

## **ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦІЄНТОК ІЗ БЕЗПЛІДДЯМ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ МЕЛАТОНІНУ В КОМПЛЕКСНІЙ ПІДГОТОВЦІ ДО ПРОГРАМ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ**

**В.О. Юзько, О.М. Юзько**

КЗОЗ «Медичний центр лікування безпліддя», Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці  
Україна

**Ключові слова:** допоміжні репродуктивні технології, мелатонін, безпліддя.

Буковинський медичний вісник. 2021. Т.25, № 3 (99). С. 149-156.

**DOI:** 10.24061/2413-0737.XXV.3.99.2021.23

**E-mail:**  
yuzkoviktorii@gmail.com

**Резюме. Мета роботи** – провести ретроспективну порівняльну характеристику в пацієнток із безпліддям, які приймали або не приймали мелатонін при допоміжних репродуктивних технологіях (ДРТ).

**Матеріал і методи.** Обстежено 89 жінок. До першої (контрольної) групи увійшли 13 здорових жінок-донорів ооцитів, які самостійно вагітніли та народжували власних здорових дітей, до другої групи – 33 пацієнтки з безпліддям, які за два тижні до та під час стимуляції овуляції приймали одномоментно в один і той же час перед сном по 3 мг препарату «Вітамелатонін» виробництва «Київський вітамінний завод», до третьої групи – 43 пацієнтки з безпліддям, які до та під час стимуляції овуляції не приймали препарату мелатонін. Серед пацієнток не було жінок, які працювали в нічну зміну. Проаналізовано медичну документацію в жінок контрольної групи та з безпліддям, дані гінекологічного, ультразвукового дослідження, рівня гормонів у крові. Ультразвукове дослідження органів малого таза проводилось усім пацієнткам апаратом «Mindray DC-80 X-Insight», а виміри здійснювали за допомогою трансвагінального датчика. Оцінювали товщину та структуру ендометрія, а також у кожному яєчнику підраховували кількість антральних фолікулів (КАФ) розміром від 2 до 10 мм. Всім пацієнткам проводили дослідження в сироватці крові рівня антимюллерового гормону (АМГ), фолікулостимулювального гормону (ФСГ), лютеїнізуючого гормону (ЛГ), естрадіолу (Е2), пролактину (Прл), прогестерону (П), тиреотропного гормону (ТТГ), трийодтироніну (Т4).

**Результати.** Середній вік жінок першої (контрольної) групи становив  $(27,08 \pm 12,38)$  років, другої (приймали мелатонін) –  $(33,12 \pm 8,18)$  років, третьої (не приймали мелатонін) –  $(30,95 \pm 7,07)$  років ( $p > 0,05$ ), тобто, за віком пацієнтки обстежених груп були паритетні. Слід відзначити, що в обстежених нами пацієнток обох груп частота первинного безпліддя перевищувала вторинне в 2,7 рази в другій групі ( $p < 0,05$ ) та в 1,7 рази – у третій ( $p < 0,05$ ).

Такі чинники безпліддя, як знижений оваріальний резерв, звичне невиношування вагітності та безпліддя неясного генезу частіше траплялись у пацієнток другої групи, а ендометріоз, трубний фактор та чоловічий фактор – у третій, хоча різниця не була достовірною. Не відрізнялась у пацієнток обстежених груп наявна екстрагенітальна патологія. Кількість антральних фолікулів була достовірно більшою в обох яєчниках жінок контрольної групи порівняно з пацієнтками другої та третьої груп. У той час як товщина ендометрія достовірно по групах не відрізнялась, хоча в жінок контрольної групи була децю меншою.

Щодо вивчення гормонального стану слід відзначити, що суттєвої різниці в показниках вмісту гормонів у крові обстежених нами жінок ми не виявили. За винятком, була достовірна різниця ( $p < 0,001$ ) щодо вмісту прогестерону між другою  $(0,62 \pm 0,052)$  нмоль/л та третьою  $(181,63 \pm 13,87)$  нмоль/л групами. Також у третій групі пацієнток був достовірно ( $p < 0,05$ ) підвищений рівень ФСГ у крові  $(8,25 \pm 0,63)$  мОд/мл порівняно з контролем  $(4,93 \pm 0,69)$  мОд/мл.

**Висновки.** Обстежені нами жінки контрольної групи, а також пацієнтки з безпліддям, які за два тижні до очікуваної менструації та під час стимуляції овуляції отримували препарат мелатонін, та пацієнтки з безпліддям, які в аналогічних програмах не отримували даного препарату, не відрізнялись за віком, частотою первинного та вторинного безпліддя, за чинником, що призвів

## Оригінальні дослідження

до безпліддя, супутньої екстрагенітальної патології, показниками оваріального резерву та рівнем гормонів репродуктивної панелі. Тобто, були паритетними в проведеному нами дослідженні.

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОК С БЕСПЛОДИЕМ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ МЕЛАТОНИНА В КОМПЛЕКСНОЙ ПОДГОТОВКЕ К ПРОГРАММАМ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

В.А. Юзько, А.М. Юзько

**Ключевые слова:**

вспомогательные репродуктивные технологии, мелатонин, бесплодие.

Буковинский медицинский вестник. 2021. Т25, № 3 (99). С. 149-156.

**Резюме. Цель работы** – провести ретроспективную сравнительную характеристику у пациенток с бесплодием, которые принимали или не принимали мелатонин при вспомогательных репродуктивных технологиях (ВРТ).

**Материал и методы.** Обследовано 89 женщин. В первую (контрольную) группу вошли 13 здоровых женщин-доноров яйцеклеток, которые самостоятельно беременнели и рожали собственных здоровых детей, во вторую группу – 33 пациентки с бесплодием, которые за две недели до и во время стимуляции овуляции принимали одномоментно в одно и то же время перед сном по 3 мг препарата «Вита-мелатонин» производства «Киевский витаминный завод», в третью группу – 43 пациентки с бесплодием, которые до и во время стимуляции овуляции не принимали препарат мелатонина. Среди пациенток не было женщин, которые работали в ночную смену. Проанализировано медицинскую документацию у женщин контрольной группы и с бесплодием, данные гинекологического, ультразвукового исследования, гормонов в крови. Ультразвуковое исследование органов малого таза проводилось всем пациенткам аппаратом «Mindray DC-80 X-Insight», а измерения осуществляли с помощью трансвагинального датчика. Оценивали толщину и структуру эндометрия, а также в каждом яичнике подсчитывали количество антральных фолликулов (КАФ) размером от 2 до 10 мм. Всем пациенткам проводили исследования в сыворотке крови уровня антимюллерового гормона (АМГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), эстрадиола (Е2), пролактина (Прл), прогестерона (П), тиреотропного гормона (ТТГ), трийодтиронина (Т4).

**Результаты.** Средний возраст женщин первой (контрольной) группы составил  $(27,08 \pm 12,38)$  лет, второй (принимали мелатонин) –  $(33,12 \pm 8,18)$  лет, третьей (не принимали мелатонин) –  $(30,95 \pm 7,07)$  лет ( $p > 0,05$ ), то есть по возрасту пациентки обследованных групп были паритетные. Следует отметить, что у обследованных нами пациенток обеих групп частота первичного бесплодия превышала вторичное в 2,7 раза во второй группе ( $p < 0,05$ ) и в 1,7 раза – в третьей ( $p < 0,05$ ).

Такие факторы бесплодия как сниженный оваріальний резерв, привычное невынашивание беременности и бесплодие неясного генеза чаще встречались у пациенток второй группы, а эндометриоз, трубный фактор и мужской фактор – в третьей, хотя разница не была достоверной. Не отличалась у пациенток обследованных групп имеющаяся экстрагенитальная патология. Количество антральных фолликулов было достоверно выше в обоих яичниках женщин контрольной группы по сравнению с пациентками второй и третьей групп. В то время как толщина эндометрия достоверно по группам не отличалась, хотя у женщин контрольной группы была несколько меньше.

Из изучения гормонального состояния следует отметить, что существенной разницы в показателях содержания гормонов в крови обследованных нами женщин мы не обнаружили. За исключением, была достоверная разница ( $p < 0,001$ ) по содержанию прогестерона между второй  $(0,62 \pm 0,052)$  нмоль/л и третьей  $(181,63 \pm 13,87)$  нмоль/л группами. Также в третьей группе пациенток был достоверно ( $p < 0,05$ ) повышенный уровень ФСГ в крови  $(8,25 \pm 0,63)$  мЕд/мл по сравнению с контролем  $(4,93 \pm$

0,69 мЕд/мл).

**Выводы.** Обследованные нами женщины контрольной группы, а также пациентки с бесплодием, которые за две недели до ожидаемой менструации и во время стимуляции овуляции получали препарат мелатонин, и пациентки с бесплодием, которые в аналогичных программах не получали данный препарат, не отличались по возрасту, частотой первичного и вторичного бесплодия, по фактору, приведшего к бесплодию, сопутствующей экстрагенитальной патологии, показателями овариального резерва и уровнем гормонов репродуктивной панели. То есть, были паритетными в проведенном нами исследовании.

## COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH INFERTILITY WHEN APPLYING MELATONIN IN COMPLEX PREPARATION FOR ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES

V.O. Yuzko, O.M. Yuzko

**Key words:** assisted reproductive technologies, melatonin, infertility.

Bukovinian Medical Herald. 2021. V.25, № 3 (99). P. 149-156.

**Resume. Objective** of the study was to conduct a retrospective comparative characterization of patients with infertility who took or did not take melatonin with assisted reproductive technologies (ART).

**Materials and methods.** In our study, we examined 89 women. The first (control) group included 13 healthy women oocyte donors who got pregnant on their own and gave birth to their own healthy children, the second group - 33 patients with infertility, who took 3 mg of the preparation "Vita-melatonin" produced by "Kyiv Vitamin Plant" at the same time before bedtime, two weeks before and during ovulation stimulation, the third group - 43 patients with infertility who did not take melatonin preparation before and during ovulation stimulation. There were no women who worked night shifts among the patients. Medical documentation of women of the control group and those with infertility, data of gynecological, ultrasound examination, hormones blood were analyzed. Ultrasound examination of the pelvic organs was performed on all patients with the device "Mindray DC-80 X-Insight", and measurements were performed using a transvaginal sensor. The thickness and structure of the endometrium were evaluated, and the number of antral follicles (NAF) ranging in size from 2 to 10 mm was counted in each ovary. All patients were tested for serum levels of the anti-mullerian hormone (AMG), follicle-stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), estradiol (E2), prolactin (PRL), progesterone (P), thyroid-stimulating hormone (TSH), triiodothyronine (T4).

**Results.** The average age of women in the first (control) group was  $27.08 \pm 12.38$  years, the second (taking melatonin) -  $33.12 \pm 8.18$  years, the third (not taking melatonin) -  $30.95 \pm 7.07$  years  $> 0.05$ , i. e. the age of the patients of the examined groups was equal. It should be noted that in the studied patients of both groups, the occurrence of primary infertility exceeded secondary infertility 2.7 times in the second group ( $p < 0.05$ ) and 1.7 times in the third ( $p < 0.05$ ).

Infertility factors such as reduced ovarian reserve, habitual miscarriage and infertility of unknown origin were more common in patients of the second group, and endometriosis, tubal factor and male factor in the third, although the difference was not significant. The available extragenital pathology did not differ in the patients of the examined groups. The number of antral follicles was significantly higher in both ovaries of women in the control group compared with patients of the second and third groups. While the thickness of the endometrium did not differ significantly in groups, although in women of the control group it was slightly less.

Regarding the study of hormonal status, it should be noted that we did not find a significant difference in the levels of hormones in the blood of women we examined. Exceptionally, there was a significant difference ( $p < 0.001$ ) in progesterone content between the second ( $0.62 \pm 0.052$  nmol/l) and third ( $181.63 \pm 13.87$  nmol/l) groups. Also, the patients of the third group had significantly ( $p < 0.05$ ) higher levels of FSH in blood ( $8.25 \pm 0.63$  mU/ml) compared with the

## Оригінальні дослідження

control group ( $4.93 \pm 0.69 \text{ mUn/ml}$ ).

**Conclusions.** The examined women in the control group, as well as infertility patients who received melatonin two weeks before the expected menstruation and during ovulation stimulation, and infertility patients who did not receive this preparation in similar programs, did not differ in age, occurrence of primary and secondary infertility, the factor that led to infertility, concomitant extragenital pathology, ovarian reserve and hormone levels of the reproductive panel. That is, they were equal in our study.

**Актуальність проблеми.** Частота безплідного шлюбу, за даними вітчизняних і зарубіжних дослідників, становить від 10 до 20% [1, 2]. Незважаючи на значну кількість методів консервативного й оперативного лікування безпліддя, допоміжні репродуктивні технології (ДРТ) є найбільш ефективними [3, 4]. У той же час, незважаючи на всі досягнення репродуктивної медицини, частота вагітності суттєво не підвищилась і становить біля 40% на цикл лікування, причому за останніх десять років цей показник суттєво не змінився [5, 6].

На думку авторів [7, 8], це пов'язано з великою кількістю різних чинників, що впливають на репродуктивний процес. При цьому автори, розділяючи думку про негативний вплив чоловічого і жіночого чинників на зачаття і розвиток ембріона, звертають увагу, що поєднання цих складових може коливатися від 40 до 80%.

Останніми роками велику увагу приділяють овуляторному резерву як основної складової ефективності ДРТ. Овуляторний резерв яєчників у програмах запліднення відіграє вирішальну роль, оскільки від нього залежить кількість отриманих яйцеклітин та їх якість, тобто життєздатність [1, 9]. Останніми роками увагу вчених привернув мелатонін як можливий маркер овуляторного резерву та ефективності запліднення в цілому [10, 11].

Молекулярні механізми дії епіфізарного мелатоніну залишаються досі остаточно невивченими. Передбачається, що через гіпофізарні рецептори мелатонін діє на секрецію в кров гормонів гіпофіза і за допомогою них – на репродуктивну систему. Стосовно яйцеклітин, які оточені фолікулярною рідиною, розглядається біологічне «вікно», що відображає метаболічний та гормональний процеси ооцитів і клітин гранулози [12, 13]. Доведено, що концентрація мелатоніну у фолікулярній рідині людини майже втричі вища, ніж у сироватці крові. Ці концентрації, ймовірно, підтримуються не тільки шляхом активного захоплення мелатоніну яєчниками із крові, але також шляхом їх синтезу самими яєчниками [14, 15, 16, 17, 18].

Аналіз сучасних джерел літератури свідчить, що незважаючи на досягнення у вивченні ролі мелатоніну в репродуктивній медицині, ціла низка питань залишається не дослідженою, зокрема, застосування препаратів мелатоніну для підвищення

ефективності ДРТ [19].

У зв'язку з вищевикладеним становить значний інтерес вивчення особливостей анамнезу, овуляторного резерву та гормонального статусу в пацієнок із безпліддям при проведенні допоміжних репродуктивних технологій із застосуванням препарату мелатоніну.

У попередніх наших дослідженнях [20] встановлено, що рівень мелатоніну в крові жінок-донорів ооцитів становив  $130,85 \pm 16,91 \text{ пг/мл}$ . Даний показник у крові жінок, які застосовували препарат мелатоніну до та під час стимуляції овуляції, був вірогідно вищим порівняно з показником у крові жінок, які не приймали даного препарату (відповідно,  $143,06 \pm 14,87 \text{ пг/мл}$  і  $123,40 \pm 12,65 \text{ пг/мл}$ ,  $p < 0,05$ ), а у фолікулярній рідині спостерігалась зворотна залежність: рівень мелатоніну в жінок першої групи становив  $97,15 \pm 8,69 \text{ пг/мл}$ , другої –  $39,46 \pm 4,52 \text{ пг/мл}$ , що суттєво менше ( $p < 0,05$ ), третьої –  $62,34 \pm 3,94 \text{ пг/мл}$ , що майже вдвічі більше ( $p < 0,05$ ) порівняно з жінками, які приймали мелатонін, але менше ( $p < 0,05$ ) порівняно з першою групою.

Частота вагітності на трансфер у пацієнок першої групи становила  $80,0 \pm 11,01\%$ , у жінок другої групи вірогідно менше –  $60,6 \pm 8,25\%$  ( $p < 0,05$ ), але й вірогідно вище порівняно з жінками третьої групи –  $45,0 \pm 7,62\%$  ( $p < 0,05$ ). Аналогічна закономірність відзначена нами з настанням вагітності в цілому: у першій групі –  $100,0\%$ , у другій –  $68,9 \pm 8,05\%$  ( $p < 0,05$ ), у третій –  $60,5 \pm 7,47\%$  ( $p > 0,05$ ). Дійшли висновків, що низький рівень мелатоніну у фолікулярній рідині в жінок, які проходили стимуляцію овуляції в програмах ДРТ при лікуванні безпліддя, потребує подальшого наукового трактування. У той же час, кращі результати настання вагітності в жінок у програмах ДРТ, які брали для підготовки мелатонін, обнадіюють [20].

**Мета роботи** – провести ретроспективну порівняльну характеристику в пацієнок із безпліддям, які приймали або не приймали мелатонін при допоміжних репродуктивних технологіях.

**Матеріал і методи.** Обстежено 89 жінок. До першої (контрольної) групи увійшли 13 здорових жінок-донорів ооцитів, які самостійно вагітніли та народжували власних здорових дітей, до другої групи – 33 пацієнтки з безпліддям, які за два тижні до та під час стимуляції овуляції приймали одномоментно в один і той же час перед сном по 3 мг препарату «Віта-мелатонін» виробництва

«Київський вітамінний завод», до третьої групи – 43 пацієнтки з безпліддям, які до та під час стимуляції овуляції не приймали препарату мелатонін [21]. Серед пацієнок не було жінок, які працювали в нічну зміну. Проаналізовано медичну документацію в жінок контрольної групи та з безпліддям, дані гінекологічного, ультразвукового дослідження, рівня гормонів у крові. Ультразвукове дослідження органів малого таза проводилось усім пацієнткам апаратом «Mindray DC-80 X-Insight», а виміри здійснювали за допомогою трансвагінального датчика. Оцінювали товщину та структуру ендометрія, а також у кожному яєчнику підраховували кількість антральних фолікулів (КАФ) розміром від 2 до 10 мм. Всім пацієнткам проводили дослідження в сироватці крові рівня антимюллерового гормону (АМГ), фолікулостимулювального гормону (ФСГ), лютеїнізуючого гормону (ЛГ), естрадіолу (Е2), пролактину (Прл), прогестерону (П), тиреотропного гормону (ТТГ), трийодтироніну (Т4) імунолюоресцентним методом за допомогою стандартних наборів системи «DELFA» імуноферментним аналізатором «STAT-GRAFIX 20/09».

Для статистичної обробки отриманих результатів використовували метод варіаційної статистики з обчисленням середньої арифметичної (М), середньої похибки середньої величини (m) та вірогідності (р). Достовірність параметричних величин оцінювали за вірогідністю критерію Стьюдента.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Середній вік жінок першої (контрольної) групи становив  $(27,08 \pm 12,38)$  років, другої (приймали мелатонін) –  $(33,12 \pm 8,18)$  років, третьої (не приймали мелатонін) –  $(30,95 \pm 7,07)$  років ( $p > 0,05$ ), тобто за віком пацієнтки обстежених груп були паритетні.

Як свідчать дані таблиці 1, частота первинного безпліддя в другій групі становила  $72,72 \pm 7,75\%$ , а в третій –  $62,79 \pm 7,35\%$  ( $p > 0,05$ ), тобто різниці ми не виявили. Частота вторинного безпліддя в другій групі ( $27,27 \pm 7,75\%$ ) порівняно з третьою ( $37,21 \pm 7,35\%$ ) також не мала достовірної різниці ( $p > 0,05$ ). Слід відзначити, що в обстежених нами пацієнок обох груп частота первинного безпліддя перевищувала вторинне у 2,7 рази в другій групі

( $p < 0,05$ ) та в 1,7 рази – у третій групі ( $p < 0,05$ ).

Якщо розглянути чинники безпліддя, що зумовили застосування запліднення *in vitro* в обстежених пацієнок (табл. 2), слід констатувати, що в третій групі, жінки якої не приймали мелатонін, в 1,8 рази частіше спостерігався ендометріоз, в

**Таблиця 1**  
**Частота первинного та вторинного безпліддя в обстежених жінок**

Безпліддя, %	Група 2, n=33	Група 3, n=43
Первинне	$72,72 \pm 7,75$	$62,79 \pm 7,35$
Вторинне	$27,27 \pm 7,75$	$37,21 \pm 7,35$

1,75 рази – трубний фактор, в 1,5 рази – чоловічий фактор, у той час як у другій групі, пацієнтки якої приймали мелатонін, у 2,6 рази частіше спостерігалось звичне невиношування та безпліддя неясного походження, у 3,9 рази – знижений оваріальний резерв, але різниця недостовірною ( $p > 0,05$ ). При синдромі полікістозу яєчників різниці між групами не виявлено. Донорська сперма застосовувалась в одній пацієнтки другої групи, також у одній пацієнтки цієї групи причиною безпліддя в програмі запліднення *in vitro* був матковий фактор.

Як свідчать дані таблиці 3, кількість супутньої екстрагенітальної патології, в основному, суттєво за групами не відрізнялась, за винятком зоба в пацієнок другої групи, який траплявся частіше у 2,2 рази, а пієлонефрит – у 3,3 рази, хоча різниця була недостовірною ( $p > 0,05$ ).

Оцінюючи результати ультразвукового дослідження яєчників, товщини ендометрія, слід відзначити (табл. 4), що кількість антральних фолікулів (КАФ) у жінок контрольної групи в правому яєчнику склала  $11,34 \pm 0,47$ , що вірогідно більше ( $p < 0,05$ ) порівняно з КАФ у правому яєчнику в пацієнок другої ( $6,92 \pm 1,05$ ) та третьої ( $7,74 \pm 0,91$ ) груп. Аналогічна ситуація була з КАФ у лівому яєчнику. Що стосується товщини ендометрія, то в жінок контрольної групи вона була меншою ( $5,43 \pm 0,13$  мм) порівняно з товщиною ендометрія в пацієнок другої ( $7,13 \pm 1,06$  мм) та третьої ( $6,92 \pm 0,92$  мм) груп. Хоча різниця була недостовірною ( $p > 0,05$ ).

**Таблиця 2**

**Причини, за якими пацієнткам із безпліддям проводилось запліднення *in vitro*, %**

Причини безпліддя	Група 2, n=33	Група 3, n=43
Ендометріоз	$9,09 \pm 5,03$	$16,28 \pm 5,74$
Трубний фактор	$21,21 \pm 7,11$	$37,21 \pm 7,45$
Чоловічий фактор	$15,15 \pm 6,35$	$23,26 \pm 6,53$
Звичне невиношування	$6,06 \pm 4,14$	$2,33 \pm 2,24$
Синдром полікістозу яєчників	$12,12 \pm 5,75$	$11,63 \pm 4,94$
Неясного генезу	$12,12 \pm 5,73$	$4,65 \pm 3,23$
Знижений резерв	$18,18 \pm 6,74$	$4,65 \pm 3,25$
Донорська сперма	$3,03 \pm 3,01$	-
Матковий фактор	$3,03 \pm 3,02$	-

## Оригінальні дослідження

Таблиця 3

Супутня екстрагенітальна патологія в обстежених пацієнток, %		
Показники	Група 2, n=33	Група 3, n=43
Патологія щитоподібної залози:		
аутоімунний тиреоїдит	6,06 ± 4,13	-
гіпотиреоз	3,03 ± 3,03	-
зоб	15,15 ± 6,31	6,98 ± 3,92
гіпертиреоз	3,03 ± 3,01	-
Патологія сечовидільної системи:		
пієлонефрит	15,15 ± 6,33	4,65 ± 3,24
цистит	3,03 ± 3,02	-
Ожиріння	15,15 ± 6,32	2,33 ± 2,24
Серцево-судинна патологія	6,06 ± 4,13	9,30 ± 4,54
Патологія шлунково-кишкового тракту	6,06 ± 4,12	4,65 ± 3,23
Холецистит	3,03 ± 3,01	4,65 ± 3,24
Варикозне розширення вен нижніх кінцівок	3,03 ± 3,02	2,33 ± 2,25

Таблиця 4

Показники ультразвукового дослідження (M ± m)			
Показник	Група 1, n=13	Група 2, n=33	Група 3, n=43
Кількість антральних фолікулів у яєчнику:			
правий	11,34 ± 0,47*	6,92 ± 1,05	7,74 ± 0,91
лівий	11,25 ± 0,47*	7,24 ± 1,06	7,93 ± 0,91
Ендометрій, мм	5,43 ± 0,13	7,13 ± 1,06	6,92 ± 0,92

Примітка: \* достовірна різниця між групами 1 і 2, 1 і 3 (p < 0,05)

Щодо вивчення гормонального стану слід відзначити (табл. 5), що суттєвої різниці в показниках вмісту гормонів у крові обстежених нами жінок ми не виявили. За винятком, була достовірна різниця (p < 0,001) щодо вмісту прогестерону між другою (0,62 ± 0,052 нмоль/л) та третьою (181,63 ± 13,87 нмоль/л) групами. Також у третій групі пацієнток був достовірно (p < 0,05) підвищений рівень ФСГ у крові (8,25 ± 0,63 мОд/мл) порівняно з контролем (4,93 ±

Таблиця 5

#### Вміст гормонів у крові обстежених пацієнток (M ± m)

Показник	Група 1, n=13	Група 2, n=33	Група 3, n=43
ФСГ, мМО/мл	4,93 ± 0,69	7,54 ± 0,56	8,25 ± 0,63**
ЛГ, мОд/мл	5,82 ± 0,83	8,64 ± 0,75	7,73 ± 0,58
Е2, пг/мл	46,33 ± 6,64	84,01 ± 7,31	52,91 ± 4,12
Прл, нг/мл	12,35 ± 1,68	17,64 ± 1,49	19,53 ± 1,48
П, нг/мл		0,62 ± 0,052	181,63 ± 13,87*
АМГ, нг/мл	4,14 ± 0,57	3,43 ± 0,29	3,54 ± 0,26
ТТГ, нмоль/л		1,84 ± 0,16	1,32 ± 0,11
Т4, нмоль/л		2,52 ± 0,40	2,73 ± 0,24

Примітки: \* достовірна різниця між групами 2 і 3 (p < 0,05);

\*\* достовірна різниця між групами 1 і 3 (p < 0,05).

0,69 мОд/мл).

**Висновки.** Обстежені нами жінки контрольної групи, а також пацієнтки з безпліддям, які за два тижні до очікуваної менструації та під час стимуляції овуляції отримували препарат мелатонін, та пацієнтки з безпліддям, які в аналогічних програмах не отримували даного препарату, не відрізнялись за віком, частотою первинного та вторинного безпліддя, за чинником, що призвів до безпліддя, супутньою екстрагенітальною патологією, показниками оваріального резерву та рівнем гормонів репродуктивної панелі. Тобто, були паритетними в проведеному нами дослідженні.

**Перспективи подальших досліджень.** Продовжити аналіз отриманих даних у обстежених пацієнток із безпліддям, зокрема щодо ембріологічних особливостей при застосуванні мелатоніну.

#### Список літератури

- Хажиленко К. Оваріальний резерв: визначення, маркери та сенс тестування. *Ob&Gyn Ultrasound and Fetal Medicine*. ЗИМА'18-19. 2018;3:6.
- Юзько ОМ, Юзько ТА, Руденко НГ. Щодо статистики безпліддя в Україні. *Жіночий лікар*. 2021;2:8-13.
- Капустін ЕВ, Геревич ГЙ. Місце та роль допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) у лікуванні непліддя та збереженні фертильності. *Акушерство. Гінекологія. Генетика*. 2016;2(2):30-3.
- Кропивницька ЛП, Яремчук ТП, Марченко НЄ. Геморагічні ускладнення екстракорпорального запліднення в практиці гінеколога. *Жіночий лікар*. 2018;2:41-3.

5. Юзько ОМ, Юзько ТА, Руденко НГ. Допоміжні репродуктивні технології в Україні. Жіночий лікар. 2021;3:22-6.

6. De Geyter C, Calhaz-Jorge C, Kupka MS, Wyns C, Mocanu E, Motrenko T, et al. ART in Europe, 2015: results generated from European registries by ESHRE. *Human Reproduction Open*. 2020;1:1-17. DOI: 10.1093/hropen/hoz038.

7. Бойчук ОГ. Прогнозування неефективності допоміжних репродуктивних технологій у жінок з безплідністю та патологією печінки. *Здоров'я жінчини*. 2016;4:171-74.

8. Булаченко ОВ, Коцюбська ІО. Клінічна ефективність терапевтичних режимів прогестерону в програмі ЕКЗ в жінок із трубно-перитонеальним фактором безпліддя. *Репродуктивна ендокринологія*. 2016;6:64-8.

9. Дубініна ВГ, Носенко ОМ, Чужик ОІ, Гриценко ГС. Оваріальний резерв у безплідних жінок репродуктивного віку з неоперованими ендометріомами яєчників. *Здоров'я жінчини*. 2016;6:165-68.

10. Орлова ВВ, Суслікова ЛВ. Роль мелатоніну у репродуктивній реалізації жінок з безплідністю. *Здоров'я жінчини*. 2017;8:99-104.

11. Tamura H, Takasaki A, Taketani T, Tanabe M, Lee L, Tamura I, et al. Melatonin and female reproduction. *J Obstet Gynaecol Res*. 2014;40(1):1-11. DOI: 10.1111/jog.12177.

12. Tamura H, Takasaki A, Taketani T, Tanabe M, Kizuka F, Lee L, et al. Melatonin as a free radical scavenger in the ovarian follicle. *Endocr J*. 2013;60(1):1-13. DOI: 10.1507/endocrj.ej12-0263.

13. Данилова МВ, Усольцева ЕН. Роль гормону епіфіза мелатоніну в збереженні здоров'я жінчин репродуктивного віку (обзор літератури). *Акушерство, гинекологія і репродукція*. 2019;13(4):337-44. <https://doi.org/10.17749/2313-7347.2019.13.4.337-344>.

14. Tamura H, Kawamoto M, Sato S, Tamura I, Maekawa R, Taketani T, et al. Long-term melatonin treatment delays ovarian aging. *J Pineal Res*. 2017;62(2):e12381. DOI: 10.1111/jpi.12381.

15. Орлова ВВ, Сімрок ВВ, Коробкова ОА. Мелатонін – універсальний гормон жіночого організму. *Здоров'я жінчини*. 2013;5:110-6.

16. Otsuka F. Modulation of bone morphogenetic protein activity by melatonin in ovarian steroidogenesis. *Reproductive Medicine and Biology*. 2018;17(3):228-33. DOI: 10.1002/rmb2.12089.

17. He Q, Gu L, Lin Q, Ma Y, Liu C, Pei X, et al. The Imp21 Mutation Causes Ovarian Aging Through ROS-Wnt/ $\beta$ -Catenin-Estrogen Pathway: Preventive Effect of Melatonin. *Endocrinology*. 2020;161(9):bqaa119. <https://doi.org/10.1210/endo/bqaa119>.

18. Jamilian M, Foroozanfard F, Mirhosseini N, Kavossian E, Aghadavod E, Bahmani F, et al. Effects of melatonin supplementation on hormonal, inflammatory, genetic, and oxidative stress parameters in women with polycystic ovary syndrome. *Front Endocrinol*. 2019;10:273. DOI: 10.3389/fendo.2019.00273.

19. Tamura H, Jozaki M, Tanabe M, Shirafuta Y, Mihara Y, Shinagawa M, et al. Importance of Melatonin in Assisted Reproductive Technology and Ovarian Aging. *Int J Mol Sci*. 2020;21(3):1135.

20. Юзько ВО. Рівень мелатоніну в крові та фолікулярній рідині в жінок із безпліддям у програмах допоміжних репродуктивних технологій та ефективність його застосування. *Буковинський медичний вісник*. 2021;25(2):119-24.

21. Інструкція для медичного застосування

лікарського засобу Віта-мелатонін®. [http://likicontrol.com.ua/%D1%96%D0%BD%D1%81%D1%82%D1%80%D1%83%D0%BA%D1%86%D1%96%D1%8F/?\[25873\]](http://likicontrol.com.ua/%D1%96%D0%BD%D1%81%D1%82%D1%80%D1%83%D0%BA%D1%86%D1%96%D1%8F/?[25873])

## References

1. Khazhlyenko K. Ovarial'nyi rezerv: vyznachennia, markery ta sens testuvannia [Ovarian reserve: definitions, markers and meaning of testing]. *Ob&Gyn Ultrasound and Fetal Medicine. ZIMA'18-19*. 2018;3:6. (in Ukrainian).

2. Yuz'ko OM, Yuz'ko TA, Rudenko NH. Schodo statystyky bezpliddia v Ukraini [Regarding infertility statistics in Ukraine]. *Zhinochyi likar*. 2021;2:8-13. (in Ukrainian).

3. Kapustin EV, Herevykh HI. Mistse ta rol' dopomizhnykh reprodutyvnykh tekhnolohii (DRT) u likuvanni nepliddia ta zberezheni fertylnosti [The place and role of assisted reproductive technologies (ART) in the treatment of infertility and fertility]. *Akusherstvo. Hinekolohiia. Henetyka*. 2016;2(2):30-3. (in Ukrainian).

4. Kropyvnyts'ka LP, Yaremchuk TP, Marchenko NE. Hemorahichni uskladnennia ekstrakorporal'noho zapliddennia v praktytsi hinekolooha [Hemorrhagic complications of in vitro fertilization in the practice of gynecology]. *Zhinochyi likar*. 2018;2:41-3. (in Ukrainian).

5. Yuz'ko OM, Yuz'ko TA, Rudenko NH. Dopomizhni reprodutyvni tekhnolohii v Ukraini [Assisted reproductive technologies in Ukraine]. *Zhinochyi likar*. 2021;3:22-6. (in Ukrainian).

6. De Geyter C, Calhaz-Jorge C, Kupka MS, Wyns C, Mocanu E, Motrenko T, et al. ART in Europe, 2015: results generated from European registries by ESHRE. *Human Reproduction Open*. 2020;1:1-17. DOI: 10.1093/hropen/hoz038.

7. Boichuk OH. Prohnozuvannia neefektyvnosti dopomizhnykh reprodutyvnykh tekhnolohii u zhinkov z bezplidnistiu ta patolohiieiu pechinky [Predicting the ineffectiveness of assisted reproductive technologies in women with infertility and liver pathology]. *Zdorov'e zhenshchiny*. 2016;4:171-74. (in Ukrainian).

8. Bulavenko OV, Kotsiubs'ka Iu. Klinichna efektyvnist' terapevtychnykh rezhymiv prohysteronu v prohrami EKZ v zhinkov iz trubno-perytoneal'nym faktorom bezpliddia [Clinical efficacy of progesterone treatment regimens in IVF in women with tubal-peritoneal infertility]. *Reproduktivnaya endokrinologiya*. 2016;6:64-8. (in Ukrainian).

9. Dubinina VH, Nosenko OM, Chuzhyk OI, Hrytsenko HS. Ovarial'nyi rezerv u bezplidnykh zhinkov reprodutyvnoho viku z neoperovanyymi endometriomamy yaiechnykh [Ovarian reserve in infertile women of reproductive age with unoperated ovarian endometrioma]. *Zdorov'e zhenshchiny*. 2016;6:165-68. (in Ukrainian).

10. Orlova VV, Suslikova LV. Rol' melatoninu u reprodutyvni realizatsii zhinkov z bezplidnistiu [The role of melatonin in the reproductive life of women with infertility]. *Zdorov'e zhenshchiny*. 2017;8:99-104. (in Ukrainian).

11. Tamura H, Takasaki A, Taketani T, Tanabe M, Lee L, Tamura I, et al. Melatonin and female reproduction. *J Obstet Gynaecol Res*. 2014;40(1):1-11. DOI: 10.1111/jog.12177.

12. Tamura H, Takasaki A, Taketani T, Tanabe M, Kizuka F, Lee L, et al. Melatonin as a free radical scavenger in the ovarian follicle. *Endocr J*. 2013;60(1):1-13. DOI: 10.1507/endocrj.ej12-0263.

13. Danilova MV, Usol'tseva EN. Rol' gormona epifiza melatonina v sokhranenni zdorov'ya zhenshchin reprodutyvnoho vozrasta (obzor literatury) [The role of the pineal gland hormone melatonin in maintaining the health of women of reproductive age (literature review)]. *Akusherstvo,*

## Оригінальні дослідження

ginekologiya i reproduksiya. 2019;13(4):337-44. <https://doi.org/10.17749/2313-7347.2019.13.4.337-344>. (in Russian).

14. Tamura H, Kawamoto M, Sato S, Tamura I, Maekawa R, Taketani T, et al. Long-term melatonin treatment delays ovarian aging. *J Pineal Res.* 2017;62(2):e12381. DOI: 10.1111/jpi.12381.

15. Orlova VV, Simrok VV, Korobkova OA. Melatonin – universalnyi hormon zhinochoho orhanizmu [Melatonin is a universal hormone of the female body]. *Zdorov'e zhenshchiny.* 2013;5:110-6. (in Russian).

16. Otsuka F. Modulation of bone morphogenetic protein activity by melatonin in ovarian steroidogenesis. *Reproductive Medicine and Biology.* 2018;17(3)228-33. DOI: 10.1002/rmb2.12089.

17. He Q, Gu L, Lin Q, Ma Y, Liu C, Pei X, et al. The Imp21 Mutation Causes Ovarian Aging Through ROS-Wnt/ $\beta$ -Catenin-Estrogen Pathway: Preventive Effect of Melatonin. *Endocrinology.* 2020;161(9):bqaa119. <https://doi.org/10.1210/endo/bqaa119>.

18. Jamilian M, Foroozanfar F, Mirhosseini N, Kavossian E, Aghadavod E, Bahmani F, et al. Effects of melatonin

supplementation on hormonal, inflammatory, genetic, and oxidative stress parameters in women with polycystic ovary syndrome. *Front Endocrinol.* 2019;10:273. DOI: 10.3389/fendo.2019.00273.

19. Tamura H, Jozaki M, Tanabe M, Shirafuta Y, Mihara Y, Shinagawa M, et al. Importance of Melatonin in Assisted Reproductive Technology and Ovarian Aging. *Int J Mol Sci.* 2020;21(3):1135.

20. Yuz'ko VO. Riven' melatoninu v krovi ta folikuliarnii ridyni v zhinko iz bezpliddiam u prohramakh dopomizhnykh reprodutyvnykh tekhnolohii ta efektyvnist' yoho zastosuvannya [The level of melatonin in the blood and follicular fluid in women with infertility in the programs of assisted reproductive technologies and the effectiveness of its use]. *Bukovyn'skyi medychnyi visnyk.* 2021;25(2):119-24. (in Ukrainian).

21. Instruktsiia dlia medychnoho zastosuvannya likars'koho zasobu Vita-melatonin® [Instructions for medical use of the drug Vita-melatonin®]. [http://likicontrol.com.ua/%D1%96%D0%BD%D1%81%D1%82%D1%80%D1%83%D0%BA%D1%86%D1%96%D1%8F/?\[25873\]](http://likicontrol.com.ua/%D1%96%D0%BD%D1%81%D1%82%D1%80%D1%83%D0%BA%D1%86%D1%96%D1%8F/?[25873]). (in Ukrainian).

**Відомості про авторів**

Юзько Вікторія Олександрівна – лікар-акушер-гінеколог КЗОЗ «Медичний центр лікування безпліддя», аспірант Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.

Юзько Олександр Михайлович – д-р мед. наук, професор, завідувач кафедри акушерства та гінекології Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.

**Сведения об авторах**

Юзько Виктория Александровна – врач акушер-гинеколог КУЗ «Медицинский центр лечения бесплодия», аспирант Буковинского государственного медицинского университета, г. Черновцы, Украина.

Юзько Александр Михайлович – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии Буковинского государственного медицинского университета, г. Черновцы, Украина.

**Information about the authors**

Yuzko Victoria Olexandrivna – obstetrician-gynecologist of the Medical Center of Infertility Treatment, postgraduate student of Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Yuzko Olexandr Mykhailovych – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology at Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

*Надійшла до редакції 30.07.21*

*Рецензент – проф. Заморський І.І.*

*© В.О. Юзько, О.М.Юзько, 2021*