виявлено, що лише у 30% обстежених показники числа, морфології і рухливості сперматозоїдів відповідали встановленим нормативним значенням (ВООЗ, 2019), тоді як у 70% випадків виявлялися різні порушення сперматогенезу.

Так, аналіз рухливості сперматозоїдів виявив значуще зниження нормокінетичних і збільшення акінетичних форм статевих клітин в еякуляті у чоловіків з патоспермією порівняно з аналогічними параметрами в групі чоловіків з нормоспермією. Також у них виявлено зниження кількості морфологічно нормальних клітин еякулята і кількості сперматозоїдів, що пройшли через градієнт щільності.

Проведено оцінювання фертилізаційного потенціалу сперматозоїдів за кількістю запліднених *in vitro* ооцитів. Виявлено, що в екстракорпоральному режимі всі досліджувані зразки сперми чоловіків, включених у програму ДРТ, були здатні до запліднення. Проте у чоловіків з патоспермією фертилізаційна активність сперматозоїдів була достовірно нижче, оскільки індекс запліднення становив 60% проти 87%.

Серед широкого спектру патогенетичних причин порушення структурної цілісності і функціональної активності статевих гамет провідне значення відводиться гормональним і інфекційним чинникам.

При узагальненні результатів оцінки гормонального статусу було з'ясовано, що рівень гіпофізарних гормонів (ЛГ, ФСГ) у чоловіків груп контролю і ДРТ не розрізнявся і був в межах норми. Проте у пацієнтів групи ДРТ відзначено достовірне ($p < 0,05$) підвищення рівня пролактину (ПРЛ) у крові ($299,2 \pm 15,5$ мМО/л) відносно пацієнтів контрольної групи ($219,7 \pm 12,7$ мМО/л). Водночас висока величина рівня гормону виявлена у 4,5% пацієнтів з нормоспермією і у 16% пацієнтів з патоспермією групи ДРТ.

Відомо, що рівень ПРЛ чітко корелює із станом гіпоталамуса і аденогіпофіза. Враховуючи відсутність ознак патології гіпоталамуса і аденогіпофіза у пацієнтів, можна передбачити, що підвищення концентрації ПРЛ є можливим проявом хронічного стресу, і його відносно високий рівень може відображати зниження вмісту тестостерону (Т) у крові обстежуваних осіб.

Дійсно, під час оцінювання концентрації Т у крові було виявлено його зменшення у чоловіків з групи ДРТ порівняно з особами з групи контролю ($14,9 \pm 0,8$ нмоль/л і $18,8 \pm 0,6$ нмоль/л відповідно; $p < 0,05$). Серед пацієнтів з па-

тоспермією є значна доля осіб з низькою продукцією Т (61,5%) і з відхиленнями в продукції гонадотропінів (39,5%). Проте відсутність клінічних ознак гіпогонадізму у пацієнтів програми ДРТ вказує на те, що андрогенна недостатність у них, ймовірно, носить відносний характер на фоні зазвичай збереженої гонадотропної функції.

Під час мікробіологічного аналізу видового складу мікрофлори картина нормоценозу уретри спостерігалася лише у 34,4% пацієнтів, а секрету передміхурової залози – лише в 50,9%, тоді як у групі здорових осіб ці показники становили 77,8% і 88,9% відповідно. Дані бактеріологічного дослідження узгоджуються з результатами клінічного обстеження пацієнтів – у 41,5% чоловіків з нормоспермією і в 54,5% з патоспермією діагностовано хронічні запальні захворювання сечостатевої системи.

Отже, аналіз стану репродуктивної системи у чоловіків, включених у програму ДРТ, продемонстрував відсутність фізіологічної норми в їхньому репродуктивному статусі.

Аналогічні дослідження у жінок також виявили цілу низку відхилень. Так, рівні ПРЛ у крові пацієнток з безпліддям у фолікуліновій і лютеїновій фазі циклу був достовірно вище порівняно з параметрами фертильних жінок, хоча і знаходилися в межах норми (до 500 МО/л). У 32,8% жінок, включених у програму ДРТ, наголошуються ендокринні порушення переважно у вигляді гіперпролактинемії.

Аналіз гормональної функції яєчників продемонстрував, що є певні відмінності у функціональному стані репродуктивної системи пацієнток і практично здорових жінок, які виражаються в достовірному ($p < 0,05$) зниженні концентрації естрадіолу в 1,5 раза в перiovуляторний період ($475,0 \pm 7,6$ пмоль/л і $710,2 \pm 10,5$ пмоль/л) і в зменшенні продукції прогестерону (Пг) в лютеїнову фазу циклу ($11,9 \pm 0,8$ нмоль/л і $35,1 \pm 1,2$ нмоль/л).

Усе це є вказівкою на меншу стероїдогенну активність яєчників у пацієнток ДРТ. Але слід зазначити, що ритм секреції Пг протягом менструального циклу в обстежених пацієнток схожий з таким у фертильних жінок, що вказує на повноцінну функцію жовтого тіла. Водночас можна думати, що нижча концентрація Пг у жінок із безпліддям можливо відображає порушення того оптимального балансу стероїдних гормонів, який забезпечує готовність репродуктивної системи до реалізації генеративної функції.

При оцінюванні результатів бактеріологічного дослідження із С-каналу у жінок групи ДРТ умовно-патогенні мікроорганізми (*Escherichia coli*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Candida albicans* тощо) виявлені у 87,3% випадків. Інфекції, що передаються статевим шляхом, виявлені у 3,5% жінок, включених у програму ДРТ.

ВИСНОВКИ

Результати проведених ендокринологічних і мікробіологічних досліджень у подружніх парах свідчать про глибші, ніж це прийнято вважати, порушення репродуктивної функції і чоловіків, і жінок, включених у програму ДРТ.

Водночас основними патогенетичними ланками порушення репродуктивної функції у представників подружніх пар є порушення нейроендокринної регуляції і мікробіоценозу сечостатевої системи.

Отримані результати необхідно враховувати під час розроблення алгоритму підвищення ефективності ДРТ.

An estimation of efficiency of assisted reproductive technologies is at violations of homoeostasis

O. S. Kitsak

The objective. Men and women have a study of features of homoeostasis from sterile matrimonial pair, plugged in the program of assisted reproductive technologies.

Materials and methods. In the real work these inspections are presented 250 men and women in age from 24 to 46 years ($35,1 \pm 4,3$), that consist in sterile marriage. Duration of infertility in marriage varied from 2 to 16 years ($6,5 \pm 2,1$). In the etiopathogenetic structure of infertility a female factor appeared in 30% cases, masculine — in 10% cases, while combinations of the united violations of reproductive function were diagnosed in most matrimonial pair (60%).

To beginning of cycle of assisted reproductive technologies the unfolded inspection of partners was conducted: collection somatic, obstetric-gynaecological and to andrological anamnesis, ultrasonic research, clinical-and-laboratory and biochemical researches.

Results. At the estimation of concentration of testosterone in blood of men was found out his decrease for men from the group of assisted reproductive technologies as compared to persons from the group of control (accordingly $14,9 \pm 0,8$ nmol/l and $18,8 \pm 0,6$ nmol/l; $p < 0,05$). Thus among patients from pathospermia there is considerable part of persons with the low products of testosterone (61,5%) and with rejections in the products of gonadotropins (39,5%). However, absence of clinical signs of hypogonadism for the patients of the program of assisted reproductive technologies, specifies on that androgenic insufficiency for them, probably, carries relative character on a background, as a rule, to the stored gonadotropic function.

The analysis of hormonal function of ovaries rotined that certain differences are in the functional state of the reproductive system of patients and practically healthy women which are expressed in the reliable decline of concentration of estradiol at 1,5 time in a periovulatory period, and also in diminishing of products of progesterone in the luteal phase of cycle.

Conclusion. The results of the conducted endocrinology and microbiological researches in matrimonial pair testify to deeper, than it is accepted to count, violation of reproductive function of and men, and women, plugged in the program of assisted reproductive technologies. Thus the representatives of matrimonial pair have violation of the neuroendocrine adjusting the basic nosotropic links of violation of reproductive function and microbiocenosis of the genitourinary system.

The got results must be taken into account at development of algorithm of increase of efficiency of assisted reproductive technologies.

Keywords: assisted reproductive technologies, violations of homoeostasis.

Інформація про автора

Кіцак Ольга Сергіївна – аспірант, кафедра акушерства, гінекології та перинатології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (099) 442-26-44. E-mail: 2191.mf1.12@bsmu.edu.ua

ORCID: 0009-0002-0029-3993

Information about the author

Kitsak Olga S. – graduate student, Department of obstetric, gynecology and perinatology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine of MH Ukraine, Kyiv; tel.: (099) 442-26-44. E-mail: 2191.mf1.12@bsmu.edu.ua

ORCID: 0009-0002-0029-3993

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Alecsandru D, García-Velasco JA. Immunology and human reproduction. Curr Opin Obstet Gynecol 2015; 27 (3): 231–4.
2. Allen VM, Wilson RD, Cheung A; Genetics Committee; Reproductive Endocrinology and Infertility Committee. Pregnancy outcomes after assisted reproductive technology. J Obstet Gynaecol Can. 2016 Mar;28(3):220–33. DOI: 10.1016/S1701-2163(16)32112-0.

3. Beaman KD, Ntrivalas E, Mallers TM, Jaiswal MK, Kwak-Kim J, Gilman-Sachs A. Immune etiology of recurrent pregnancy loss and its diagnosis. *Am J Reprod Immunol*. 2021;67(4):319–25.
4. Broussin B. The clinical value of ultrasound for endometrial receptivity assessment in Assisted Reproductive Techniques (ART). *Gynecol Obstet Fertil*. 2017;35(6):570–5.
5. Budani MC, Fensore S, Di Marzio M, Tiboni GM. Cigarette smoking impairs clinical outcomes of assisted reproductive technologies: A meta-analysis of the literature. *Reprod Toxicol*. 2018 Sep;80:49–59. DOI: 10.1016/j.reprotox.2018.06.001.
6. Cameron NJ, Bhattacharya S, Bhattacharya S, McLernon DJ. Cumulative live birth rates following miscarriage in an initial complete cycle of IVF: a retrospective cohort study of 112 549 women. *Hum Reprod*. 2017 Nov 1;32(11):2287–97. DOI: 10.1093/humrep/dex293.
7. Catallozzi M. Attitudes towards Microbicide Use for Bacterial Vaginosis in Pregnancy. *Sex Health*. 2019;11(4):305–12.
8. Cheung CWC, Saravelos SH, Chan TYA, Sahota DS, Wang CC, Chung PW, Li TC. A prospective observational study on the stress levels at the time of embryo transfer and pregnancy testing following in vitro fertilisation treatment: a comparison between women with different treatment outcomes. *BJOG*. 2019 Jan;126(2):271–9. DOI: 10.1111/1471-0528.15434.
9. Chin TH, Hsu YC, Soong YK, Lee CL, Wang HS, Huang HY, Wu HM, et al. Obstetric and perinatal outcomes of pregnancy in patients with repeated implantation failure. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2019 Jul;58(4):487–91. DOI: 10.1016/j.tjog.2019.05.010.
10. Choux C, Carmignac V, Bruno C, Sagot P, Vaiman D, Fauque P. The placenta: phenotypic and epigenetic modifications induced by Assisted Reproductive Technologies throughout pregnancy. *Clin Epigenetics*. 2019 Aug 21;7:87. DOI: 10.1186/s13148-015-0120-2.
11. Cicinelli E, Matteo M, Tinelli R, Pinto V, Marinaccio M, Indraco U et al. Chronic endometritis due to common bacteria is prevalent in women with recurrent miscarriage as confirmed by improved pregnancy outcome after antibiotic treatment. *Reprod Sci*. 2021 May; 21(5): 640–47.
12. Cocksedge KA, Li TC, Saravelos SH, Metwally M. A reappraisal of the role of polycystic ovary syndrome in recurrent miscarriage. *Reprod Biomed Online*. 2018;17(1):151–60.
13. Coulam CB, Krysa LW, Sten J. Intravenous immunoglobulin for treatment of recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol*. 2019;34:333–7.
14. Cox MA, Kahan SM, Zajac AJ. Anti-viral CD8 T-cells and the cytokines that they love. *Virology*. 2019;435(1):157–69.
15. Crawford S, Boulet SL, Kawwass JF, Jamieson DJ, Kissin DM. Cryopreserved oocyte versus fresh oocyte assisted reproductive technology cycles, United States, 2013. *Fertil Steril*. 2017 Jan;107(1):110–8. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.10.002.
16. Cruz M, Alecsandru D, Garcia-Velasco JA, Requena A. Use of granulocyte colony-stimulating factor in ART treatment does not increase the risk of adverse perinatal outcomes [Electronic resource]. *Reprod Biomed Online*. 2019 Dec;39(6):976–80. DOI: 10.1016/j.rbmo.2019.09.008.
17. Desjardins MK, Stephenson MD. «Information-rich» reproductive outcomes in carriers of a structural chromosome rearrangement ascertained on the basis of recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril*. 2021;97(4):894–903.
18. Dondorp Wde Wert G. Innovative reproductive technologies: risks and responsibilities. *Hum. Reprod*. 2021;26(7):1604-160.
19. Du B, Takahashi K, Ishida GM, et al. Usefulness of intraovarian artery pulsatility and resistance indices measurement on the day of follicle aspiration for the assessment of oocyte quality. *Fertil Steril*. 2020;85(2):366–70.