

©І. В. Корда, С. В. Хміль, А. С. Хміль

*ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського
МОЗ України»*

ПРОБЛЕМИ ФЕРТИЛЬНОСТІ У ЖІНОК СТАРШОГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

ПРОБЛЕМИ ФЕРТИЛЬНОСТІ У ЖІНОК СТАРШОГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ). З віком значно знижується жіноча фертильність в основному за рахунок зменшення кількості та якості ооцитів. Ендокринна функція яєчників також зазнає вікового впливу та не в змозі підтримувати нейроендокринну регуляцію. Можливо, вікові зміни першочергово розпочинаються в гіпоталамо-гіпофізарній ділянці, проте це потребує додаткових досліджень. Вікові зміни відбуваються і в тканинах матки, особливо ендометрії, який не в змозі забезпечити адекватну імплантацію та підтримку розвитку ембріона.

ПРОБЛЕМЫ ФЕРТИЛЬНОСТИ У ЖЕНЩИН СТАРШЕГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ). С возрастом значительно снижается женская фертильность в основном за счет уменьшения количества и качества ооцитов. Эндокринная функция яичников также испытывает возрастное влияние и не в состоянии поддерживать нейроэндокринную регуляцию. Возможно, возрастные изменения в первую очередь начинаются с гипоталамо-гипофизарной области, однако это требует дополнительных исследований. Возрастные изменения происходят и в тканях матки, особенно эндометрии, который не в состоянии обеспечить адекватную имплантацию и поддержку развития эмбриона.

FERTILITY PROBLEMS IN WOMEN OF OLDER REPRODUCTIVE AGE (LITERATURE REVIEW). With age female fertility significantly reduces mainly by reducing the number and quality of oocytes. Endocrine function of ovaries also undergoes influence of age and is unable to maintain neuroendocrine regulation. Perhaps the age-related changes begin primarily in the hypothalamic-pituitary area, but it needs further research. Age-related changes occur in the tissues of the uterus, especially the endometrium, which is unable to provide adequate support for the development and implantation of the embryo.

Ключові слова: фертильність, старший репродуктивний вік, ДРТ.

Ключевые слова: фертильность, старший репродуктивный возраст, ДРТ.

Key words: fertility, older reproductive age, ART.

Кількість жінок, що планують народжувати чи вже відчували щастя материнства в пізньому репродуктивному віці, за останню чверть століття значно зросла [1–3]. Все більше жінок, в першу чергу, вирішують свої соціальні та економічні проблеми, такі, як здобуття освіти, вирішення житлових проблем, покращання матеріального стану [4]. Виконання материнської функції часто стоїть на перешкоді службової кар'єри. Тому частина жінок спочатку прагне самоутвердитись на професійній ниві, а вже потім реалізувати своє материнське призначення [3]. Слід врахувати й руйнування інституту сім'ї як такої. Статистика показує, що у 2012 році було укладено 278 тис. шлюбів, а відсоток розлучень сягнув 61 %. Від 52 до 62 % розлучень в Україні припадає на молоді сім'ї, які розпадаються за рік – два після одруження [5]. І при умові повторного подружжя, яке, як правило, є більш пізнім, діти народжуються від батьків старшого репродуктивного віку.

Бажання народити дитину, особливо в пізньому віці, так би і залишилось нереалізованим, якби не стрімкий розвиток науки та медицини, зокрема використання допоміжних репродуктивних технологій, які і надали цей унікальний, а деколи і єдиний шанс стати батьками [6–8].

З одного боку, відстрочка народження дитини є однією з основних причин збільшення використан-

ня допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), і, навпаки, останні можуть бути і одним з факторів, що сприяють зростанню віку жінок, що народжують [9]. Проведений рядом авторів (J. Kosourkova, V. Burcin, T. Kusera) порівняльний аналіз, заснований на демографічних даних та даних ДРТ, зібраний Європейським ЕКЗ-контролем (EIM) консорціумом для Європейського товариства репродукції людини і ембріології (ESHRE), показав, що більшість країн з високим загальним коефіцієнтом народжуваності мають також зареєстровано більшу кількість використання ДРТ на 1 млн жінок репродуктивного віку. Незважаючи на те, що прослідковується пряма кореляція між збільшенням віку жінок (від 35 років та старше) та збільшенням відсотка використання ДРТ, найвищий відсоток дітей не був знайдений серед даної категорії жінок. Навпаки, найбільше пологів було серед жінок у віці між 25 та 34 роками. Як бачимо, пізній репродуктивний вік, навіть при використанні допоміжних репродуктивних технологій, проблематичний у плані фертильності.

Близько 20 % всіх жінок у США народжують вперше після 35 років. І кожна третя з подружніх пар, де жінка є старшою 35 років, має проблеми з фертильністю [10].

Відомо, що головним фактором, що знижує репродуктивний потенціал жінки, є вік. Рядом авторів

відмічено [11], що фертильність жінок прогресивно зменшується уже після 32 років. У віковій категорії жінок між 35 та 37 роками діагноз непліддя треба виставляти вже після 6-місячного регулярного статевого життя без використання контрацептивів та відсутності вагітності, а в жінок, старших 37 років, навіть раніше [11].

На думку більшості вчених, з віком відбувається погіршення якості дозріваючих фолікулів на фоні прогресуючого виснаження фолікулярного резерву [3, 12–17].

Утворення ооцитів відбувається протягом ембріогенезу, після чого вони поступово виснажуються упродовж життя жінки. До 20 тижнів вагітності кожен яєчник у своєму складі має від 5 до 7 мільйонів фолікулів [18, 19]. І лише 400 з них (а це лише 0,1 процент) овулюють протягом репродуктивного життя жінки. Решта ооцитів дегенерує шляхом атрезії. Близько 37,5 року, коли приблизно 25 тисяч фолікулів залишається, швидкість атрезії останніх збільшується вдвічі та продовжує зростати впродовж перименопаузального періоду [18, 20].

У період менопаузи залишається приблизно 1 тис. фолікулів [21]. Дана інформація і навела на думку деяких авторів розглядати кількість ооцитів в 1 тисячу, як прогностичний фактор припинення менструації, хоча це і не було застосовано клінічно [22, 23].

Без сумніву, зниження числа ооцитів пов'язано із погіршенням фертильності в старшому віці. Проте дослідження, проведені низкою вчених, відмічають також інші чинники, крім числа ооцитів, які відповідальні за зниження репродуктивності жінок старшої вікової групи [24].

З віком погіршується і якість ооцитів, що також призводить до зниження репродуктивної функції жінок похилого віку [25].

Ооцити особливо чутливі до шкідливого впливу спонтанних мутацій, ендогенних гормонів та токсичного впливу [26–28].

Дослідження, які проведені в протоколах ДРТ, продемонстрували однаковий фертилізаційний процент серед жінок молодшої та вікової груп, що дало змогу припустити, що не тільки вік впливає на здатність ооцитів до запліднення.

Ооцити, які отримані від старших жінок, погіршують процент імплантації ембріонів, який починає поступово знижуватися у жінок з 30 років, і знижується наполовину до 40 років, а також серед них більш високий відсоток спонтанних абортів [29–32].

Деякі вчені дегенерацію ооцитів, а саме спонтанне розщеплення хромосом на дві різні хроматиди, також пов'язують з віком. Старіння яйцеклітин у пробірці, хоча і різниться від біологічного старіння, призводить до збільшення темпів фрагментації хромосом [33].

Цитогенетичний аналіз ооцитів, що використовувались у пацієнток у програмах ЕКЗ і / або інтрацитоплазматичної ін'єкції сперматозоїда (ІКІ), показує значне збільшення хромосомної дегенерації ооцитів у літніх жінок порівняно з даними, отриманими від молодих пацієнтів [34].

Крім того, фрагментація гена та інші ознаки клітинної дегенерації зустрічаються частіше, в ембріонах, отриманих з ооцитів жінок старше 35 років [35].

Зрозуміло, що для успішного зачаття важлива нейрогуморальна інтерактивна взаємодія гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи.

Вченими відмічено зв'язок між підвищенням рівня гонадотропінів та старінням жінки. Незначне підвищення рівня фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) спостерігається вже після 35 років [36].

Базальний рівень лютеїнізуючого гормону (ЛГ) також підвищується в перименопаузальному періоді. Зростання ж ФСГ відмічають ще за 5 років до підвищення ЛГ [37–39].

Підйом концентрації ФСГ та ЛГ з віком також асоціюють із зниженням фертильності [41].

З віком яєчники втрачають здатність адекватно відповідати на стимуляцію ФСГ та виробляти достатню кількість естрогену і прогестерону, що і порушує механізм зворотного зв'язку в гіпоталамо-гіпофізарній системі.

Цілком можливо, що високий рівень ФСГ може бути частково відповідальним за прискорене виснаження примордіальних фолікулів у яєчнику в період перименопаузи [42].

Зв'язок між детермінованими з віком змінами секреції гонадотропінів та стероїдними гормонами яєчників до кінця не вивчені [43].

Існує думка, що підвищення концентрації ФСГ у період менопаузи може бути результатом зменшення секреції інгібіну [44, 45]. Хоча інгібін селективно пригнічує секрецію ФСГ, було висловлено припущення, що разом з тим він діє і як тригер для виділення ФСГ у кінці лютеїнової фази та на фолікулогенез [46]. Тому зменшення рівня інгібіну також може використовуватися як маркер виснаження оваріального резерву [47, 48].

Матка, як і всі органи та організм в цілому, з віком зазнають змін. Низка досліджень, проведених вченими на піддослідних тваринах, відмічають вікові зміни едометрія, що, у свою чергу, призводять до проблем фертильності. Результати досліджень Kiyoshi Shimizu та Jinzo Yamada, проведені на мишах, показали, що зниження плідності з віком корелює з появою аморфного матеріалу під базальною мембраною епітелію ендометрія. Вони припустили, що це може погіршувати зв'язок між мембраною епітелію та стромою ендометрія, який відіграє важливу роль в імплантації [49].

A. L. Niklaus, C. R. Murphy, A. Lopata в 2001 році вивчали апікальний просвіт епітеліальних поверхонь матки мавп на преовуляторних та преімплантаційних етапах. Ці дослідження описують складні циклічні зміни в морфології та біохімічних процесах маткового просвіту поверхонь епітелію в підготовці для імплантації бластоцисти та підкреслюють важливість у процесі запліднення [50, 51].

S. S. Craig, W. P. Jollie проводили дослідження стромальних клітин в ендометрії щурів та виявили вікове зменшення щільності стромальних клітин ендометрія у всіх шарах. Віково асоційоване зменшення щільності стромальних клітин може сприяти

змінам, які спостерігалися в гормонозалежній синтетичній активності матки в процесі старіння [52].

Всі жінки репродуктивного віку та лікарі повинні бути інформовані про акушерські та перинатальні ризики похилого віку матері, щоб вони могли приймати обґрунтовані рішення щодо термінів дітонаро-

дження. Стратегії для поліпшення прийняття обґрунтованих рішень потенційними батьками повинні бути розроблені та реалізовані на рівні держави та включати в собі медичні, соціальні та економічні складові, пов'язані з дітонародженням протягом репродуктивного періоду.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Баев О. Р. Фетоплацентарная недостаточность у первородящих старше 30 лет: факторы риска; особенности течения беременности, родов и перинатальных исходов / О. Р. Баев, В. С. Белоусова // Материалы VIII Российского форума «Мать и дитя». – М., 2006. – С. 26–27.
2. American Society for Reproductive Medicine (ASRM). Age and Fertility a Guide for Patients, Birmingham, AL. – 2003. – P. 7–9.
3. Fitzgerald C. Aging and reproductive potential in women / C. Fitzgerald, A. E. Zimon, E. E. Jones // Yale J. Biol. Med. – 1998. – Vol. 71 (5). – P. 367–381.
4. Gindoff P. R. Reproductive potential in the older woman / P. R. Gindoff, R. Jewelewicz // Fertil. Steril. – 1986. – Vol. 46 (6). – P. 989–1001.
5. <http://www.unian.ua/society/799801-v-ukrajini-vidsotok-rozluchen-syagnuv-61.html>
6. Інформаційно-статистичний довідник про допоміжні репродуктивні технології в Україні. – К. : МОЗ України, 2011.
7. Допоміжні репродуктивні технології лікування безпліддя : навч. посіб. / за заг. ред. Ф. В. Дахно, В. В. Камінського, О. М. Юзько. – К., 2011. – 334 с.
8. Допоміжні репродуктивні технології в Україні / О. М. Юзько, В. В. Камінський, Н. Я. Жилка [та ін.] // Зб. наук. праць співроб. НМАПО ім. П. Л. Шупика. – К., 2008. – Вип. 17, кн. 4. – С. 5–14.
9. Kocourkova J. Demographic relevancy of increased use of assisted reproduction in European countries / J. Kocourkova, B. Burcin, T. Kucera // ReprodHealth. – 2014. – Vol. 26. – P. 11–37. doi: 10.1186/1742-4755-11-37.
10. www.cdc.gov/reproductive_health/Infertility/Index.htm
11. Johnson J. A. Delayed child-bearing / J. A. Johnson, S. Tough; Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada // J. Obstet. Gynaecol. Can. – 2012. – Vol. 34 (1). – P. 80–93.
12. Reduced quality and accelerated follicle loss with female reproductive aging – does decline in theca dehydroepiandrosterone (DHEA) underlie the problem? // J. Biomed. Sci. – 2013. – Vol. 13. – P. 20–93. doi: 10.1186/1423-0127-20-93.
13. Юзько О. М. Оцінка оваріального резерву у жінок із безпліддям / О. М. Юзько, П. О. Галайко // Здоров'я жінчини. – 2008. – № 4. – С. 168–169.
14. Боярский К. Ю. Клиническое значение тестов определения оваріального резерва в лечении бесплодия : автореф. дис. канд. мед. наук / К. Ю. Боярский. – СПб., 2000. – 26 с.
15. Допоміжні репродуктивні технології в Україні / О. М. Юзько, Н. Я. Жилка [та ін.] // Жіночий лікар. – 2007. – № 3 (11). – С. 8–12.
16. Іванюта Л. І. Поетапна діагностика та лікування безплідності в шлюбі / Л. І. Іванюта, С. О. Іванюта // Нова медицина. – 2002. – № 4. – С. 28–30.
17. Кулаков В. И. Экстракорпоральное оплодотворение и его новое направление в лечении женского и мужского бесплодия / В. И. Кулаков, Б. В. Леонов. – М. : Мед. информ. агентство, 2002. – 782 с.
18. Apoptosis of germ cells during human prenatal oogenesis / A. De Pol, F. Vaccina, A. Forabosco [et al.] // Hum. Reprod. – 1997. – Vol. 12 (10). – P. 2235–2241. [PubMed]
19. Richardson S. J. Follicular depletion during the menopausal transition: evidence for accelerated loss and ultimate exhaustion / S. J. Richardson, V. Senikas, J. F. Nelson // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1987. – Vol. 65 (6). – P. 1231–1237. [PubMed]
20. Faddy M. J. A model conforming the decline in follicle numbers to the age of menopause in women / M. J. Faddy, R. G. Gosden // Hum. Reprod. – 1996. – Vol. 11 (7). – P. 1484–1486. [PubMed]
21. Follicular volume and number during in-vitro fertilization: association with oocyte developmental capacity and pregnancy rate / A. M. Arnot, P. Vandekerckhove, M. A. DeBono, A. J. Rutherford // Hum. Reprod. – 1995. – Vol. 10 (2). – P. 256–261. [PubMed]
22. Faddy M. J. A model confirming the decline in follicle numbers to the age of menopause in women / M. J. Faddy, R. G. Gosden. // Hum. Reprod. – 1996. – Vol. 11. – P. 1484–1486.
23. Age and the ovarian follicle pool assessed with transvaginal Itrasonography / M. L. Reuss, J. Kline, R. Santos [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1996. – Vol. 174. – P. 6247.
24. The impact of the women's age on the success of standard and donor in vitro fertilization / A. M. Stolwijk, G. A. Zielhuis, M. V. Sauer [et al.] // Fertil. Steril. – 1997. – Vol. 67. – P. 702–710.
25. Poor oocyte quality rather than implantation failure as a cause of age-related decline in female fertility / D. Navot, P. A. Bergh, M. A. Williams [et al.] // Lancet. – 1991. – Vol. 337. – P. 1375–1377.
26. Sauer M. V. Pregnancy wastage and reproductive aging: the oocyte donation model / M. V. Sauer // Current Opin. Obstet. Gynecol. – 1996. – Vol. 8. – P. 226–229.
27. Sugawara S. An experimental approach to the

- analysis of mechanisms of meiotic dysfunction and anaphase lagging in primary oocytes / S. Sugawara, K. Mikamo // *Cytogenet. Cell. Genet.* – 1980. – Vol. 20. – P. 251–255.
28. Hansman I. Altered nuclear progression precedes nondisjunction in oocytes / I. Hansman, F. Theurig // 7th Int. Congr. Hum. Genet. – Berlin, 1986. – P. 150.
29. Does the karyotype of a spontaneous abortion predict the karyotype of a subsequent abortion? Evidence from 273 women with two karyotyped spontaneous abortions / D. Warburton, J. Kline, Z. Stein [et al.] // *Am. J. Hum. Genetics.* – 1987. – Vol. 41. – P. 465–483.
30. Results of in vitro fertilization attempts in women 40 years of age and older: the Norfolk experience / A. Romeu, S. J. Muasher, A. A. Acosta [et al.] // *Fertil. Steril.* – 1987. – Vol. 47. – P. 130–136.
31. Lim A. S. Age-related decline in fertility: a link to degenerative oocytes? / A. S. Lim, M. F. Tsakok // *Fertil. Steril.* – 1997. – Vol. 68. – P. 265–271.
32. The age-related decline in female fecundity: a quantitative controlled study of implanting capacity and survival of individual embryos after in vitro fertilization / M. G. R. Hull, C. F. Fleming, A. O. Hughes, A. McDermott // *Fertil. Steril.* – 1996. – Vol. 65. – P. 783–790.
33. Abnormal chromosome behavior in human oocytes which remained unfertilized during in vitro fertilization / H. Spielmann, C. Kruber, M. Stauber, R. J. Vogel // *In Vitro Fert. Embryo Transfer.* – 1985. – Vol. 2. – P. 138–242.
34. Lim A. S. Age-related decline in fertility: a link to degenerative oocytes? / A. S. Lim, M. F. Tsakok // *Fertil. Steril.* – 1997. – Vol. 68. – P. 265–271.
35. Pellestor F. Frequency and distribution of aneuploidy in human female gametes / F. Pellestor // *Hum. Genet.* – 1991. – Vol. 86. – P. 283–288.
36. Sherman B. M. The menopausal transition: Analysis of LH, FSH oestradiol and progesterone concentrations during menstrual cycles of older women / B. M. Sherman, J. H. West, S. G. Korenman // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1976. – Vol. 42. – P. 629–636.
37. Occult ovarian failure: A syndrome of infertility, regular menses and elevated follicle stimulating hormone concentrations / I. T. Cameron, F. C. O'Shea, J. M. Rolland [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1988. – Vol. 67. – P. 1190–1194.
38. Flood J. T. The occult ovarian factor in unexplained infertility / J. T. Flood, R. T. Scott, R. G. Brzyski // *Abstracts Am. Coll. Obstet. Gynecol. Ann. Meeting.* – 1989. – P. 22.
39. Progressive changes in LH and FSH and the LH:FSH ratio in women throughout reproductive life / E. A. Lenton, L. Sexton, S. J. Lee, I. D. Cooke // *Maturitas.* – 1988. – Vol. 10. – P. 35–43.
40. Sherman B. M. The menopausal transition: Analysis of LH, FSH oestradiol and progesterone concentrations during menstrual cycles of older women / B. M. Sherman, J. H. West, S. G. Korenman // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1976. – Vol. 42. – P. 629–636.
41. The effect of age on the cyclical patterns of plasma LH, FSH oestradiol and progesterone in women with regular menstrual cycles / S. J. Lee, E. A. Lenton, L. Sexton, I. D. Cooke // *Hum. Reprod.* – 1988. – Vol. 3. – P. 851–855.
42. Richardson S. J. Follicular depletion during the menopausal transition: Evidence for accelerated loss and ultimate exhaustion / S. J. Richardson, V. Senikas, J. F. Nelson // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1987. – Vol. 65. – P. 1231–1237.
43. Role of estradiol in the rise in follicle stimulating hormone levels during the luteal-follicular transition / E. Le Nestour, J. Marraoui, N. Lahlou [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1993. – Vol. 77. – P. 439–442.
44. Rosenwaks Z. The role of maternal age in assisted reproduction / Z. Rosenwaks, O. W. Davis, M. A. Damaro // *Hum. Reprod.* – 1995. – Vol. 10. – P. 165–173.
45. Circulating immunoreactive inhibin levels during the normal menstrual cycle / R. I. McLaglan, D. M. Robertson, D. L. Healy [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1987. – Vol. 65. – P. 954–961.
46. Dynamic changes in circulating inhibin levels during the luteal-follicular transition of the human menstrual cycle / S. I. Roseff, M. L. Bangah, L. M. Kettel, [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1989. – Vol. 69. – P. 1033–1039.
47. Gonadotrophin, steroid and inhibin levels in women with incipient ovarian failure during anovulatory and ovulatory rebound cycles / H. M. Buckler, C. A. Evans, H. Mamtora [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1991. – Vol. 72. – P. 116–124.
48. Effects of aging on the human ovary: the secretion of immunoreactive alpha-inhibin and progesterone / A. Pellicier, C. Simon, M. Mari [et al.] // *Fertil. Steril.* – 1994. – Vol. 61. – P. 663–668.
49. Kiyoshi Shimizu. Relationship of decrease in fecundity with advancing age to structural changes in mouse endometrium / Kiyoshi Shimizu, Jinzo Yamada // *J. Anat.* – 2000. – Vol. 196(Pt 1). – P. 111–114.
50. Niklaus A. L. 1. Characteristics of the uterine luminal surface epithelium at preovulatory and preimplantation stages in the marmoset monkey / A. L. 1. Niklaus, C. R. Murphy, A. Lopata // *Anat. Rec.* – 2001. – Vol. 1;264(1). P. 82–92.
51. Niklaus A. L. Ultrastructural studies of glycan changes in the apical surface of the uterine epithelium during pre-ovulatory and pre-implantation stages in the marmoset monkey / A. L. Niklaus, C. R. Murphy, A. Lopata // *Anat. Rec.* – 1999. – Vol. 255 (3). – P. 241–251.
52. Craig S. S. Age changes in density of endometrial stromal cells of the rat / S. S. Craig, W. P. Jollie // *Exp. Gerontol.* – 1985. – Vol. 20 (2). – P. 93–97.

Отримано 02.04.15