

ГОРМОНАЛЬНИЙ ПРОФІЛЬ ОВУЛЯЦІЇ*

Луцький А. С.¹, Кузьміна І. Ю.¹, Луцька С. В.²

¹ Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна;

² Клініка репродуктивної медицини імені академіка В. І. Грищенка, м. Харків, Україна
irina.u.kuzmina@gmail.com

Сучасним методом лікування безпліддя є екстракорпоральне запліднення (ЕКЗ). Можливості ЕКЗ збільшуються, а впровадження методики кріоконсервації ембріонів відкрило нову еру в лікуванні безпліддя. При загрозі гіперстимуляції яєчників перенесення ембріонів не проводять, а всі ембріони консервують [1]. При застосуванні методики преімплантаційного генетичного тестування, після біопсії трофектодерми, ембріони консервують [2]. При наявності еуплоїдних ембріонів пацієнтку готують до кріопереносу. Існують декілька варіантів підготовки ендометрію до перенесення [3]. На тлі замісної гормональної терапії ендометрій готується штучно високими дозами естрогенів. Друга фаза циклу потребує підтримки прогестероном. В природному циклі контролюють овуляцію і через 5 днів проводять перенос ембріону [4]. Ендометрій готовий до імплантації декілька днів [5], тому треба провести перенос ембріону вчасно. Для цього треба визначити точний день овуляції [6].

Існують різні способи визначення дня овуляції. Умовно їх можна поділити на суб'єк-

тивні та об'єктивні методи. До суб'єктивних способів, тобто тих, які оцінюються самою жінкою, відносять розрахунок дня овуляції календарним методом, вимірювання базальної температури та визначення характеру цервікального слизу, біль в животі. Суб'єктивні методи вимагають багато часу, досить трудомісткі і не завжди інформативні з погляду визначення дня овуляції [7].

До об'єктивних методів відносяться гормональні тести на визначення овуляції та ультразвукова фолікулометрія. Зручними та простими у використанні є сечові тест-смужки для визначення дня підвищення рівня лютеїнізуючого гормону (ЛГ), що передують овуляції. Тести починають проводити за кілька днів до дати овуляції [8]. При цьому, щоб не пропустити овуляцію, тести треба проводити двічі – вранці та ввечері кожного дня. Крім того, трапляються випадки, коли рівень ЛГ достатній для виявлення тестом за відсутності овуляції. Наприклад, таке може спостерігатися при порушеннях у роботі гіпоталамуса та гіпофіза, при синдромі лютеїнізації фолікулу, що не овулює [9]. Тому остаточно покладатися на пози-

* Роботу виконано за власної ініціативи авторів в межах пошукового дослідження.

Автори гарантують колективну відповідальність за все, що опубліковано в статті.

Автори гарантують відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості.

Рукопис надійшов до редакції 06.01.2025.



тивний результат тесту не варто. Такі проблеми виникають і під час використання прогестерону у другій фазі циклу для визначення дня овуляції. Зокрема, коли трапляється ановуляція при регулярному менструальному циклі.

На сьогоднішній день одним із найточніших методів визначення овуляції є ультразвукова фолікулометрія. Вона дозволяє в динаміці оцінити процес розвитку фолікулів у яєчниках протягом усього менструального циклу та підтвердити сам факт овуляції. Дослідження необхідно повторювати щонайменше 3–5 разів у одному мен-

струальному циклі. При фолікулометрії також можуть траплятися випадки, коли спостерігаються окремі ознаки овуляції, хоча овуляція не відбулася [10].

Отже, для діагностики овуляції у разі неможливості проведення фолікулометрії (чи уточнення її результатів) залишається лише гормональний аналіз.

Мета дослідження – вивчити гормональні зміни в організмі жінки під час овуляції з метою встановлення точного часу розрива фолікула для підвищення результативності кріопереносів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проводилось на базі клініки репродуктивної медицини ім. академіка В. І. Грищенка, м. Харків. Під наглядом знаходилось 50 жінок, у яких зберігались в кріобанку еуплоїдні ембріони. Середній вік пацієнток склав $34,7 \pm 0,6$ р. Кріопротокол проводили в природньому циклі. Пацієнток кожен день, починаючи з 10 дня циклу, досліджували за допомогою ультразвука, спостерігали за динамікою росту фолікула та часу його розриву. Розмір фолікулів у середньому був $20,4 \pm 0,2$ мм, а овуляція відбувалась на $16 \pm 0,4$ день менструального циклу.

Починаючи з 10 дня менструального циклу проводили гормональне обстеження. Досліджували концентрацію в крові прогестерону, естрадіолу, лютеїнізуючого гормону імуноферментним методом за допомогою наборів реагентів виробництва «DRG Instruments GmbH» (Німеччина). Кров об-

робляли хемолюмінісцентним методом на апараті COBAS E 411.

Пацієнтки здавали кров вранці натще щоденно. Ретроспективно визначали день овуляції, 1 добу до овуляції, 2 доби до овуляції, 3 доби до овуляції.

Усі пацієнтки підписували «Інформовану добровільну згоду пацієнта на проведення діагностики, лікування та на проведення операції та знеболювання» відповідно до Наказу Міністерства охорони здоров'я від 14 лютого 2012 року, розробленого на основі Гельсінської декларації 1975 р. та її зміненого та доповненого варіанту 2000 р. Дослідження проведено відповідно до існуючих етичних та морально-правових норм і ухвалено Комітетом з медичної етики при ХНМУ.

Як статистичний критерій порівняння обирався непараметричний парний критерій Уїлкоксона (Z; p) для пов'язаних вибірок.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вимірювання гормонів необхідно для визначення змін у гормональному фоні при овуляції. Для ілюстрації характеру цієї динаміки на рис. 1 показані результати вимірювання рівня статевих гормонів у 50 жінок, які перебували під наглядом.

Привертає увагу той факт, що середній рівень кожного гормону істотно значуще ($p < 0,05$) відрізняється по днях. Як предиктори використовувалися рівні трьох статевих гормонів: прогестерон, ЛГ та естрадіол. На їх основі була отримана дискримінант-

на модель з високою статистичною значущістю дискримінантних функцій.

З таблиці 1 випливає, що теоретично будь-який з цих трьох гормонів можна використовувати як маркер для діагностики овуляції. Але пам'ятаючи зауваження, зроблені раніше, спробуємо використовувати для діагностики овуляції комбінацію хоча б двох гормонів. Для цього розглянемо графік розсіювання прогестерону та естрадіолу (рис. 2), де кольором відмічені різні дні спостереження.

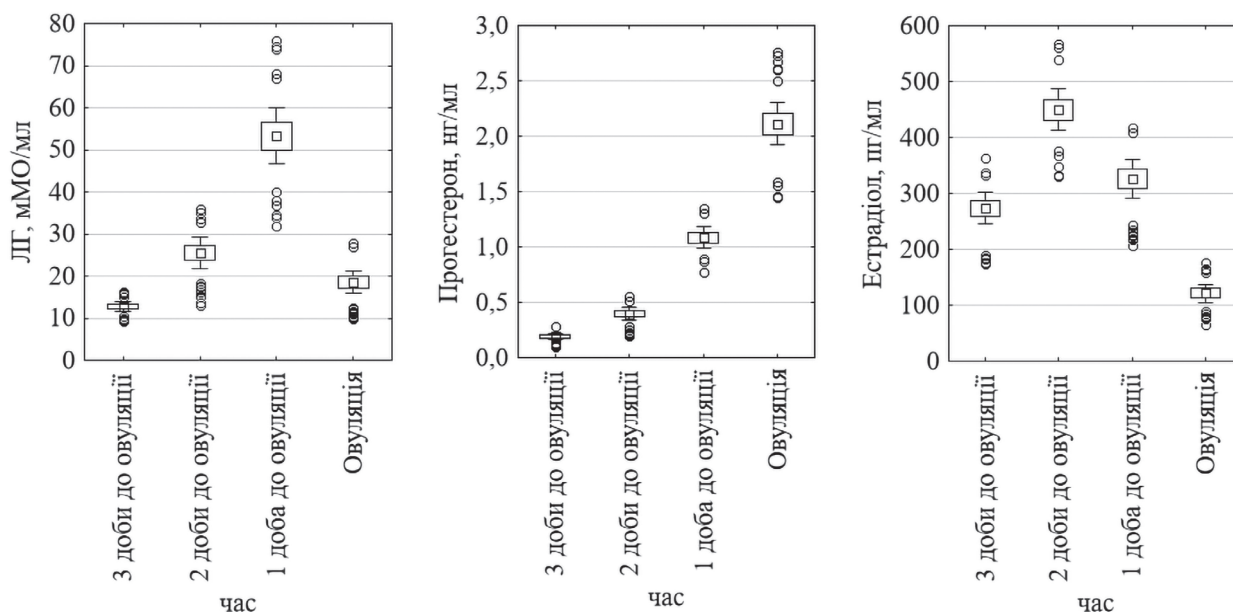


Рис. 1. Графіки розмаху рівня гормонів в залежності від часу до овуляції

□ середне; середне ± ст. похибка; середнє ± 0,95 дов. інтервал; ○ викиди.

Як видно з графіку, точки, що відповідають дню овуляції (червоний колір), розташовані нижче за пряму (умовно назвемо її дискримінантною прямою). Ця пряма поділяє всю множину спостережень на два класи: ті, що відповідають дню овуляції, та решта. Рівняння цієї прямої має вигляд:

$$\begin{aligned} \text{естрадіол (пг/мл)} &= \\ &= 175 \times \text{прогестерон (нг/мл)}. \end{aligned}$$

Тоді, якщо для спостережень виконується співвідношення: то точки на рис. 1 розташовуються нижче дискримінантної прямої. Тобто вимірювання відповідних гормонів відбувалося у день овуляції. Якщо назвати

праву частину нерівності «гормональним маркером овуляції» (скорочено ГМО):

$$\text{ГМО} = 175 \frac{\text{прогестерон} \left(\frac{\text{нг}}{\text{мл}} \right)}{\text{естрадіол} \left(\frac{\text{пг}}{\text{мл}} \right)},$$

то умова того, що вимірювання здійснено в день овуляції, зводиться до вимоги: $\text{ГМО} \geq 1$.

З метою оцінки такого методу діагностики дня овуляції використовувався метод аналізу кривих операційних характеристик (ROC аналіз).

Для маркера ГМО отримано ROC-криву (рис. 3), яка свідчить про її відмінну дис-

Таблиця 1

Рівні прогестерону, естрадіолу та лютеїнізуючого гормону відносно дня овуляції, n = 50, (M ± m)

Показник	3 доба до овуляції	2 доба до овуляції	1 доба до овуляції	овуляція
Прогестерон, нг/мл	0,19 ± 0,02 $Z_{32} = 5,545$ $p_{32} = 0,000$	0,4 ± 0,03 $Z_{21} = 6,154$ $p_{21} = 0,000$	1,09 ± 0,05 $Z_{10} = 6,153$ $p_{10} = 0,000$	2,11 ± 0,09
Естрадіол, пг/мл	273,5 ± 14,2 $Z_{32} = 6,154$ $p_{32} = 0,000$	449,7 ± 18,1 $Z_{21} = 4,546$ $p_{21} = 0,000$	325,8 ± 17,5 $Z_{10} = 6,153$ $p_{10} = 0,000$	121,4 ± 8
Лютеїнізуючий гормон, мМО/мл	12,8 ± 0,57 $Z_{32} = 6,106$ $p_{32} = 0,000$	25,5 ± 1,82 $Z_{21} = 5,62$ $p_{21} = 0,000$	53,28 ± 3,29 $Z_{10} = 6,153$ $p_{10} = 0,000$	18,58 ± 1,35

Примітка:

критерій Уїлкоксона (Z; p) для пов'язаних вибірок.

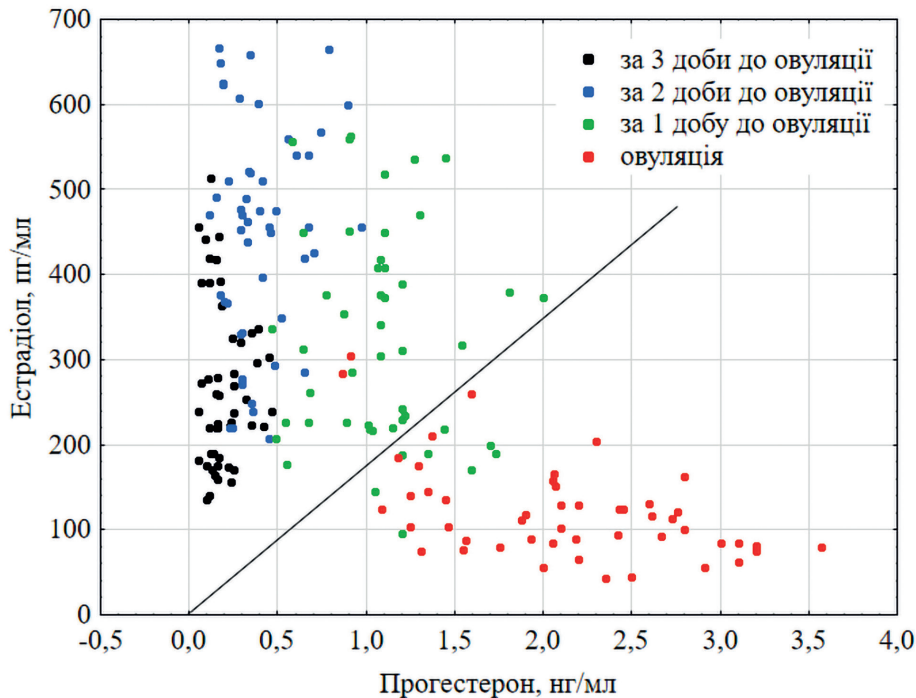


Рис. 2. Графік розсіювання прогестерону і естрадіолу.

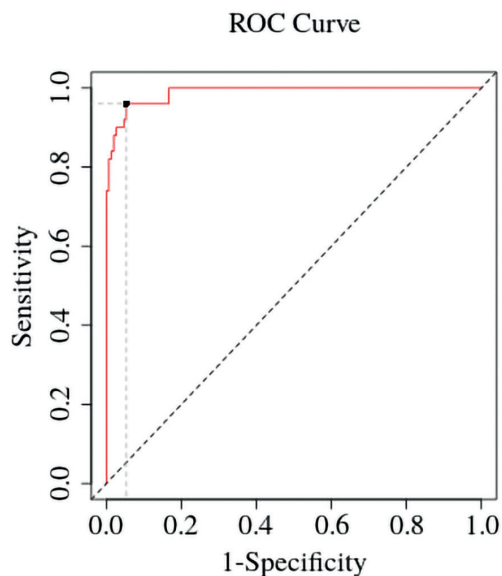


Рис. 3. ROC-крива маркера ГМО для визначення наявності овуляції.

криміантну здатність у визначенні наявності овуляції. При цьому площа під ROC-кривою склала $AUC = 0,988 \pm 0,0057$ (95% ДІ від 0,977 до 0,999).

Оптимальне граничне значення маркеру ГМО визначалося виходячи з індексу Йодена і дорівнювало 1,07. При цьому чутливість, що досягається, дорівнювала 96 (95% ДІ від 86,3 до 99,5)%, що відповідає тому, що серед 100 жінок з овуляцією правильно буде визначено в середньому 96 ви-

падків. Специфічність становила 94,7 (95% ДІ від 89,8 до 97,7)%, тобто, серед жінок, у яких овуляція не відбулася, відповідно до маркера ГМО, її відсутність правильно визначатиметься в середньому у 94,7% випадків. Треба пам'ятати, що індекс ГМО не працює для лютеїнової фази менструального циклу, коли рівень прогестерону в крові перевищує 5 нг/мл.

Наведемо таблицю порівняльних характеристик гормональних показників визначення дня овуляції. Для визначення порогових значень показників та точності прогнозу як і раніше використовувався ROC-аналіз.

У таблиці наведені порогові значення показників, яким відповідає певна чутливість та специфічність критерію щодо визначення дня циклу. Як можна бачити, найбільшу точність (96%) має метод, заснований на використанні індексу ГМО. А ось об'єктивний метод визначення дня, що передує овуляції, за допомогою сечових тест-смужок для визначення рівня ЛГ виявився не дуже точним. Швидше за все, на рівні 75%, оскільки визначення рівня ЛГ навіть у лабораторії дає точність лише 86%.

Проведене дослідження виявило, що у день овуляції рівень прогестерону збільшився майже вдвічі, а рівні естрадіолу і ЛГ

Таблиця 2

**Порівняльні характеристики гормональних показників
для визначення дня овуляції**

Показник	3 доба до овуляції	2 доба до овуляції	1 доба до овуляції	овуляція
Прогестерон, нг/мл		≥ 0,33 чутливість 85,3 (78,6; 90,6) % специфічність 86 (73,3; 94,2) %		
			≥ 0,864 чутливість 91 (83,6; 92,6) % специфічність 97 (91,5; 98,0) %	
				≥ 1,25 чутливість 92 (80,8; 97,8) % специфічність 93 (87,3; 96,3) %
Естрадіол, пг/мл		≥ 330 чутливість 82 (68,6; 91,4) % специфічність 75,3 (67,6; 82) %		
Лютеїнізуючий гормон, мМО/мл			≥ 33,8 чутливість 86 (73,3; 94,2) % специфічність 90,7 (84,8; 94,8) %	
Гормональний маркер овуляції			≥ 1,0 чутливість 96 (86,3; 99,5) % специфічність 94,7 (89,8; 97,7) %	

Таблиця 3

**Зміни гормональних показників відносно дня овуляції,
n = 50, (M ± m)**

Показник	1 доба до овуляції	овуляція	(день овуляції) / (1 доба до овуляції)
Прогестерон, нг/мл	1,08 ± 0,05	2,11 ± 0,09	2,0 ± 0,069
Естрадіол, пг/мл	325,8 ± 17,5	121,56 ± 8	0,39 ± 0,02
Лютеїнізуючий гормон, мМО/мл	53,28 ± 3,29	18,58 ± 1,35	0,356 ± 0,017

зменшились майже втричі. Отримані критерії можуть вказувати на точну дату овуляції, що допоможе провести правильний

розрахунок дня перенесення ембріона і перенести ембріон в ендометрій, найбільш сприятливий імплантації.

ВИСНОВКИ

На основі комплексного підходу з оцінкою гормонального фону та ультразвукового дослідження розроблено гормональний маркер овуляції та визначено його порогове значення. Отримані данні допоможуть ви-

значити день перенесення ембріона в ендометрій, найбільш сприятливий імплантації, що, в свою чергу, підвищить шанс настання вагітності.

ЛІТЕРАТУРА
(REFERENCES)

1. Kamins'kyj VV, Juz'ko OM, Dahno FV, et al. Dopolmizhni reproduktyvni tehnologii' likuvannja bezpliddja: navchal'nyj posibnyk, *Kyiv*, 2021: 339 p.
2. Brezina PR, Ke RW, Kutteh WH. *Clin Med Insights Reprod Health* 2023;7: 37-42. <https://doi.org/10.4137/CMRH.S10852>
3. Devine K, Richter KS, Widra EA, McKeeby JL. *Fertil Steril* 2018;109(2): 266-275. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.11.004>
4. Mounce G, McVeigh E, Turner K, Child TJ. *Fertil Steril* 2015;104(4): 915-920. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.07.1131>
5. Strowitzki T, Germeyer A, Popovici R, von Wolff M. *Hum Reprod Update* 2016;12(5): 617-630. <https://doi.org/10.1093/humupd/dml033>
6. Acosta AA, Elberger L, Borghi M, et al. *Fertil Steril* 2022;73(4): 788-798. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(99\)00605-6](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(99)00605-6)
7. Mani S, Ghosh J, Coutifaris C, et al. *Epigenetics* 2019; 15(1-2): 12-25. <https://doi.org/10.1080/15592294.2019.1646572>
8. Fu W, Kuang Y. *Front Med* 2023;7: 37-42. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1113840>

ГОРМОНАЛЬНИЙ ПРОФІЛЬ ОВУЛЯЦІЇ

Луцький А. С.¹, Кузьміна І. Ю.¹, Луцька С. В.²¹ Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна,² Клініка репродуктивної медицини імені академіка В. І. Грищенка, м. Харків, Україна

irina.u.kuzmina@gmail.com

Для підвищення ефективності екстракорпорального запліднення (ЕКЗ) необхідно визначити точний час розрива фолікула, що має значення при удосконаленні протоколів кріопереносів та гормонального профілю жінки.

Мета дослідження – вивчити гормональні зміни в організмі жінки під час овуляції з метою встановлення точного часу розрива фолікула для підвищення результативності кріопереносів.

Матеріали та методи. Під наглядом знаходилось 50 жінок у яких зберігались в кріобанку еуплоїдні ембріони. Середній вік пацієнток склав $34,7 \pm 0,6$ р. Кожен день, починаючи з 10 дня циклу, спостерігали за динамікою росту фолікула та часу його розриву. Досліджували концентрацію в крові прогестерону, естрадіолу, лютеїнізуючого гормону імуноферментним методом за допомогою наборів реагентів виробництва «DRG Instruments GmbH» (Німеччина) у всі дні обстежень. Як критерій порівняння обирали непараметричний парний критерій Уїлкоксона (Z; p) для пов'язаних вибірок.

Результати. Середній рівень кожного гормону істотно ($p < 0,05$) відрізняється по днях. Як предиктори використовувалися рівні трьох статевих гормонів: прогестерон, ЛГ (лютеїнізуючий гормон) та естрадіол. На їх основі була отримана дискримінантна модель з високою статистичною значущістю дискримінантних функцій. Теоретично будь-який з цих трьох гормонів можна використовувати як маркер для діагностики овуляції, але для визначення гормонального маркера овуляції (ГМО) було обрано естрадіол та прогестерон. Отримано ROC-криву, яка свідчить про її відмінну дискримінантну здатність у визначенні наявності овуляції. Наведені порогові значення показників, яким відповідає певна чутливість та специфічність критерію щодо визначення дня циклу.

Висновки. На основі комплексного підходу з оцінкою гормонального фону та ультразвукового дослідження розроблено гормональний маркер овуляції та визначено його порогове значення. Отримані дані допоможуть визначити день перенесення ембріона в ендометрій, найбільш сприятливий імплантації, що, в свою чергу, підвищить шанс настання вагітності.

Ключові слова: овуляція, гормональний профіль, кріопереноси, маркери овуляції, статеві гормони.

HORMONE PROFILE OF OVULATION

A. S. Lutskyi¹, I. Yu. Kuzmina¹, S. V. Lutska²

¹ Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine;

² Clinic of Reproductive Medicine named after Academician V. I. Grishchenko,
Kharkiv, Ukraine
irina.u.kuzmina@gmail.com

In order to increase the efficiency of in vitro fertilization (IVF), it is necessary to determine the exact time of follicle rupture, which is important for improving cryotransfer protocols and the woman's hormonal profile.

The purpose of the study is to study hormonal changes in a woman's body during ovulation, in order to establish the exact time of follicle rupture to increase the effectiveness of cryotransfer.

Materials and methods. 50 women were under observation, in which euploid embryos were stored in the cryobank. The average age of the patients was 34.7 ± 0.6 years. Every day, starting from the 10th day of the cycle, the dynamics of follicle growth and the time of its rupture were observed. The blood concentration of progesterone, estradiol, and luteinizing hormone (LH) was studied by enzyme-linked immunosorbent assay using reagent kits manufactured by DRG Instruments GmbH (Germany) on all examination days. The nonparametric Wilcoxon paired test (*Z*; *p*) for related samples was chosen as the comparison criterion.

Results. The average level of each hormone significantly ($p < 0.05$) differs by day. The levels of three sex hormones were used as predictors: progesterone, LH, and estradiol. On their basis, a discriminant model with high statistical significance of discriminant functions was obtained. Theoretically, any of these three hormones can be used as a marker for diagnosing ovulation, but estradiol and progesterone were chosen to determine the hormonal marker of ovulation (HMO). A ROC curve was obtained, which indicates its excellent discriminant ability in determining the presence of ovulation. The threshold values of the indicators are given, which correspond to a certain sensitivity and specificity of the criterion for determining the day of the cycle.

Conclusions. Based on a comprehensive approach with hormonal assessment and ultrasound examination, a hormonal marker of ovulation has been developed and its threshold value has been determined. The data obtained will help determine the day of embryo transfer to the endometrium, the most favorable for implantation, which, in turn, will increase the chance of pregnancy.

Key words: ovulation, hormonal profile, cryotransfer, ovulation markers, sex hormones.