

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ІМЕНІ П. Л. ШУПИКА



**СЕРБЕНЮК АНАСТАСІЯ ВАЛЕРІЇВНА**

УДК 618.179-001.31-06:355.422:618.17/.5-08-036.82

**РЕПРОДУКТИВНЕ ЗДОРОВ'Я ЖІНОК ФЕРТИЛЬНОГО ВІКУ,  
ЩО ЗАЗНАЛИ КОНТУЗІЇ ПІД ЧАС БОЙОВИХ ДІЙ.  
СИСТЕМА ПРОФІЛАКТИКИ, ЛІКУВАННЯ ТА РЕАБІЛІТАЦІЇ**

Реферат дисертації на здобуття наукового ступеня  
доктора медичних наук  
в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»  
(наукова спеціальність 14.01.01 «Акушерство та гінекологія»)

Робота виконана у Національному університеті охорони здоров'я України імені  
П. Л. Шупика

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук професор **Корнацька Алла Григорівна**, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства, гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», зав. відділення реабілітації репродуктивної функції жінок;

доктор медичних наук професор **Заболотнов Віталій Олександрович**, Житомирський медичний інститут, завідувач кафедри «Сестринська справа»;

доктор медичних наук, професор **Семенюк Людмила Миколаївна**, Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, зав. відділу репродуктивної медицини та хірургії.

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Одним з головних показників репродуктивного здоров'я нації є рівень неплідності. Спираючись на дані чисельних досліджень, безплідний шлюб в умовах військової агресії зустрічається все частіше та має тенденцію до зростання, що трансформує цю проблему з медико-біологічної в соціально-економічну. Відсоток безплідності в шлюбі до початку бойових дій на території України становив 25%, цей показник неспинно зростає з моменту повномасштабного вторгнення країни-агресора (Камінський В.В., 2019, 2023; Маркін Л.Б., 2022; Чайка К.В., 2022; Запорожан В.М., Гладчук І.З., 2020).

Сучасні українські жінки-військовослужбовці, переселенки з тимчасово окупованих територій та інших регіонів України в умовах воєнного стану мають серйозні ризики для погіршення не лише соматичного здоров'я, а й стану репродуктивної системи, що обумовлено негативним ефектом стрес-факторів під час війни. Варто відзначити, що на даний час одним із ключових факторів порушення функціонування організму є посттравматичний стресовий розлад (ПТСР). Згідно із сучасними даними, близько 30% осіб, які зазнали впливу травматичних подій, матимуть ПТСР і потребуватимуть допомоги. Що стосується саме жіночого населення, то впродовж життя ПТСР діагностується у близько 10% дорослих жінок та 7% дівчат. Також відомо, що у жінок прояви ПТСР спостерігаються майже у 1,5 рази частіше, ніж у чоловіків (Камінський В.В. 2019, 2022; Стеблюк В.В., 2019, 2020, 2022). Особливо високим рівень поширеності психічних розладів відзначається серед внутрішньо переміщених осіб. Зокрема, у цій когорті ПТСР розвивається і діагностується у 22% чоловіків та 36% жінок, серед симптомів ПТСР найчастіше відзначаються прояви депресії (у 16 та 25% відповідно) і тривожності (у 13 та 20% відповідно) (Стеблюк В.В., 2019, 2020, 2022).

Термін «контузія» не є коректним з огляду на патомеханізм травми та її класифікацію – найчастіше дія вибухової хвилі викликає струс головного мозку (лат. *commotio*, англ. *concussion* або еквівалентна назва – легка черепно-мозкова травма, англ. *mild Traumatic Brain Injury (mTBI)*). Звідси й коректна міжнародна назва наслідків струсу від дії вибухової хвилі – посткомоційний синдром (англ. *postconcussion syndrome*). Черепно-мозкова травма (ЧМТ) – це механічне пошкодження м'яких тканин, кісток черепа і внутрішньочерепного вмісту – речовини мозку, мозкових оболонок, судин, синусів, черепних нервів. Характер черепно-мозкової травми залежить від енергії і фізико-механічних властивостей травмуючого предмета.

За останніми даними, рівень народжуваності в Україні наближається до найгірших показників у світі, що спричинено воєнними діями на території України. Крім того, в усьому світі спостерігається невідворотне зниження народжуваності, тому відновлення репродуктивного потенціалу є одним з пріоритетних завдань в Україні та світі (Mascarenhas A., et al., 2022).

Пошук компетентних маркерів рецептивного періоду в циклі жінки триває багато років (Агаджанова Л.П., 2004; Судома І.О., 2021; Гюльмамедова І.Д., 2018; Бурлев В.А. и соавт., 2020; Tabibzadeh S., 2018; Dimitriadis E. et al., 2005; Donaghay M., Lessey B.A., 2019; Wang B. et al., 2018; Ozturk S., Demir R., 2020). З приходом електронної мікроскопії, імунологічних і молекулярних методів число таких маркерів

значно зросло (Aghajanova L., 2023; Quinn C.E. et al., 2017; Li L. et al., 2020; Sokalska A., 2021). Імуногістохімічна оцінка ендометріального вистилення ідентифікувала ряд ендометріальних білків, які показують залежну від циклу експресію приблизно під час імплантації. Однак, роботи з імуногістохімічної оцінки рецептивності ендометрія у жінок, що зазнали контузії в анамнезі, в Україні є поодинокими, а з її корекції – взагалі відсутні.

Дослідження факторів рецептивності у жінок з безпліддям дозволить не тільки зрозуміти патогенез репродуктивних порушень у жінок, що зазнали контузії під час бойових дій, але й створити патогенетично обґрунтовану диференційовану схему профілактики морфофункціональних патологічних змін в ендометрії та корекцію порушень імплантаційної здатності ендометрія, що в кінцевому підсумку повинно призвести до підвищення ефективності відновлення репродуктивної функції.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертація є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедри акушерства, гінекології і репродуктології НУОЗ України імені П. Л. Шупика «Зниження частоти великих акушерських синдромів при вагітності високого ризику з позицій єдиного генезу шляхом впровадження патогенетично спрямованого комплексу профілактики та лікування» (номер державної реєстрації 0118U001138, термін виконання 2018-2020 рр.). Авторка є співвиконавцем теми.

**Мета дослідження** – підвищення ефективності відновлення репродуктивної функції у жінок, які зазнали контузії під час бойових дій, на тлі визначення особливостей патогенезу порушення рецептивності ендометрія шляхом розробки та впровадження комплексної диференційованої системи реабілітації порушення у них репродуктивної функції.

Для вирішення поставленої мети були визначені наступні **завдання**.

1. Провести ретроспективний аналіз амбулаторних карт пацієнток, що зазнали контузії під час бойових дій, та довести доцільність корекції рецептивності ендометрія у них при проведенні передгравідарної підготовки.

2. Виявити особливості клініко-анамнестичних даних у обстежених пацієнток, що зазнали контузії під час бойових дій.

3. З'ясувати особливості сонографії органів малого таза та гістероскопії в обстежених пацієнток.

4. Дослідити характеристику гормонального та імунного статусу периферичної крові в обстежених пацієнток.

5. Виявити особливості стану систем вільнорадикального окислення та антиоксидантного захисту в периферичній крові в обстежених пацієнток з контузією в анамнезі.

6. Дослідити стан рецепторів стероїдних гормонів, піноподій і деяких молекул імплантації в ендометрії в обстежених пацієнток в період вікна імплантації.

7. Оцінити імунний статус ендометрія в обстежених пацієнток в період вікна імплантації.

8. Визначити стан проліферації та апоптозу в ендометрії обстежених пацієнток в період вікна імплантації.

9. Визначити особливості патогенезу порушення рецептивності ендометрія в обстежених пацієнток.

10. Розробити, впровадити та довести клінічну ефективність комплексної диференційованої системи реабілітації порушення репродуктивної функції у жінок з контузією в анамнезі.

*Об'єкт дослідження* – рецептивність ендометрія у жінок репродуктивного віку з безпліддям, що зазнали контузії під час бойових дій, з репродуктивними планами.

*Предмет дослідження* – ретроспективний та проспективний аналіз клініко-анамнестичних даних; ультразвукова та гістероскопічна характеристика ендометрія; особливості гормонального й імунного гомеостазу, стан систем вільнорадикального окислення та антиоксидантного захисту периферичної крові; характер формування піноподій і експресії ендометрієм рецепторів до стероїдних гормонів, молекул імплантації; стан місцевого імунітету, апоптозу і проліферації в ендометрії.

*Методи дослідження* – загальноклінічні, бактеріологічні, імунорадіометричні, імуноферментні, фотометричні, спектроскопічні, ультразвукові, гістероскопічні, морфологічні, імуногістохімічні, скануючої електронної мікроскопії, статистичні.

**Наукова новизна одержаних результатів.** У дисертаційній роботі наведено вирішення актуальної та відносно нової проблеми сучасної гінекології – підвищення відновлення репродуктивної функції у жінок, що зазнали контузії під час бойових дій. На підставі ретроспективного дослідження історій хвороб пацієнток з контузією в анамнезі доведена доцільність корекції рецептивності ендометрія у цієї когорти хворих в прегравідарній підготовці та в період перед проведенням лікування методами ДРТ. Доведено, у хворих з контузією в анамнезі існують особливості клініко-анамнестичних даних, сонографії органів малого таза, при проведенні гістероскопії, гормонального та імунного профілю, більш виражені серед пацієнток з контузією в анамнезі, ніж серед жінок без травмуючого впливу. Доведено, що в ендометрії пацієнток з контузією в анамнезі в період вікна імплантації спостерігаються зміни рецепторів стероїдних гормонів, відхилення в розвитку піноподій та їх мікрворсинок, зниження експресії молекул імплантації ( $\alpha V\beta_3$ -інтегринів, лейкомія-інгібуючого фактора (ЛІФ), глікоделіну), накопичення високоцитотоксичних CD16+CD56+НК-лімфоцитів, посилення проліферації, зниження процесів апоптозу, що є важливими факторами порушення рецептивності ендометрія та фертильності жінок. Виявлено, що зміни рецептивності ендометрія після перенесеної контузії дуже варіабельні та індивідуалізовані у кожній конкретній хворій, розроблена схема патогенезу порушень рецептивності ендометрія у пацієнток, що зазнали контузії під час бойових дій. Представлено дані та новий напрямок у вирішення наукової проблеми гінекології та репродуктології – підвищення ефективності відновлення репродуктивної функції у жінок, які зазнали контузії під час бойових дій, на тлі визначення особливостей патогенезу порушення рецептивності ендометрія, шляхом розробки та впровадження комплексної диференційованої системи реабілітації порушення у них репродуктивної функції.

**Практичне значення одержаних результатів.** Для лікарів гінекологів та репродуктологів запропоновано схеми діагностики порушень рецептивності ендометрія та комплексної диференційованої системи реабілітації пацієнток з контузією в анамнезі в залежності від стану рецептивності ендометрія. Доведено, що застосування у досліджуваних пацієнток розробленої комплексної диференційованої системи реабілітації в залежності від стану рецептивності ендометрія призводить до достовірних змін

гормонального та імунного статусу, зниження рівнів про- та протизапальних цитокінів, зменшення продуктів вільнорадикального окислення, підвищення рівнів ферментних і неферментних антиоксидантів, зниження рівня ендогенної інтоксикації, а в ендометрії в період вікна імплантації – до більш повноцінного формування піноподій і відновлення фізіологічної експресії стероїдних рецепторів, більшого зниження високоцитотоксичних CD16+CD56+НК-лімфоцитів, процесів проліферації, активізації апоптозу, підвищення експресії молекул імплантації, що призводить до збільшення частоти настання вагітності. Розроблена й впроваджена в діяльність закладів охорони здоров'я України комплексна диференційована система реабілітації жінок з травмуючою подією в анамнезі в залежності від стану рецептивності ендометрія, оцінена ефективність її впровадження.

**Впровадження результатів дослідження.** Результати дисертаційної роботи набули застосування й впровадження в клінічних лікарнях Вінниці, Києва, Харкова, Одеси, Івано-Франківська. Теоретичні положення та практичні рекомендації дисертації впроваджено в навчальний процес на кафедрі акушерства, гінекології і репродуктології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика.

**Особистий внесок здобувача.** Автором самостійно обрана тема дослідження, сформульовані мета та завдання для її вирішення, проведений аналіз сучасного стану проблеми та визначена актуальність обраного напрямку дослідження, розроблена методологія дослідження. Відповідно до мети та завдань обрано методи обстеження жінок, самостійно проводилося збирання, вкопювання первинної документації, відбір пацієнток та їх розподіл по групах. Автором проведено обстеження хворих, їх ендокірургічне лікування та післяопераційна реабілітація. Самостійно розроблений алгоритм оцінки рецептивності ендометрія та комплексна диференційована система реабілітації пацієнток в залежності від наявності контузії в анамнезі та стану рецептивності ендометрія. На підставі статистичної обробки та узагальнення отриманих результатів дослідження самостійно сформульовані висновки та практичні рекомендації. В опублікованих роботах за темою дисертації автор узагальнила результати досліджень, в наукових роботах, опублікованих у співавторстві, дисертантці належала визначальна роль в наборі й аналізі клінічного матеріалу, узагальненні отриманих результатів, формуванні висновків і практичних рекомендацій.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертаційної роботи було оприлюднено на I Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Вибрані питання медицини сектору державної безпеки та оборони» (2020 Лист 19–20, Київ–Харків), 19<sup>th</sup> annual congress of International Society for Gynecologic Endoscopy (2020 Dec 2–5, Florence, Italy), 29<sup>th</sup> annual congress of International Society for Gynecologic Endoscopy (2020 Dec 6-7, online), 27<sup>th</sup> European Congress «Women's health beyond boundaries» European board of Obstetrics and Gynaecology (EBCOG) (2021 Sep 2–4, Athens, Greece), 28<sup>th</sup> European Congress of Obstetrics and Gynaecology EBCOG (2023 May 18–20, Krakow, Poland), XXIV FIGO World Congress of Gynecology and Obstetrics (2023 Oct 9–12, France, Paris).

**Публікації.** За результатами дисертації опубліковано 25 робіт, з яких 20 статей у фахових виданнях, рекомендованих МОН України, 6 з них у виданнях, індексованих в базі даних Scopus, 9 самостійні; 1 навчальний посібник, 4 тези доповідей на фахових міжнародних конференціях та конгресах.

**Обсяг і структура дисертації.** Дисертація викладена на 327 сторінках друкованого тексту (з них 270 сторінок основного) і складається зі вступу, аналізу сучасного стану проблеми патогенезу, діагностики і комплексного лікування порушень рецетивності ендометрія у жінок репродуктивного віку, які брали участь у бойових діях та зазнали контузії, розділу матеріалів і методів дослідження, п'яти розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, додатків. Список використаних джерел викладений на 27 окремих сторінках і включає 255 джерел, з них 107 кирилицею і 148 латиною. Роботу ілюстровано 69 таблицями та 120 рисунками, які займають 8 окремих сторінок.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Об'єкт, методи та методологія досліджень.** *Матеріал ретроспективного дослідження* склали 542 пацієнток репродуктивного віку з травмуючими подіями в анамнезі (жінки-військовослужбовці, ветеранки, волонтери, переселенці з деокупованих територій), які звернулися для проведення планування вагітності та ДРТ. Всі жінки були розділені на дві групи: група А – 362 жінки, яким під час планування вагітності або при підготовці до циклів лікування методами ДРТ було проведено вивчення стану ендометрія шляхом гістероскопії з подальшим гістологічним дослідженням, в тому числі імуногістохімічним дослідженням рецепторів до стероїдних гормонів і проведена необхідна корекція виявленої патології; група В – 180 жінок, що відмовилися від дослідження стану порожнини матки. Віковий діапазон усіх досліджуваних жінок коливався від 20 до 40 років і мав середні показники у різних групах: у групі А –  $30,15 \pm 0,17$ ; групі В –  $30,47 \pm 0,28$ . Більшість обстежених жінок були 31-35 років. Достовірних відмінностей у розподілі груп по віковим групам не виявлено, тобто досліджувані групи були гомогенними за соціальним складом, антропометричними даними, характером менструальної, овуляторної і репродуктивної функції, гінекологічним, соматичним та інфекційним захворюванням.

*Матеріал проспективного дослідження* склали 487 жінок репродуктивного віку від 20 до 40 років. Контролем слугували 30 умовно здорових цивільних жінок репродуктивного віку без будь-яких епізодів травми в анамнезі. 457 жінок репродуктивного віку із встановленим діагнозом безпліддя розподілили на дві групи: групу І – 211 жінок репродуктивного віку, які мали контузію в анамнезі з безпліддям, в тому числі ІА – 106 (проходили обстеження та прегравідарну підготовку за запропонованою комплексною диференційованою системою реабілітації), ІБ – 105 (проведених за загальноприйнятою схемою); групу ІІ – 246 жінок репродуктивного віку з безпліддям без контузії в анамнезі. Середній вік обстежених становив  $37,08 \pm 4,23$  років, термін перебування в зоні бойових дій –  $60,26 \pm 42,21$  місяців, а термін з моменту отримання легкого травматичного ушкодження головного мозку (контузії) –  $18,81 \pm 9,22$  місяців. Вікові міжгрупові коливання практично не відрізнялись та в усіх обстежених пацієнток були, в середньому, між 20 та 39 роками: у групі жінок з епізодом контузії в анамнезі –  $30,55 \pm 0,20$  років, в тому числі у групі І –  $30,50 \pm 0,28$ ; ІА –  $30,89 \pm 0,39$ ; ІБ –  $30,10 \pm 0,39$ ; група ІІ –  $30,59 \pm 0,29$ ; у групі К –  $31,14 \pm 0,68$ . Більшість пацієнток перебувала у віковій категорії 31-35 років. Усі жінки, включені в дослідження, підписали інформовану згоду на участь у дослідженні.

У досліджуваних жінок проводилось детальне вивчення скарг, соматичного, акушерського, гінекологічного, інфекційного та алергологічного анамнезу. Стан зовнішніх і внутрішніх статевих органів оцінювали при гінекологічному бімануальному дослідженні та огляді шийки матки у дзеркалах. Всі жінки були обстежені у повному клініко-лабораторному обсязі: загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, біохімічний аналіз крові, визначення групи та резусу крові, коагулограма.

За опитувальником Цицерона визначали симптоматику наслідків контузії на момент обстеження (Cicerone K., 195). Даний опитувальник розрахований на проведення самооцінки пацієнтками власних симптомів з огляду на сьогоднішній день. Опитувальник PCL-M (версія для військових) застосовувався як скринінговий метод виявлення ПТСР (PTSD, 2015). Шляхом заповнення опитувальника суб'єктивної оцінки дистонії (за опитувальником А.М. Вейна, 1998) було досліджено стан вегетативної регуляції (Vein A.M., 2000). З метою визначення рівня тривожності використовували шкалу Спілберга–Ханіна, яка є достовірним інформативним способом самооцінки рівня тривожності. Для оцінки ступеня вираженості тривожних розладів використовували шкалу тривожності Бека, яка є простим і зручним інструментом. Даний опитувальник розрахований на 21 пункт, кожен з пунктів включає виявлення одного з типових симптомів тривожності, тілесних або психічних. Кожен пункт оцінюється від одного (симптом не турбував) до трьох (симптом турбував дуже сильно) балів.

Критеріями відбору жінок, включених в дослідження, були наявність контузії в анамнезі, нереалізовані репродуктивні плани; вік від 20 до 40 років; нормоспермія у чоловіка; відсутність настання вагітності протягом року після введення в ремісію основного захворювання. Критерієм включення в основну групу був епізод перенесеної контузії під час бойових дій. Критерієм включення в групи порівняння була відсутність перенесеної контузії в анамнезі. До контрольної групи були включені цивільні жінки без епізодів травми в анамнезі.

В обстежених пацієнток детально вивчено скарги, акушерський, гінекологічний, алергологічний, соматичний та інфекційний анамнез. Проведено оцінку даних із визначенням маси тіла, росту та ІМТ, при гінекологічному бімануальному дослідженні та огляді шийки матки у дзеркалах оцінювався стан зовнішніх і внутрішніх статевих органів. Усі включені у дослідження пацієнтки були повністю лабораторно обстежені: отримані загальні аналізи крові, коагулограма, біохімічний аналіз крові, сечі, визначення групи та резусу крові.

*Бактеріологічні методи.* Проводили мікроскопічне і бактеріологічне дослідження виділень з піхви, цервікального каналу й уретри. При мікроскопії піхвових мазків, пофарбованих за Грамом, визначали наявність "ключових клітин", наявність або відсутність запальної реакції (кількість лейкоцитів, фагоцитоз, його завершеність). Для визначення кількісного та якісного складу мікрофлори був застосований бактеріологічний метод.

Обстеження на урогенітальні інфекції (хламідіоз, мікоплазмоз, трихомоніаз, уреоплазмоз, гонорея) проводили з використанням методу полімеразної ланцюгової реакції, в основі якого лежить ампліфікація (множення) ділянки геному шляхом багаторазового копіювання специфічною для даного організму нуклеотидної послідовності.

*Інструментальні методи.* Інструментальне обстеження жінок включало УЗД, доплерографію, гістероскопію. Соноскопію та доплерографію проводили за стандартною методикою із датчиками частотою 3,5 та 5,0 МГц ультразвукових апаратів, з доплеровським блоком та можливістю подальшої комп'ютерної обробки доплерограм. Гістероскопію виконували апаратурою фірми «Wiest» (Німеччина) на 21-й день МЦ. Відеомоніторинг здійснювали процесу в малому тазі оцінювали за класифікацією J.T. Hulka та співавторів (1978) за допомогою ендовідеоскопічної камери фірми «Wiest» та ендовідеотелевізійної установки фірми «Sony» (Японія). Рідинну гістероскопію виконували за стандартною методикою. Прицільну біопсію проводили при виявленні візуального підтвердження патології ендометрія, холодною петлею проводився кюретаж. При дифузних змінах ендометрія виконували кюретаж коагуляційною петлею з гістологічним дослідженням отриманого матеріалу. В контрольній групі досліджуваним проводили пайпель-біопсію ендометрія (Sletten E.T. et al., 2017).

*Радіоімунологічні методи* дозволили вивчити вміст гіпофізарних гормонів, а саме ФСГ, ЛГ, пролактину, а також стероїдних гормонів – тестостерону загального, естрадіолу, прогестерону в сироватці периферичної крові. Для визначення гормонального профілю сироватки периферичної крові було проведено радіоімунологічне визначення вмісту гіпофізарних гормонів, а саме ФСГ, ЛГ, пролактину, а також стероїдних гормонів – тестостерону загального, естрадіолу, прогестерону в сироватці периферичної крові.

При оцінці *імуної реактивності* використовували кількісні морфологічні, імунофлюоресцентні, спектрофотометричні, імуноферментні методи, а також метод радіальної імунодифузії. Вміст лейкоцитів визначали уніфікованим методом за допомогою камери Горяєва шляхом підрахунку їх кількості у суміші 0,02 мл крові та 0,38 мл 3% оцтової кислоти. Підрахунок лейкоцитарної формули проводився методом морфологічного дослідження формених елементів крові з приготуванням гематологічного мазка (Khan K.N. et al., 2016).

Рівень циркулюючих імуних комплексів (ЦК) визначали за допомогою поліетиленгліколю МВ 6000, розчиненого у боратному буфері. У дві пробірки заносили по 0,38 мл розведеної сироватки крові. У першу (контроль) додавалося 4 мл боратного буферу, в другу (дослід) – 4 мл розчину поліетиленгліколю. Вміст пробірок ретельно перемішували та інкубували при  $t=20-22^{\circ}\text{C}$  60 хвилин. Оптична щільність вимірювалася на спектрофотометрі у кварцових кюветах (1×1 см) при довжині хвилі 450 нм. За титром у найбільшому розведенні сироватки визначалась гемолітична активність комплементу, згідно уніфікованого методу. Концентрацію IgE встановлювали за допомогою ферментних наборів фірми «Roshe» (Швейцарія) відповідно до інструкції фірми. Рівні цитокінів і фібронектину у сироватці периферичної крові визначали за допомогою імуноферментних тест-систем фірми ТОВ «Протеїновий контур» (Чеська Республіка) відповідно до інструкцій фірми-виробника.

Для проведення *морфологічного методу* використовували зразки ендометрія від пацієнток фертильного віку, які брали участь у бойових діях та отримали контузію. З метою отримання зразків тканини проводилась гістероскопія на 21-й день МЦ. Також в якості зразків ендометрія використовувались біоптати, отримані на 21-й день МЦ від 30 умовно гінекологічно та соматично здорових жінок, у яких зміни



в ендометрії під час забору біопсій відповідали критеріям R.W. Noyes () і О.І. Топчієвої (Noyes R.W. et al. 2019). З метою вивчення рецепторів стероїдних гормонів в залозах і стромі ендометрія використовували імуногістохімічний метод, використовуючи тест-систему «Pakocytomation En Vision» (США), HRP (пероксидази хрину) згідно інструкції виробника. Оцінюючи експресію рецепторів естрогенів- $\alpha$  та рецепторів П в ендометрії, застосовували формулу індексу імунореактивності:  $IRS = SI \times PP$ , де IRS – індекс імунореактивності, SI – оптична інтенсивність фарбування, PP – відсоток позитивно пофарбованих ядер. Рівень експресії PA у залозах, стромі оцінювали за допомогою напівкількісного індексу:  $Hscore = \sum P_i (i+1)$ , де Hscore – індекс імунореактивності,  $i$  – оптична інтенсивність фарбування,  $P_i$  – відсоток позитивно пофарбованих ядер з відповідною інтенсивністю фарбування. Під час вивчення експресії молекул імплантації здатності ендометрія використовували піч «Samsung CE118KFR», в якій регідратовані зрізи антигенів обробляли розчином Target Retrieval Solution («ДАКО», Данія). Коли відбувалося неспецифічне зв'язування протеїновим блоком білків («ДАКО», Данія) і активувалась ендогенна пероксидазна активність («ДАКО», Данія), в роботу вводили первинні антитіла. Показники експресії  $\alpha V\beta_3$ -інтегринів досліджували моноклональними системами антитіл «Chemicon International Inc.» (США) – дотримувалися рекомендацій виробника. Вимірювання експресії двох інших молекул потенційної імплантації (LIF та глікоделін) ендометрія проводили моноклональними антитілами системи «Santa Cruz Biotechnology Inc.» (США), чітко дотримуючись інструкцій виробника. При розшифровці отриманих результатів брали до уваги, що маркери цитоплазматично профарбовані. Рахували кількість клітин з позитивною реакцією. Підрахунок інтерпретували у відсотковому співвідношенні до загального обсягу клітин у гістологічному препараті, враховуючи інтенсивність забарвлення. Градація складалась з 4 рівнів суб'єктивно: 0 – не було забарвлення, 1 – слабо профарбувалися, 2 – середня інтенсивність забарвлення, 3 – висока інтенсивність профарбованості. Встановлено коливання відсотка від 0 до 100. Для підрахунку імунопозитивних клітин мікроскопічно використовували три поля зору при оптичному збільшенні до  $\times 300$ . Для визначення індексу імунореактивності використовували загальноприйнятту формулу:  $Hscore = 1 \times (P1) + 2 \times (P2) + 3 \times (P3)$ , де Hscore – індекс імунореактивності, а P1, P2 і P3 – відсотки позитивно забарвлених клітин з урахуванням відповідної інтенсивності забарвлення.

Імуногістохімічна методика дала змогу визначити *проліферативну активність* (Ki-67). Зрізи покривали адгезивом скла Super Frost Plus («Menzel», Німеччина). Регідратовані зрізи обробляли термічно з розчином Target Retrieval Solution («ДАКО», Данія) в мікрохвильовці «Samsung CE118KFR». Протеїновим блоком неспецифічно зв'язували білки («ДАКО», Данія) та активізували ендогенну пероксидазну активність («ДАКО», Данія). Після цього вводили антитіла первинної ланки. Застосовували Ierup monoclonal elementorum до Ki-67 (клон SP6, Thermo Scientific). Високочутлива полімерна система DAKO Advance проводила детекцію первинних антитіл. Субстратом пероксидазі хрому слугував DAB + (ДАКО). Внаслідок, ядра проліферуючих клітин профарбовувались в коричневий відтінок. В подальшому зразки профарбовували гематоксиліном Майєра та викладали в напівсинтетичні середу Permanent Mounting Medium («ДАКО», Данія).

TUNEL-методом виявляли клітини в процесі апоптозу, набором виробництва «Chemicon/Millipore» (США), що базувався на виявленні дефрагментованих ділянок ДНК. Після утворення стійких комплексів мічених олігонуклеотидів візуалізацію проводили DAB-хромогеном. Ядра клітин в процесі апоптозу забарвлювались в коричневий. Оброблені зрізи забарвлювали метиловим зеленим. Рахували позитивне забарвлення клітин у трьох полях зору із подальшим вираховуванням відсотка співвідношення до загальної кількості клітин. Розрахунок проводили на 1000 клітинних елементів.

Експресію *bcl-2* досліджували імуногістохімічним методом за допомогою системи «ДАКО» (Данія) – чітко притримуючись рекомендацій виробника. Зразки депарафінізувалися та регідратувалися з подальшою тепловою індукцією епітопного повернення (HIER), з наступним зануренням на склі у буфер Target Retrieval Solution («ДАКО», Данія) та термальною обробкою 20 хвилин в мікрохвильовці. Профарбовані зразки за описаною вище методикою занурювали в канадський бальзам. Позитивно контрольним препаратом виступив зразок лімфатичного вузла. Негативно контрольним було скло з рідиною для титрування антитіл («ДАКО», Данія) без антитіл первинної ланки. Облік позитивних реакцій, підрахунок відсотка позитивно профарбованих клітин та обчислювання індексу імунореактивності проводили згідно вищевказаних алгоритмів.

Зразки ендометрія при визначенні *CD16+*, *CD56+* та *MNK-клітин* після дегідратації фіксували протягом 24 годин в нейтральний забуферений розчин формальдегіду (рН 7,4), занурювали в парафін за загальноприйнятою методикою. Мікротомом Microm HM325 з перенесенням зрізів STS («Carl Zeiss», Німеччина) готували зрізи гістологічних зразків розміром 3-4 мкм, з подальшим профарбовуванням гематоксиліном та еозином. Імуногістохімічно оцінити препарат дозволило розміщення зразків на склі з адгезивом Super Frost Plus («Menzel», Німеччина). Після регідратації, термічної обробки, блокування протеїновим блоком та пероксидазним блоком наносили первинні антитіла. Далі оцінювали моноклональні антитіла до CD16 (клон 2Y7, «Novocastra») та до CD56 (клон 123C3.D5, «Diagnostic BioSystems»), проводили візуалізацію високочутливою полімерною системою детекції DAKO Advance. Субстратом слугував пероксидази хрому DAB + («ДАКО», Данія) та дофарбовування гематоксиліном Майєра з подальшим розміщенням зразків в напівсинтетичну середу Permanent Mounting Medium («ДАКО», Данія). Здійснення підрахунку позитивно забарвлених клітин виконували за вищевказаною методикою з дотриманням алгоритмів. Мікроскопія та морфометричний аналіз здійснювався на мікроскопі Olympus AX70 Provis («Olympus», Японія) з використанням програми інтерпретації зображення Analysis 3.2 Pro (Soft Imaging, Німеччина) за рекомендаціями виробника програмного забезпечення.

Скануюча електронна мікроскопія для встановлення наявності розвитку *піноподій* проводилась після розміщення зразків в розчин глутару (2,5%) на буфері фосфату та витримки впродовж 24 годин. Фіксація проводилась у 4% розчині осмію та дегідратованому розчином ацетону з додаванням дистильованої води із поступовим підвищенням концентрації від 20 до 100%. Регідрацію здійснювали вуглекислим газом та напиляли золотом (150-200 А). SEM проводили за допомогою мікроскопа «JEOL Super probe 733» на збільшенні  $\times 2000$ .

Одержані результати обробляли допомогою комп'ютерної програми «Excel» і методів аналітичної та варіаційної статистики (Мінцер О.П., 2019).

**Результати дослідження та їх обговорення.** Методологічно дослідження складалося з чотирьох етапів.

На *першому етапі* дослідження було проведено ретроспективний аналіз амбулаторних карт 542 пацієток репродуктивного віку з травмуючими подіями в анамнезі (жінки-військовослужбовці, ветеранки, волонтери, переселенці з деокупованих територій), які звернулися в період 2016-2020 рр. для проведення планування вагітності та ДРТ і були прооперовані гістероскопічно, була визначена необхідність оцінки імплентаційної здатності ендометрія шляхом гістероскопії перед проведенням ДРТ. Усім пацієткам групи А була проведена гістероскопія на 21-22-й день з подальшим гістологічним дослідженням: 52,77% випадків показали наявність проліферативних процесів у внутрішній слизовій оболонці uterus (у 33,01% – ПНГЕ, у 5,23% – комплексна гіперплазія ендометрія атипова, у 0,33% – атипова гіперплазія ендометрія простого типу, у 32,19% – поліп ендометрія); 51,47% випадків – хронічний ендометрит; 9,64% – лейоміома з субмукозним розташуванням вузлів середнім діаметром від 5 до 10 мм; 18,14% – розбіжність морфологічних та функціональних змін М-ехо фазам менструального циклу жінки.

При застосуванні методів ДРТ у групі А (у 49,18% жінок) морфофункціональні порушення ендометрія піддалися комплексній корекції та призвели до настання вагітності та пологів, в той час як у групі В – всього лише у 23,48% жінок ( $p < 0,0001$ ). Таким чином, було встановлено, що стан ендометрія суттєво впливає на репродуктивні результати у жінок з контузією в анамнезі, тому потрібна його корекція.

На *другому етапі* роботи було проведено проспективне дослідження 487 жінок репродуктивного віку. Контролем слугували 30 умовно здорових жінок без будь-яких епізодів травми в анамнезі. 457 жінок репродуктивного віку з нереалізованими репродуктивними планами та встановленим діагнозом безпліддя були поділені на дві групи – в групі I було 211 жінок, що були учасниками бойових дій та зазнали травми, а групу II склали 246 жінок без епізодів травми в анамнезі.

Пацієнтки з контузією в анамнезі та безпліддям частіше скаржилися на болісні менструації, ніж пацієнтки з безпліддям без травмуючої події в анамнезі (у групі I проти II – у 1,4 рази,  $p < 0,0001$ ). Кількість жінок з рясними менструаціями при наявності контузії в анамнезі перевищувала таку за відсутності травми в анамнезі у групі I проти групи II у 1,6 разів,  $p < 0,003$ .

Аналіз репродуктивного анамнезу виявив, що серед обстежених жінок групи I первинне безпліддя спостерігалось у 48,46% випадків, вторинне – у 51,54%. Достовірних відмінностей між обстеженими групами за розподілом первинного та вторинного безпліддя не виявлено. Тривалість безпліддя склала в середньому в обстежених жінок  $5,36 \pm 0,13$  років, з них в групі I ( $6,02 \pm 0,21$  років) була більше ніж в групі II ( $4,69 \pm 0,13$  років) в 1,3 рази ( $p < 0,0001$ ).

Середня кількість пологів в групі I ( $0,18 \pm 0,02$ ) була менше за таку у жінок групи контролю ( $1,45 \pm 0,09$ ) у 8,06 рази ( $p < 0,0001$ ), а штучних абортів – більше в 1,65 рази ( $0,56 \pm 0,04$  проти  $0,34 \pm 0,12$ ,  $p < 0,05$ ). Усього у жінок групи I було виконано 233 штучних переривань вагітності, з яких 31 (13,30%) ускладнилися.

Основними чинниками звернення пацієток, що зазнали контузії під час бойових дій з пологами в анамнезі, для лікування безпліддя були: бажання мати дитину у повторному шлюбі (33,80%); бажання мати другу дитину (29,58%); перинатальні втрати в анамнезі (23,94%) і втрата дорослої дитини (12,68%).

Аналіз даних стану уrogenітального мікробіоценозу показав, що у групі I раніше були інфіковані 293 (69,27%) жінки (у групі I – 159 (74,30%), групі II – 134 (64,11%),  $p > 0,05$ ), з них інфекції уrogenітального тракту – у 41,61%.

За даними аналізу соматичної захворюваності і перенесених дитячих інфекцій та вірусного гепатиту, достовірних даних щодо наявності розходжень за спектром і частотою захворювань між групами жінок з встановленим діагнозом безпліддя не виявлено.

Середній показник за опитувальником Цицерона Mild Traumatic Brain Injury (mTBI) Stud в групі I становив  $38,85 \pm 3,67$  балів, що підтверджує вплив перенесеної контузії на фізичний та психоемоційний стан у віддаленому періоді. За шкалою самооцінки ПТСР PCL-M (військова версія): середнє значення з 396 опитаних становило 56,92 бали (при межі норми 50 балів), що свідчить про високу травматизацію опитаних. За рівнем дистонії жінки з контузією в анамнезі мають більш високі показники ніж група контролю ( $41,6 \pm 3,21$  проти  $29,19 \pm 7,23$  балів в контрольній ( $p < 0,05$ ), що свідчить про високий рівень вегетативної дисфункції. Статистично достовірні показники вегетативних розладів відмічалися по запамороченнях, панічних атаках, розладах сну та головному болю. Отримані дані свідчать про те, що жінки з контузією в анамнезі мають високий рівень стресорного напруження, зниження адаптивних можливостей реагування на зміни оточуючого середовища, зниження резерву «пружності», зниження емоційного фону та хронічну втомлюваність. Серед жінок з контузією в анамнезі виявлено 36,1% з високим ступенем тривожності, на відміну від контрольної групи, де високий рівень становив 2,8%. Середній показник рівня тривожності у жінок з контузією в анамнезі з постконтузійним синдромом виявлено у 38,9%, у жінок з групи контролю він склав 11,1%. Найвищий показник відсоткового значення, що вказував на легкий рівень тривожності у досліджуваних жінок у контрольній групі – 33,3%, найменший – в основній групі (5,6%).

За результатами сонографічного зображення розміри матки в досліджуваних групах жінок з травмою в анамнезі не мали суттєвих змін, але товщина М-ехо в групі досліджуваних пацієнток групи I була більшою за показники товщини в контрольній групі на 5-й день МЦ відповідно в 1,3 ( $p < 0,0001$ ), а на 21-й – в 1,1 рази ( $p < 0,02$ ) за рахунок наявності у пацієнток груп I і II гіперпластичних процесів ендометрія – відповідно у 68 (32,24%) і 59 (23,98%) випадках,  $p > 0,05$ . У пацієнток групи I без гіперплазії ендометрія на 5-й день МЦ за товщиною не відрізнялося, тоді як на 21-й день МЦ у досліджуваних жінок групи I товщина внутрішньої слизової оболонки матки мала менші показники за показники товщини М-ехо в групі контролю в 1,1 рази ( $p < 0,0001$ ), а в групі II – в 1,2 рази ( $p < 0,0001$ ). У 24,35% пацієнток групи I спостерігалися відхилення в ехоструктурі ендометрія, які характеризувалися неповноцінною секреторною трансформацією ендометрія у вигляді підвищення ехогенності тільки в периферичних його відділах з гіпоехогенними включеннями в центральній зоні. У 13,71% досліджуваних жінок на ехограмах зміни секреторного характеру не були наявні, що відповідно проявлялося збереженням його трьохшарової побудови, типової для передовуляційного періоду, з гіпоехогенним функціональним шаром. У групі контролю у всіх пацієнток М-ехо був посиленої ехогенності, що вказувало на адекватність його секреторної трансформації.

У 24,35% пацієнток групи I з гістологічно підтвердженим хронічним ендометритом товщина ендометрія на 5-й день МЦ складала  $4,58 \pm 0,15$  мм, на 21-й –  $12,86 \pm 0,26$  мм і була такою ж в контрольній групі, з деякими випадками потовщення, зигзагоподібності та нерівності контуру та гіперехогенної структури в проліферативну фазу МЦ. Атрофічний ендометрит реєструвався у 1,42% пацієнток, для нього було характерним зменшення товщини М-ехо з ділянками підвищеної ехогенності, нерівним його контуром, асинхронним розширенням *cavitas uteris* та без наявності секреторної трансформації у II фазу МЦ. У деяких жінок з хронічним запаленням слизової оболонки реєструвалися поодинокі або множинні гіперехогенні включення в проекції базального шару. Внутрішньоматкові синехії на тлі хронічного ендометриту сформувалися у 10,87% пацієнток групи I і мали різне ехографічне зображення та практично у всіх випадках впливали на зміну та деформацію порожнини матки за рахунок смугастих гіперехогенних ділянок або зрощень стінок матки. Надмірне розростання слизових оболонок матки серед обстежених пацієнток групи I реєструвалися при УЗД у 30,02% випадків, у 12,29% – гіперплазія ендометрія, у 17,73% – поліп. Розростання слизової оболонки матки або хронічний запальний процес її внутрішньої слизової оболонки можна було розрізнити тільки після гістологічного дослідження зразків ендометрія. За нашими даними, специфічних доплерометричних ознак хронічного ендометриту, гіперпластичних процесів внутрішньої слизової оболонки тіла матки у досліджуваних групи I не виявлено.

У всіх обстежених пацієнток групи I DO та SO були середніх розмірів, що не виходили за межі референсних показників на п'ятий день циклу, проте відповідно до даних групи контролю перевищували показники: довжина DO – в 1,1 рази ( $p < 0,002$ ), SO – в 1,1 ( $p < 0,0005$ ); товщина DO – в 1,1 ( $p < 0,0001$ ) та SO – в 1,2 ( $p < 0,04$ ); ширина DO – в 1,2 ( $p < 0,0001$ ) та SO – в 1,1 ( $p < 0,0001$ ). У пацієнток групи I надалі розміри обох придатків мали вищі показники, ніж показники у досліджуваних жінок групи II: довжина DO – в 1,0 рази ( $p < 0,0004$ ), SO – в 1,1 ( $p < 0,003$ ); товщина DO – в 1,1 ( $p < 0,0005$ ), SO – в 1,1 ( $p < 0,0001$ ); ширина DO – в 1,2 ( $p < 0,01$ ), SO – в 1,1 рази ( $p < 0,002$ ). Середні об'єми обох придатків у жінок з контузією в анамнезі знаходилися за розмірами в межах референтних значень, але перевищували такі в контрольній групі жінок, що проходили дослідження: середній об'єм DO на 5-й день МЦ – в 1,2 рази ( $p < 0,0001$ ), SO – у 1,3 ( $p < 0,0001$ ). Об'єм SO та DO у жінок групи I був дещо більшеим, ніж у досліджуваних групи II: DO – у 1,1 ( $p < 0,0001$ ) і SO – у 1,3 рази ( $p < 0,0001$ ).

Обстежені жінки розрізнялися за розмірами максимального діаметру лютеїнового тіла на 21-й день МЦ. У групі жінок групи I він у середньому склав  $16,65 \pm 0,08$  мм і був менше за такий в групі K в 1,1 ( $p < 0,0001$ ) рази. У пацієнток групи I  $d_{max}$  corpus luteum на 21-й день циклу був  $16,08 \pm 0,09$  мм і мав значно менші показники, ніж у жінок групи II ( $17,23 \pm 0,11$  мм) у 1,1 рази ( $p < 0,0001$ ).

При кольоровому доплерівському картуванні в групі K в жовтому тілі виявляли багато кольорових локусів. Максимальна систолічна швидкість в артеріях жовтого тіла перевищувала 12 см/с і склала  $13,52 \pm 0,24$  см/с, а індекс резистентності був в основному менше за 0,5 і дорівнював  $0,45 \pm 0,01$ . У жінок із встановленим діагнозом безпліддя відмічалось пониження васкуляризації corpus luteum, що було вираженішим в групі I. Вивчення при спектральній доплерометрії кривих швидкост-

тей кровоплину в артеріях жовтого тіла виявило позитивне зростання показників індексу резистентності більше ніж за 0,5 та негативний ріст МСШ кровоплину порівняно з контрольною групою. Індекс резистентності кровоплину в жовтому тілі у досліджуваних жінок групи I був вище за такий в контролі в 1,3 рази ( $p < 0,0001$ ), також в групі I перевищував такий в групі II в 1,1 ( $p < 0,01$ ), МСШ у досліджуваних групи I була нижче за таку в контрольній групі в 1,2 рази ( $p < 0,0001$ ), а в групі I менше за таку в групі II в 1,1 рази ( $p < 0,01$ ).

При співставленні отриманих даних встановлено кореляційно-статистичний взаємозв'язок між рівнями сироваткового П на двадцять перший день та індексом резистентності кровоплину в корпус лютеум на двадцять перший день –  $r = -0,76$ ;  $p < 0,05$  і максимальною систолічною швидкістю кровоплину –  $r = 0,70$ ;  $p < 0,05$ .

Гістероскопія була виконана у 298 досліджуваних пацієнток на 21-й день МЦ. З обстежених 298 пацієнток з вищевказаної групи жінок тільки у 16,11% випадків ендометрій не мав будь якої патології і на 21-й день МЦ і відповідав фазі секреції, у 83,89% пацієнток була виявлена внутрішньоматкова патологія.

У пацієнток групи I в 1,72 рази ( $p < 0,002$ ) частіше спостерігалася невідповідність ендометрія фазі МЦ, в 3,1 ( $p < 0,0003$ ) – внутрішньоматкові синехії, ПНГЕ – у 2,0 рази ( $p < 0,01$ ). За частотою хронічного ендометриту і поліпів обстежені групи II статистично не відрізнялися.

Було проведено вивчення гормонального профілю сироватки периферичної крові 457 жінок репродуктивного віку з нереалізованою репродуктивною функцією і 30 жінок контрольної групи. При аналізі вмісту гонадотропних гормонів виявлено, що у пацієнток групи I у першу фазу рівні показників фолікулостимулюючого гормону були підвищені відповідно до контрольної групи жінок в 1,1 рази ( $p < 0,004$ ), ЛГ – в 1,3 ( $p < 0,0001$ ), ПРЛ – достовірно не відрізнявся; в період овуляції ФСГ був менше за такий в контролі в 1,1 рази ( $p < 0,002$ ), ЛГ – в 1,3 ( $p < 0,0001$ ), ПРЛ – достовірно не відрізнявся; у середню лютеїнову фазу МЦ концентрації ФСГ, ЛГ і ПРЛ не мали достовірних розходжень з відповідними показниками контролю. У пацієнток групи I встановлені вище зміни в гормональному профілі сироватки периферичної крові мали більш виражений характер, ніж в жінок групи II. Так, у пацієнток групи I першу фазу менструального циклу показник рівня ФСГ був вищий відносно групи контролю в 1,2 рази ( $p_k < 0,0001$ ), відповідно групи II – в 1,1 ( $p_k > 0,05$ ,  $p_{I-II} < 0,01$ ), а ЛГ – в 1,4 ( $p_k < 0,0001$ ) і в 1,2 ( $p_k < 0,0001$ ,  $p_{I-II} < 0,01$ ), в овуляторну фазу менструального циклу вміст ФСГ у пацієнток групи I мав менші показники за такий в контролі в 1,2 рази ( $p_k < 0,0001$ ), групи II – в 1,1 ( $p_k < 0,0001$ ,  $p_{I-II} < 0,01$ ), ЛГ – відповідно в 1,3 ( $p_k < 0,0001$ ) і 1,2 рази ( $p_k < 0,0001$ ,  $p_{I-II} < 0,03$ ).

Динамічний аналіз щодо порівняння рівнів коефіцієнту відношення ЛГ до ФСГ в жінок групи I і досліджуваних в контрольній групі показав, що відхилення були зареєстровані тільки першу фазу менструального циклу – у групі досліджуваних групи I даний показник був більшим у 1,2 рази, порівняно з групою К ( $p < 0,0001$ ), у групі I – в 1,3 ( $p_k < 0,0001$ , у групі II – в 1,2 рази ( $p_k < 0,001$ ,  $p_{I-II} > 0,05$ ). За результатами динамічного спостереження значної різниці в статистичних даних між рівнями ПРЛ у групах не було зафіксовано.

У жінок групи I зафіксовані відхилення вироблення гормонів, які продукують статеві залози, порівнюючи з групою контролю, де вони виражені більше у середню фазу (лютеїнову). Середнє значення рівня  $E_2$  у сироватці крові жінок групи I на 5-й день МЦ мало вищі показники за такі у групі контролю у 1,3 рази ( $p_k < 0,0004$ ), у групі I – в 1,3 ( $p_k < 0,0001$ ), у групі II – в 1,2 ( $p_k < 0,007$ ,  $p_{I-II} > 0,05$ ); на 21-й день МЦ – менше у 1,2 рази ( $p < 0,0003$ ), у групі I – в 1,3 ( $p_k < 0,0001$ ), у групі II – в 1,2 ( $p_k < 0,003$ ,  $p_{I-II} < 0,02$ ). Середні значення рівня П на 5-й день МЦ між досліджуваними групами значно не відрізнялись, на 21-й день МЦ мали менші показники за такі ж в групі контролю у 1,5 рази ( $p_k < 0,0001$ ), у групі I – в 1,6 ( $p_k < 0,0001$ ), у групі II – в 1,4 рази ( $p_k < 0,0001$ ,  $p_{I-II} < 0,01$ ). Коефіцієнт, що вказує на відношення  $E_2$  до Т у досліджуваних групи I на 5-й день був менший за такий в контролі у 1,2 рази ( $p_k > 0,05$ ), у групі I – в 1,1 ( $p_k > 0,05$ ), у групі II – в 1,4 ( $p_k > 0,05$ ,  $p_{I-II} < 0,0006$ ); на 21-й день другої фази цей показник був більшим у 1,4 рази ( $p < 0,0001$ ), у групі I – в 1,4 ( $p_k < 0,0001$ ), у групі II – в 1,3 ( $p_k < 0,0001$ ,  $p_{I-II} < 0,02$ ). Показник Тв у групі I був більшим за показники такого ж у групі контролю в 1,4 рази ( $p_k < 0,0001$ ), у групі I – в 1,5 ( $p_k < 0,0001$ ), у групі II – в 1,3 рази ( $p_k < 0,003$ ,  $p_{I-II} < 0,01$ ).

Проаналізувавши профіль сироватки периферійної крові жінок з встановленим діагнозом безпліддя за її лейкоцитарними показниками, було зафіксоване достовірне збільшення показників рівня еозинофілів в крові, якщо порівнювати з контрольною групою – на 1,8 рази ( $p < 0,0001$ ), I – 2,3 ( $p_k < 0,0001$ ), II – 1,8 ( $p_k < 0,0001$ ,  $p_{I-II} > 0,05$ ). У даному профілі крові відзначили також ймовірний приріст відносної кількості сегментоядерних нейтрофілів, зниження кількості моноцитів та лімфоцитів крові, більш помітне у жінок групи I, ніж у жінок групи II. Так, в групі I відносний рівень нейтрофілів сегментоядерного виду був зі значним приростом на 8,81% ( $p < 0,003$ ), в групі I – на 10,77% ( $p_k < 0,0004$ ), в групі II – на 6,78% ( $p_k < 0,02$ ,  $p_{I-II} < 0,0002$ ); значним зменшенням моноцитів відповідно на 31,73% ( $p < 0,002$ ), 38,14% ( $p_k < 0,0004$ ), 25,16% ( $p_k < 0,01$ ,  $p_{I-II} < 0,0003$ ) і лімфоцитів – на 14,36% ( $p < 0,01$ ), 17,40% ( $p_k < 0,002$ ), 11,31% ( $p_k < 0,04$ ,  $p_{I-II} < 0,003$ ).

При аналізі субпопуляційного складу лімфоцитів у жінок групи I була виявлена загальна тенденція щодо зміщення відносного вмісту субпопуляцій лімфоцитів у бік зниження відносно показників контролю: зрілих Т-лімфоцитів CD3+ в групі пацієток з безпліддям на 9,93% ( $p < 0,0001$ ), I – на 12,08% ( $p_k < 0,0001$ ), II – на 7,74% ( $p_k < 0,001$ ,  $p_{I-II} < 0,0002$ ); імунорегуляторної хелперної/індукторної субпопуляції Т-лімфоцитів CD4+ – в групі жінок з безпліддям на 18,98% ( $p < 0,003$ ), I – на 23,57% ( $p_k < 0,0001$ ), II – на 14,29% ( $p_k < 0,0001$ ,  $p_{I-II} < 0,0001$ ); Т-лімфоцитів CD8+ з їхньою супресорно-цитотоксичною субпопуляцією – в групі жінок безпліддям на 10,72% ( $p < 0,003$ ), I – на 13,75% ( $p_k < 0,0004$ ), II – на 7,55% ( $p_k < 0,001$ ,  $p_{I-II} < 0,0002$ ); коефіцієнта, що визначає відношення Т-лімфоцитів CD4+/CD8+ з іншою імунорегуляторною хелперно-індукторною субпопуляцією – в групі жінок з безпліддям на 7,60% ( $p < 0,002$ ), I – на 8,77% ( $p_k < 0,001$ ), II – на 6,43% ( $p_k < 0,01$ ,  $p_{I-II} > 0,05$ ); натуральних кілерних клітин CD16+ – в групі жінок з безпліддям на 20,12% ( $p < 0,0001$ ), групі I – на 24,23% ( $p_k < 0,0001$ ), групі II – на 15,95% ( $p_k < 0,0008$ ,  $p_{I-II} < 0,0001$ ); відносного вмісту зрілих В-лімфоцитів CD22+ – в групі жінок з безпліддям на 13,06% ( $p < 0,003$ ), групі I – на 14,21% ( $p_k < 0,0001$ ), групі II – на 11,83% ( $p_k < 0,001$ ,  $p_{I-II} > 0,05$ ). Доля активованих Т-лімфоцитів CD25+ в групі жінок репродуктивного віку із встановленим діагнозом

безпліддя характеризувалась вищими показниками рівнів порівняно з рівнями показників контролю на 24,50% ( $p < 0,0001$ ), групі I – на 34,25% ( $p_k < 0,0001$ ), групі II – на 14,50% ( $p_k < 0,0001$ ,  $p_{I-II} < 0,0001$ ).

Характерним для жінок репродуктивного віку із встановленим діагнозом безпліддя було підвищення рівня ЦК у периферичній крові в 1,9 рази ( $p < 0,0001$ ), у тому числі у групі I – в 2,1 рази ( $p_k < 0,0001$ ), групі II – в 1,7 ( $p_k < 0,0001$ ,  $p_{I-II} < 0,0001$ ). Недостатність моноцитарно-макрофагальної системи проявлялася при контузії зниженням рівня комплементу у 1,3 рази, при цьому у групі I – в 1,4 рази ( $p_k < 0,0001$ ), групі II – в 1,2 рази ( $p_k < 0,02$ ,  $p_{I-II} < 0,0001$ ).

У пацієток, репродуктивного віку із встановленим діагнозом безпліддя в сироватці периферичної крові були підвищені рівні прозапальних цитокінів: ІЛ-1 $\beta$  в групі жінок з безпліддям – у 9,5 рази ( $p < 0,0001$ ), групі I – у 11,1 ( $p_k < 0,0001$ ), групі II – у 7,9 ( $p_k < 0,0001$ ,  $p_{C-T} < 0,0001$ ); ІЛ-2 – в групі жінок з безпліддям у 1,4 рази ( $p < 0,0001$ ), групі I – у 1,4 ( $p_k < 0,0001$ ), групі II – у 1,3 ( $p_k < 0,0001$ ,  $p_{I-II} < 0,0001$ ); ІФН- $\gamma$  – в групі жінок з безпліддям у 1,8 рази ( $p < 0,0001$ ), групі I – у 2,1 ( $p_k < 0,0001$ ), групі II – у 1,5 ( $p_k < 0,001$ ,  $p_{I-II} < 0,004$ ); ФНП- $\alpha$  – в групі жінок з безпліддям у 12,5 рази ( $p < 0,0001$ ), групі I – у 13,7 ( $p_k < 0,0001$ ), групі II – у 11,2 ( $p_k < 0,0001$ ,  $p_{I-II} < 0,003$ ), а також проти-запальних цитокінів: ІЛ-4 в групі жінок з безпліддям – у 7,5 рази ( $p < 0,0001$ ), I – у 7,9 ( $p_k < 0,0001$ ), II – у 7,2 ( $p_k < 0,0001$ ,  $p_{I-II} < 0,0001$ ); ІЛ-10 – в групі жінок з безпліддям у 13,3 рази ( $p < 0,0001$ ), групі I – у 14,1 ( $p_k < 0,0001$ ), групі II – у 12,5 ( $p_k < 0,0001$ ,  $p_{I-II} < 0,02$ ); ТФР- $\beta$  – в групі жінок з безпліддям у 16,0 рази ( $p < 0,0001$ ), групі I – у 17,1 ( $p_k < 0,0001$ ), групі II – у 14,89 ( $p_k < 0,0001$ ,  $p_{I-II} < 0,0001$ ).

У пацієток з жінок репродуктивного віку із встановленим діагнозом безпліддя були підвищені рівні ферментів, які відіграють значну роль в аномальному розвитку сполучної тканини в черевній порожнині: фібронектину в групі жінок з безпліддям – у 6,3 рази ( $p < 0,0001$ ), I – у 7,0 ( $p_k < 0,0001$ ), II – у 5,6 ( $p_k < 0,0001$ ,  $p_{I-II} < 0,0001$ ); ферменту NAT – в групі жінок з безпліддям у 1,1 рази ( $p < 0,0001$ ), I – у 1,2 ( $p_k < 0,0001$ ), II – у 1,1 ( $p_k < 0,006$ ,  $p_{I-II} < 0,0001$ ).

За результатами вивчення стану вільнорадикального окислення встановлено, що у жінок репродуктивного віку із встановленим діагнозом безпліддя здійснюється накопичення його продуктів, у тому числі рівень дієнових кон'югат ненасичених жирних кислот у плазмі крові був вище порівняно з контролем в групі жінок з контузією в анамнезі у 1,3 рази ( $p < 0,0001$ ), групі I – у 1,4 ( $p_k < 0,0001$ ), групі II – у 1,2 ( $p_k < 0,0001$ ,  $p_{I-II} < 0,0001$ ); малонового діальдегіду в еритроцитах крові – в групі жінок з контузією в анамнезі у 1,9 рази ( $p < 0,0001$ ), групі I – у 2,1 ( $p_k < 0,0001$ ), групі II – у 1,6 ( $p_k < 0,0001$ ,  $p_{I-II} < 0,0001$ ). Накопичення малонового діальдегіду перевищувало накопичення дієнових кон'югат у жінок з контузією в анамнезі в 1,4 рази ( $p < 0,0001$ ). Підвищення рівнів продуктів вільнорадикального окислення, як і очікувалося, було більш вираженим у жінок з контузією в анамнезі, ніж без такої.

Аналіз дослідження показників антиоксидантного захисту показав, що у жінок репродуктивного віку із встановленим діагнозом безпліддя був знижений рівень деяких антиоксидантів. Зниження активності каталази плазми крові відносно показників контролю спостерігалось у групі жінок з безпліддям в 1,1 рази ( $p < 0,03$ ) і у групі I – в 1,1 ( $p_k < 0,0003$ ), тоді як у групі II достовірних розходжень порівняно



з контролем не відмічалось ( $p_{I-II} < 0,0001$ ). Зменшення активності супероксиддисмутази плазми крові у групі жінок з безпліддям зареєстровано у 1,3 рази ( $p < 0,0001$ ), групі I – у 1,4 ( $p_K < 0,0001$ ), групі II – у 1,2 ( $p_K < 0,0005$ ,  $p_{I-II} < 0,0005$ ). Зниження концентрації токоферолу- $\alpha$  в групі жінок репродуктивного віку із встановленим діагнозом безпліддя було у 1,1 рази ( $p < 0,001$ ) за рахунок зниження цього вітаміну у пацієток групи I у 1,1 рази ( $p_K < 0,0001$ ,  $p_{I-II} < 0,0009$ ). Статистичної різниці між рівнями токоферолу- $\alpha$  у групах I і K не було ( $p > 0,05$ ).

Отримавши результати жінок групи I, зафіксована значна інтоксикація з ендogenous характером, які вплинула на підвищення рівня показників концентрації молекул в сироватці крові жінок середньої маси МСМ 238, МСМ 354, МСМ 260, МСМ 280, порівнюючи таку ж з контрольною групою. Вміст МСМ 238 в сироватці крові мав вищі показники, ніж у групі K жінок з безпліддям у 1,2 рази ( $p < 0,0001$ ), групі I – у 1,3 ( $p_K < 0,0001$ ), групі II – у 1,2 ( $p_K < 0,0001$ ,  $p_{I-II} < 0,002$ ); МСМ 354 – в групі жінок з безпліддям у 1,3 рази ( $p < 0,0001$ ), групі I – у 1,3 ( $p_K < 0,0001$ ), групі II – у 1,3 ( $p_K < 0,0001$ ,  $p_{I-II} < 0,007$ ); МСМ 260 – в групі жінок з безпліддям у 1,2 рази ( $p < 0,0001$ ), групі I – у 1,2 ( $p_K < 0,0001$ ), групі II – у 1,1 ( $p_K < 0,0001$ ,  $p_{I-II} < 0,0001$ ); МСМ 280 в групі жінок з безпліддям у 1,4 рази ( $p < 0,0001$ ), I – у 1,4 ( $p_K < 0,0001$ ), II – у 1,3 ( $p_K < 0,0001$ ,  $p_{I-II} < 0,01$ ).

Дослідження з вивчення піноподій в ендометрії проходило у 40 осіб групи жінок репродуктивного віку із встановленим діагнозом безпліддя, яким у другу фазу циклу була проведена гістерорезектоскопія із подальшою гістологічною перевіркою тканини ендометрія і скануючою електронною мікроскопією. З усіх досліджуваних жінок 21 пацієнтка була з групи I і 19 з групи II. Групою контролю стали 10 зразків тканини ендометрія від жінок групи K. У 17 (42,50%) пацієток ендометрій за критеріями О.І. Топчієвої і R.W. Noyes не відповідав фазі і дню МЦ, був у фазі проліферації або ранньої секреції. З 23 (57,50% жінок, у яких М-ехо за вказаними вище критеріями підходило по усіх характеристикам середньої секреторної фази і L+7 дню МЦ, у 7 (17,50%) реєструвався хронічний ендометрит. Достовірними особливостями ендометрія жінок групи I були: наявність ділянок, на яких зафіксовано відсутність піноподій у 47,50% випадків ( $p < 0,006$ ), піноподії знайдені в своєму найменшому розмірі в 77,50% ( $p < 0,01$ ) і рясних мікроворсинок – в 37,50% ( $p < 0,02$ ); спостерігалися низькі показники частоти наявності нормально розвинутих піноподій у 2,1 рази ( $p < 0,01$ ), піноподій в їхньому максимальному розмірі – в 2,3 ( $p < 0,01$ ) і дуже низької кількості мікроворсинок – в 4,0 ( $p < 0,0001$ ); значно вищі показники піноподій їхнього середнього розміру у 3,0 рази ( $p < 0,02$ ), мікроворсинок в їхній помірній кількості – в 4,0 ( $p < 0,0001$ ). Характерною рисою піноподій у жінок, що приймали участь у бойових діях та зазнали контузії, була наявність мозаїцизму їх форми (65,00%) та розмірів (67,50%). У пацієток контрольної групи на L+7 день мікроворсинки були практично відсутні і спостерігалось максимальне випинання епітеліальних мембран, внаслідок чого піноподії були переважно великих розмірів.

У жінок з ендометрієм, відповідним середньої фази секреції і ознаками хронічного ендометриту, а саме з наявністю дифузних або вогнищевих лімфогістіоплазматичних інфільтратів різного ступеня щільності в стромі, навколо залоз і/або судинах з домішкою плазматичних клітин, також реєструвалися піноподії і мікроворсинки, які відрізнялися від контрольної групи. Піноподії були варіабельними за формою і

розмірами, вкриті товстими, короткими та довгими або тонкими мікрворсинками. Спостерігалися ділянки відсутності піноподій. Виявлені достовірні відмінності при проведенні порівняльної характеристики ендометріальних піноподій в жінок групи I і у пацієнок групи II: пацієнтки групи I мали більшу кількість піноподій, що розвиваються, в 1,5 рази ( $p < 0,01$ ) і кількість випадків рясних коротких і товстих мікрворсинок – в 5,9 ( $p < 0,0008$ ), меншу чисельність розвинутих піноподій в 3,6 рази ( $p < 0,002$ ), піноподій великих розмірів – у 2,8 ( $p < 0,03$ ) і числа випадків помірної кількості мікрворсинок – у 2,4 рази ( $p < 0,03$ ).

При гістологічному дослідженні зразків ендометрія від 211 жінок репродуктивного віку із встановленим діагнозом безпліддя (106 групи IA і 105 групи IB) встановлено, що у 30,37% пацієнок М-ехо за критеріями О.І. Топчієвої і R.W. Noyes не мало відповідностей з фазою та днем менструального циклу на другу фазу циклу, у проліферативній фазі (14,95%) та фазі ранньої секреції (15,42%). Серед 149 (69,63%) досліджуваних жінок, у яких М-ехо за вказаними вище критеріями відповідало фазі секреції та, відповідно, 21-му дню менструації, у 14,02% випадках ендометрій не мав будь-яких патологічних процесів, у 23,36% випадках реєструвався хронічний ендометрит, у 15,89% – поліп ендометрія, у 16,36% – ПНГЕ.

Для стану М-ехо з хронічним запаленням в анамнезі була характерною підвищена експресія рецепторів естрогенів- $\alpha$  в залозах і знижена в стромі, знижена продукція рецепторів II і андрогенів. В залозах IRS рецепторів естрогенів- $\alpha$  склав від аналогічних показників контролю 165,42% ( $p < 0,0003$ ), IRS рецепторів II – 80,62% ( $p < 0,02$ ), Hscore рецепторів андрогенів – 65,28% ( $p < 0,0001$ ), в стромі ендометрія – відповідно 81,77% ( $p < 0,05$ ), 43,64% ( $p < 0,0001$ ) і 59,56% ( $p < 0,0001$ ). У 12,00% жінок, що приймали участь у бойових діях та зазнали контузії, хронічний ендометрит супроводжувався вираженим склерозом в ендометрії і відсутністю в залозах рецепторів до естрогенів- $\alpha$  і II. IRS рецепторів II в стромі склав від аналогічних показників контролю 9,57% ( $p < 0,0001$ ). Рівень рецепторів до андрогенів у пацієнок зі склерозуючим ендометритом склав порівняно з контролем в залозах 76,67% ( $p > 0,05$ ), в стромі – 61,32% ( $p > 0,05$ ).

При вивченні експресії стероїдних рецепторів в групі контролю встановлено, що під час вікна імплантації в залозах IRS рецепторів естрогенів- $\alpha$  складав  $42,73 \pm 0,92$  ум.од., рецепторів II –  $85,50 \pm 2,14$  ум.од., Hscore рецепторів андрогенів –  $0,30 \pm 0,00$  ум.од., а в стромі відповідно –  $65,43 \pm 1,86$ ,  $155,96 \pm 2,31$  та  $1,31 \pm 0,01$  ум.од. Стероїдна рецептивність ендометрія у обстежених жінок групи I була суттєво змінена. Так, в залозах ендометрія пацієнок групи I спостерігалось підвищення експресії рецепторів естрогенів- $\alpha$  і зниження продукції рецепторів андрогенів на фоні нормальної кількості рецепторів до II: IRS рецепторів естрогенів- $\alpha$  був  $73,96 \pm 3,56$  ум.од., II –  $92,91 \pm 3,54$  ум.од., Hscore рецепторів андрогенів –  $0,18 \pm 0,01$  ум.од., що склало від аналогічних показників контрольної групи відповідно 172,85 $\pm$ 8,34% ( $p < 0,0001$ ), 108,67 $\pm$ 4,13% ( $p > 0,05$ ) і 58,51 $\pm$ 4,27% ( $p < 0,0001$ ). В стромі ендометрія пацієнок групи I реєструвалося виражене зниження експресії рецепторів II і андрогенів на фоні недостовірно незначного підвищення кількості рецепторів до естрогенів- $\alpha$ : IRS рецепторів естрогенів- $\alpha$  був  $70,97 \pm 3,23$  ум.од., II –  $91,42 \pm 3,1$  ум.од., Hscore рецепторів андрогенів –  $0,57 \pm 0,03$  ум.од., що склало від аналогічних показників контрольної групи відповідно

108,46% ( $p > 0,05$ ), 58,62% ( $p < 0,0001$ ) і 43,56% ( $p < 0,0001$ ). Ендометрій з *недостатністю лютеїнової фази і невідповідністю фази і дню МЦ* характеризувався підвищенням експресії рецепторів естрогенів- $\alpha$  в залозах і стромі та рецепторів П в залозах на фоні зниження рецепторів до П в стромі і рецепторів андрогенів: в залозах IRS рецепторів естрогенів- $\alpha$  склав від аналогічних показників групи К 197,54% ( $p < 0,0001$ ), IRS рецепторів П – 153,66% ( $p < 0,0001$ ) і Hscore рецепторів андрогенів – 71,18% ( $p < 0,009$ ), відповідно в стромі ендометрія – 145,99% ( $p < 0,05$ ), 66,12% ( $p < 0,0001$ ) і 44,59% ( $p < 0,0001$ ). Як при відповідності ендометрія під час вікна імплантації фази проліферації, так і фази ранньої секреції відмічалася різна експресія стероїдних рецепторів як в самих залозах, так і в стромі внутрішньої слизової оболонки.

При аналізі впливу стероїдних гормонів на ендометрій своєю імунною реактивністю у жінок групи I встановлено, що достовірні відмінності існували лише у групі з відповідністю ендометрія на 21-й день ранньої фази секреції і у групі з поліпами ендометрія. При відповідності ендометрія на 21-й день менструації в саму ранню секреторну фазу IRS рецепторів естрогенів- $\alpha$  в стромі ендометрія у групі II перевищував такий у групі I у 1,2 рази ( $p < 0,01$ ). При поліпах ендометрія IRS рецепторів естрогенів- $\alpha$  в залозах ендометрія у групі II перевищував такий у групі I у 1,9 рази ( $p < 0,01$ ), IRS рецепторів прогестерону – у 1,8 рази ( $p < 0,02$ ).

При оцінці експресії  $\alpha V\beta_3$ -інтегринів в контрольній групі встановлено, що рівень індексу їх імунореактивності коливався від 244,29 до 323,12% і склав у середньому  $295,92 \pm 2,78\%$ . Інтегрини виявлялися в залозах ендометрія, на поверхні епітелію, в стромі та в кровоносних судинах. Імунореактивність  $\alpha V\beta_3$ -інтегринів в ендометрії пацієнток жінок групи I була нижче за таку в контролі в 1,1 рази ( $p < 0,0001$ ) і склала  $270,65 \pm 1,63\%$ . У пацієнток групи I з невідповідністю ендометрія на 21-й день МЦ фази і дню МЦ індекс імунореактивності  $\alpha V\beta_3$ -інтегринів був знижений порівняно з контрольною групою на 9,91% ( $p < 0,0001$ ), у тому числі у жінок з відповідністю фази проліферації – на 13,30% ( $p < 0,0001$ ), при відповідності ранній фази секреції – на 6,81% ( $p < 0,0001$ ); відповідністю ендометрія середній фази – на 4,48% ( $p < 0,0001$ ); хронічному ендометриті – на 10,11% ( $p < 0,004$ ); при поліпах – на 13,24% ( $p < 0,0001$ ); ПНГЕ – на 7,73% ( $p < 0,0001$ ). При всіх досліджуваних морфологічних станах ендометрія рівень експресії  $\alpha V\beta_3$ -інтегринів в ендометрії у жінок групи I був менший за такий у пацієнток групи II: в ендометрії, який відповідає фази проліферації – у 1,1 рази ( $p < 0,01$ ); в ендометрії, який відповідає фази ранньої секреції – 1,1 ( $p < 0,01$ ); в ендометрії, який відповідає середній фази секреції – у 1,1 ( $p < 0,01$ ); при хронічному ендометриті – у 1,1 ( $p < 0,01$ ); при ПНГЕ – у 1,1 ( $p < 0,01$ ); при поліпах – у 1,1 ( $p < 0,01$ ). При оцінці експресії ЛІФ в ендометрії пацієнток контрольної групи встановлено, що рівень індексу його імунореактивності коливався від 206,90 до 302,20% і склав у середньому  $276,79 \pm 3,60\%$ . ЛІФ виявлявся в залозах ендометрія з переважним імунозabarвленням в апікальній частині, на поверхні епітелію, в деяких випадках спостерігався і в стромі. Імунореактивність  $\alpha V\beta_3$ -інтегринів в ендометрії пацієнток групи I ( $254,92 \pm 1,54\%$ ) була нижче за таку в контролі в 1,1 рази ( $p < 0,0001$ ), у тому числі при відповідності ендометрія фази проліферації – в 1,2 ( $p < 0,0001$ ); при відповідності ранній фази секреції експресія –

в 1,1 рази ( $p < 0,03$ ); при хронічному ендометриті – в 1,1 рази ( $p < 0,004$ ); при поліпах ендометрія – в 1,1 рази ( $p < 0,0001$ ); при ПНГЕ – в 1,0 ( $p < 0,02$ ). Аналіз імунореактивності ЛФ в ендометрії у жінок репродуктивного віку із встановленим діагнозом безпліддя в період вікна імплантації в залежності від наявності контузії в анамнезі показав, що при всіх досліджуваних морфофункціональних станах ендометрія рівень експресії ЛФ в ендометрії у жінок групи I був менший за такий у пацієнток групи II: в ендометрії, який відповідає фазі проліферації – у 1,1 рази ( $p < 0,0001$ ), в ендометрії, який відповідає фазі ранньої секреції – 1,2 ( $p < 0,0001$ ), в ендометрії, який відповідає середній фазі секреції – у 1,1 ( $p < 0,0001$ ), при хронічному ендометриті – у 1,1 ( $p < 0,0001$ ), при ПНГЕ – у 1,1 ( $p < 0,0001$ ), при поліпах ендометрія – у 1,1 ( $p < 0,01$ ).

При оцінці експресії *глікоделіну* в ендометрії пацієнток контрольної групи встановлено, що рівень індексу його імунореактивності коливався від 216,19 до 285,95% і склав у середньому  $261,87 \pm 2,46\%$ . Глікоделін виявлявся в залозах ендометрія з переважним імунозабарвленням в апікальній частині, на поверхні епітелію. Імунореактивність глікоделіну в ендометрії пацієнток групи I ( $231,21 \pm 1,67\%$ ) була нижче за таку в контролі в 1,1 рази ( $p < 0,0001$ ), у тому числі при відповідності ендометрія фазі проліферації – в 1,2 ( $p < 0,0001$ ); відповідності ранній фазі секреції – в 1,2 рази ( $p < 0,03$ ); при хронічному ендометриті – в 1,3 рази ( $p < 0,004$ ); при поліпах ендометрія – в 1,0 рази ( $p < 0,03$ ); при ПНГЕ – в 1,1 ( $p < 0,02$ ).

Проведено аналіз вмісту ЛФ і глікоделіну в маткових змивах 420 пацієнток репродуктивного віку із встановленим діагнозом безпліддя і 30 жінок контрольної групи на 21-й день МЦ. При аналізі вмісту ЛФ і глікоделіну в маткових змивах виявлено, що на 21-й день МЦ рівень ЛФ був знижений у пацієнток групи I відносно такого в групі контролю в 4,0 рази ( $p < 0,0001$ ), глікоделіну – в 1,8 ( $p < 0,0001$ ); у пацієнток групи I – відповідно в 6,7 ( $p < 0,0001$ ) і 2,5 ( $p < 0,0001$ ), групи II – в 2,8 ( $p < 0,0001$ ) і 1,4 рази ( $p < 0,0001$ ). Тобто, у пацієнток групи I експресія молекул потенційної імплантації була значно зниженою порівняно з жінками групи II: концентрація ЛФ була нижче в 2,4 рази ( $p < 0,0001$ ), глікоделіну – 1,8 рази ( $p < 0,0001$ ). Виявлено, що існує достовірна кореляційна залежність між вмістом ЛФ в маткових змивах і в зразках ендометрія ( $r = 0,29$ ;  $p < 0,0001$ ), між вмістом глікоделіну в маткових змивах і в зразках ендометрія ( $r = 0,34$ ;  $p < 0,0001$ ). Встановлена достовірна кореляційна залежність між Hscore ЛФ в зразках ендометрія на 21-й день МЦ і Hscore глікоделіну в зразках ендометрія ( $r = 0,70$ ,  $p < 0,0001$ ), рівнем П ( $r = 0,37$ ,  $p < 0,0001$ ),  $E_2$  ( $r = 0,21$ ;  $p < 0,002$ ) в сироватці крові на 21-й день, а також між Hscore глікоделіну і рівнем П ( $r = 0,54$ ;  $p < 0,0001$ ),  $E_2$  ( $r = 0,36$ ;  $p < 0,002$ ) в сироватці крові на 21-й день МЦ.

При проведенні аналізу вмісту МНК-клітин в ендометрії виявлено, що у контрольній групі МНК-клітини акумулювалися в стромі у формі поодиноких дифузозмінених клітин, а іноді – поодиноких скупчень, переважно навколо залоз і судин, кількість CD56+ ( $7,72 \pm 0,55\%$ ) перевищувала чисельність CD16+ ( $0,88 \pm 0,15\%$ ) в 8,8 рази ( $p < 0,001$ ), коефіцієнт співвідношення CD16+/CD56+ становив  $0,14 \pm 0,02$ . У жінок репродуктивного віку із встановленим діагнозом безпліддя, у яких ендометрій за морфофункціональними характеристиками не відповідав фазі і дню МЦ, кількість

CD56+ ( $4,98 \pm 0,22\%$ ), як й очікувалося, була нижче за таку в контролі в 1,6 рази ( $p < 0,001$ ), при цьому у пацієток з ендометрієм, відповідним фазі проліферації, – в 1,8 ( $p < 0,001$ ), відповідним ранній фазі секреції – в 1,4 рази ( $p < 0,002$ ). Але кількість цитотоксичних CD16+ ( $1,87 \pm 0,11\%$ ) перевищувала таку в контролі в 2,1 рази ( $p < 0,001$ ), у пацієток з ендометрієм, відповідним фазі проліферації, – в 1,8 ( $p < 0,001$ ), відповідним ранній фазі секреції, – в 2,4 ( $p < 0,001$ ). Коефіцієнт співвідношення CD16+/CD56+ перевищував такий в контрольній групі в 3,0 рази ( $p < 0,001$ ), у пацієток з ендометрієм, відповідним фазі проліферації, – в 2,8 ( $p < 0,001$ ), а відповідним ранній фазі секреції – в 3,1 рази ( $p < 0,002$ ). У зразках ендометрія без явищ запалення та гіперплазії з відповідністю фазі і дню МЦ від жінок групи I у другу фазу менструального циклу рівні і CD56+, і CD16+, і співвідношення CD16+/CD56+ перевищували аналогічні в контролі – відповідно в 1,4 ( $p < 0,001$ ), 3,8 ( $p < 0,001$ ) і 2,4 рази ( $p < 0,001$ ).

У зразках ендометрія з ознаками хронічного запалення різної активності відзначали вогнищеві запальні інфільтрати, що склалися частково з елементів лімфоїдної тканини, розташовані у більшості випадків по контуру залоз і судин, яку несуть кров, а у меншій мірі – розташовані дифузним чином. Серед клітин інфільтрату визначалися також плазматичні клітини, лейкоцити та гістіоцити. При імуногістохімічному дослідженні зскрібків з ознаками хронічного ендометриту CD56+ клітини зустрічалися у великій кількості в запальних інфільтратах. Вони розташовувалися переважно вогнищеву, іноді щільними скупченнями навколо залоз і судин. Відсоток CD56+ клітин значно коливався від випадку до випадку, сягаючи в окремих спостереженнях 21,8%. Середня кількість CD56+ ( $12,22 \pm 0,70\%$ ) і CD16+МНК-клітин ( $5,14 \pm 0,28\%$ ) в стромі ендометрія при хронічному ендометриті перевищувала таку в контролі відповідно в 1,6 ( $p < 0,001$ ) і 5,8 ( $p < 0,001$ ). Співвідношення CD16+/CD56+ було більше за контрольне значення в 3,4 рази ( $p < 0,001$ ).

При виявленні поліпів ендометрія відсоток CD56+ ( $8,55 \pm 0,39\%$ ) і CD16+ ( $6,53 \pm 0,31\%$ ) імунопозитивних клітин був теж досить високим, а співвідношення CD16+/CD56+ було найбільшим, склало  $0,81 \pm 0,05$  і перевищувало таке в контролі в 5,8 рази ( $p < 0,001$ ). Таким чином, більшість МНК-клітин при поліпах ендометрія у жінок групи I були високоцитотоксичними CD16+ лімфоцитами. При ПНГЕ МНК-клітини в деяких випадках спостерігалися як поодинокі розташовані в стромі клітини, в деяких – у вигляді скупчень. Відсоток CD56+ ( $4,49 \pm 0,27\%$ ) при даній патології був найменшим серед вивчаємих груп жінок репродуктивного віку із встановленим діагнозом безпліддя і нижчим за контрольні показники в 1,7 рази ( $p < 0,001$ ). Однак, співвідношення CD16+/CD56+ було лише трохи нижчим ніж при поліпах ендометрія і дорівнювало  $0,75 \pm 0,03$ , отже і в цій категорії зразків ендометрія переважна більшість МНК-клітин були цитотоксичними CD16+ лімфоцитами ( $6,53 \pm 0,31\%$ ).

При всіх морфофункціональних станах ендометрія вміст CD56+ і CD16+ клітин у стромі ендометрія в жінок групи I був більший за такий у пацієток групи II: в ендометрії, який відповідає фазі проліферації – у 1,5 ( $p < 0,001$ ) і у 1,6 рази ( $p < 0,001$ ); в ендометрії, який відповідає фазі ранній секреції, – у 1,9 ( $p < 0,001$ ) і у 2,2 ( $p < 0,001$ ); в ендометрії, який відповідає середній фазі секреції, – у 1,6 ( $p < 0,001$ ) і у 3,4 ( $p < 0,001$ ); при хронічному ендометриті – у 1,9 ( $p < 0,001$ ) і у 1,9 ( $p < 0,001$ ); при ПНГЕ – у 1,8 ( $p < 0,001$ ) і у 1,5 ( $p < 0,0001$ ); при поліпах ендометрія – у 1,6 ( $p < 0,001$ ) і у 1,6 рази ( $p < 0,001$ ).

При оцінці клітинної проліферації в контрольній групі шляхом визначення ядерного антигену Ki-67 виявлено наявність проліферації як в стромі ( $0,26 \pm 0,07\%$ ), так і залозах ендометрія ( $0,03 \pm 0,02\%$ ,  $p < 0,002$ ). Процеси апоптозу в період вікна імплантації у жінок контрольної групи переважали над явищами проліферації. Кількість апоптотичних клітин за результатами TUNEL-методу в стромі ( $4,67 \pm 0,27\%$ ) перевищувала таку в залозах ( $2,46 \pm 0,24\%$ ) у 1,9 рази ( $p < 0,001$ ). Встановлено пряму кореляційну залежність між кількістю імунопозитивних клітин до Ki-67 і кількістю клітин у стані апоптозу в стромі ендометрія при використанні TUNEL-методу ( $r = 0,67$ ;  $p < 0,001$ ).

Вивчення протоонкогену bcl-2, який блокує апоптоз, показало, що Hscore до bcl-2 в ендометрії дорівнював  $76,64 \pm 1,55\%$ . ІГХ забарвлення клітин МАТ до bcl-2 було виключно цитоплазматичним і спостерігалось в період імплантаційного вікна в клітинах залозистого епітелію, в фібробластих стромі і, особливо, в лімфоїдних фолікулах.

У жінок групи I з морфофункціональною невідповідністю ендометрія фазі і дню МЦ спостерігалася більш виражена проліферація і менш виражений апоптоз в залозистому епітелії та стромі функціонального шару слизової оболонки матки порівняно з контролем: кількість імунопозитивних клітин до Ki-67 в стромі перевищувала таку в контролі в 19,2 рази ( $p < 0,001$ ), в залозистому епітелії – в 550,3 ( $p < 0,001$ ), Hscore до bcl-2 був більше в 1,3 ( $p < 0,001$ ), а чисельність клітин в стані апоптозу в стромі була менше в 5,0 рази ( $p < 0,001$ ), в залозах – в 37,1 ( $p < 0,001$ ). У жінок групи I з відповідністю внутрішнього функціонального шару у другу фазу менструації (а саме у фазу ранньої секреції) відповідна кількість імунопозитивних клітин до Ki-67 в стромі була вищою за таку в групі K в 18,1 рази ( $p < 0,001$ ), в залозах – в 518,3 ( $p < 0,001$ ). Hscore до bcl-2 був більше в 1,3 ( $p < 0,007$ ), а чисельність клітин в стані апоптозу була менше в стромі в 2,5 рази ( $p < 0,001$ ), в залозах – в 2,9 ( $p < 0,001$ ).

У жінок групи I з морфофункціональною відповідністю ендометрія середньої фази секреції достовірними відмінностями від жінок групи контролю були підвищення кількості імунопозитивних клітин до Ki-67 в стромі ендометрія в 15,8 рази ( $p < 0,001$ ) і зниження чисельності патологічних клітин через апоптоз в залозах в 2,1 рази ( $p < 0,003$ ). Кількість імунопозитивних клітин при ІГХ-забарвленні МАТ до Ki-67 в залозах, число вказаних в патологічному стані апоптозу при використанні TUNEL-методу і Hscore до bcl-2 не мали достовірних відмінностей з контрольними показниками.

У жінок групи I, в яких ендометрій відповідав середній фазі секреції, виявлено активну проліферацію клітин в стромі (у 26,9 разів вище ніж в контролі,  $p < 0,001$ ) і в залозах (в 67,0 разів вище за таку в контролі,  $p < 0,004$ ). При цьому співвідношення клітин в стані проліферації в стромі перевищувало таке в залозах в 3,5 рази ( $p < 0,001$ ). Аналогічно чисельність клітин в стані апоптозу в стромі перевищувала таку в залозах в 16,6 рази ( $p < 0,0001$ ). Порівняно з контролем рівень апоптозу в стромі був більше в 1,5 рази ( $p < 0,001$ ), а в залозах – менше в 5,9 ( $p < 0,001$ ). Hscore до bcl-2 в ендометрії перевищував аналогічний в контролі в 1,5 рази ( $p < 0,001$ ).

Ендометрій, який оточував поліпи, характеризувався підвищенням кількості клітини з імунопозитивним характером до Ki-67 в стромі в 19,0 рази, в залозах –

в 249,6 рази ( $p < 0,001$ ), а також числа патологічних клітин в стадії апоптозу в стромі в 1,6 рази ( $p < 0,001$ ). Відмінною рисою стану залоз ендометрія, які оточували поліп, було зниження кількості клітин в стані апоптозу порівняно з контролем в 4,0 рази ( $p < 0,001$ ). Відповідно Hscore до bcl-2 в ендометрії, який оточував поліп, був підвищений в 2,1 рази ( $p < 0,001$ ).

В ендометрії в середню фазу секреції з явищами ПНГЕ в стромі кількість клітин в стані апоптозу в 1,4 рази ( $p < 0,001$ ) перевищувала таку в стані проліферації, а в залозах, навпаки, чисельність клітин в стані проліферації в 5,8 рази перевищувала таку в стані апоптозу ( $p < 0,001$ ). Порівняно з групою К кількість імунопозитивних клітин до Ki-67 в стромі була вище в 21,0 рази ( $p < 0,001$ ), в залозах – в 117,3 ( $p < 0,002$ ), чисельність клітин в стані апоптозу в стромі – більше в 1,6 рази ( $p < 0,01$ ), Hscore до bcl-2 – вище в 1,3 ( $p < 0,02$ ), а кількість клітин в стані апоптозу в залозах була менше в 4,0 рази ( $p < 0,001$ ). Зниження процесів апоптозу в залозах при ПНГЕ супроводжувалося підвищенням експресії bcl-2 в залозах порівняно зі стромою, а в деяких випадках – наявністю експресії bcl-2 тільки в залозах.

При всіх досліджуваних морфофункціональних станах ендометрія вміст у стромі ендометрія імунопозитивних до Ki-67 клітин і bcl-2 в ендометрії в жінок групи I був більший за такий у пацієток групи II: в ендометрії, який відповідає фазі проліферації – відповідно у 1,4 ( $p < 0,001$ ) і 1,6 рази ( $p < 0,001$ ), в ендометрії, який відповідає фазі ранньої секреції, – у 1,5 ( $p < 0,001$ ) і 1,9 ( $p < 0,001$ ), в ендометрії, який відповідає середній фазі секреції, – у 1,8 ( $p < 0,0001$ ) і 1,6 ( $p < 0,04$ ), при хронічному ендометриті – у 3,1 ( $p < 0,001$ ) і 2,8 ( $p < 0,001$ ), при ПНГЕ – у 3,7 ( $p < 0,001$ ) і 1,5 ( $p < 0,001$ ), при поліпах ендометрія – у 2,2 ( $p < 0,001$ ) і 2,4 ( $p < 0,001$ ). Також у жінок групи I частіше реєструвалися імунопозитивні до Ki-67 клітини в залозах ендометрія, який відповідав фазі проліферації – у 1,7 ( $p < 0,001$ ) рази і в ендометрії, який відповідав фазі ранньої секреції, – у 1,5 ( $p < 0,001$ ). У жінок групи I частіше порівняно з пацієтками групи II в стромі ендометрія зустрічалися клітини в стані апоптозу при застосуванні TUNEL-методу: в ендометрії у середній фазі секреції у 2,4 рази, при хронічному ендометриті – у 2,4 ( $p < 0,003$ ), при ПНГЕ – у 2,0 ( $p < 0,001$ ), при поліпах ендометрія – у 3,2 ( $p < 0,001$ ). Найбільш суттєві відмінності кількості імунопозитивних клітин ендометрія в стані проліферації та апоптозу відмічалися між групами I і II при хронічному ендометриті і ПНГЕ.

Таким чином, у жінок групи I спостерігалось порушення морфофункціонального стану ендометрія, у тому числі порушення рецептивності в період вікна імплантації, патогенез якого можна представити наступним чином. Контузія в анамнезі веде до гормонального, імунного дисбалансу, підвищення рівнів прозапальних та проти-запальних цитокінів, накопичення продуктів вільнорадикального окислення, зниження рівнів ферментних і неферментних антиоксидантів, розвитку ендогенної інтоксикації. Внаслідок цього в ендометрії порушується експресія стероїдних рецепторів, накопичуються високоцитотоксичні CD16+CD56+NK-лімфоцити, посилюється проліферація, знижується апоптоз, зменшується експресія генів потенційної імплантації ( $\alpha V\beta_3$ -інтегринів, глікоделіну, ЛІФ) і порушується формування піноподій. Це, в свою чергу, порушує процеси апозиції, прикріплення та інвазії ембріона і веде до безпліддя (рис. 1).



Рис. 1 Патогенез порушень рецептивності ендометрія у жінок репродуктивного віку, що зазнали контузії під час бойових дій.

*На третьому етапі дослідження* була розроблена та впроваджена система комплексної диференційованої реабілітації жінок з діагнозом безпліддя, що приймали участь у бойових діях та зазнали контузії з урахуванням стану рецептивності ендометрія (n=211). Розподіл пацієнток, як зазначено вище, відбувся на дві групи: група ІА (n=106), що проходила обстеження та прегравідарну підготовку за комплексною диференційованою системою реабілітації, та група ІБ (n=105), які були переведені на лікування за традиційною схемою. Пацієнтки груп порівняння отримували лікування за стандартними схемами відповідно наказам від 21.01.2014 № 59 Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги "Планування сім'ї" та від 05.05.2021 № 869 «Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги "Гіперплазія ендометрія"». 105 пацієнток груп порівняння були обстежені повному обсязі. Гістероскопія виконувалася лише у випадках, коли за даними УЗД реєструвалися поліп або гіперплазія ендометрія, внутрішньоматкові синехії. 25 пацієнток групи ІБ з ПНГЕ приймали препарати з дідрогестероном, починаючи з п'ятого дня циклу та протягом двадцять однієї доби, приймаючи по десять міліграм двічі на добу протягом трьох менструальних циклів поспіль. Всім жінкам груп порівняння було рекомендовано вагітніти протягом трьох місяців після лікування або було проведено лікування методами ДРТ.

106 жінкам групи ІА в прегравідарній підготовці була проведена гістероскопія із біопсією ендометрія для дослідження тканини ендометрія (гістологічно) та в період



після операції було проведено відповідну розроблену комплексну схему реабілітації, 105 гінкам рупи ІБ під час обстеження було виконано гістероскопію за наявності УЗ заключення з синехіями, поліпами та гіперплазією в ньому, відповідно пацієнтки цих груп одразу після операції були переведені на лікування за загальноприйнятою схемою.

Досліджувані групи ІА і ІБ не відрізнялись одна від одної за такими критеріями як вік, соціальне становище, вага та зріст, характер менструацій, овуляторний період та функції репродуктивної системи, будь-які гінекологічні чи соматичні, а також інфекційні захворювання.

Пацієнткам групи ІА (106 жінок) була проведена гістероскопія, призначена розроблена елімінаційна дієта, антиоксидантна терапія, що включала вітамінокорекцію, загальнозміцнюючу-імуностимулюючу терапію та гормонотерапію. При проведенні гістерорезектоскопії проводили пересікання злук, вирізання поліпів, вишкрібання або біопсію ендометрія з його наступним дослідженням гістологічно. (рис. 2).

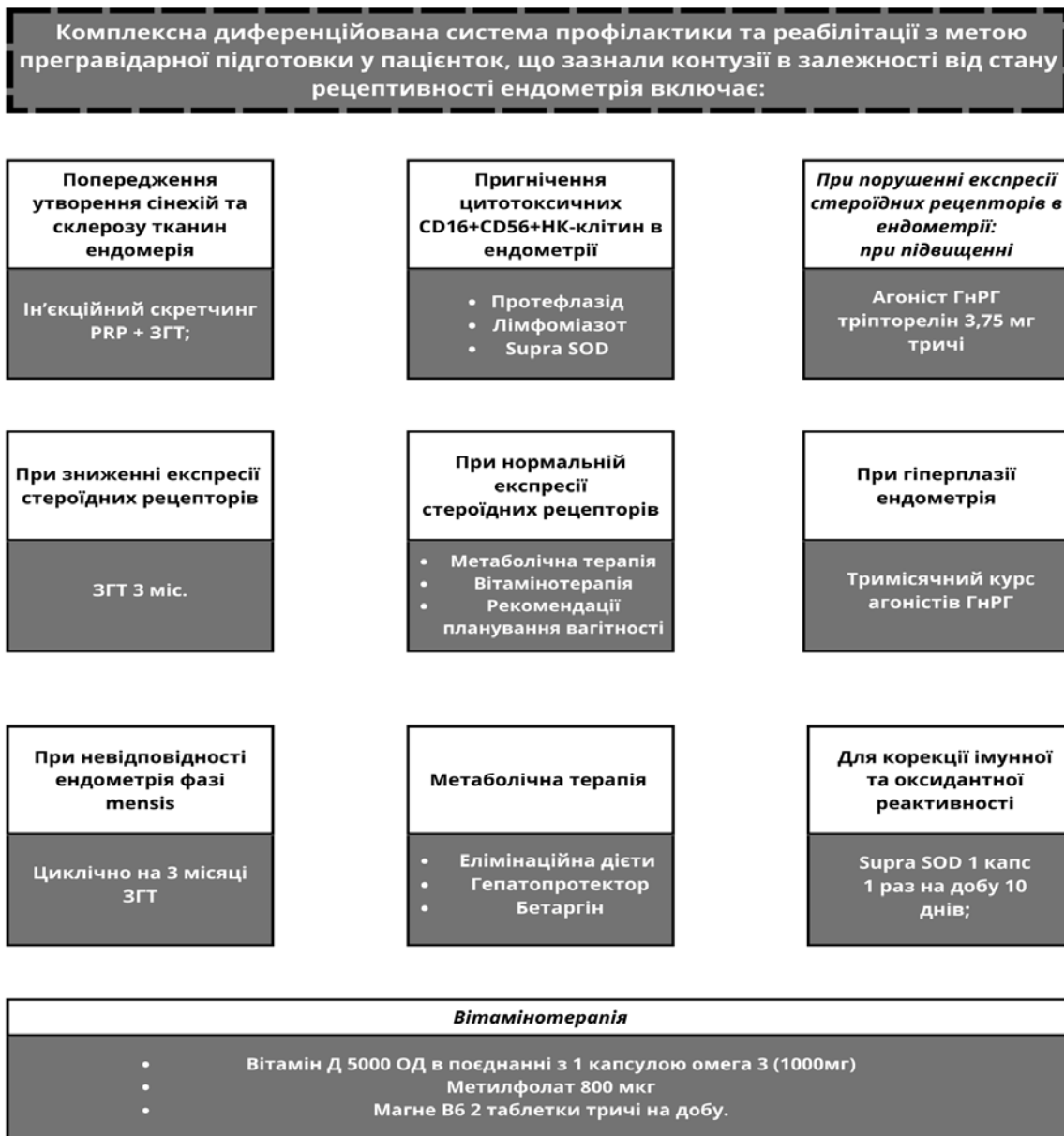


Рис. 2 Комплексна диференційована система профілактики та реабілітації у пацієнток, що зазнали контузії в залежності від стану рецептивності ендометрія.

**На четвертому етапі дослідження** були оцінені результати впровадження запропонованої системи комплексної диференційованої реабілітації пацієнок репродуктивного віку із встановленим діагнозом безпліддя трубно-перитонеального генезу, які брали участь у воєнних діях та зазнали контузії з урахуванням стану рецептивності ендометрія.

Було вивчено динаміку деяких показників гормонального профілю периферичної крові пролікованих 211 жінок через 3 місяці. У групі ІА 58 пацієнткам та в групі ІБ 48 пацієнткам було встановлено трубно-перитонеальний фактор безпліддя та запропоновано лікування методами допоміжних репродуктивних технологій. З решти групи ІА (n=48) 28 пацієнок та групи ІБ (n=57) 21 мали спонтанну вагітність протягом трьох місяців після комплексної системи реабілітації та традиційної терапії відповідно). У пацієнок в групі ІБ традиційна схема привело лише до достовірного зниження рівня ЛГ в 1,2 рази ( $p_d < 0,0001$ ) на 5-й день МЦ і до його підвищення в 1,1 рази ( $p_d < 0,003$ ) на 14-й день. У групі ІА після проведення комплексної реабілітації рівні ЛГ і ФСГ на 5-й день МЦ знизилися відповідно в 1,4 ( $p_d < 0,0001$ ) і 1,2 рази ( $p_d < 0,002$ ), на 14-й день – підвищилися у 1,2 ( $p_d < 0,0001$ ) і 1,2 рази ( $p_d < 0,0001$ ). Вміст ФСГ в групі ІА достовірно перевищував такий в групі ІБ на 14-й день МЦ у 1,1 ( $p_{IA-IB} < 0,04$ ), ЛГ – був нижчий на 5-й день у 1,1 ( $p_{IA-IB} < 0,0001$ ) і вищий на 14-й день МЦ у 1,1 рази ( $p_{IA-IB} < 0,0001$ ).

Слід зазначити, що у пацієнок групи ІА через три місяці після обстеження та комплексної реабілітації за розробленою схемою зафіксовано: між групами ІА і ІБ через 3 місяці після обстеження і застосування комплексної реабілітації та традиційного лікування відповідно відмічалася наступна різниця: вміст  $E_2$  на 5-й день МЦ достовірно у групі ІБ перевищував такий у групі ІА у 1,1 ( $p_{IA-IB} < 0,0001$ ), рівень П на 21-й день у групі ІА був більший, ніж в ІБ у 1,3 ( $p_{IA-IB} < 0,0001$ ) рази, концентрація Тв у групі ІА була нижче за таку в групі ІБ у 1,2 рази ( $p_{IA-IB} < 0,03$ ).

Застосування розробленої комплексної системи реабілітації порівняно з традиційним підходом призвело до того, що через три місяці обстеження та комплексної реабілітації у пацієнок групи ІА позитивно змінився імунний статус: підвищився вміст CD3+ – на 4,24% ( $p_d < 0,0001$ ), CD4+ – на 14,72% ( $p_d < 0,0001$ ), CD8+ – на 6,01% ( $p_d < 0,0001$ ), CD16+ – на 14,39% ( $p_d < 0,0001$ ), CD22+ – на 7,71% ( $p_d < 0,0001$ ), знизився рівень CD25+ на 10,65% ( $p_d < 0,0001$ ) (табл. 4); IgG – на 16,98% ( $p < 0,01$ ); комплементу – у 1,1 рази ( $p < 0,01$ ), знизився рівень CD25+ на 8,05% ( $p < 0,05$ ), IgA – на 18,93% ( $p < 0,01$ ), IgM – на 15,33% ( $p < 0,01$ ), ЦИК – у 1,2 рази ( $p < 0,01$ ), ІЛ-1 $\beta$  – у 1,5 ( $p < 0,01$ ), ІЛ-2 – у 1,1 ( $p < 0,01$ ), ІФН- $\gamma$  – у 1,5 ( $p < 0,03$ ), ФНП- $\alpha$  – у 1,3 ( $p < 0,01$ ), ІЛ-4 – у 1,2 ( $p < 0,01$ ), ІЛ-10 – у 1,5 ( $p < 0,01$ ), ТФР- $\beta$  – у 1,1 ( $p < 0,01$ ), фібронектину – у 2,2 ( $p < 0,01$ ), активності ферменту NAT – у 1,1 рази ( $p < 0,01$ ).

Застосування розробленої комплексної системи реабілітації призвело до того, що через чотири місяці обстеження та комплексної реабілітації в жінок групи ІА збільшився вміст CD3+ на 5,51% ( $p < 0,01$ ), CD4+ – на 6,62% ( $p < 0,01$ ), CD8+ – на 6,05% ( $p < 0,01$ ), CD22+ – на 9,40% ( $p < 0,03$ ), IgG – на 8,88% ( $p < 0,002$ ), комплементу – у 1,2 ( $p < 0,03$ ) рази; знизився рівень CD25+ на 8,88% ( $p < 0,05$ ), ЦИК – у 1,3 рази ( $p < 0,0001$ ), ІЛ-1 $\beta$  – у 1,7 ( $p < 0,01$ ), ІЛ-2 – у 1,2 ( $p < 0,008$ ), ІФН- $\gamma$  – у 1,5 ( $p < 0,002$ ), ФНП- $\alpha$  – у 1,3 ( $p < 0,03$ ), ІЛ-4 – у 1,2 ( $p < 0,01$ ), ІЛ-10 – у 1,7 ( $p < 0,01$ ), ТФР- $\beta$  – у 1,4 ( $p < 0,01$ ), фібронектину – у 2,2 рази ( $p < 0,01$ ).

Також достовірно знизився рівень усіх досліджуваних молекул середньої маси: МСМ 238 нм – відповідно у 1,2 ( $p_d < 0,001$ ) і 1,1 рази ( $p_d < 0,0001$ ), МСМ 254 нм – у 1,2 ( $p_d < 0,001$ ) і 1,1 ( $p_d < 0,002$ ), МСМ 260 нм – у 1,2 ( $p_d < 0,001$ ) і 1,1 ( $p_d < 0,001$ ), МСМ 280 нм – у 1,4 ( $p_d < 0,001$ ) і 1,2 ( $p_d < 0,001$ ). При цьому вміст МСМ 238 нм у групі ІА був менший за аналогічний у групі ІБ – у 1,1 ( $p_{ІА-ІБ} < 0,001$ ) рази, МСМ 254 нм – у 1,1 ( $p_{ІА-ІБ} < 0,001$ ), МСМ 260 нм – у 1,1 ( $p_{ІА-ІБ} < 0,001$ ), МСМ 280 нм – у 1,2 рази ( $p_{ІА-ІБ} < 0,001$ ).

Під час дослідження з питань формування піноподій та піноподій і мікрворсинок в слизовій оболонці матки пацієток, що зазнали контузії під час воєнних дій на L+7 день через 4 місяці було виявлено, що в досліджуваних групах достовірно зменшилася кількість піноподій, що розвиваються: в групі ІА – на 42,85% ( $p_d < 0,0001$ ) і ІБ – на 63,16% ( $p_d < 0,0001$ ), проте збільшилося число розвинутих піноподій – відповідно на 42,85% ( $p_d < 0,01$ ) і 31,58% ( $p_d < 0,018$ ) (рис. 3).

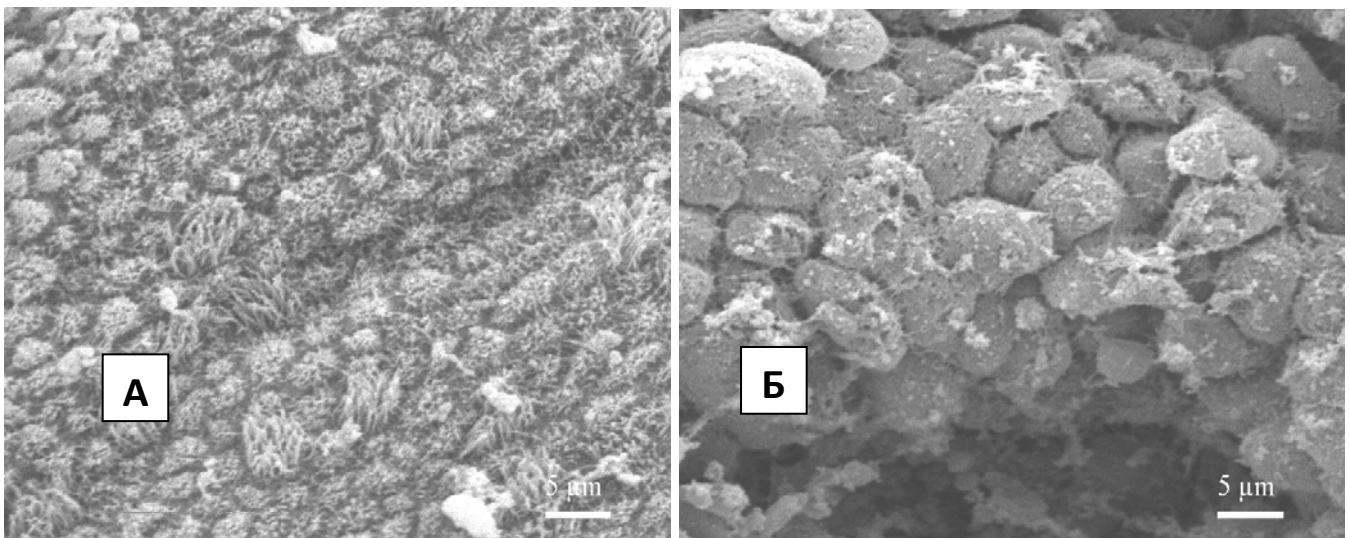


Рис. 3 Скануюча електронна мікроскопія. Динаміка стану рецептивності ендометрія у пацієтки з контузією в анамнезі під впливом проведеного лікування: А – на L+7 день до операції – різні за формою і розміром піноподії переважно дрібних розмірів, рясні товсті та короткі мікрворсинки, зустрічаються ціліарні клітини, ділянки відсутності піноподій; Б – на L+7 день через 4 місяці після операції і проведення комплексної реабілітації – різні за формою піноподії переважно великих розмірів, мала кількість мікрворсинок, зустрічаються ціліарні клітини. Збільшення  $\times 2000$ .

На L+7 день через чотири місяці змінився і нормалізувався спектр піноподій за розмірами: кількість дрібних піноподій зменшилася в групі ІА на 71,43% ( $p_d < 0,0001$ ), середніх розмірів – на 47,62% ( $p_d < 0,0006$ ), а число великих за розмірами піноподій стало більше на 47,62% ( $p_d < 0,006$ ); в групі ІА – відповідно на 73,68% ( $p_d < 0,0001$ ), 31,58% ( $p_d < 0,04$ ), 31,58% ( $p_d < 0,04$ ). На L+7 день через три місяці у пацієток групи ІА відбувалося достовірне зменшення кількості жінок з рясними мікрворсинками в ендометрії на 28,57% ( $p_d < 0,05$ ) і збільшення жінок з малою кількістю ворсинок на 33,33% ( $p_d < 0,03$ ). В групі ІБ достовірної динаміки в спектрі в спектрі мікрворсинок за розмірами та кількістю не реєструвалося.

Після проведення розробленої комплексної реабілітації у пацієнок групи ІА змінилася імунореактивність стероїдних рецепторів в період вікна імплантації: в групі ІА зменшились показники рівня IRS рецепторів естрогенів фракції  $\alpha$  в 1,4 рази ( $p_d < 0,008$ ), відповідно підвищились показники рівнів IRS-рецепторів  $\Pi$  в стромі в 1,5 ( $p_d < 0,001$ ) і Hscore рецепторів андрогенів в стромі в 2,1 рази ( $p_d < 0,001$ ). В той самий час після традиційного лікування в групі ІА незначно знизилась показники рівня IRS рецепторів естрогенів фракції  $\alpha$  в залозах в 1,9 рази ( $p_d < 0,001$ ), збільшився IRS рецепторів  $\Pi$  в стромі в 1,5 ( $p_d < 0,001$ ) та Hscore рецепторів андрогенів в залозах в 1,6 ( $p_d < 0,002$ ) і стромі – в 2,1 рази ( $p_d < 0,001$ ).

Проведення комплексної реабілітації у пацієнок групи ІА призвело до підвищення імунореактивності  $\alpha V\beta_3$ -інтегринів в ендометрії в період вікна імплантації через 3 місяці: в групі ІА – в 1,1 рази ( $p_d < 0,001$ ), ІБ – в 1,0 ( $p_d < 0,008$ ); ЛІФ – в групі ІА в 1,1 рази ( $p_d < 0,001$ ), ІБ – в 1,1 ( $p_d < 0,004$ ); глікоделіну – в групі ІА в 1,1 ( $p_d < 0,001$ ), ІБ – в 1,1 рази ( $p_d < 0,001$ ).

Проведення комплексної реабілітації у пацієнок групи ІА привело через три місяці до зниження в ендометрії кількості імунопозитивних клітин до Ki-67 в період вікна імплантації в стромі в 8,1 рази ( $p_d < 0,001$ ), в залозах – в 61,8 ( $p_d < 0,001$ ), в групі ІБ – в стромі в 8,1 рази ( $p_d < 0,001$ ), в залозах – в 126,4 ( $p_d < 0,001$ ); зменшення рівня кількості клітин в стані апоптозу, застосовуючи метод TUNEL в стромі в групі ІА в 1,4 рази ( $p_d < 0,003$ ), збільшення числа клітин в стані апоптозу в стромі в групі ІБ – в 1,4 ( $p_d < 0,006$ ), в залозах в групі ІА – в 4,5 рази ( $p_d < 0,001$ ), в залозах в групі ІБ – в 3,6 ( $p_d < 0,001$ ); зменшення Hscore до bcl-2 в групі ІА в 1,8 рази ( $p_d < 0,001$ ).

У групі ІА через три місяці в маткових змивах вміст глікоделіну збільшився в 1,7 рази ( $p_d < 0,0001$ ), ЛІФ – в 3,1 ( $p_d < 0,0001$ ), у групі ІБ – відповідно в 1,2 ( $p_d < 0,0001$ ) і 1,7 ( $p_d < 0,0001$ ) рази. При цьому проведення комплексної реабілітації привело до збільшення експресії маркерів потенційної імплантації на 21-й день МЦ в ендометрії через 3 місяці після початку лікування: концентрація глікоделіну в маткових змивах в групі ІА перевищувала таку в групі ІБ в 1,1 рази ( $p_{IA-IB} < 0,04$ ); концентрація ЛІФ в групі ІА перевищувала таку в групі ІБ в 1,32 рази ( $p_{IA-IB} < 0,0001$ ).

Впровадження комплексної системи реабілітації пацієнок групи ІА з диференційованим підходом до відновлення рецептивності ендометрія призвело до того, що у досліджуваних пацієнок після проведення лікування методами ДРТ в групі ІА порівняно з групою ІБ відмічалася більша частота настання вагітності в 1,6 рази ( $48,62 \pm 0,67\%$  проти  $31,43 \pm 0,55\%$ ,  $p < 0,01$ ) та пологів – в 2,0 ( $44,04 \pm 0,63\%$  проти  $21,90 \pm 0,46\%$ ,  $p < 0,0006$ ), менша, але недостовірно, частота мимовільних абортів – в 1,9 рази ( $p > 0,05$ ). В однієї пацієнтки групи ІБ після проведення лікування методами ДРТ настала інтрамуральна трубна вагітність.

Впровадження комплексної системи реабілітації пацієнок групи ІА з диференційованим підходом до відновлення рецептивності ендометрія привело до того, що у досліджуваних пацієнок порівняно з групою ІБ відмічалася більша частота настання вагітності в 1,7 рази ( $70,48 \pm 0,82\%$  проти  $41,35 \pm 0,63\%$ ,  $p < 0,0001$ ) та пологів – в 2,2 ( $64,76 \pm 0,79\%$  проти  $29,81 \pm 0,54\%$ ,  $p < 0,0001$ ), менша, але недостовірно, частота мимовільних абортів в 2,0 рази ( $p > 0,05$ ) і позаматкових вагітностей – в 2,0 рази ( $p > 0,05$ ) (табл. 1).

**Частота та характер відновлення функції репродуктивної системи  
у досліджуваних пацієнток (абс., %)**

Показник	Група пацієнток									
	ЖКА, n=457		I, n=211		IA, n=106		IB, n=105		II, n=246	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Настання вагітності	203	44,42	86	40,76	53	50	33	31,43	117	47,5
Пологи	170	37,20	71	33,65	48	45,28	23	21,90	99	40,24
Мимовільний аборт	20	4,38	14	6,64	5	4,72	9	8,57	6	2,44
Позаматкова вагітність	13	2,84	1	0,47	0	0,00	1	0,95	12	4,88

Примітка. Статистично вірогідна різниця відносно показників груп I, IA, IB, II  $p < 0,05$ .

Таким чином, розроблена комплексна диференційована система реабілітації пацієнток з безпліддям, що зазнали контузії під час бойових дій, з урахуванням стану рецептивності ендометрія є достовірно ефективною і може бути рекомендована до застосування в широку клінічну практику.

### ВИСНОВКИ

У дисертації представлено дані та новий напрямок у вирішенні наукової проблеми гінекології та репродуктології – підвищення ефективності відновлення репродуктивної функції у жінок, які зазнали контузії під час бойових дій, на тлі визначення особливостей патогенезу порушення рецептивності ендометрія, шляхом розробки та впровадження комплексної диференційованої системи реабілітації порушення у них репродуктивної функції.

1. Ретроспективний аналіз амбулаторних карт пацієнток, що зазнали контузії під час бойових дій, продемонстрував наявність перед плануванням вагітності у 52,8% з них гіперпластичних процесів ендометрія (у 33,1% – ПНГЕ, у 5,3% – КНГЕ, у 0,3% – ПАГЕ, у 32,2% – поліп ендометрія), у 52,0% – ХЕ, у 21,0% – внутрішньоматкові синехії; у 9,6% – субмукозні лейоміоматозні вузли; у 18,0% – морфофункціональна структура ендометрія не відповідала фазі і дню менструального циклу. Корекція морфофункціонального стану ендометрія призводить до збільшення числа випадків настання вагітності в 2,1 рази ( $p < 0,0001$ ).

2. Особливості клініко-анамнестичних даних у обстежених пацієнток, що зазнали контузії під час бойових дій, наступні: більша тривалість менструації в 1,1 рази ( $p < 0,001$ ); болісні менструації – частіше у 1,5 рази ( $p < 0,001$ ), рясні – у 1,6 рази ( $p < 0,003$ ); більша тривалість безпліддя ( $6,02 \pm 0,21$  років) – в 1,3 рази ( $p < 0,001$ ). Первинне безпліддя спостерігалось у 44,8% випадках, вторинне – у 40,0% випадках; переважною когортою були жінки з тривалістю безпліддя від чотирьох до десяти років – 62,4% випадків.

3. При сонографії у досліджуваних пацієнток товщина М-ехо на 21-й день була достовірно меншою в 1,2 рази ( $p < 0,001$ ); об'єм яєчників – більший: правого у 1,2 рази ( $p < 0,001$ ) і лівого у 1,3 рази ( $p < 0,001$ ); максимальний діаметр жовтого тіла менше у 1,1 рази ( $p < 0,001$ ), відмічалось зниження його васкуляризації з підвищенням індексу резистентності кровоплину в жовтому тілі в 1,1 рази ( $p < 0,01$ ), зниженням максимальної систолічної швидкості в 1,1 рази ( $p < 0,001$ ). Встановлено, що існує кореляційна залежність між рівнем сироваткового прогестерону на 21-й день та індексом резистентності кровоплину в жовтому тілі на 21-й день ( $r = -0,76$ ;  $p < 0,05$ ), максимальною систолічною швидкістю кровоплину ( $r = 0,70$ ;  $p < 0,05$ ). При гістероскопії в обстежених пацієнток, що зазнали контузії під час бойових дій, в 1,7 рази ( $p < 0,002$ ) частіше спостерігалась невідповідність ендометрія фазі МЦ, в 3,1 рази ( $p < 0,003$ ) – внутрішньоматкові синехії, ПНГЕ – у 2,1 рази ( $p < 0,01$ ).

4. У пацієнток з наслідками контузії зміни в гормональному профілі наступні: у ранню фолікулінову фазу циклу рівень ФСГ підвищений в 1,1 рази ( $p < 0,01$ ), ЛГ – у 1,2 рази ( $p < 0,01$ ), Тв – у 1,1 рази ( $p < 0,01$ ); в період овуляції – вміст ФСГ ( $p < 0,01$ ) та ЛГ ( $p < 0,03$ ) зменшений в 1,1 рази; у середню лютеїнову фазу рівень  $E_2$  ( $p < 0,02$ ) та П ( $p < 0,01$ ) зменшений в 1,1 рази,  $E_2/P$  підвищений в 1,1 рази ( $p < 0,02$ ).

5. Наслідком контузії також є формування особливих проявів імунного дисбалансу: підвищення кількості сегментоядерних нейтрофілів відповідно на 10,8% проти 6,8% ( $p < 0,002$ ), зниження числа моноцитів на 38,1% проти 26,2% ( $p < 0,003$ ), лімфоцитів – на 17,4% проти 11,3% ( $p < 0,003$ ); перерозподіл субпопуляційного складу лімфоцитів зі зниженням відносного вмісту  $CD3^+$  на 12,1% проти 7,7% ( $p < 0,002$ ),  $CD4^+$  – на 23,6% проти 14,3% ( $p < 0,001$ ),  $CD8^+$  – на 13,8% проти 7,6% ( $p < 0,002$ ),  $CD16^+$  – на 24,2% проти 15,9% ( $p < 0,001$ ),  $CD22^+$  – на 14,2% проти 11,8% ( $p > 0,05$ ), підвищення долі  $CD25^+$  на 34,3% проти 14,5% ( $p < 0,001$ ); зниження рівня IgG на 29,8% проти 10,9% ( $p < 0,001$ ), підвищення рівнів IgA на 43,7% проти 15,9% ( $p < 0,001$ ) та IgM на 33,9% проти 13,6% ( $p < 0,001$ ); зниження активності комплементу у 1,4 ( $p < 0,001$ ) та підвищення рівня ЦІК у 2,1 рази ( $p < 0,001$ ); збільшення рівнів запальних (ІЛ- $1\beta$  – у 11,1 рази ( $p < 0,001$ ), ІЛ-2 – у 1,4 рази ( $p < 0,001$ ), ІФН- $\gamma$  – у 2,1 рази ( $p < 0,004$ ), ФНП- $\alpha$  – у 13,7 рази ( $p < 0,003$ )) та протизапальних цитокінів (ІЛ-4 – у 7,8 рази ( $p < 0,001$ ), ІЛ-10 – у 14,1 рази ( $p < 0,02$ ), ТФР- $\beta$  у 17,1 рази ( $p < 0,001$ )); а також підвищення рівня фібронектину у 7,0 разів ( $p < 0,001$ ) та ферменту NAT – у 1,2 рази ( $p < 0,001$ ).

6. На тлі перенесеної контузії розвинувся дисбаланс функціонування систем вільнорадикального окислення та антиоксидантного захисту, який характеризується збільшенням рівня дієнових кон'югат ненасичених жирних кислот у плазмі крові в 1,4 рази ( $p < 0,001$ ), малонового діальдегіду в еритроцитах крові – в 2,1 рази ( $p < 0,001$ ); зниженням рівнів ферментної активності каталази плазми крові в 1,1 рази ( $p < 0,03$ ), супероксиддисмутази плазми крові у 1,4 рази ( $p < 0,006$ ) та неферментних антиоксидантів токоферолу- $\alpha$  у 1,1 рази ( $p < 0,009$ ), що призводить до вираженого ендогенного токсикозу (підвищенням вмісту МСМ 238 в сироватці крові відповідно в 1,3 рази ( $p < 0,002$ ), МСМ 354 – в 1,3 рази ( $p < 0,007$ ), МСМ 260 – в 1,2 рази ( $p < 0,001$ ), МСМ 280 – в 1,4 рази ( $p < 0,01$ )).

7. Зміни показників експресії рецепторів стероїдних гормонів ендометрія прямо пропорційно залежали від наявності наслідків контузії у пацієток із безпліддям: звертає на себе увагу підвищена експресія рецепторів естрогенів- $\alpha$  в залозах, хоча вона варіювала від відсутності і поодиноких в імуногістохімічному аналізі у пацієток із встановленим хронічним склерозуючим ендометритом і гіперплазією ендометрія до IRS=52% при гіперплазії; відмічалось порушення розвитку ендометріальних піноподій та мікрворсинок під час вікна імплантації: ділянки з відсутніми піноподіями – у 48,0% випадків ( $p < 0,006$ ), дрібними розмірами піноподій – в 78,0% ( $p < 0,01$ ), множинними мікрворсинками – в 38,0% ( $p < 0,02$ ); знижена частота присутності у зразку розвинутих піноподій та великі розміри піноподій 2,0 рази ( $p < 0,01$ ), з наявною малою кількістю мікрворсинок – в 4,0 рази ( $p < 0,0001$ ), часте виявлення ендометріальних піноподій середніх розмірів – у 3,0 рази ( $p < 0,02$ ), мікрворсинок у помірній кількості – в 4,0 рази ( $p < 0,0001$ ); форми з мозаїцизмом (65,5%) та мозаїцизм розмірів (67,5%).

8. У досліджуваних пацієток, що зазнали контузії під час бойових дій, спостерігалось достовірне зниження експресії в ендометрії в період вікна імплантації  $\alpha V\beta_3$ -інтегринів, ЛФ, глікоделіну в 1,1 рази, причому їх рівень у пацієток з контузією в анамнезі був достовірно менший у фазу проліферації, у фазу ранньої та середньої секреції, при хронічному ендометриті, простій неатиповій гіперплазії та поліпах. В період, відповідний вікну імплантації, в маткових змивах у цих пацієток був достовірно знижений рівень ЛФ – в 4,0 рази ( $p < 0,001$ ), глікоделіну – в 1,8 рази ( $p < 0,001$ ); концентрації ЛФ ( $r=0,29$ ;  $p < 0,001$ ) та глікоделіну ( $r=0,34$ ;  $p < 0,001$ ) в маткових змивах корелювали з такими в тканині ендометрія і можуть слугувати маркером для діагностики і контролю лікування.

9. На тлі перенесеної контузії в анамнезі у пацієток спостерігалась місцева імунна дисфункція, яка й призводить до інфертильності: у всіх пацієток в ендометрії в період вікна імплантації серед МНК-клітин підвищена питома вага високотоксичних CD16+CD56+НК-лімфоцитів, найбільше при поліпах ендометрія, гіперплазії та хронічних ендометритах. Вміст CD56+ і CD16+ клітин у стромі ендометрія достовірно більший: в ендометрії, який відповідає фазі проліферації, – у 1,5 рази; в ендометрії, який відповідає фазі ранньої секреції, – у 1,9 рази; в ендометрії, який відповідає середній фазі секреції, – у 1,6 рази; при хронічному ендометриті – у 1,9 рази; при простій неатиповій гіперплазії – у 1,8 рази, при поліпах – у 1,6 рази.

10. Встановлено, що зниження апоптотичної активності залоз ендометрія здійснюється на фоні підвищення експресії інгібітора апоптозу bcl-2 переважно в залозах ендометрія і лімфогістіоплазмочитарних інфільтратах. Вміст у стромі ендометрія імунопозитивних до Ki-67 клітин і bcl-2 в ендометрії у пацієток з контузією в анамнезі достовірно більший: в ендометрії, який відповідає фазі проліферації – в 1,4 рази; в ендометрії, який відповідає фазі ранньої секреції, – в 1,5 рази; в ендометрії, який відповідає середній фазі секреції, – в 1,8 рази; при хронічному ендометриті – в 3,1 рази; при гіперплазії – в 3,7 рази; при поліпах – у 2,2 рази.

11. Особливості патогенезу порушення рецептивності ендометрія в обстежених пацієнток з контузією в анамнезі: спостерігалось порушення морфофункціонального стану ендометрія, порушення рецептивності в період вікна імплантації, перенесена контузія призводить до гормонального та імунного дисбалансу, підвищення рівнів прозапальних та протизапальних цитокінів, накопичення продуктів вільнорадикального окислення, зниження рівнів ферментних і неферментних антиоксидантів, розвитку ендогенної інтоксикації. Внаслідок цього в ендометрії порушується експресія стероїдних рецепторів, накопичуються високоцитотоксичні CD16+CD56+HK-лімфоцити, посилюється проліферація, знижується апоптоз, зменшується експресія молекул імплантації ( $\alpha V\beta_3$ -інтегринів, глікоделіну, ЛПФ) і порушується формування піноподій. Все це порушує процеси апозиції, прикріплення, інвазії та розвитку ембріона і призводить до безпліддя.

12. Застосування у досліджуваних пацієнток розробленої комплексної диференційованої системи реабілітації в залежності від стану рецептивності ендометрія призводить до достовірних змін гормонального, імунного статусу, зниження рівнів про- та протизапальних цитокінів, зменшення продуктів вільнорадикального окислення, підвищення рівнів ферментних і неферментних антиоксидантів, зниження рівня ендогенної інтоксикації, а в ендометрії в період вікна імплантації – до більш повноцінного формування піноподій і відновлення фізіологічної експресії стероїдних рецепторів, більшого зниження високоцитотоксичних CD16+CD56+HK-лімфоцитів, процесів проліферації, активізації апоптозу, підвищення експресії молекул імплантації, що призводить у пацієнток групи ІА, які вагітніли природним шляхом, до збільшення частоти настання вагітності в 1,6 рази ( $p < 0,01$ ) та пологів в 2,0 рази ( $p < 0,0006$ ), а у пацієнток групи ІА після ДРТ – відповідно в 1,7 ( $p < 0,0001$ ) і 2,2 рази ( $p < 0,0001$ ).

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Комплексна система реабілітації репродуктивного здоров'я у пацієнток, що зазнали контузії під час бойових дій, повинна включати заходи щодо профілактики морфофункціональних патологічних змін в ендометрії та збереження й відновлення рецептивної здатності ендометрія (проведення скануючої електронної мікроскопії й оцінки формування піноподій; імуногістохімічного визначення молекул імплантації ( $\alpha V\beta_3$ -інтегринів, ЛПФ, глікоделіну), CD16+CD56+ HK-лімфоцитів, Ki-67, bcl-2).

2. Жінок після акубаротравми необхідно одразу скеровувати до лікаря акушер-гінеколога для проведення реабілітаційно-профілактичних заходів, керуючись індивідуальним підходом в залежності від планів жінки (повернення на військову службу до зони активних бойових дій, демобілізація – адаптація в цивільному житті та планування вагітності).

3. Комплексна диференційована система профілактики та реабілітації у пацієнток, що зазнали контузії, в залежності від стану рецептивності ендометрія включає:

- *повернення на військову службу до зони активних бойових дій* – встановлення підшкірно імпланту з етанолгестрелом або ВМС з левоноргестрелом або циклічний прийом низькодозованих КОК на 6-12 місяців;



- для корекції імунної та оксидантної реактивності – SupraSOD 1 капс 1 раз на добу;
- з метою попередження утворення синехій та склерозу тканин ендометрія – фізіопроцедури з гіалуронідазою по 64 ОД, подальшим призначенням ректальних супозиторіїв, які містять 15 000 МО стрептокінази і 1 250 МО стрептодорнази через 2 тижні після втручання за схемою: 3 доби – по одному супозиторію тричі на день, 3 дні – по одному супозиторію двічі на добу, 3 дні – по одному супозиторію 1 раз на добу;
- з метою пригнічення цитотоксичних CD16+CD56+НК-клітин в ендометрії – імуномодулятор по 15 крапель 3 рази на день натще протягом трьох місяців, препарат з дезінтоксикаційними, антиексудативними та протизапальними властивостями по 10 крапель 3 рази на день протягом одного місяця та SupraSOD 1 капс 1 раз на добу;
- при порушенні експресії стероїдних рецепторів в ендометрії: при підвищенні – агоніст ГнРГ трипторелін в дозуванні 3,75 мг 1 ін'єкція кожні 28 днів тричі; при зниженні – замісна гормональна терапія впродовж трьох місяців: естрадіол трансдермально у вигляді естрадіолу гемігідрату 1,53 мг/дозу по 6,5 мл по 2 приски на шкіру передпліччя тильної сторони або естрадіол валеріат по одній капсулі перорально, один раз на день в період з 5-ї по 15-ту добу mensis; з 16-ї по 25-ту добу призначали мікронізований прогестерон по одній капсулі 200 мг 2 рази на день вагінально; при нормальній експресії стероїдних рецепторів – 3 місяці низькодозовані комбіновані оральні контрацептиви, які мають антипроліферативний ефект на ендометрій;
- при гіперплазії ендометрія – КОК низькодозований з антипроліферативним ефектом 3 упаковки або тримісячний курс агоністів ГнРГ (трипторелін 3,75). У випадку рішення пацієнок повернутись у зону бойових дій встановлювати підшкірний імплант з етанолгестрелом або ВМС з левоноргістрелом;
- при невідповідності ендометрія фазі mensis– циклічно на 3 місяці гормональнотерапія з рекомендованим режимом прийому від виробника;
- метаболічна терапія – елімінаційна дієта (розширений питний режим – 50 мл на кг маси тіла + 1 л для дезінтоксикації; три прийоми їжі строго без перекусів, інтервал між якими повинен складати не більше і не менше 4-5 годин; вживання вуглеводів тільки в один прийом їжі, до 16:00 (снідаок або обід); інші два білкові прийоми (в пріоритеті біла риба, червона риба, яйця, сир кисломолочний безлактозний із зеленню, грибами, горіхами, рослинною олією, прибравши зі свого раціону молочні продукти, алкоголь, соуси, соки, газовані напої, фрукти та мед). Гепатопротектор – по одній капсулі 2 рази на добу між прийомами їжі протягом двох місяців, а також vitamin E 268 mg по одній капсулі 1 раз на день протягом місяця. Біологічно активні речовини: аргініну та бетаїну 1 саше 2 рази на добу;
- вітамінотерапія – вітамін Д 5000 ОД у поєднанні з одною капсулою Омега 3 (1000 мг), метилфолат 800 мкг, магне-В6 2 таблетки тричі на добу.

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

*Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:*

1. Камінський ВВ, Суслікова ЛВ, Сербенюк АВ, Проноза-Стеблюк КВ. Особливості гормональної регуляції у жінок-ветеранок репродуктивного віку, що зазнали контузії. Репродуктивне здоров'я жінки. 2020;4(44):36–40 *(Здобувачем проведено аналіз літературних джерел, набір клінічного матеріалу, узагальнення результатів дослідження, оформлення і підготовка статті до друку)*.
2. Суслікова ЛВ, Малишева ІВ, Камінський ВВ, Сербенюк АВ, Чайка КВ, Камінський АВ. Зміни прокоагулянтної ланки під час вагітності в жінок із наркозалежністю. Репродуктивна ендокринологія. 2020;2(52):49–53. *(Здобувачем проведено набір клінічного матеріалу, узагальнення результатів дослідження, оформлення і підготовка статті до друку)*.
3. Suslikova LV, Kaminskyu VV, Serbeniuk AV, Chayka KV, Kaminskyu AV, Zhykharsky RV, Bondaruk OY. Effect of endometrial injection scratching in cycles of treatment by assisted reproductive technology methods. Reprod Endocrinol. 2020;3(53):49–54. *(Здобувачем проведено набір клінічного матеріалу, статистична обробка та аналіз матеріалів дослідження, формування висновків, оформлення і підготовка статті до друку)*.
4. Камінський ВВ, Сусликова ЛВ, Сербенюк АВ. Імплантаційна здатність ендометрія у жінок-ветеранок, що зазнали контузії, з нереалізованою репродуктивною функцією. Здоров'я жінки. 2020;9-10(155-156);44–9. *(Здобувачем проведено збір і статистична обробка первинних даних та аналіз матеріалів дослідження, формування висновків, підготовка матеріалів до публікації)*.
5. Kaminskyu VV, Suslikova LV, Serbeniuk AV, Dercach AD. Thyroid dysfunction in women of reproductive age who participated in hostilities and suffered contusions. RS Global World Science. 2020;8(35):41–7. *(Здобувачем проведено аналіз літературних джерел, набір клінічного матеріалу, узагальнення результатів дослідження, оформлення і підготовка статті до друку)*.
6. Камінський ВВ, Коломійченко ТВ, Жданович ОІ, Сербенюк АВ, Деркач АД. Оптимізація тактики ведення вагітності після грипу, перенесеного на ранніх термінах вагітності. RS Global World Science. 2020;9(61):18–24. *(Здобувачем проведено набір клінічного матеріалу, узагальнення результатів дослідження, формування висновків, оформлення і підготовка статті до друку)*.
7. Чайка КВ, Лавренюк ЮВ, Суслікова ЛВ, Сербенюк АВ. Якість життя жінок після нехірургічної корекції початкових проявів генітальних пролапсів. RS Global World Science. 2021;1(62):34–8. *(Здобувачем проведено узагальнення результатів дослідження, формування висновків та практичних рекомендацій, оформлення статті до друку)*.
8. Суслікова ЛВ, Сербенюк АВ, Лоншакова МС. Симптомний ендометріоз у жінок фертильного віку через призму аутоімунізації до харчових алергенів. Репродуктивне здоров'я жінки. 2021;5:25–9. *(Здобувачем проведено аналіз літературних джерел, набір клінічного матеріалу, аналіз та узагальнення результатів дослідження, оформлення і підготовка статті до друку)*.
9. Камінський АВ, Сербенюк АВ, Цісарж ОО. Прегравідарна підготовка жінок з корекцією вуглеводного обміну перед повторними циклами ДРТ з вираженою

недостатністю ендометрію. *RS Global World Science*. 2021;5(66):41–4. *(Здобувачем проведено набір та аналіз клінічного матеріалу, узагальнення результатів дослідження, формування висновків та практичних рекомендацій, оформлення і підготовка статті до друку).*

10. Бобрик МІ, Тутченко ТМ, Сідорова ІВ, Сербенюк АВ, Бурка ОА, Кротік ОІ. Інсулінорезистентність У ХХІ сторіччі: мультимодальний підхід до оцінювання причин та ефективної корекції. *Репродуктивна ендокринологія*. 2021;6(62):97–103. *(Здобувачем проведено аналіз літературних джерел, набір клінічного матеріалу, аналіз та узагальнення результатів дослідження, оформлення і підготовка статті до друку).*

11. Сербенюк АВ. Особливості сонографічної картини у жінок-ветеранок репродуктивного віку, що зазнали контузії під час бойових дій. *Репродуктивне здоров'я жінки*. 2022;6(61):22–30. DOI: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.6.2022.267681> *(Здобувачем проведено набір клінічного матеріалу, статистична обробка та аналіз матеріалів дослідження, формування висновків, оформлення і підготовка статті до друку).*

12. Kaminskyu VV, Serbeniuk AV, Kumpanenko YO. Approaches towards menstrual cycle disorder therapy in reproductive-aged women with long Covid. *Reprod Endocrinol*. 2022;2-3(68):44–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2023.68.44-47> *(Здобувачем проведено набір та аналіз клінічного матеріалу, узагальнення результатів дослідження, формування висновків та практичних рекомендацій, оформлення і підготовка статті до друку).*

13. Serbeniuk AV. Research of lipid metabolism disorders in female combatants. *FAMILY MEDICINE. EUROPEAN PRACTICES*. 2022;3(101):12–5. DOI: <https://doi.org/10.30841/2786-720X.3.2022.273906> *(Здобувачем проведено набір клінічного матеріалу, аналіз та узагальнення результатів дослідження, формування висновків та практичних рекомендацій, оформлення і підготовка статті до друку).*

14. Serbeniuk A., Kaminskyu V, Kumpanenko Y, Vash-Margita A, Malysheva I. The impact of the war in Ukraine on the reproductive health of female military personnel. *Int J Gynecol Obstet*. 2023;163:409–15. DOI: 10.1002/ijgo.14990 *(Здобувачем проведено набір клінічного матеріалу, аналіз та узагальнення результатів дослідження, оформлення і підготовка статті до друку).*

15. Сербенюк АВ. Особливості ментального здоров'я та функціонального стану організму спираючись на клініко-анамнестичні данні репродуктивного здоров'я жінок-військовослужбовиць, що зазнали контузії під час бойових дій. *Репродуктивна ендокринологія*. 2023;2-3(68):8–15. DOI: <http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2023.68.8-15> *(Здобувачем проведено набір клінічного матеріалу, аналіз та узагальнення результатів дослідження, оформлення і підготовка статті до друку).*

16. Сербенюк АВ. Характеристика гормонального профілю сироватки периферичної крові у жінок-ветеранок, що зазнали контузії, з нереалізованою репродуктивною функцією. *Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики [Електронне науково-практичне видання]*. 2023;3(1):44–51. DOI: 10.52705/2788-6190-2023-01-05 *(Здобувачем проведено набір клінічного матеріалу, аналіз та узагальнення результатів дослідження, формування висновків та практичних рекомендацій, оформлення і підготовка статті до друку).*

17. Сербенюк АВ. Особливості результатів гістероскопії у жінок-ветеранок, що зазнали контузії, під час бойових дій. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики [Електронне науково-практичне видання]. 2023;3(2):79–87. DOI: 10.52705/2788-6190-2023-02-10 *(Здобувачем проведено набір клінічного матеріалу, аналіз та узагальнення результатів дослідження, оформлення і підготовка статті до друку)*.

18. Serbeniuk AV. Determination of the proliferative activity of the endometrium during the period of the implantation window in veteran women of reproductive age with a history of contusion. Reports of Morphology. 2023;29(1):51–60. DOI: 10.31393/morphology-journal-2023-29(1)-08 *(Здобувачем проведено набір клінічного матеріалу, аналіз та узагальнення результатів дослідження, формування висновків та практичних рекомендацій, оформлення і підготовка статті до друку)*.

19. Serbeniuk AV. Research of the post-traumatic stress influence on the risk of carbohydrate metabolism disorders in women-veterans. RS Global World Science. 2023;1(79):1–6. DOI: [https://doi.org/10.31435/rsglobal\\_ws/30032023/7958](https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/30032023/7958) *(Здобувачем проведено набір клінічного матеріалу, аналіз та узагальнення результатів дослідження, оформлення і підготовка статті до друку)*.

20. Сербенюк АВ. Вивчення ролі маткових натуральних кілерних клітин у період вікна імплантації у жінок ветеранок, що зазнали контузії. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2023;27(1):28–34. DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2023-27(1)-05 *(Здобувачем проведено набір клінічного матеріалу, аналіз та узагальнення результатів дослідження, оформлення і підготовка статті до друку)*.

*Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:*

21. Камінський ВВ, Камінський АВ, Сербенюк АВ, Малишева ІВ, Шалько МН, Смик АС. Оптимізація гінекологічного супроводу жінок, що зазнали впливу військової агресії. Методичні рекомендації. Київ: Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика; 2023. 14 с.

22. Проноза-Стеблюк К, Сербенюк А, Радкевич М. Функціональні зв'язки порушень соматичного здоров'я, вегетативної регуляції та гормонального гомеостазу жінок-військовослужбовців. В: Матеріали I Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Вибрані питання медицини сектору державної безпеки та оборони» (2020 Лист 19–20, Київ–Харків). Харків, 2020. с. 21.

23. Kaminskyu VV, Chayka KV, Serbenyk AV. Complex Approach in Managing the Patients with Endometriosis in Ukraine: Role and Place of the Drug Therapy. Experience Exchange. In: International Society for Gynecologic Endoscopy, 29 annuil congress (2020 Dec 6-7, online).

24. Kaminskyu VV, Serbenyk AV. Distinctions of endocrine regulation in view of post-contusion syndrome. In: International Society for Gynecologic Endocrinology (ISGE), 19 world congress (2020 Dec 2-5, Florence, Italy).

25. Kaminskyu VV, Kaminskyu AV, Serbenyk AV. The peculiarities of the menstrual cycle at female military personnel that suffered contusion in hostilities. In: European Congress «Women's health beyond boundaries» European board of Obstetrics and Gynaecology (EBCOG) (2021 Sep 2-4, Athens, Greece).

## АНОТАЦІЯ

Сербенюк А. В. Репродуктивне здоров'я жінок фертильного віку, що зазнали контузії під час бойових дій. Система профілактики, лікування та реабілітації. Кваліфікаційна наукова робота на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» (наукова спеціальність 14.01.01 «Акушерство та гінекологія»). Київ: Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика; 2024.

Дисертаційна робота є новим рішенням актуальних проблеми сучасної гінекології та репродуктології – підвищення ефективності профілактики та відновлення репродуктивної функції у жінок, що зазнали контузії під час бойових дій. На підставі вивчення клініко-анамнестичних особливостей, результатів інструментальної візуалізації органів малого таза й ендометрія, дослідження гормонального, імунного та оксидативного профілю периферичної крові, а також стану рецепторів до стероїдних гормонів, піноподій, експресії молекул імплантації, маткових кілерних клітин, показників апоптозу та проліферації, розробки схеми патогенезу порушень репродуктивного здоров'я в цілому та рецептивності ендометрія у пацієнок з акубаротравмою в анамнезі розроблена та впроваджена схема діагностики порушень рецептивності ендометрія та комплексна диференційована система профілактики та реабілітації в залежності від наявності наслідків перенесеної контузії та стану рецептивності ендометрія у цієї когорти хворих, що призвело до поліпшення репродуктивного здоров'я та збільшення випадків настання вагітності.

Застосування у досліджуваних пацієнок розробленої науково обґрунтованої комплексної диференційованої системи реабілітації в залежності від стану рецептивності ендометрія призводить до достовірних змін гормонального й імунного статусу, зниження рівнів про- та протизапальних цитокінів, зменшення продуктів вільнорадикального окислення, підвищення рівнів ферментних і неферментних антиоксидантів, зниження рівня ендогенної інтоксикації, а в ендометрії в період вікна імплантації – до більш повноцінного формування піноподій і відновлення фізіологічної експресії стероїдних рецепторів, більшого зниження високоцитотоксичних CD16+ CD56+NK-лімфоцитів, процесів проліферації, активізації апоптозу, підвищення експресії молекул імплантації, що призводить у пацієнок групи ІА, які вагітніли природним шляхом, до збільшення частоти настання вагітності в 1,6 рази ( $p < 0,01$ ) та пологів в 2,0 рази ( $p < 0,0006$ ), а у пацієнок групи ІА після ДРТ – відповідно в 1,7 рази ( $p < 0,0001$ ) та в 2,2 рази ( $p < 0,0001$ ).

**Ключові слова:** репродуктивне здоров'я, контузія під час бойових дій, безпліддя, допоміжні репродуктивні технології, прегравідарна підготовка, рецептивність ендометрія.

## ABSTRACT

Serbenyuk A. V. Reproductive health of women of fertile age who suffered concussions during hostilities. System of prevention, treatment and rehabilitation. Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Dissertation for obtaining the scientific degree of Doctor of Medical Sciences in the field of knowledge 22 «Healthcare», specialty 222 «Medicine» (scientific specialty 14.01.01 «Obstetrics and Gynecology»). Kyiv: Shupyk National Healthcare University of Ukraine; 2024.

The dissertation is a new solution to the urgent problems of modern gynecology and reproduction – increasing the effectiveness of prevention and restoration of reproductive function in women who have suffered concussion during hostilities. Based on the study of clinical and anamnestic features, the results of instrumental imaging of the pelvic and endometrial organs, the study of the hormonal, immune and oxidative profile of peripheral blood, as well as the state of steroid hormone receptors, pinopodes, the expression of implantation molecules, uterine killer cells, indicators of apoptosis and proliferation, the development of a scheme for the pathogenesis of reproductive health disorders in general and the receptivity of the endometrium in patients with a history of acubarotrauma, a scheme for diagnosing endometrial receptivity disorders and a comprehensive differentiated system of prevention and rehabilitation depending on the presence of the consequences of the transferred concussion and the state of endometrial receptivity in this cohort of patients was developed and implemented, which led to an improvement in reproductive health and an increase in cases of pregnancy.

The use of a developed, scientifically substantiated and implemented complex differentiated rehabilitation system in the study patients, depending on the state of endometrial receptivity, leads to significant changes in hormonal, immune status, a decrease in the levels of pro- and anti-inflammatory cytokines, a decrease in the products of free radical oxidation, an increase in the levels of enzyme and non-enzyme antioxidants, a decrease in the level of endogenous intoxication, to a more complete formation of pinopodes in the endometrium during the implantation window, and the restoration of physiological expression of steroid receptors, a greater decrease in highly cytotoxic CD16+CD56+ NK lymphocytes, proliferation processes, activation of apoptosis, increased expression of implantation molecules, which leads to a 1.6-fold increase in the frequency of pregnancy ( $p<0.01$ ) and a 2.0-fold increase in childbirth ( $p<0.0006$ ) in patients of the IA group after ART, respectively – 1.7 times ( $p<0,0001$ ) and 2.2 times ( $p<0.0001$ ).

**Keywords:** reproductive health, concussion during hostilities, infertility, assisted reproductive technologies, pregravid preparation, endometrial receptivity.

### **ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ**

E <sub>2</sub>	–	17β-естрадіол
ЖКА	–	жінки з контузією в анамнезі
ДРТ	–	допоміжні репродуктивні технології
ІІ	–	інтерлейкін
ІМТ	–	індекс маси тіла
ЛІФ	–	лейкемія-інгібуючий фактор
МНК	–	маткові натуральні кілери
МСМ	–	молекули середньої маси

МЦ	–	менструальний цикл
П	–	прогестерон
ПНГЕ	–	проста неатипова гіперплазія ендометрія
ПРЛ	–	пролактин
ПТСР	–	посттравматичний стресовий розлад
РАЕР	–	прогестерон асоційований білок ендометрія
ТФР- $\beta$	–	трансформуючий фактор- $\beta$
ФНП- $\alpha$	–	фактор некрозу пухлин- $\alpha$
ФСГ	–	фолікулостимулюючий гормон
ЦІК	–	циркулюючі імунні комплекси
ЧМТ	–	черепно-мозкова травма
НАТ	–	N-ацетилтрансфераза
РАЕР	–	прогестерон-асоційований білок ендометрія