



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **108509** (13) **C2**
(51) МПК (2015.01)
A61B 10/00
G01N 33/50 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

- (21) Номер заявки: **а 2013 04668**
(22) Дата подання заявки: **15.04.2013**
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: **12.05.2015**
(41) Публікація відомостей про заяву: **25.12.2013, Бюл.№ 24**
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **12.05.2015, Бюл.№ 9**
(72) Винахідник(и):
Запорожан Валерій Миколайович (UA),
Марічереда Валерія Геннадіївна (UA),
Петровський Юрій Юрійович (UA),
Адамовська Тетяна Миколаївна (UA)
(73) Власник(и):
ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ,
провулок Валіховський, 2, м. Одеса, 65082 (UA)

- (56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
Адамовська Т.М. Оцінка оваріального резерву шляхом визначення рівня секреції антимюлерівського гормону // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2012. № 1(9). Р. 89-90.
De Medeiros S.F., Assi P.E., De Medeiros M.M.W.Y. Gonadotrophin dynamics during reproductive life. // International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics. 2004. Vol. 87, № 1. Р. 24-28.
Wallace W.H.B., Kelsey T.W. Human ovarian reserve from conception to the menopause. // PloS one. 2010. Vol. 5, № 1. Р. e8772.
Van Disseldorp J. et al. Relationship of serum antimullerian hormone concentration to age at menopause. // The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2008. Vol. 93, № 6. Р. 2129-2134.
Shin S.Y. et al. Analysis of serum levels of anti-Mullerian hormone, inhibin B, insulin-like growth factor-I, insulin-like growth factor binding protein-3, and follicle-stimulating hormone with respect to age and menopausal status. // Journal of Korean medical science. 2008. Vol. 23, № 1. Р. 104-110.
UA 69353 U; 25.04.2012
RU 2 231 062 C2; 20.06.2004
UA 69328 A; 16.08.2004
Боярский К.Ю., Гайдуков С.Н., Чуасели А.С. Факторы, определяющие овариальный резерв женщины (обзор литературы). Журнал Акушерства и Женских Болезней, т. 58, вып. 2, стр. 65-71, 2009 г. [Интернет-публикация] URL: <http://myivf.spb.ru/stati/faktoriopredelyayushchievarialniyrezervzhenshchini.html> (Знайдено 17.03.2014).

(54) СПОСІБ ВИЗНАЧЕННЯ ВІДХИЛЕННЯ БІОЛОГІЧНОГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ ЖІНКИ ВІД ПАСПОРТНОГО**(57) Реферат:**

Винахід належить до медицини, а саме до гінекології та репродуктології, і може бути використаний для оцінки оваріального резерву у жінок, що планують вагітність. Згідно з винаходом за сукупністю вікових коливань показників гомеостазу, які пов'язані з оваріальним

UA 108509 C2

резервом, розраховують середнє відхилення отриманих величин віку жінки від її паспортного віку, за яким оцінюють репродуктивний потенціал жінки.

Винахід належить до медицини, а саме до гінекології та репродуктології, і може бути використаний для оцінки оваріального резерву у жінок, що планують вагітність.

Зниження оваріального резерву є суттєвим чинником жіночого безпліддя.

Звичайно під оваріальним резервом розуміють ту частину пула примордіальних фолікулів, що залишаються в яєчниках на конкретний момент часу, і репродуктивного потенціалу кожного ооцита.

Таким чином, оваріальний резерв відбиває репродуктивний вік конкретної жінки на момент обстеження і є кількісним вираженням її репродуктивного потенціалу. При зниженому оваріальному резерві деякі фахівці пропонують більш активне ведення жінок із застосуванням сучасних репродуктивних технологій.

Однією із важливих задач сучасної гінекології та репродуктології в усьому світі є підвищення ефективності діагностики фертильності у жінок для наступного використання під час планування вагітності.

Діагностика оваріального резерву може бути виконана шляхом лабораторних аналізів та під час ультразвукового дослідження.

Відомі наступні підходи до діагностики оваріального резерву:

1. Визначення кількості астральних фолікулів - дослідження, що виконується з застосуванням апарата для ультразвукової діагностики; визначається кількість астральних фолікулів (фолікули що за діаметром 2-10 мм) у обох яєчниках [1]. Якість дослідження дуже залежить від фахівця, що виконує дослідження.

2. Визначення лінійних розмірів та об'єму яєчників - метод добре відтворюється, але має низьку чутливість та залежить від устаткування

3. Визначення рівню інгібіну Б у сироватці крові - метод поступається у точності визначення оваріального резерву та є рідким та затратним.

4. Визначення рівня фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) у сироватці крові - збільшення рівня ФСГ пов'язане зі зниженням оваріального резерву, який у свою чергу пов'язаний з віком [2].

Найбільш близьким до заявленого є розробка, в якій вік жінки розраховували за рівнем антимюлерівського гормону (АМГ) у плазмі крові - у теперішній час він є найточнішим методом діагностики оваріального резерву [3].

В основу винаходу поставлена задача удосконалення способу оцінки оваріального резерву у жінок, що планують вагітність шляхом комплексного обчислення показників ендокринологічного профілю жінки, що дозволить підвищити ефективність лікування жінок, що планують вагітність.

Поставлена задача вирішується тим, що, згідно з винаходом, розраховують за сукупністю вікових коливань показників гомеостазу, які пов'язані з оваріальним резервом: рівня антимюлерівського гормону, фолікулостимулюючого гормону, інгібіну Б, лютеїнізуючого гормону, естрадіолу, інсуліноподібного фактора росту-1 та протеїну, що зв'язує інсуліноподібний фактор росту-3. Обчислюють середнє відхилення отриманих величин від паспортного віку жінки за формулою (1) та похибку відхилення за формулою (2):

$$B_{PB\text{ сеп}} = \frac{\sum_{i=1}^n (B_{ik_i} - B_{ik})}{n}, \quad (1)$$

$$P_{B_{PB}} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (B_{PB\ i} - B_{PB\text{ сеп}})^2}{n(n-1)}}, \quad (2)$$

де:

$B_{PB\ i}$ - результат обчислення відхилення біологічного репродуктивного віку жінки від паспортного за відповідним методом,

$B_{PB\text{ сеп}}$ - середнє відхилення біологічного репродуктивного віку жінки від паспортного,

n - кількість методів, що було використано при обчисленні,

B_{ik} - паспортний вік жінки,

B_{ik_i} - вік, що обчислено за відповідним методом,

$P_{B_{PB}}$ - похибка визначення відхилення біологічного репродуктивного віку жінки від паспортного

У разі негативного значення $B_{PB\text{ сеп}}$ визначають більш високий репродуктивний потенціал, а при позитивному значенні $B_{PB\text{ сеп}}$ рекомендують більш активне використання допоміжних репродуктивних технологій.

Спосіб виконується наступним чином.

У пацієнтки, що підлягає обстеженню береться 5 мл венозної крові натще протягом 3-4 доби менструального циклу.

За даними проведених досліджень (антимюлерівського гормону, фолікулостимулюючого гормону, інгібіну Б, лютеїнізуючого гормону, естрадіолу, інсуліноподібного фактора росту - I, протеїну, що зв'язує інсуліноподібний фактор росту - 3) на підставі відповідних статистичних моделей [2, 4, 5] за визначеними методиками розраховується вік жінки, що відповідає певному показнику. Після цього обчислюється відхилення отриманого віку від паспортного віку жінки. Далі виконується обчислення середнього відхилення репродуктивного віку за формулою (1) та похибка його визначення за формулою (2).

Вікову норму для відповідного віку розраховували за формулою (3), що була запропонована Wallace та Kelsey [4].

$$\Phi HP = 10 \left\{ \frac{5,56}{4} \left[1 + \operatorname{Erf} \left(\frac{x+25,6+\frac{52,7}{2}}{0,074 \sqrt{2}} \right) \right] \left[1 - \operatorname{Erf} \left(\frac{x+25,6-\frac{52,7}{2}}{24,5 \sqrt{2}} \right) \right] \right\} \quad (3),$$

де

ΦHP - кількість фолікулів, що не ростуть,

x - вік жінки на момент дослідження

Вікову норму ΦCG і обчислювали за формулою 4, що була запропонована de Medeiros з колегами [2]. Рівень естрадіолу (E_2), лютеїнізуючого гормону (ЛГ), Інгібіну Б, інсуліноподібного фактора росту I (IGF-I) та обчислювали за наступними формулами (Формули 4-9) [6],

$$C_{\Phi CG} = 7.97 - 0.009x + 0.057x^2 \quad (4),$$

$$C_{E_2} = 0.27 + 45.6 \frac{e^{-\frac{x-50}{2}}}{1 + e^{-\frac{x-50}{2}}} + \frac{23.2}{1 + \frac{2(x-50)}{100}}, \quad (5)$$

$$C_{\text{ІнгібінБ}} = -13.4 + 65.3 \frac{e^{-\frac{x-50}{4}}}{1 + e^{-\frac{x-50}{4}}} \quad (6),$$

$$C_{IGF-I} = 667 - 8.69x \quad (7),$$

$$C_{IGFBP-3} = 4540.4 - 569.66e^{-\frac{(x-50)^2}{250}} \quad (8),$$

$$C_{\text{ЛГ}} = 21.0 - 18.2 \frac{e^{-\frac{x-50}{2}}}{1 + e^{-\frac{x-50}{2}}} \quad (9).$$

У випадку, коли вихідні дослідження виконувалися протягом різних менструальних циклів, проводиться корекція показників за відповідними моделями або за таблицею (Додаток 1) відносно останнього за часом дослідження. За час проведення дослідження приймають час останнього дослідження.

Дослідження проведені у 20 жінок. Вік хворих коливався від 38 до 48 років. Термін відсутності вагітності у жінок складав від 1 до 22 років. Приклад виконання способу: Жінка 34 років була обстежена у наступному обсязі.

Показник	Отримані показники	Нормативні показники, згідно з паспортним віком	Відхилення від нормативних показників	Вік, що обчислено на підставі запропонованого способу	Відхилення обчисленого віку від паспортного
Кількість фолікулів	?	18653,786	?	?	?
Антимюлерівський гормон, нг/мл	2,428	2,156	0,273	33,67	-0,75
Фолікулостимулюючий гормон	14,799	15,031	-0,232	33,83	-0,58
Інгібін В, пг/мл	50,170	50,599	-0,429	35,58	1,17
Естрадіол, пг/мл	50,764	52,618	-1,854	30,67	-3,75

Інсуліноподібний фактор росту-1, нг/мл	380,954	367,919	13,035	32,92	-1,50
--	---------	---------	--------	-------	-------

Паспортний вік жінки, років	34,41667
Репродуктивний вік жінки	33,3±0,8
Час до настання менопаузи, років	16,70
Відхилення репродуктивного віку від паспортного	-1,1±0,8
Теоретична кількість фолікулів	22107

Обчислення були проведені згідно з викладеною методикою. Жінці було запропоновано жити статевим життям протягом 6 місяців під час настання овуляції. Для достовірного визначення часу овуляції було рекомендовано використання струменевого тесту на овуляцію та тесу на вагітність у разі відсутності менструації у очікуваний термін. Жінка завагітніла протягом четвертого менструального циклу після проведеного обстеження.

Приведений у прикладі спосіб лікування використаний у всіх вказаних вище жінок з безпліддям. На підставі даних, що було обчислено у 5 з жінок, були виявлені відхилення репродуктивного віку у більшу сторону та зменшення часу до настання менопаузи. Таким жінкам біло запропоновано більш активне ведення з використанням методів допоміжних репродуктивних технологій. Всі з них завагітніли протягом одного року з початку лікування.

Таким чином, запропонований спосіб визначення відхилення біологічного репродуктивного віку жінки від паспортного є ефективним методом оцінки репродуктивної спроможності жінки та дозволяє комплексно оцінити її фертильність протягом короткого терміну. У порівнянні з прототипами, запропонований спосіб дозволяє більш комплексно оцінити ендокринологічний профіль жінки та своєчасно запропонувати відповідне лікування.

Джерела інформації:

1. Назаренко Т.А., Краснопольская К.В. "Бедный ответ" Тактика ведения пациенток со сниженной реакцией на стимуляцию гонадотропинами в программах ЭКО. Москва: МЕДпресс-информ, 2012. Р. 80.

2. De Medeiros S.F., Assi P.E., De Medeiros M.M.W.Y. Gonadotrophin dynamics during reproductive life. // International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics. 2004. Vol. 87, № 1. Р. 24-28.

3. Van Disseldorp J. et al. Relationship of serum antimullerian hormone concentration to age at menopause. // The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2008. Vol. 93, № 6. Р. 2129-2134.

4. Wallace W.H.B., Kelsey T.W. Human ovarian reserve from conception to the menopause. // PloS one. 2010. Vol. 5, № 1. Р. e8772.

5. Адамовська Т.М. Оцінка оваріального резерву шляхом визначення рівня секреції антимюлерівського гормону // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2012. № 1(9). Р. 89-90.

6. Shin S.Y. et al. Analysis of serum levels of anti-Mullerian hormone, inhibin B, insulin-like growth factor-I, insulin-like growth factor binding protein-3, and follicle-stimulating hormone with respect to age and menopausal status. // Journal of Korean medical science. 2008. Vol. 23, № 1. Р. 104-110.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

Спосіб визначення відхилення біологічного репродуктивного віку жінки від паспортного, який **відрізняється** тим, що вік розраховують за сукупністю вікових коливань показників гомеостазу, які пов'язані з оваріальним резервом: рівнем антимюлерівського гормону, фолікулостимулюючого гормону, інгібіну В, лютеїнізуючого гормону, естрадіолу, інсуліноподібного фактора росту-1 та протеїну, що зв'язує інсуліноподібний фактор росту-3, обчислюють середнє відхилення отриманих величин від паспортного віку жінки за формулою (1) та похибку відхилення за формулою (2):

$$BPB_{\text{сер}} = \frac{\sum_{i=1}^n (B_{ik_i} - B_{ik})}{n}, (1)$$

$$P_{BPB} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (BPB_i - BPB_{\text{сер}})^2}{n(n-1)}}, (2)$$

де:

$ВРВ_i$ - результат обчислення відхилення біологічного репродуктивного віку жінки від паспортного за відповідним методом,

$ВРВ_{сер}$ - середнє відхилення біологічного репродуктивного віку жінки від паспортного,

5 n - кількість методів, що були використані при обчисленні,

$вік$ - паспортний вік жінки,

$вік_i$ - вік, що обчислено за відповідним методом,

$П_{ВРВ}$ - похибка визначення відхилення біологічного репродуктивного віку жінки від паспортного

i , у разі негативного значення $ВРВ_{сер}$, визначають більш високий репродуктивний потенціал, а

10 при позитивному значенні $ВРВ_{сер}$ рекомендують більш активне використання допоміжних репродуктивних технологій.

Комп'ютерна верстка А. Крулевський

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601