

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

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

СЕРБЕНЮК АНАСТАСІЯ ВАЛЕРІЇВНА

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

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

в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»
(наукова спеціальність 14.01.01 «Акушерство та гінекологія»)

Подається на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук
Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело.



Анастасія СЕРБЕНЮК

Київ – 2024

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 присвячена підвищенню 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 репродуктивної функції у них.

На I етапі було проведено *ретроспективний аналіз амбулаторних карт* пацієнток репродуктивного віку з травмуючими подіями в анамнезі (жінки-військовослужбовці, ветеранки, волонтери, переселенці з деокупованих територій), які звернулися для проведення планування вагітності та ДРТ в період з 2016 по 2020 рр. На II етапі проведено *проспективне дослідження* 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 I (211 жінок, що зазнали контузії в анамнезі та безпліддя) та групу II (246 жінок із безпліддям без епізодів контузії в анамнезі). Період проведення досліджень – з 2021 по 2023 роки. На III етапі 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 відбувся на дві групи: група IA (n=106) – жінки, що проходили обстеження та прегравідарну підготовку за комплексною диференційованою системою реабілітації, та група IB (n=105) – жінки, які були переведені на лікування

за загальноприйнятою схемою. На IV (заключному) етапі дослідження були оцінені результати впровадження системи комплексної диференційованої реабілітації пацієнок репродуктивного віку із встановленим діагнозом безпліддя трубно-перитонеального генезу, що брали участь у військових діях та зазнали контузії, з урахуванням стану рецептивності ендометрія.

Для вирішення поставленої мети були визначені наступні завдання: провести ретроспективний аналіз амбулаторних карт пацієнок, що зазнали контузії під час бойових дій, та довести доцільність корекції рецептивності ендометрія у них при проведенні передгравідарної підготовки; виявити особливості клініко-анамнестичних даних у обстежених пацієнок, що зазнали контузії під час бойових дій; з'ясувати особливості сонографії органів малого таза та гістероскопії в обстежених пацієнок; вивчити характеристику гормонального та імунного статусу периферичної крові в обстежених пацієнок; виявити особливості стану систем вільнорадикального окислення та антиоксидантного захисту в периферичній крові в обстежених пацієнок з контузією в анамнезі; дослідити стан рецепторів стероїдних гормонів, піноподій і деяких молекул імплантації в ендометрії в обстежених пацієнок в період вікна імплантації; оцінити імунний статус ендометрія в обстежених пацієнок в період вікна імплантації; визначити стан проліферації та апоптозу в ендометрії обстежених пацієнок в період вікна імплантації; визначити особливості патогенезу порушення рецептивності ендометрія у обстежених пацієнок; розробити, впровадити та довести клінічну ефективність комплексної диференційованої системи реабілітації порушення репродуктивної функції у жінок з контузією в анамнезі.

Ретроспективний аналіз амбулаторних карт пацієнок, що зазнали контузії під час бойових дій, продемонстрував наявність перед плануванням вагітності у 52,8% 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% жінок морфофункціональна структура ендометрія не відповідала фазі і дню менструального циклу. Особливості клініко-анамнестичних даних в обстежених пацієн-

ток, 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% випадків, вторинне – у 40,0%; переважною когортою були жінки з тривалістю безпліддя від 4 до 10 років – 62,4% випадків.

При сонографії у досліджуваних пацієнток виявлено кореляційну 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 сінехії, ПНГЕ – у 2,1 рази ($p < 0,01$).

У пацієнток з наслідками контузії спостерігалися наступні зміни в гормональному профілі: 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 ($p < 0,01$) зменшувався в 1,1 рази, $E_2/П$ – підвищувався в 1,1 рази ($p < 0,02$).

Наслідком контузії було також 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% ($p < 0,001$). Також зафіксовано розвиток дисбалансу функціонування систем вільнорадикального окислення та антиоксидантного захисту.

Зміни показників експресії рецепторів стероїдних гормонів ендометрія прямо пропорційно залежали від наявності наслідків контузії у пацієнток із без-

пліддям. Відмічено порушення розвитку ендометріальних піноподій та мікрворсинок під час вікна імплантації: ділянки з відсутніми піноподіями у 48,0% випадків ($p < 0,006$), дрібні розміри піноподій – в 78,0% ($p < 0,01$) множинні мікрворсинки – в 38,0% ($p < 0,02$); знижена частота присутності в зразку розвинутих піноподій та великі розміри піноподій в 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 з мозаїцизмом розмірів (67,5%).

У досліджуваних пацієнток, що зазнали контузії під час бойових дій, спостерігалось достовірне зниження експресії в ендометрії в період вікна імплантації $\alpha V\beta_3$ -інтегринів, ЛПФ, глікоделіну в 1,1 рази. В період, відповідний вікну імплантації, у маткових змивах у цих пацієнток достовірно знижений рівень ЛПФ в 4,0 рази ($p < 0,001$), глікоделіну в 1,8 рази ($p < 0,001$); концентрації ЛПФ ($r = 0,29$; $p < 0,001$) 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.

На тлі перенесеної контузії в анамнезі у пацієнток спостерігалась місцева імунна дисфункція, яка й призводить до інфертильності: у всіх пацієнток в ендометрії в період вікна імплантації серед МНК-клітин була підвищена питома вага високо цитотоксичних CD16+CD56+NK-лімфоцитів, найбільше при поліпах ендометрія, гіперплазії і хронічних ендометритах.

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

Виявлено наступні особливості патогенезу порушення рецептивності ендометрія в обстежених пацієнток з контузією в анамнезі: порушення морфофункціонального стану ендометрія, рецептивності в період вікна імплантації; перенесена контузія веде до гормонального, 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+НК-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.

Застосування у досліджуваних пацієнток 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+НК-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 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 devoted to increasing the effectiveness of the restoration of reproductive function in women who have suffered concussion during hostilities, against the background of determining the features of the pathogenesis of endometrial receptivity impairment through the development and implementation of a comprehensive differentiated system of rehabilitation of reproductive impairment in them.

At the stage I, a retrospective analysis of medical cards of patients of reproductive age with traumatic events in history (female servicemen, veterans, volunteers, IDPs from de-occupied territories) who applied for pregnancy planning and ART was carried out, from 2016 to 2020. At stage II, a prospective study of 487 women of reproductive age from 20 to 40 years old was conducted. The control was 30 conditionally healthy civilian women of reproductive age without any history of trauma. 457 women of reproductive age with a diagnosis of infertility were divided into 2 groups - group I (211 women) and group II (246 women). Group I included women with a history of concussion and an established diagnosis of infertility. Group II included women of reproductive age with infertility without a history of concussion. The period of the study is from 2021-2023. The pathogenesis of endometrial receptivity disorders in women of reproductive age who suffered concussion during hostilities has been determined. At stage III, a system of comprehensive differentiated rehabilitation of women with a diagnosis of infertility who took part in hostilities and were concussed, taking into account the state of endometrial receptivity, was developed and implemented (n=211). The patients were

divided into two groups: the IA group (n=105), which underwent examination and pregravid preparation under a comprehensive differentiated rehabilitation system, and the IB group (n=106), which were treated according to the traditional regimen. At the final stage IV of the study, the results of the implementation of a system of complex differentiated rehabilitation of patients of reproductive age with an established diagnosis of infertility of tubal-peritoneal origin who participated in hostilities and were concussed, taking into account the state of endometrial receptivity, were evaluated.

To achieve this goal, the following tasks were identified: to conduct a retrospective analysis of the medical records of patients who underwent concussion during hostilities and to prove the feasibility of correcting the receptivity of the endometrium in them during pregravid preparation; to identify the features of clinical and anamnestic data in the examined patients who underwent concussion during hostilities; to find out the features of sonography of the pelvic organs and hysteroscopy in the examined patients; to study the characteristics of the hormonal and immune status of peripheral blood in the examined patients; to identify the features of the state of systems of free radical oxidation and antioxidant protection in peripheral blood in the examined patients with concussion in anamnesia; to determine the state of steroid hormone receptors, pinopodia and some implantation molecules in the endometrium in the examined patients during the implantation window; to evaluate the immune status of the endometrium in the examined patients during the implantation window; to define the state of endometrium proliferation and apoptosis in examined patients during the implantation window; to define the pathogenesis features of the endometrium receptivity impairment in the examined patients; to develop, introduce and prove clinical efficacy of complex differentiated system of rehabilitation of reproductive impairment in women with a history of concussion.

A retrospective analysis of medical records of patients who suffered concussion during hostilities showed the presence of hyperplastic endometrial processes before pregnancy planning in 52.8% (in 33.1% – SNEH, in 5.3% – CNEH, in 0.3% – SAEH, in 32.2% – endometrial polyp), in 52.0% – EH, in 21.0% – intrauterine synechia;

in 9.6% – submucous leiomyomatous nodes; in 18.0% – the morphofunctional structure of the endometrium did not correspond to the phase and day of the menstrual cycle. Correction of the morphofunctional state of the endometrium leads to an increase in the number of pregnancies by 2.1 times ($p<0.0001$).

Features of clinical and anamnestic data in the examined patients who suffered concussion during hostilities are as follows: a longer duration of menstruation by 1.1 times ($p<0.001$); painful menstruation – more often by 1.5 times ($p<0.001$), heavier menstrual bleeding – by 1.6 times ($p<0.003$); a longer duration of infertility (6.02 ± 0.21 years) by 1.3 times ($p<0.001$). Primary infertility is observed in 44.8% of cases, secondary – in 40.0% of cases; the predominant cohort is women with infertility duration from 4 to 10 years – 62.4% of cases.

In sonography in the studied patients, the thickness of the M-echo on the 21st day is significantly smaller by 1.2 times ($p<0.001$); the volume of the ovaries is larger: the right one – by 1.2 times ($p<0.001$) and the left one – by 1.3 times ($p<0.001$); the maximum diameter of the corpus luteum is less than 1.1 times ($p<0.001$), there is a decrease in its vascularization with an increase in the resistance index of blood flow in the corpus luteum by 1.1 times ($p<0.01$), a decrease in the maximum systolic velocity by 1.1 times ($p<0.001$). There is a correlation between the level of serum progesterone on day 21 and the index of blood flow resistance in the corpus luteum on day 21 ($r=-0.76$, $p<0.05$), the maximum systolic blood flow rate ($r=0.70$, $p<0.05$). During hysteroscopy, the examined patients who underwent concussion during hostilities were 1.7 times more likely ($p<0.002$) to have an endometrial mismatch with the MC phase, 3.1 times more likely ($p<0.003$) to have intrauterine synechia, and 2.1 times more likely to have SNEH ($p<0.01$).

In patients with the consequences of concussion, changes in the hormonal profile are as follows: in the early follicular phase of the cycle, the level of FSH is increased by 1.1 times ($p<0.01$), LH – 1.2 times ($p<0.01$), Tf – 1.1 times ($p<0.01$); during the ovulation period, the content of FSH ($p<0.01$) and LH ($p<0.03$) is reduced by 1.1 times; in the middle luteal phase, the level of E_2 ($p<0.02$) and P ($p<0.01$) decrease by 1.1 times, E_2/P increases by 1.1 times ($p<0.02$).

The consequence of concussion is also the formation of special manifestations of immune imbalance: an increase in the number of segmented neutrophils, respectively, by 10.8% against 6.8% ($p < 0.002$), a decrease in the number of monocytes by 38.1% against 26.2% ($p < 0.003$), lymphocytes by 17.4% against 11.3% ($p < 0.003$); redistribution of the subpopulation composition of lymphocytes with a decrease in the relative content of CD3+ by 12.1% against 7.7% ($p < 0.002$), CD4+ by 23.6% against 14.3% ($p < 0.001$), CD8+ by 13.8% against 7.6% ($p < 0.002$), CD16+ by 24.2% against 15.9% ($p < 0.001$), CD22+ by 14.2% versus 11.8% ($p > 0.05$), 34.3% increase in CD25+ versus 14.5% ($p < 0.001$); 29.8% decrease in IgG versus 10.9% ($p < 0.001$), 43.7% increase in IgA versus 15.9% ($p < 0.001$) and 33.9% increase in IgM versus 13.6% ($p < 0.001$). Against the background of the experienced concussion, an imbalance in the functioning of the systems of free radical oxidation and antioxidant protection develops.

Changes in the expression indicators of steroid hormone receptors of the endometrium are directly proportional to the presence of the consequences of concussion in patients with infertility: the increased expression of estrogen- α receptors in the glands is noteworthy, although it varies from the absence and single in the immunohistochemical analysis in patients with established chronic sclerosing endometritis and endometrial hyperplasia to IRS= 452% in hyperplasia; there is a disorder in development of endometrial pinopodes and microvilli during the implantation window: areas with absent pinopodes in 48.0% of cases ($p < 0.006$), small sizes of pinopodes in 78.0% ($p < 0.01$), multiple microvilli in 38.0% ($p < 0.02$); a reduced frequency of the presence of pinopodes in the sample and large sizes of pinopodes by 2.0 times ($p < 0.01$), with an apparent small number of microvilli by 4.0 times ($p < 0.0001$), frequent detection of endometrial pinopodes of medium size by 3.0 times ($p < 0.02$); microvilli in moderate number - by 4.0 times ($p < 0.0001$); forms with mosaicism (65%) and size mosaicism (67,5%).

In the studied patients who suffered concussion during hostilities, there is a significant decrease in expression of $\alpha V\beta 3$ -integrins, LIF, glycodelin by 1.1 times in the endometrium during the window of implantation, and their level in patients with

concussion in history is significantly lower in the proliferation phase, in the phase of early and medium secretion; with chronic endometritis; with simple non-atypical hyperplasia and polyps. In the period corresponding to the implantation window, in uterine washings, these patients have a significantly reduced level of LIF by 4.0 times ($p < 0.001$), glycodeilin by 1.8 times ($p < 0.001$); concentrations of LIF ($r = 0.29$, $p < 0.001$) and glycodeilin ($r = 0.34$, $p < 0.001$) in uterine washings correlate with those in endometrial tissue and can serve as a marker for diagnosis and treatment control.

Against the background of a previous concussion, patients have local immune dysfunction, which leads to infertility: all patients have an increased proportion of highly cytotoxic CD16+CD56+ NK lymphocytes among MNK cells in the endometrium during the period of the implantation window, most of all with endometrial polyps, hyperplasia and chronic endometritis.

A decrease in the apoptotic activity of the endometrial glands is carried out against the background of increased expression of the apoptosis inhibitor bcl-2 mainly in the endometrial glands and lymphohistioplasmacytic infiltrates. The content in the endometrial stroma of immunopositive Ki-67 cells and bcl-2 in the endometrium in patients with a history of concussion is significantly higher: in the endometrium, which corresponds to the phase of proliferation by 1.4 times; in the endometrium, which corresponds to the phase of early secretion, by 1.5 times; in the endometrium, which corresponds to the middle phase of secretion, by 1.8 times; in chronic endometritis by 3.1 times; in hyperplasia by 3.7 times; in polyps by 2.2 times.

As a result, the expression of steroid receptors is disrupted in the endometrium, highly cytotoxic CD16+CD56+ NK lymphocytes accumulate, proliferation increases, apoptosis decreases, the expression of implantation molecules ($\alpha V\beta 3$ -integrins, glycodeilin, LIF) decreases and the formation of pinopodes is disrupted. All of these disrupt the processes of appositioning, attachment, invasion and development of the embryo and leads to infertility.

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.

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 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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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 (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 І 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: 27th European Congress «Women's health beyond boundaries» European board of Obstetrics and Gynaecology (EBCOG) (2021 Sep 2-4, Athens, Greece).

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ	21
ВСТУП.....	22
РОЗДІЛ 1	
АНАЛІЗ СУЧАСНОГО СТАНУ ПРОБЛЕМИ ПАТОГЕНЕЗУ, ДІАГНОСТИКИ І КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ПОРУШЕНЬ РЕЦЕПТИВНОСТІ ЕНДОМЕТРІЯ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ, ЯКІ БРАЛИ УЧАСТЬ У БОЙОВИХ ДІЯХ ТА ЗАЗНАЛИ КОНТУЗІЇ	29
1.1 Особливості ментального, соматичного та репродуктивного здоров'я жіночого населення України під час воєнних дій, що розпочала країна-агресор	29
1.2 Проблема порушень рецептивності ендометрія у жінок репродуктивного віку, що зазнали акубаротравми під час воєнних дій	35
1.3 Патогенетичні аспекти рецептивності ендометрія у жінок репродуктивного віку, що зазнали контузії під час бойових дій.....	45
1.4 Діагностика рецептивності ендометрія у пацієток з контузією в анамнезі	59
1.5 Способи корекції рецептивності ендометрія	69
РОЗДІЛ 2	
МЕТОДОЛОГІЯ, МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	73
2.1 Матеріал і методологія дослідження.....	75
2.2 Методи дослідження	77
РОЗДІЛ 3	
РЕТРОСПЕКТИВНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ДОЦІЛЬНОСТІ КОРЕКЦІЇ СТАНУ ЕНДОМЕТРІЯ У ПАЦІЄТОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ З ТРАВМУЮЧИМИ ПОДІЯМИ В АНАМНЕЗІ	85
РОЗДІЛ 4	
ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІКО-АНАМНЕСТИЧНИХ ТА ІНСТРУМЕНТАЛЬНИХ ДАНИХ ЖІНОК-УЧАСНИЦЬ ВОЄННИХ ДІЙ.....	97

4.1 Клініко-анамнестичні особливості жінок фертильного віку з травмуючою подією під час воєнних дій.....	97
4.2 Особливості даних інструментального обстеження жінок з контузією в анамнезі	108
4.2.1 Сонографічна характеристика внутрішніх геніталій у обстежених жінок репродуктивного віку, які брали участь у бойових діях та зазнали контузії.....	108
4.2.2 Особливості результатів гістероскопії у жінок репродуктивного віку, які брали участь у бойових діях та зазнали контузії, в залежності від наявності постконтузійного синдрому.....	121
РОЗДІЛ 5	
ГОРМОНАЛЬНИЙ, ІМУННИЙ ТА ОКСИДАТИВНИЙ ПРОФІЛЬ ПЕРИФЕРИЧНОЇ КРОВІ В ЖІНОК, ЩО БРАЛИ УЧАСТЬ У ВОЄННИХ ОПЕРАЦІЯХ ТА ЗАЗНАЛИ СНАРЯДНОГО ШОКУ	
5.1 Характеристика гормонального профілю сироватки периферичної крові досліджуваних жінок.....	127
5.2 Імунна реактивність периферичної крові відповідно до наслідків перенесеної травми	131
5.3 Стан вільнорадикального окислення та антиоксидантного захисту периферичної крові в обстежуваних пацієнток	139
РОЗДІЛ 6	
МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ ЕНДОМЕТРІЯ В ПЕРІОД ВІКНА ІМПЛАНТАЦІЇ В ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ, ЯКІ БРАЛИ УЧАСТЬ У БОЙОВИХ ДІЯХ ТА ЗАЗНАЛИ КОНТУЗІЇ.....	
6.1 Стан ендометріальних маркерів потенційної імплантації в ендометрії у пацієнток фертильного віку, які приймали участь у воєнних діях та зазнали контузії в період вікна імплантації	143
6.1.1 Визначення особливостей гормонозалежних піноподій в імплантаційний період у жінок фертильного віку, які приймали участь у бойових діях та зазнали контузії	143

6.1.2 Стан рецепторів до статевих гормонів в ендометрії пацієнок репродуктивного періоду, які приймали участь у воєнних діях та зазнали контузії в період вікна імплантації	148
6.1.3 Експресія $\alpha V\beta_3$ -інтегринів в ендометрії в період вікна імплантації у жінок з акубаротравмою в анамнезі	163
6.1.4 Експресія ЛПФ в ендометрії в період вікна імплантації у пацієнок з контузією в анамнезі.....	172
6.1.5 Експресія глікоделіну в період вікна імплантації	178
6.1.5 Вміст ЛПФ і глікоделіну в маткових змивах у досліджуваних пацієнок в період імплантації	178
6.2 Маткові натуральні кілерні клітини в період вікна імплантації в жінок з контузією в анамнезі	185
6.3 Стан проліферації та апоптозу в період вікна імплантації в ендометрії жінок з акубаротравмою в анамнезі	194

РОЗДІЛ 7

РЕЗУЛЬТАТИ ВПРОВАДЖЕННЯ КОМПЛЕКСНОЇ ДИФЕРЕНЦІЙОВАНОЇ СИСТЕМИ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ ПАЦІЄНОК, ЩО ПРИЙМАЛИ УЧАСТЬ У БОЙОВИХ ДІЯХ, В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД СТАНУ РЕЦЕПТИВНОСТІ ЕНДОМЕТРІЯ	209
7.1 Комплексна диференційована система реабілітації пацієнок з контузією в анамнезі.....	209
7.2 Динаміка деяких показників гормонального профілю периферичної крові жінок з контузією в анамнезі в залежності від методу реабілітації.....	212
7.3 Динаміка імунної реактивності периферичної крові в залежності від методу реабілітації	216
7.4 Динаміка деяких показників вільнорадикального окислення, антиоксидантного захисту й ендогенної інтоксикації у периферичній крові жінок репродуктивного віку в залежності від методу реабілітації.....	223

7.5 Співвідношення показників потенційної імплантаційної здатності ендометрія	227
7.6 Клінічні результати впровадження комплексної системи реабілітації пацієнок з диференційованим підходом до відновлення рецептивності ендометрія	241
РОЗДІЛ 8	
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ.....	243
ВИСНОВКИ.....	287
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	292
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	295
ДОДАТКИ.....	322

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

АМГФ	–	α 1-мікроглобулін фертильності
ДК	–	дієновікон'югати
E ₂	–	17 β -естрадіол
ЖКА	–	жінки з контузією в анамнезі
ЖзБ	–	жінки з діагнозом безпліддя
ГГТС	–	гіпоталамо-гіпофізарна-тиреоїдна система
ДРТ	–	допоміжні репродуктивні технології
ІЛ	–	інтерлейкін
ІМТ	–	індекс маси тіла
ІПФР-1	–	інсуліноподібний фактор росту
ЛІФ	–	лейкемія-інгибуючий фактор
МАТ	–	моноклональні антитіла
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
СЕФР	–	судинний ендотеліальний фактор росту
СІК	–	судинний індекс кровоплину
СОД	–	супероксиддисмутаза
ТФР- β	–	трансформуючий фактор- β
ФНП- α	–	фактор некрозу пухлин- α
ФСГ	–	фолікулостимулюючий гормон
ХГЛ	–	хоріонічний гонадотропін людини
ЦІК	–	циркулюючі імунні комплекси
НАТ	–	N-ацетилтрансфераза
РАЕР	–	прогестерон-асоційований білок ендометрія

ВСТУП

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 у 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, Камінський В. В. 2019, 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 et al., 2022).

Пошук компетентних маркерів рецептивного періоду в циклі жінки триває багато років (Агаджанова Л., 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 Bo 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 НДР 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.). Автор 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 їх 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 та

при проведенні гістероскопії, гормонального та імунного профілю, більш виражені серед пацієнок з контузією в анамнезі, ніж серед жінок без травмуючого впливу. Доведено, що в ендометрії пацієнок з контузією в анамнезі в період вікна імплантації спостерігаються зміни рецепторів стероїдних гормонів, відхилення в розвитку піноподій та їх мікроворсинок, зниження експресії молекул імплантації ($\alpha V\beta_3$ -інтегринів, лейкоїя-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 кожної конкретної хворої, розроблена схема патогенезу порушень рецептивності ендометрія у пацієнок, що зазнали контузії під час бойових дій, 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.

Практичне значення одержаних результатів. Для лікарів гінекологів та репродуктологів запропоновано схеми діагностики порушень рецептивності ендометрія та комплексної диференційованої системи реабілітації пацієнок з контузією в анамнезі в залежності від стану рецептивності ендометрія. Доведено, що застосування у досліджуваних пацієнок 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 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, вкопіювання первинної документації, відбір пацієнток та їх розподіл по групах. Автором проведено обстеження хворих, їх ендокхірургічне 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, дисертанту 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 annual meeting of International Society for Gynecologic Endoscopy (2020 Dec 2–5, Florence, Italy), 27th European Congress «Women's health beyond boundaries» European board of Obstetrics and Gynaecology (EBCOG) (2021 Sep 2–4, Athens, Greece), 28th 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.

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 рецептивності 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.

РОЗДІЛ 1

АНАЛІЗ СУЧАСНОГО СТАНУ ПРОБЛЕМИ ПАТОГЕНЕЗУ, ДІАГНОСТИКИ І КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ПОРУШЕНЬ РЕЦЕПТИВНОСТІ ЕНДОМЕТРІЯ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ, ЯКІ БРАЛИ УЧАСТЬ У БОЙОВИХ ДІЯХ ТА ЗАЗНАЛИ КОНТУЗІЇ

1.1 Особливості ментального, соматичного та репродуктивного здоров'я жіночого населення України під час воєнних дій, що розпочала країна-агресор

Одним із демографічних наслідків безпліддя вважається загальне зниження народжуваності. На жаль, частота безплідних шлюбів вище 15% є суттєвим важелем впливу на демографічні показники, що призводить до перевищення рівня невиношування та перинатальних втрат сумарно [9, 10]. Слід відмітити, що весь період незалежності України супроводжується складною демографічною ситуацією, яка обумовлена значною часткою людей похилого віку серед населення, зниженням рівня народжуваності, міграційними процесами у зв'язку з нестабільною політичною та економічною ситуацією, особливо під час воєнних дій [12, 27]. Узагальнюючи усе зазначене вище, проблема непліддя серед населення України набуває особливого соціального значення.

Для вивчення демографічної ситуації використовують кількісні та якісні показники. В Україні зменшується чисельність населення та збільшується рівень смертності на тлі низької народжуваності, це все показує погіршення показників демографічної ситуації. Щодо якісних показників демографічної ситуації, картина також складна, а саме очікується з кожним роком зниження тривалості життя на фоні старіння населення та збільшення рівня захворюваності всіх категорій населення, включаючи, на жаль, дитяче населення [26, 140].

Згідно статистичних даних Державної служби статистики, в Україні відмічається значна демографічна криза, що проявляється депопуляцією. Слід зазначити, що в період з 2002 по 2012 роки відмічалось незначне підвищення

рівня народжуваності, але з 2014 року цей показник стрімко почав знижуватися. Згідно даних соціологів, ця тенденція зберігається і на сьогодні, що насамперед пов'язано з бойовими діями та масштабною міграцією населення на тлі воєнних дій, що вже триває десятиріччя. Згідно прогнозів ООН, населення України у найближчі 10 років значно скоротиться, а через 50 років кількість населення може сягати позначки до 12 мільйонів [15].

На функцію народжуваності населення і, відповідно, на здоров'я народжених дітей та, як наслідок, репродуктивне здоров'я нації в цілому має значний вплив соціально-економічна ситуація в країні та воєнна і політична дестабілізація в суспільстві. Звісно, в період геноциду зростає цінність кожної народженої дитини, а особливого значення набуває збереження репродуктивного потенціалу майбутніх матерів та батьків, що стає одним з основних національних пріоритетів з метою відродження української нації [98, 251].

Головним показником репродуктивного здоров'я є рівень неплідності. Спираючись на дані чисельних досліджень, безплідний шлюб в умовах військової агресії зустрічається все частіше та його рівень 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 неухильно зростає з моменту повномасштабного вторгнення країни-агресора [94, 119, 226].

Згідно останніх досліджень, на фоні безплідного шлюбу знижується соціальна активність та, як наслідок, працездатність населення, що призводить до психо-соціальної дестабілізації [10, 226].

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 [72, 74].

Принаймні три з восьми цілей тисячолітнього розвитку (ЦТР) ООН торкаються питань репродуктивного здоров'я. Цілі 3, 5 і 6 ставлять завдання

сприяти гендерній рівності та більшим повноваженням жінок, покращувати материнське здоров'я, а також боротися із хворобами, які безпосередньо пов'язані з репродуктивним здоров'ям [11, 13, 16]. Здійснювати вищезазначені цілі пропонується через впровадження чотирьох основних стратегій, що включають застосування комунікативних технологій та просвітницьких заходів щодо здорового способу життя, покращення структур охорони здоров'я, проведення досліджень статусу репродуктивного здоров'я у Європі та здійснення відповідних публікацій. Україна вже розпочала реалізацію Регіональної стратегії ВООЗ із репродуктивного здоров'я, використовуючи при цьому як інструмент Національну програму «Репродуктивне здоров'я нації», яка спрямовує свої зусилля у стратегічних напрямках, визначених ВООЗ, на гарантування умов для безпечного материнства, формування репродуктивного здоров'я серед молоді, удосконалення системи планування сім'ї в Україні, збереження репродуктивного здоров'я населення [1, 4-7, 16, 19].

Репродуктивне здоров'я – система психологічних і фізіологічних механізмів, об'єднаних для реалізації задач репродукції, до якої входить: зачаття, виношування, народження дитини, піклування про неї та виховання. За визначенням ВООЗ, під репродуктивним здоров'ям розуміють стан повного фізичного, розумового та соціального добробуту, а не лише відсутність хвороб або недуги в усіх аспектах, що мають відношення до репродуктивної системи її функції і процесів [7, 17]. Особливої уваги потребує ситуація з репродуктивним здоров'ям, яке є невід'ємною частиною загального здоров'я нації в цілому, разом з тим є стратегічно важливим для сталого розвитку суспільства [34, 99].

Серотонінергічна система являється однією з основних стресіндукованих систем. Серотонін представляє собою біогенний амін, що має надвисокий спектр біологічної активності, який має тропність до центральної і периферичної нервової системи, та інших органів і тканин. Лише 2% з усієї кількості серотоніну перебуває у центральній нервовій системі. Серотонін виконує функції медіатора, до специфічних серотонінтропних нейронів, а також модулятора дії різноманітних нейромедіаторів [79]. Фізіологічна роль серотоніну в головному

мозку людини розглядається в зв'язку з регуляцією таких психоемоційних реакцій, як імпульсивний потяг, агресивність, тривожність, статеві поведінки, що дозволило деяким авторам визначити серотонін, як «нейромедіатор гарного самопочуття». Серотонін приймає участь в контролі терморегуляції, процесах сенсорного сприйняття, зокрема больової чутливості. Серотонінергічні нейрони разом з норадреналінергічними та дофамінергічними утворюють нейронну неопіатну антиноцицептивну систему. Встановлено, що стимуляція найважливіших моноамінергічних структур стовбура мозку призводить до виникнення значної аналгезії, а екскреція серотоніну та норадреналіну викликає суттєве пригнічення больових рефлекторних реакцій. Порушення обміну серотоніну та/або функцій серотонінових регуляторів головного мозку мають відношення до патогенезу багатьох психічних захворювань [69, 139, 170].

Серотонін приймає участь в регуляції гіпоталамо-гіпофізарно-адренокортикальної системи [146], стимулює секрецію глюкокортикоїдів [54]. У дослідженнях на щурах S. Кауа та співавторів (2019) отримали підтвердження існуванню системи зворотного зв'язку, в яку залучені серотонінові рецептори, між корою наднирників та серотонінергічними системами мозку. Таким чином, застосування кортикостерону чи дексаметазону дає зменшення концентрації медіатора серотоніну в структурах мозку [178].

За даними С.М. Корнієнко (2017) і N.T. Moldogazieva та співавторів (2017), серотонін через мет-енкефалін наднирникових залоз, з яким він перебуває в тісному функціональному зв'язку, обмежує збудження адренергічних центрів і тим самим може брати участь у лімітуванні стрес-реакцій [51, 197].

Дослідження останніх років показали, що оксид азоту (NO), який є універсальним регулятором, який приймає участь практично у всіх фізіологічних процесах як у центральній нервовій системі, так і на периферії, включений у формування термінової та довготривалої адаптації і має виражені захисні властивості при значних стресорних впливах. Встановлено, що система NO відповідає основним критеріям стрес-лімітуючої системи. При стресах будь-якого генезу підсилюється утворення NO.

Окреме значення у розвитку адаптаційних механізмів організму, які відбуваються під впливом гормонів, має гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдна система (ГГТС) [54, 55, 121]. Неоднозначна оцінка змін тиреоїдного статусу, які індукуються стресом, пов'язана із залежністю цих реакцій від багатьох умов і впливом тиреоїдних гормонів (ТГ) на функції практично всіх органів і систем [54, 107]. Безпосередню участь у регулюванні системи тиреоїдних рилізінг-гормонів (ТРГ) мають гормони щитоподібної залози, такі як тиреотропний гормон (ТТГ), T_3 , T_4 [92], а зниження секреції ТРГ є однією з реакцій на неспецифічний стрес. Також однією з причин дисфункції тиреотропної системи є дестабілізація співвідношення таких біологічноактивних речовин, як норадреналіну, серотоніну та дофаміну, а саме, для стимуляції синтезу ТРГ потрібен норадреналін, який діє через α -адренорецептори. За рахунок впливу медіаторів на дофамінові та серотонінові рецептори пригнічується синтез тиреоліберину [139]. На тиреотрофи гіпофіза мають вплив також й інші нейро-гормональні фактори: так, статеві гормони (естрогени) мають активуючий вплив на синтез ТТГ та гормони наднирників (глюкокортикоїди), пригнічують його синтез [59].

Клітини щитовидної залози (ЩЗ) можуть інтегрувати велику кількість зовнішніх сигналів (доступність йоду, вплив тропних гормонів, продуктів власного синтезу, нейромедіаторів та інших гормонів) в єдиний координований та неперервний процес біосинтезу, накопичення і секреції ТГ. Стрес-індукована регуляція секреції тироксину є складно підпорядкованим процесом. У більшості клінічних та експериментальних досліджень доведено, що емоційний стрес призводить до суттєвих зрушень в гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдній системі, наслідком яких є зниження вмісту гормонів ЩЗ в плазмі крові [73, 75, 140].

Існують докази того, що зумовлене стресом зниження секреції T_3 та T_4 є наслідком пригнічення секреції ТТГ [102, 105]. Значну роль в регуляції відповіді ЩЗ на стрес відіграє серотонін. Отримані в експериментах на щурах дані свідчать про серотонін-індуковане зниження синтезу тироксину [92]. Стрес-індуковане вивільнення глюкокортикоїдів пригнічує активність ГГТС [212, 214].

Функціональний стан щитоподібної залози, зокрема гіпотиреоз, змінює перебіг стрес-індукованих реакцій шляхом модуляції відповіді гіпоталамо-гіпофіз-адреналової системи (ГГАС) на стресорний вплив [214]. Стрес-індуковане зниження секреції ТГ через експресію препротиротропін-релізинг-фактора (попередник тиротропін-релізинг фактору, який одночасно є ендogenousним кортико-релізинг-гормон-інгібуючим фактором), гальмує активацію ГГАС [212, 214].

При адаптації до стресу нівелюються зрушення в концентрації тироксину (T_4) та трийодтироніну (T_3) в плазмі крові [214]. Тиреоїдні гормони (ТГ) – тироксин та трийодтиронін – циркулюють в сироватці крові у вигляді зв'язаних комплексів з білками: T_4 -зв'язуючим глобуліном (ТЗГ), альбуміном і транс-тиретином (або преальбуміном). Незважаючи на те, що ТЗГ з усіх транспортних білків має найменшу концентрацію, внаслідок його високої спорідненості, він зв'язує найбільшу частину ТГ (до 75% T_4) [151]. У сталому стані зв'язана фракція гормону перебуває в рівновазі з вільною фракцією, яка становить малу частину загальної кількості циркулюючих ТГ: 0,04% для T_4 і 0,5% для T_3 [121].

ЩЗ виступає єдиним джерелом T_4 , 30% якого перетворюється в T_3 , а також незначної кількості T_3 . Процеси синтезу і секреції йодтиронинів щитовидною залозою регулюються тиреотропним гормоном і йодом. ТТГ стимулює синтез і секрецію ТГ, які, в свою чергу, пригнічують синтез і секрецію ТТГ за механізмом зворотного зв'язку. В свою чергу, високі концентрації йоду пригнічують синтез і секрецію вказаних гормонів, у зв'язку з чим надлишок йоду не призводить до тиреотоксикозу, а його дефіцит компенсується високою ефективністю утилізації: тиреоцити звільняються з-під інгібіторної дії йодиду, що спричиняє підвищення їх чутливості до ТТГ, рівень якого в сироватці відповідно зростає [75]. Крім того, *in vivo* та *in vitro* ТТГ стимулює, а йодид пригнічує проліферацію клітин ЩЗ [119].

Гормональна реакція на стресову стимуляцію є периферичною ланкою функціонування нейроендокринної системи [67] та її гормональні зрушення відображають зміни в нейрохімічних регуляторних механізмах в організмі матері і плода, що значно зменшують адаптаційні можливості [179].

Україна зробила великий крок до забезпечення рівних можливостей жінок і чоловіків на військовій службі завдяки останнім законодавчим змінам. Після військової служби труднощі інтеграції до цивільного життя (психосоціальна дезадаптація) ветеранів (жінок та чоловіків), наслідки отриманих травм та поранень (психосоматичні та соматопсихічні захворювання) призводять до значного порушення репродуктивного здоров'я (запальні, ендокринні та соматичні захворювання). Держава має використовувати потенціал збільшення народжуваності за рахунок найбільш вразливого та чутливого до підтримки сегменту населення [69, 71, 208].

1.2 Проблема порушень рецептивності ендометрія у жінок репродуктивного віку, що зазнали акубаротравми під час воєнних дій

На фоні стресу та ПТСР у жінок виникають зміни гормонального фону, морфофункціональні зміни ендометрія, що, в свою чергу, негативно впливають та репродуктивне здоров'я жінок. Ендометрій – це гормонально-залежною тканиною, яка синтезує гормони, фактори росту і цитокіни, і складається з базального та функціонального шарів, що піддаються змінам протягом МЦ [27, 29]. Функціональний шар є високочутливим до впливу естрогенів, прогестеронів і андрогенів і згодом відторгається під час менструації [61, 117].

Відомо, що E_2 та П впливають через власні ядерні та позаядерні рецептори, забезпечують експресію генів, які сприяють імплантації та настанню ранньої стадії вагітності [30, 103]. Практично для всіх видів ссавців цикли репродукції мають дві закономірності: 1) підвищення рівня естрогенів у фолікулярну фазу; 2) підвищення рівня прогестинів в секреторну фазу, що відбувається в період імплантації.

Вважається, що на відміну від прогестеронів естрогени впливають на імплантацію опосередковано. E_2 виступає в якості пермісивного агента, тоді як пряму дію надають локальні, регульовані їм фактори – цитокіни, молекули адгезії, фактори росту [93]. Встановлено, що для повноцінної проліферації

ендометрія протягом фолікулярної фази нормального МЦ необхідна концентрація E_2 в маточному кровоплинні в межах 200-400 пг/мл при одночасному вмісті П не більше за 4 нг/мл. Нормальна імплантація можлива при концентрації E_2 в сироватці крові 50-100 пг/мл. Але рівень E_2 у периферичній крові не завжди може являтися прогностичним фактором у відношенні успіху імплантації [243].

Естрогени впливають на розвиток секреторного апарату клітин і синтез рецепторів естрогенів і П, за допомогою яких відбувається взаємодія гормонів та рецептивного апарату клітини [213].

Сімейство стероїдних рецепторів є класом білків, що функціонують переважно на ядерному рівні і регулюють транскрипцію. При відсутності лігандів стероїдні рецептори знаходяться в комплексі з білками теплового шоку hsp90. Активація рецепторів при зв'язуванні з гормоном призводить до дисоціації комплексу рецептор-білок теплового шоку і димеризації рецептора. Димер має здатність зв'язуватися з відповідними, суворо специфічними для стероїдів послідовностями ядерної ДНК, що забезпечує селективність щодо кожного з них і вплив на транскрипцію генів-мішеней [127].

E_2 підсилює синтезування власних рецепторів, а також прогестеронових та андрогенних рецепторів. П не посилює синтез власних рецепторів, але й, навпаки, пригнічує їх так само, як і синтез рецепторів E_2 . Тобто, кількість кожного з різновидів рецепторів має пряму залежність з рівнем гормону в крові, а також залежить від рівня стероїдних речовин [225].

Децидуалізація може характеризуватися як постовуляторний процес реконструкції ендометрія у підготовці до вагітності, який включає секреторні зміни маткових залоз, диференціювання стромальних клітин, накопичення спеціалізованих маткових натуральних кілерних клітин і судинне ремоделювання.

У людини децидуалізація починається в лютеїнову фазу МЦ. Цей процес свідчить про прогестеронзалежну диференціювання фібробластоподібних стромальних клітин, локалізованих в проліферативному ендометрії, в децидуальні клітини. Децидуалізація гістологічно проявляється утворенням великих і круглих

клітин, що оточують спіральні артерії, а надалі займають майже весь ендометрій. Подальша імплантація ембріона веде до формування децидуальної оболонки. Як результат, децидуалізовані фібробластоподібні ендометріальні стромальні клітини набувають унікальної можливості регулювати інвазію трофобласту, протистояти запаленню і оксидативним пошкодженням, знижувати локальну материнську імунну реакцію. Цей процес завершується локальною продукцією численних біологічних субстанцій, які включають: фактори росту, цитокіни, нейропептиди, акцептори вільних радикалів і позаклітинні матриксні компоненти. Важливими секреторними продуктами є пролактин і зв'язуючий протеїн ППФР-1. Ці два білки широко використовуються як фенотипічні маркери децидуальних клітин [193].

Ослаблення децидуальних впливів може стати причиною різноманітних патологічних станів, у тому числі безпліддя. Відомо, що П ініціює децидуалізацію. В ендометріальних клітинах П діє переважно через активацію прогестеронових рецепторів [230]. Останнім часом з'явилося багато робіт за імунологічну роль П. У середині лютеїнової фази циклу і при настанні вагітності на лімфоцитах з'являються рецептори до П. Т-хелперні лімфоцити (CD4+) під впливом П починають продукувати прогестерон-індукований блокувальний фактор, який інгібує цитотоксичність маткових натуральних кілерів (МНК), які приймають активну участь у процесах децидуалізації ендометрія, імплантації, рості і розвитку трофобласта [164].

В ендометрії людини спостерігаються дві фази, які ідентифікуються морфологічно: проліферація і секреція. Ендометрій може перебувати у різних фазах рецептивності до появи ембріона, ці фази можна розподілити на нейтральну (ембріон не сприймається), рецептивна (найкращий період для імплантації) нерекцептивну або рефрактерну фазу. Поява рецептивної і нерекцептивної фази протягом менструального циклу (МЦ) узгоджується з гіпотезою про те, що рецептивність ендометрія є регульованим процесом [139]. На моделях тварин було показано, що імплантація відбувається тільки тоді, коли ендометрій досягає рецептивної фази [252]. Ця фаза досить коротка і повинна

збігатися з розвитком ембріона до стадії бластоцисти, визначаючи таким чином короткий інтервал часу, коли можлива імплантація. Період, протягом якого ендометрій залишається рецептивним для нідації ембріона, отримав назву вікна імплантації [119]. Спостерігається воно на 5-10-й день після овуляції, що відповідає 20-24-му дню МЦ [68]. Порушення рецептивності ендометрія – одна з головних причин імплантаційної недостатності [252].

Власне імплантації передують визначені процеси, що розвиваються в ендометрії в секреторну фазу циклу. Відповідно до цього уявлення реакція ендометрія в ході імплантації ділиться на три фази [94]:

➤ перша фаза знаходиться під контролем естрогенів і П та характеризується змінами в покривних і залозистих епітеліальних клітинах ендометрія, результатом чого є підготовка до апозиції і приєднання бластоцисти;

➤ друга фаза – модуляція гормональних стероїдних ефектів ембріональними чинниками. Початок секреції бластоцистою хоріонічного гонадотропіна та інших білків ранньої вагітності викликають додаткові зміни в клітинах ендометрія. У клітинах покривного епітелію здійснюється ендореplikація, утворюються «епітеліальні бляшки»;

➤ третя фаза – інвазія трофобласта і перебудова стромального компоненту ендометрія, гладком'язових клітин, ендотелія кровоносних судин. При цьому на покривному епітелії зникають «епітеліальні бляшки», залозистий епітелій залишається високо секреторно активним. У цій фазі закінчується трансформація фібробластів у децидуальні клітини, які починають експресувати весь комплекс ростових факторів, властивий ранньої вагітності.

Ростові фактори беруть участь у підготовці материнського організму до імплантації. У періімплантаційному періоді вони присутні в ендометріальному тканини в значних кількостях. Вважається, що вплив факторів росту на мітичну активність та диференціювання ендометрія формує його сприйливість до бластоцисти, яка імплантується, під час вікна імплантації [252].

Судинний ендотеліальний фактор росту (СЕФР) є потужним ангіогенним чинником і сильним модулятором росту судин і їх трансформації. Він підвищує

судинну проникність у ендометрії, який є тканиною з періодичними фізіологічними змінами ангиогенезу [124]. Найвища експресія СЕФР спостерігається в середину лютеїнової фази як в епітелії, так і в стромі [93]. СЕФР є найважливішим регулятором ангиогенезу у розвитку ембріона і експресуються клітинами залозистого епітелію і стромі ендометрія у відповідь на вплив E_2 . Експресія СЕФР в тканинах матки і яєчників регулюється ЛГ, тобто відображає циклічну природу оваріального ангиогенезу. Потужними стимуляторами експресії СЕФР є гіпоксія, ІЛ-1, епідермальний фактор росту і трансформований фактор β (ТФР- β) [155]. Експресія СЕФР знижена в середину лютеїнової фази у пацієнтів з повторюваними невдалими спробами вагітності без видимої патології ендометрія [33]. Протягом лютеїнової фази експресія СЕФР вище в залозистому епітелії в порівнянні зі стромою і судинними ендотеліальними клітинами [248]. Адекватна васкуляризація ендометрія, звичайно, є необхідною умовою для нормального функціонування ендометрія, але все ще не ясно, як СЕФР і його рецептори беруть участь у регуляції імплантації ембріона у людини.

Маркерами ендометріальної функції і готовності ендометрія до імплантації є молекули адгезії, роль яких у регуляції імплантації стала інтенсивно вивчатися в останні роки.

Відомо, що імплантація досягається в результаті обміну сигнальними молекулами між матір'ю та ембріоном, своєрідного «діалогу» між ними. Цей процес характеризується інтенсивними молекулярними, клітинно-клітинними, клітинно-тканинними взаємодіями, експресією молекул адгезії, факторів росту та цитокінів, які здійснюють паракринну, аутокринну, інтракринну, юкстакринну регуляцію [68].

Останнім часом відзначається тенденція до генералізації та хронізації запальних процесів, що характеризуються тривалим, рецидивуючим перебігом, розвитком серйозних патофізіологічних і патоморфологічних змін в уражених тканинах [7, 35]. Хронічний запальний процес матки призводить до порушень імунної та оксидантної реактивності, метаболічних процесів, розвитку ендогенної інтоксикації, може приводити до поширення розповсюдження інфекції і запалення, у тому числі, й на ендометрій [116, 150].

Тривала й безсимптомна персистенція інфекційних агентів в ендометрії призводить до виражених змін у структурі тканини, перешкоджаючи нормальній імплантації та плацентації, формуючи патологічну відповідь на вагітність, а також викликає порушення проліферації і нормальної циклічної трансформації тканини [215, 219]. Порушення сприйнятливості ендометрія, тобто його рецептивності, в період вікна імплантації вважається одним з основних факторів, що обмежують настання вагітності.

Деякі компоненти системи ІЛ-1 (ІЛ-1 β , рецептор-антагоніст ІЛ-1, рецептор 1 ІЛ-1, ІЛ-18) визначаються в системі материнсько-фетальної взаємодії. Стромальні і епітеліальні клітини ендометрія, також як трофобласт, експресують рецептор-1 ІЛ-1 [104] і реагують на ІЛ-1 β , який секретується позаворсинчатим трофобластом, макрофагами і децидуальними стромальними фібробластами. ІЛ-1 стимулює в ендометрії синтез простагландинів, ЛІФ, хемокінів і матріксних металопротеїназ-с, а також індукує експресію інтегринів. Члени сімейства ІЛ-6 (ІЛ-11, ЛІФ і ІЛ-6) також відіграють значну роль в процесі імплантації, вони діють через рецепторний комплекс, що складається з ланцюга специфічного рецептора α й загального передавального компоненту gp130 [252].

Імунна реактивність ендометрія є важливою ланкою рецептивності ендометрія. Під час імплантації похідні зовнішнього клітинного шару бластоцисти – симпластичні комплекси, а потім інтерстиціальний цитотрофобласт стають чужорідним інвазивним елементом. На відміну від циркулюючих материнських лімфоцитів, що несуть на своїй поверхні поліморфні антигени HLA першого і другого класів, інвазивні клітини цитотрофобласту не містять цих класичних антигенів. Навпаки, вони експресують неklasичні, неполіморфні молекули головного комплексу гістосумісності I класу – HLA-G і HLA-E, які, не будучи рецепторами для Th, не призводять до антигенспецифічної, цитолітичної дії циркулюючих в крові матері Tc і в той же час перешкоджають лізису інвазивного цитотрофобласту ендометріальними лейкоцитами [17].

Лейкоцити є найважливішою складовою людського ендометрія і налічують 10% від загального числа стромальних клітин у фазу проліферації і вклю-

чають в себе Т-клітини, макрофаги, а також великі гранульовані лімфоцити. Безпосередньо перед імплантацією, в секреторну фазу в період імплантаційного вікна 20% ендометріальних стромальних клітин є лейкоцитами. Після овуляторного сплеску ЛГ і під впливом естрогенів і П стромальні клітини ендометрія перетворюються на пухкий шар секреторних клітин, відомий як децидуальна оболонка. У період імплантаційного вікна 70-80% від загального числа лейкоцитів в ендометрії складають великі гранульовані лімфоцити, які експресують CD56+ і CD16-. Протягом імплантаційного вікна децидуальна тканина стає все більш збагаченою CD56+ CD16-CD3 натуральними кілерами, кількість яких різко зменшується перед початком менструації. У випадку зачаття та імплантації кількість МНК збільшується і досягає піку в кінці першого триместру вагітності. При відсутності імплантації МНК-клітини видаляються з матки разом з іншими ендометріальними клітинами під час менструації [69].

Опції МНК клітин в людській децидуальній оболонці чітко не визначені, але зниження їх числа, зміна субпопуляцій асоціюються з нездатністю до імплантації, з ранніми викиднями та порушеннями внутрішньоматкового зростання. Всі МНК проліферують на початку децидуальних перетворень ендометрія, однак походження їхніх попередників, залишається неясним. Два ексклюзивних, взаємно не пов'язаних шляхи могли б сприяти циклічним гормон-регульованим коливанням кількості та активності МНК. Це диференціація клітин ендометрія *in situ* або надходження попередників або первинних клітин із крові. У людей, більшість натуральних кілерних клітин крові слабо експресує CD56, слабо і на помірному рівні CD16 (CD56dimCD16+). МНК ендометрія жінки відрізняються від них в десятки разів вищою експресією CD56CD16-, що мають високу продукцію цитокінів, і малою кількістю CD56CD16+, що характеризуються цитотоксичними здібностями, високим ангіогенним потенціалом і експресією кілерних Ig-подібних рецепторів. Популяція CD56+ клітин була виявлена в суспензії функціонального шару людського ендометрія, але не була ідентифікована в базальних шарі, який зберігається під час менструації. Адгезивна функція пулу CD56bright клітин, але не інших CD56+ клітин збільшу-

ється під дією L-селектину та інтегрин-залежних механізмів протягом 3-денного терміну після преовуляторного сплеску ЛГ [164]. Відомі три різновиди CD56+ клітин (CD56bright клітини, CD56dim НК клітини і CD56+CD3+ НК Т-клітини), і кожна однозначно показує масив хемокінових рецепторів, який направляє їх здатності реагувати на сигнали, що передаються. Серед CD56+ тільки клітини CD56bright мають хемокінові рецептори, необхідні для міграції у вторинну лімфоїдну тканину і децидуальну оболонку.

Процес імплантації можна представити як запальну реакцію, яка сприяє прикріпленню та інвазії ембріона в ендометрій, забезпечуючи необхідну взаємодію з материнською судинною системою. Цей процес викликає підвищення судинної проникності в місці імплантації бластоцисти [205].

Варто відзначити, що порушення механізмів імунологічної реактивності, виникають по мірі розвитку запального процесу, під час якого виявляються зниженням рівня субпопуляцій лімфоцитів CD3+ в 1,37 рази, CD4+ – в 1,47, CD8+ – в 1,24 і CD16+ – в 1,3, коефіцієнту CD4+/CD8+ – в 1,23, концентрації IgG – в 1,26, IgA – в 1,35 і фагоцитарної активності лімфоцитів в 1,28 на фоні підвищення вмісту CD22+ у 1,35 рази, IgM – у 1, [18,123,136-138] і циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) – в 3,58, і сприяють хронізації запального процесу. Хронічне запалення призводить до накопичення продуктів вільнорадикального окислення – підвищення рівня дієнових кон'югат в 2,63 рази і зниження рівня антиоксидантів – супероксиддисмутази – в 1,32, каталази – в 1,46 рази [35,128].

Цитокіни беруть участь не тільки у формуванні спайкового процесу, але й в активації запального процесу (прозапальні цитокіни інтерлейкін-1 (ІЛ-1), ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-8, фактор некрозу пухлин- α (ФНП- α), інтерферон- γ), здійснюють залучення клітинного інфільтрату, регулюють ріст, проліферацію та диференціювання клітин, зупиняють запалення (протизапальні цитокіни ІЛ-4, ІЛ-10, трансформуючий фактор росту).

Так, наприклад, прозапальний цитокін ФНП- α розглядається як чинник плейотропної дії. Основними продуцентами ФНП- α при розвитку запалень є

активовані макрофаги і лімфоцити, при цьому збільшення рівня ФНП- α у крові є характерним для запальних станів інфекційної та аутоімунної етіології. У той же час ФНП- α відіграє значну роль у функції яєчників, виявляючи диференційований вплив на різних стадіях розвитку фолікула – від сприяння диференціації клітин гранульози та теки, опосередкованої стимуляції синтезу стероїдних гормонів і активного розвитку фолікула до пригнічення продукції клітинами теки і гранульози стероїдних гормонів, активації фолікулярних колагеназ, руйнації оболонки зрілого домінуючого фолікула та наступної його атрезії [209].

Тривале виявлення підвищених рівнів прозапальних і знижене проти-запальних цитокінів при хронічних запаленнях органів малого таза визначає характер патологічного процесу і ступінь його вираженості. Підвищені рівні про- та протизапальних цитокінів у частини хворих свідчать про наявність персистуючого запального процесу, що визначає наявність ексудативного компоненту і може слугувати поясненням неефективності консервативно-пластичних ендоскопічних маніпуляцій на маткових трубах.

Посттравматичний стресовий розлад – це відстрочена або пролонгована реакція на поодинокі або тривалі стресові переживання, надзвичайно загрозливого, іноді катастрофічного характеру. Даний розлад розвивається у деяких осіб після травматичних подій, таких як природні та техногенні катастрофи, обстріли, бомбардування та інші загрози життю під час війни, сексуальне або фізичне насилля, дорожньотранспортні пригоди, тортури тощо, які пов'язані з загрозою для власного життя (або іншої людини) або фізичної недоторканності та обумовили сильний страх, безпорадність або жах [140].

Серед жінок-учасниць бойових дій є такі, що зазнали контузії (легкого травматичного ушкодження головного мозку), втім продовжують військову службу, або, звільнившись з неї, ведуть активну діяльність у суспільстві. При цьому слід зазначити, що контузія (струс та забій головного мозку легкого ступеня) у 73% травмованих супроводжується психічними відхиленнями «передхворобливого» рівня (астенічною симптоматикою, вестибулярною та

вегетативною дисфункцією, тривожно-депресивними включеннями), в 27% спостерігається більш виражена психопатологічна симптоматика [63]. Надмірна активність мигдалини мозку та суміжних структур, які відповідають за стрес, зумовлює подальшу активацію симпатичної нервової й ендокринної гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи [10, 63].

На фоні травми, стресу та, як наслідок, ПТСР у жінки виникають зміни гормонального фону – підвищення рівнів гормонів стресу та морфофункціональні зміни ендометрія, що в свою чергу негативно впливають та репродуктивне здоров'я жінок які брали участь у бойових діях та зазнали контузії [91, 95].

Тривала дія симпатичної нервової системи та гормонів стресу призводить до низки змін в основних системах організму. Насамперед, впливу зазнає серцево-судинна система, наслідком чого є підвищення частоти серцевих скорочень, артеріального тиску, хвилинного об'єму крові й ударного об'єму серця. Імунна система реагує на стрес підвищенням рівнів прозапальних цитокінів, таких як інтерлекіни 1 та 6, фактор некрозу пухлини та С-реактивний білок [7]. Вплив на метаболізм головним чином полягає в підвищенні рівня глюкози в крові (гормони надниркових залоз є контрінсулярними), зростанні швидкості обміну жирів і білків, у результаті чого збільшується енергетичний запас клітин [253].

Після стресу головного мозку часто формуються непрямі (опосередковані) наслідки з часом зумовленні розвитком низки коморбідних патологій, які зазвичай виникають через виснаження мозкових структур і реакцій організму на стрес. Найчастіше розвиваються такі супутні патологічні порушення:

- депресивний розлад (50-70% випадків);
- тривожні розлади;
- алкогольна/наркотична залежність;
- ожиріння та метаболічний синдром;
- синдром хронічного болю;
- серцево-судинні захворювання;
- зниження критичного ставлення до власного стану здоров'я.

Варто зазначити, що стан гіперактивності нервової системи прямо корелює з часом дії стресового чинника. Пацієнти з такими симптомами часто описують уповільнення процесів мислення. Ці симптоми, як правило, незначно виражені й їх важко виявити під час рутинного тестування. Симптоми зменшуються в перші 2–4 тижні після травми, однак у невеликого відсотка пацієнтів можуть проявлятися протягом тривалого періоду [31, 124].

Поведінкові симптоми, які можуть виникнути після легкої ЧМТ, включають дратівливість, порушення настрою, розлади сну, швидку втомлюваність, денну сонливість, емоційну лабільність. Особи з тривогою або депресією, посттравматичним стресовим розладом, а також особи, що зловживають алкоголем або наркотичними речовинами, мають набагато вищий ризик розвитку даних симптомів [74].

Водночас, проблема здоров'я жінок-ветеранок та віськовослужбовиць є не лише медичною, але і соціальною, оскільки від фізичного, психічного та соціального благополуччя цієї частини населення залежить не лише обороноздатність держави, а і демографічна, соціально-політична та суспільна стабільність в країні.

1.3 Патогенетичні аспекти рецептивності ендометрія у жінок репродуктивного віку, що зазнали контузії під час бойових дій

Активізація вікна імплантації характеризується значними ультраструктурними змінами в морфології ендометріальних епітеліальних клітин [44]. Сканування електронним мікроскопом поверхневого епітелію матки щурів, мишей та жінки демонструє появу ектоплазматичних протрузій ендометріальних епітеліальних клітин або піноподій, активність яких обмежена коротким тимчасовим періодом, відповідним вікну імплантації [39]. S. Lindenberg та співавтори (1985) вперше продемонстрували *in vitro* прикріплення бластоцисти людини до моношару ендометріальних епітеліальних клітин в області апікальної поверхні і виявили підвищення числа мікрворсинок й утворення протрузій в місці імплантації. Ці протрузії, як було показано на гризунах,

беруть участь в абсорбції маткового секрету [184], і тому вони були названі «піноподії» (pinopode – від грецького *pino* – пити, *podes* – нога). В ендометрії людини також було показано наявність аналогічних піноподіям структур, що з'являються в середині лютеїнової фази. На відміну від гризунів в ендометрії людини піноподії не беруть участь в абсорбції рідини з порожнини матки. Виходячи саме з цього факту, С.Р. Murphy (2000) запропонував іменувати плазматичні випинання епітеліальних клітин ендометрія людини не «піноподіями», а «ютеродомами» (uterodomes), що, на його думку, найбільш чітко відображає походження і не зачіпає опис функціональних якостей клітинних утворень.

Перші ознаки формування піноподій представляють собою виражене здуття клітин, що поєднується зі зникненням мікрворсинок. Потім формуються гладкі і тонкі випинання мембрани, що піднімаються з усієї верхівки клітини («піноподії, що розвиваються»). Незабаром після того, як мікрворсинки повністю зникають, випинання досягають своєї максимальної величини і утворюють складки, нагадуючи квіти або гриби («розвинені піноподії»). Ця стадія триває менше 48 годин. Потім здуття клітин зменшується, і кінчики мікрворсинок знову з'являються на поверхні мембран, які стають зморщеними, в той час як сама клітина починає збільшуватися в розмірі (так званий «регрес піноподій»). Як з'ясувалося, ці зміни клітин виникають у вищеописаній послідовності у всіх типах вивчених циклів, а тривалість існування розвинених піноподій не перевищує зазвичай 2 доби. Слід зазначити, що день формування піноподій індивідуальний для кожної жінки [227]. Якщо ми говоримо про природні цикли, розвиток даних рецепторів спостерігається в період, коли ЛГ+6-8 (20-22-й дні) у різних індивідів [104, 105]. У низці досліджень показано, що піноподії в ендометрії жінок зберігаються до кінця лютеїнової фази [153, 204, 229]. С. Quinn та співавтори (2020) показали, що піноподії зберігаються не тільки до кінця лютеїнової фази, але й до одинадцятого тижня вагітності у жінок, які отримують лікування агоністами ГнРГ та гормональними препаратами [136].

Піноподії виділяють особливу рідину, яка вільно розповсюджується по всій порожнині матки. Цей процес носить назву піноцитоз. Внаслідок бластоциста входить в тісний контакт з епітелієм матки. Піноподії інгібуються естрогенами і стимулюються П. Їх поява пов'язана з появою молекул – учасниць імплантації, наприклад, інтегринів, глікоделіну, епідермального фактору росту та інших, що з'являються в середині лютеїнової фази [21, 36-38, 110-115].

Гіпотетично, рецептори, необхідні для адгезії бластоцисти розташовані на поверхні піноподій. Розвиток піноподій пов'язаний з підвищеною експресією в середині лютеїнової фази ЛФ і його рецептора, П та інтегринів $\alpha V\beta 3$ [168].

F. Fardousi та співавтори (2018) виявили високий рівень експресії ЛФ в піноподіях людини [149]. Особливу роль для успішної імплантації ембріону відіграє взаємозв'язок різноманітних біологічно активних речовин та факторів росту, що впливають на утворення піноподій.

Поява піноподій в ендометрії в середину секреторної фази – процес, пов'язаний з найвищою концентрацією П в крові [22-25, 118, 125, 126]. Встановлено кореляційний взаємозв'язок підвищеного рівня П після введення хоріонічного гонадотропіну людини (ХГЛ) і раннього зниження кількості рецепторів П, а також формування піноподій в стимульованих циклах [129-133].

Надзвичайно складним та недостатньо вивченим є механізм взаємодії різноманітних молекулярних факторів, що експресуються в ендометрії в період імплантаційного вікна. Слід зазначити, що доказом безпосередньої участі у механізмі імплантації специфічних рецепторів піноподій є взаємозв'язок піноподій з біологічно активними речовинами та іншими факторами росту. Основним механізмом впливу піноподій на ендометрій є стимулювання проліферації клітин та сприяння прикріпленню ембріона в період імплантаційного вікна, а також сприяння децидуалізації ендометрія, через апікальну частину [20, 28, 29, 120].

Відомо, що при видаленні маткового епітелію бластоциста не може повністю імплантуватися в ендометрій незалежно від гормонального контролю.

Але трофобласт бластоцисти, яка імплантується, поза матки може проникати так само глибоко в інші тканини, як і в ендометрій. Саме унікальні особливості побудови і функціональної активності ендометрія поєднують такі умови, як реалізації вікна імплантації, так і розвиток трофобласта. Це в кінцевому результаті забезпечує збереження і розвиток вагітності. Є дані про існування двох типів молекул в ендометрії. Один тип перетворює ендометрій в рецетивний, тоді як інший робить ендометрій резистентним до імплантації. Отже, присутність або відсутність вікна імплантації може залежати від експресії таких молекул в ендометрії [141-144].

Пошук специфічних білків, що входять до складу тканини ендометрія і визначають фертильність, дозволило А.В. Бойчук та співавторам показати в гомогенатах тканини ендометрія наявність активних фракцій гліколіпопротеїдів і розробити на цій основі «Спосіб діагностики функціональної недостатності ендометрія при звичному невиношуванні вагітності й безплідді». Метод включав визначення білкового, ліпопротеїдного й глікопротеїдного складу водорозчинної фракції тканини біоптату ендометрія на 21-24-й день МЦ методом електрофорезу в поліакриламідному гелі з SDS. Виявлені фракції отримали назву «гліколіпопротеїдний комплекс ендометрія». За наявності менше 5 фракцій протеїдів, 3 фракцій ліпопротеїдів і 3 фракцій глікопротеїдів діагностувалася недостатність ендометрія. У той же час в нормальному ендометрії кількість фракцій протеїдів досягала 22, ліпопротеїдів – 5 і глікопротеїдів – 9. Запропонований спосіб дозволяв як діагностувати недостатність ендометрія, так і підбирати медикаментозну або комбіновану терапію. Ці дані покладено в основу обґрунтування розшифровки молекулярних основ та ідентифікації окремих речовин у складі ендометрія.

За останні 20 років активні дослідження, які проводилися в високотехнологічних країнах світу щодо отримання моноклональних антитіл і праймерів для rtPCR на основі методів молекулярної біології та розшифровки геному людини, дозволили оцінити експресію білків і провести аналіз специфічних мРНК в ендометрії [2, 14, 15].

На сьогодні відомо понад 30 білків ендометрія, які відіграють важливу роль в процесі імплантації і ранньому розвитку ембріона, одним з яких є глікоделін, або α_1 -мікроглобулін фертильності (АМГФ) [18, 123, 136-138], який належить до надродини ліпокалінів. Є три його відомих ізоформи глікоделін А, знайдений в амніотичній рідині, глікоделін F, знайдений у фолікулярній рідині яєчників, і глікоделін С, знайдений в сім'яній плазмі. Три ізоформи мають однакову основу первинного білка, але несуть різні мотиви глікозилювання. Глікоделін А, так званий плацентарний білок 14 і прогестерон асоційований білок ендометрія (РАЕР), є найбільш вивченими ізоформами. Глікоделін А є переважним білком, який виділяються людськими епітеліальними клітинами ендометрія і децидуальними клітинами в секреторну фазу і при ранній вагітності. Регуляторами циклічної секреції глікоделіну А в ендометрії є П, релаксин, ХГЛ. Ліганд-активовані рецептори прогестерону А і В можуть активувати транскрипцію генів глікоделіну А. Ендометріальна глікоформа глікоделіну А потужно і дозозалежно пригнічує МНК, макрофаги, Т-клітинну функцію, проліферацію В-клітин, а також пригнічує зв'язування людських сперматозоїдів з яйцеклітиною в *Zona pellucida*. Передбачається, що глікоделін А надає імунологічну толерантність у фетально-материнських взаємовідносинах [234-236, 250].

Експерименти з культурами ендометрія, взятого на різних стадіях циклу, і вимірювання кількості глікоделіну в гомогенатах тканини показали, що білок не продукується проліферувальним ендометрієм, а синтезується тільки в секреторну фазу циклу і секретується тільки епітелієм залоз, а не стромальними клітинами ендометрія [90, 145-149].

Організація Геному Людини (HUGO) зареєструвала РАЕР в якості офіційного гену глікоделіну. РАЕР містить прогестеронрегулюючі елементи [156].

До молекул адгезії відносяться 4 сімейства білків: інтегрини, селектини, кадгерини, муцини [171-175, 180].

Найважливішу роль грають інтегрини – сімейство трансмембранних глікопротеїнів, що складаються з двох різних нековалентних ланцюгів (α , β).

У ссавців ідентифіковані $18\text{-}\alpha$ - і $8\text{-}\beta$ ланцюги. Вони формують 24 гетеродімери, які різняться за своїми функціями. Ці структури містять позаклітинні, транс-мембранні і внутрішньоклітинні домени. Позаклітинний домен дозволяє діяти в якості рецептора компонентів екстрацелюлярного матриксу (фібронектин, ламінін і колаген IV типу), комплементам та іншим клітинам. Внутрішньоклітинний домен здатний взаємодіяти з цитоскелетом.

Інтегрини беруть участь у клітинно-матриксній і клітинно-клітинній адгезії у багатьох фізіологічно важливих процесах, включаючи ембріональний розвиток, гемостаз, тромбоз, вторинне загоєння рани, імунні та неімунні захисні механізми, онкогенна трансформація [201-204].

Потенційними маркерами маткової рецептивності в період імплантаційного вікна вважається β_3 , α_4 та α_1 -інтегрини. Дослідження довели, що субодиницю α_1 можна виявити лише в лютеїнову фазу (15-28-й дні), на відміну від субодиниці α_4 -інтегрин, що експресується на 14-24-й день. Тоді як β_3 -субодиниця визначається тільки на 20-й день МЦ, що відповідає середині лютеїнової фази. Одже, одночасне виявлення β_3 , α_4 і α_1 -інтегринів можливо лише тільки під час вікна імплантації в залозистому епітелії [56-58,66,246].

Активація всіх інтегринів ($\alpha_1\beta_1$, $\alpha_4\beta_1$ і $\alpha V\beta_3$) залежить від фази менструального циклу, коекспресовані в ендометрії людини при гістологічному дослідженні на 20-24-й день МЦ. Крім того, інтегрин $\alpha V\beta_3$ також як ліганд остеопонтін, був безпосередньо визначений за допомогою імуногістохімічного методу в люмінальному епітеліальному просторі, який першим взаємодіє з трофобластом. Беручи до уваги його експресію і локалізацію, $\alpha V\beta_3$ був запропонований як потенційний рецептор ембріонального прикріплення [228, 247, 249].

Ціклоспецифічна структура експресії ендометріальних інтегринів піддається гормональній регуляції. У дійсності експресія $\alpha V\beta_3$ -інтегринів регулюється в ендометрії людини за допомогою позитивних (наприклад, епідермальний фактор росту, гепарінзв'язуючий фактор росту) і негативних (наприклад, E_2) чинників. Протягом проліферативної фази високі рівні естрогенів діють за

допомогою рецепторів α , інгібуючи експресію інтегринів. П, можливо, діє позитивно на підвищення рівня паракринних стромальних факторів (наприклад, епідермальний фактор росту, гепарінзв'язуючий фактор росту), індукуючи експресію епітеліального інтегрину β_3 , що слугує стадією, яка лімітує швидкість реакції в утворенні $\alpha V\beta_3$. П також визначає результат синтезу остеопонтину, стимулюючи експресію генів [242-245]. Інтегрини регулюються гормонами. α_4 - і α_1 -інтегрини ініціюються П, вони з'являються, коли продукція П та його рецепторів в ендометрії найвища. На відміну від цього, β_3 -інтегрин з'являється, коли продукція П максимальна, а рецепторів П в ендометрії найменше [44-46].

Бластоциста людини регулює рівень β_3 -інтегринів в культивованих епітеліальних клітинах ендометрія. Дані результати досліджень Т.У. Lee та співавторів (2018) свідчать про активну участь бластоцисти в реалізації рецептивності ендометрія [185].

Зміну експресії інтегринів виявлено в ендометрії жінок з порушеннями репродуктивної функції [96, 104, 157-160]. Рівень м-РНК інтегринів на 21-й день циклу може прогнозувати успіх програми ЕКЗ [76-78]. Слід зазначити, що у пацієток з виявленим нормальним рівнем інтегринів відсоток настання вагітності вище порівняно з пацієтками з низьким його рівнем [194-196].

Селектини відносяться до сімейства глікопротеїнів, яке включає Л-, П- і Е-селектин. Л-селектин людини є важливим у процесі імплантації, складається з великих високоглікозильованих позаклітинних доменів, одного інтервалу трансмембранного домену і маленького цитоплазматичного хвоста. Селектини грають важливу роль в трансендотеліальному русі лейкоцитів [216-218].

Ліганд Л-селектину експресується неоднаково в різні фази циклу. Його рівень поступово підвищується, починаючи з проліферативної і до секреторної фази, досягаючи найвищого значення в середину секреторної фази на 5-7-й день після піку ЛГ. Дія ліганду необхідна у невеликий часовий інтервал для встановлення материнсько-фетальної взаємодії для успішної імплантації [80-82, 100-101].

Зв'язування Л-селектину та його ліганда активує β -1 і β -2-інтегрини та сприяє міцній адгезії до фібронектину. Ліганд Л-селектину в порожнині матки може зв'язуватися з Л-селектином ембріона і активувати інтегрини, які сприяють адгезії трофобласту до ендометрія. Окрім того, Л-селектин може діяти як прямий рецептор клітин трофобласта до материнських судинних ендотеліоцитів [52, 53, 161-163].

Кадгеріни відносяться до сімейства глікопротеїнів, відповідальних за кальцій-залежні міжклітинні механізми адгезії [108, 109]. Супресія утворення Е-кадгеріна веде до порушення міжклітинної адгезії [70, 106]. Дослідження імплантації ембріона у мишей показали, що мутації гена Е-кадгеріна призводять до дефективного передімплантаційного розвитку. Показано, що рівень м-РНК Е-кадгеріна значно вище протягом лютеїнової фази [64-66, 165-167]. Ймовірно спільно з ендометріальним кальцитонином, індукція якого веде до зростання рівня внутрішньоклітинного кальцію, здатний регулювати експресію Е-кадгерінів [46-48, 152, 154]. Роль Е-кадгеріна в імплантації ембріона у людини ще не до кінця відома.

Муцини – сімейство високоглікозильованих протеїнів великої молекулярної маси (200-500 кД), представлених на поверхні епітеліоцитів людини. Найбільш вивченим є MUC-1. Локус його гена знаходиться в ділянці 21 довгого плеча хромосоми 1 (1q21). У людини рівень мРНК MUC-1 підвищується в тканині ендометрія, починаючи з проліферативної фази і знижується у пізній секреторній фазі [45, 135]. Оскільки П збільшує рівень MUC-1 під час вікна імплантації, а бластоциста сама підвищує рівень цієї молекули в епітеліальних клітинах ендометрія, то роль MUC-1 є двонаправленою. Ця молекула може проявляти істинні антиадгезійні властивості, і вона одночасно служить у якості першої ділянки прикріплення бластоцисти [181-183, 210, 211].

Аналіз досліджень [220-221] децидуальних клітин, що піддавалися впливу трофобласту, показав, що децидуалізовані стромальні клітини грають значну імуномодулюючу роль і продукують запальні медіатори. ІЛ-1 β і ФНП- α є відповідальними за активацію прозапального каскаду материнсько-фетальної

взаємодії. Ці основні прозапальні цитокіни активують шлях передачі імпульсу в ядро і наступну продукцію вторинних медіаторів, таких як хемокіни, циклооксигенази-2, простагландини, матріксні металопротеїнази-с, пентраксин 3 та експресію молекул адгезії [207, 236-239].

Лейкемія-інгібуючий фактор (leukemia inhibitory factor – ЛІФ), що відноситься до сімейства цитокінів, грає важливу роль в процесі імплантації [231, 232, 240]. Фактор отримав свою назву завдяки здатності інгібувати проліферацію мишиних клітин мієлоїдної лейкемії M1 і представляє собою високогліколізованний поліпептид з молекулярною масою 20 000, який кодується геном, локалізованим у людини в хромосомі 22q12. ЛІФ має класичну 4- α -геликсну структуру цитокіну, характерну для багатьох гемопоетичних факторів.

Він відноситься до інтерлейкін-6-подібних або gp130-зв'язуючих цитокінів і зв'язується на поверхні клітини з гетеродимерним рецепторним комплексом, який має назву рецептор цитокінів I типу [186-190]. ЛІФ є багатофункціональним цитокіном, який діє на різні типи клітин: моноцити, мегакаріоцити, нейрони, ембріональні стовбурові клітини, гепатоцити, адіпоцити і остеобласти. ЛІФ підтримує тривалий ріст ембріональних стовбурових клітин в культурі і впливає на ембріогенез [169].

Аутокринні і паракринні ефекти ЛІФ, такі як проліферація, диференціювання і виживання клітини, призвели дослідників до відкриття його ролі у розвитку імплантації бластоцисти. ЛІФ також має можливість індукувати експресію цитокінів, як і інші регуляторні молекули *in vitro*. ІЛ-1, ФНП- α , епідермальний фактор росту, тромбоцитарний фактор росту і ТФР- β є індукторами ЛІФ. Тоді як інтерферон- γ інгібує продукцію ЛІФ в ендометріальних стромальних клітинах культурального середовища [191, 192].

Доказ важливої ролі ЛІФ в процесі імплантації було отримано в результаті досліджень невдалих імплантацій ембріонів у гомозиготних мишей з дефіцитом гена ЛІФ. При додаванні екзогенного ЛІФ гомозиготним самкам процес імплантації ембріона відновлювався, що дозволяло здійснити більш міцну взаємодію ЛІФ і бластоцисти [49,50,198-200].

ЛФ діє на клітини, зв'язуючись з гетерогенним рецептором ЛФ, який складається з двох трансмембранних білків ЛФ-Р і gp130. Рецептор ЛФ активує кілька шляхів передачі в різноманітних типах клітин, включаючи Lak/STAT, MAPK і P13-кіназний шляхи, тоді як gp130 приймає участь в активації STAT1, STAT3 і STAT5b [59,60]. Дослідження експресії gp130 в ендометрії людини показали, що протягом нормального МЦ секреція розчинної форми gp130 (sgr 130) сильно зростає між 6-м і 13-м днем після овуляції (пік ЛГ) [170].

Експресія ЛФ залежить від типу клітини та стадії МЦ [171]. Існує кореляція між експресією ЛФ і його рецептора та присутністю піноподій на поверхні людського ендометрія.

Бластоцисти людини експресують копії ЛФ-Р і коекспресують м-РНК для ЛФ-Р і gp130. Додавання ЛФ -Р підвищує якість і кількість людських бластоцист *in vitro* [172]. У ендометрії копії ЛФ-Р були виявлені в поверхневому епітелії протягом проліферативної та ранньої секреторної фази на 18-21-й день. Експресія ЛФ-Р в ендометрії людини максимальна в середину секреторної фази, під час передбачуваного періоду ендометріальної рецептивності, і найвища експресія відзначається в поверхневому епітелії. м-РНК gp130 зустрічається в поверхневому і залозистому епітелії протягом МЦ [173]. Це свідчить про те, що спостерігається передача паракринних сигналів у ембріональній тканині і аутокринних, паракринних сигналів в ендометріальній тканині. Показано, що ЛФ підвищує продукцію ХГЛ. Вплив ЛФ на диференцію тробласта може блокуватися антитілами до ХГЛ.

Рецептор ЛФ визначається у ворсинках і поза ворсинок тробласта протягом вагітності і в ендотеліальних клітинах фетальних ворсинок. Точний ефект ЛФ у розвитку тробласта ще недостатньо зрозумілий, але ЛФ є проміжною ланкою у взаємовідносинах між материнськими децидуальними лейкоцитами і тробластом, що занурюється [174].

ЛФ виявляється за допомогою імуногістохімічного методу в поверхневому і залозистому епітелії так саме добре, як і в стромі. Вміст ЛФ в стромі

визначається без значних циклічних змін. Навпаки, епітеліальний вміст ЛПФ змінюється протягом циклу зі збільшенням в середню і пізню секреторну фази [174]. Протягом «вікна імплантації» ембріон активно бере участь у встановленні контакту з ендометрієм, експресує специфічні рецептори ЛПФ. Процес ембріонально-ендометріальної взаємодії є спільним: ембріон продукує м-РНК ЛПФ, в той час як ендометрій експресує gp130 і функціональна активність ЛПФ-Р також зростає. Коли ембріон впроваджується в епітелій і досягає стромы ендометрія, починається синтез цитокінів ІЛ-1, ФНП- α і ТФР- β , що індукує подальшу секрецію ЛПФ стромальними клітинами [170].

Встановлено, що ген gp49B1, транскрипція якого індукується за допомогою паракринного та аутокринного впливу ЛПФ, виявляється в матці мишей, в основному в клітинах епітелію, незадовго до імплантації. У тучних клітинах продукт цього гену виконує функцію поверхневого рецептора ЛПФ з інгібіторною активністю, що дозволяє припустити наявність у нього функцій імунорецептора, який забезпечує приєднання бластоцисти [173].

Цитокін ІЛ-11 являє собою цитокін з плейотропною дією на декілька клітинних поколінь. Він бере участь у модуляції реакції запалення і травми, а також пов'язаний з децидуальною реакцією в ендометрії). Крім того, ІЛ-11 має потенціал, щоб пригнічувати апоптоз [130].

Хронічні запальні процеси органів малого таза можуть призводити до розвитку як морфофункціональних порушень властивостей ендометрія, у тому числі, процесів проліферації так і апоптозу. Ендометрій є однією з найбільш динамічних тканин організму людини, для якого характерна постійна і швидка зміна взаємопов'язаних процесів проліферації, диференціювання і апоптозу, строго розділених в часі по фазах МЦ [18, 178-180].

Ген Ki-67 являється активатором проліферації ендометрію. Даний ген кодує ядерний білок, який безпосередньо приймає участь у мітотичному діленні клітин. Також регулятором вступу клітин з фази пресинтетичної (G1) у фазу синтетичну (S) являється ген c-myc. Ki-67 є протеїном, який експресується протягом всіх фаз клітинного циклу за винятком фази G0, що визначає

можливість ідентифікувати клітини, котрі приймають участь в процесах проліферації [179]. У ряді досліджень показано наявність виразних кореляційних взаємозв'язків рівня експресії Ki-67 з одного боку та рівня мітотичної активності в різних типах клітин, а також інших маркерів проліферативної активності з іншого. Рівень даного маркера в ендометрії зазнає змін в залежності від фази МЦ [180, 181]. Роботи щодо визначення Ki-67 в ендометрії при трубно-перитонеальному безплідді відсутні.

Процес апоптозу діаметрально протилежний проліферації і представляє собою програмовану клітинну загибель, контролюєму генетично, і характеризується мітохондріальною дисфункцією, продукцією специфічних білків ("доменів смерті"), активацією протеолітичних ферментів (каспаз), специфічною фрагментацією ДНК і ядра. Під час апоптозу розпад плазматичної мембрани та блебінг клітини та ядра, на складові апоптотичних тілець, що вкриті мембраною. Під час даного процесу відсутня будь-яка реакція, оскільки вміст клітини не потрапляє в навколишній простір. Дана клітина, яка піддана апоптозу, відокремлюється від сусідніх клітин і відбувається фагоцитоз імунними клітинами [179-182]. Специфічні зміни ядерної архітектури, такі як сегментація ядер до нуклеосомних фрагментів, є найбільш специфічними цитологічними маркерами апоптозу.

Апоптоз є механізмом загибелі клітин, який суттєво відрізняється від іншого механізму – некрозу. При некрозі клітини набрякають, їх мітохондрії й інші органели розширюються (внаслідок порушення роботи іонних каналів) і розриваються внутрішньоклітинні і плазматична мембрани клітини. Запальний процес виникає за рахунок потрапляючи в позаклітинне середовище вмісту клітин на фоні активації лізосомальних ферментів. Відмінною рисою морфологічної апоптозу є колапс ядра. Хроматин, який в нормі представлений відкритими і конденсованими областями (гетеро- і еухроматин), стає суперконденсованим у формі півмісяця по периферії ядра. У цей момент починається фрагментація ДНК. На ранніх стадіях апоптозу, на відміну від некрозу, клітина навпаки, зморщується, втрачаючи до 1/3 свого об'єму за декілька хвилин.

Важливою особливістю цього процесу є те, що не відбувається пошкодження мембран клітини. Далі апоптотична клітина перетворюється на сукупність оточених мембраною апоптотичних тілець різних за своїм складом, які поглинаються сусідніми клітинами, наприклад, макрофагами. Оскільки на даному етапі не відбувається включення летального барвника трипанового синього, це є ознакою, що клітина ще жива. Тому вміст клітини не потрапляє в позаклітинне середовище та не викликає запальних явищ. Тобто знищення клітин шляхом апоптозу забезпечує мінімальне пошкодження оточуючих тканин в порівнянні з іншими механізмами смерті [18, 179, 182-184].

Протягом всього МЦ зміни характерні для апоптозу виявляються тільки в певних популяціях клітин ендометрія. Встановлено, що апоптозу піддаються клітини функціонального шару у ранньому проліферативному ендометрії. Проте в пізню проліферативну фазу, а також у середині секреторної фази, будь-яких ознак апоптозу в ендометріюїдних клітинах не спостерігається [18, 179, 182-184].

На початку пізньої секреторної фази апоптоз знову виявляється в стромальних клітинах ендометрія. Початку апоптозу в залозах і стромі передують зниження концентрації E_2 і Π в сироватці крові, при цьому збільшення апоптотичного індексу в стромі затримується на 2 дні порівняно із залозами ендометрія. Зниження кількості рецепторів до естрогенів- α і Π в матковому епітелії корелює зі зростанням в ньому апоптотичного індексу. Інтенсивність процесів апоптозу збільшується через 3-5 днів після піку Π в середині лютеїнової фази, потім відбувається поступове поширення процесу на всі клітинні компоненти функціонального шару з досягненням максимального рівня за два дні до початку менструації. Клітини базального шару не піддаються апоптозу в жодну зі стадій МЦ.

Сімейство онкогенів bcl-2, що є інгібіторами апоптозу, підвищують продукцію гонадотропних гормонів (ФСГ і ЛГ). Їх неупорядкована секреція призводить до накопичення факторів соматичної мутації клітин, а також старіння організму й виникнення оксидантного стресу та ін. [178]. Також вивчено

протилежну дію з регуляції апоптозу одним й тим же гормоном в залежності від стадії диференціювання клітини. Так естрогени є інгібіторами апоптозу епітелію матки на початку МЦ та індуктором наприкінці. Інгібітором апоптозу залозистого епітелію матки в кінці циклу є П [18, 179-184].

Проліферативну активність біологічно недоцільних клітин посилюється внаслідок підвищення експресії генів-інгібіторів апоптозу, а також активації індукторів проліферації, що надає їм значну стійкість та надзвичайну життєздатність на фоні виникнення резистентності до саморуйнування. Низький апоптоз має фізіологічний сенс в період фази проліферації та ранньої секреції. Слід зазначити, що у пізню стадію проліферації відбувається найбільше зниження експресії інгібітора апоптозу, що кодується геном-інгібітором bcl-2. Це в свою чергу підсилює апоптичну активність у заражених вірусом, а також пошкоджених та біологічно недоцільних клітинах ендометрію, навіть у тих, що мають високий проліферативний потенціал.

Слід зазначити, що в якості фізіологічного процесу апоптоз має захисний характер [179, 185].

При зростанні концентрації E_2 синхронно збільшується проліферативна і мітотична активність клітин залозистого епітелію в період імплантації. В даний період досягає максимуму секреторна активність залоз ендометрію. Встановлені певні характерні морфологічні зміни в залозах ендометрію. Дані зміни можна виявити тільки в секреторну фазу, а саме з'являються гігантські мітохондрії, відбувається відкладення глікогену та формуються системи ядерних каналів.

Таким чином, у регуляції рецептивності ендометрія відіграють роль різноманітні генетичні чинники, стеродні рецептори, піноподії, молекули адгезії, цитокіни, дендритні клітини, фактори проліферації апоптозу, лейкоцити. Дані щодо стану рецепторів до стероїдних гормонів в ендометрії і піноподій у жінок, що зазнали контузії під час бойових дій відсутні, що потребує проведення досліджень. Коли бластоциста потрапляє (природно або в програмі ДРТ) в порожнину матки, вона ініціює складні сигнали, які регулюють імплантацію. У цьому процесі можуть брати участь паракринні молекули, присутні в матці в

періімплантаційний період і модулюючі рецептивність ендометрія, а також юкстакринні взаємодії. Дані за роль різних молекул імплантації під час порушення репродуктивного здоров'я після перенесеної акубаротравми та при ускладнені стану пацієнок з постконтузійним синдромом в літературі поодинокі і потребують вивчення. Актуальним є також виявлення особливостей проліферативної та апоптотичної активності, імунної дисфункції в ендометрії в період вікна імплантації у цій когорти жінок з безпліддям.

1.4 Діагностика рецептивності ендометрія у пацієнок з контузією в анамнезі

Протягом останнього півстоліття проводилися спроби поліпшити діагностику рецептивності ендометрія, у тому числі пропонувалися різні біохімічні аналізи, ехографічні маркери, радіо- та імуноаналіз сироваткових компонентів і морфометричний аналіз ендометріальних біопсій.

На сьогоднішній день для діагностики рецептивності ендометрія запропоновані інвазивні та неінвазивні методи дослідження [191].

Гістероскопія є золотим стандартом для дослідження порожнини матки [192, 193]. Це безпечна методика для прямої і точної діагностики внутрішньоматкової патології. Вона надає можливість прямої візуалізації порожнини матки, виявлення характеру, розташування, форми, розміру і судинного малюнка слизової матки, різної патології порожнини, такі як гіперплазія ендометрія, поліп, підслизова міома, відмінності в товщині ендометрія і спайки. Вона також дозволяє виконати спрямовані біопсії і терапевтичне втручання для лікування будь-якої патології. Гістероскопія проводиться як остаточний діагностичний інструмент рутинного дослідження безплідних пацієнтів [194-196].

Основним недоліком традиційної гістероскопії є необхідність анестезії, її відносна інвазивність та пов'язані з цим витрати. Проте, поступове скорочення діаметрів нових гістероскопів за останні кілька років мінімізувало больові відчуття у пацієнтів під час процедури і зробило використання офісної гістероскопії можливою при звичайному обстеженні амбулаторно [196].

Існує тривала дискусія про доцільність рутинної гістероскопії перед проведенням ЕКЗ і деякі автори вважають, що немає в даний час ніяких переконливих доказів його користі [195]. NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) припускає, що жінкам не повинно бути запропонована гістероскопія в рамках попереднього обстеження з приводу безпліддя, якщо відсутні на то клінічні показання [197], тоді як Європейське суспільство репродукції та ембріології людини вважає гістероскопію корисною при обстеженні пацієнок з безпліддям з підозрою на патологію матки [198].

Е. Cicinelli та співавтори (2015) провели системний огляд даних про ефективність гістероскопії в поліпшенні результатів настання вагітності у субфертильних жінок без інших гінекологічних симптомів [129]. Автори виявили, що гістероскопічне видалення поліпів ендометрія із середнім діаметром від 16 мм, виявленими ультразвуком, подвоює частоту настання вагітності в порівнянні з діагностичною гістероскопією та біопсією поліпів у пацієнтів, які перенесли ЕКЗ протягом трьох місяців після хірургічного втручання. Автори також підкреслюють, що гістероскопія у попередньому циклі перед спробою ЕКЗ майже подвоює частоту настання вагітності у пацієнок з принаймні двома невдалими спробами ЕКЗ в порівнянні з початком ЕКЗ відразу.

При діагностиці рецептивності ендометрія за допомогою гістологічних методів можна використовувати хронологічне датування ендометрія та імуногістохімічне визначення стероїдних рецепторів, піноподій та інших молекул імплантації.

Загальною практикою для оцінки стану ендометрія була й до сих пір використовується гістологічна оцінка біоптату ендометрія (від трьох до одного днів до менструації), оскільки, як вважалося, це відбиває кумулятивний ефект П й може найкраще відображати адекватність лютеїнової фази циклу [116]. У 1950 році R.W. Noyes та співавтори запропонували точну анатомо-морфологічну хронологічну характеристику ендометрія відповідно дню та фазі МЦ [65], ефективність якої була доведена у роботах, присвячених гістологічному дослідженню біопсій ендометрія, виконаних О.И. Топчиевой та співавторами

у 1978 р. [185] і T.C. Li, I.D. Cooke, у 1991 р. [44]. Авторами було доведено, що в жінок може спостерігатися невідповідність між передбачуваною хронологічною та реальною гістологічною картиною ендометрія. Ендометрій може бути у лютеїнову фазу циклу «у фазі» або «поза фазою», відповідати або не відповідати дню МЦ і таке розходження може сягати трьох і більше днів. Деякі автори не бачать взаємозв'язку між хронологічним датуванням біопсії ендометрія і рецептивністю ендометрія [199], інші вказують на доцільність її вивчення при безплідді [200, 201].

Як впливає інвазивні методика забір ендометрія на наступні репродуктивні результати? У останні роки були виконані цікаві роботи з приводу цього питання.

E.S. Varacat та співавтори (2017) показали, що біопсія ендометрія, проведена в ході спонтанного циклу, який передує ЕКЗ та переносу ембріонів більше, ніж у два рази підвищує кількість випадків імплантації, клінічних вагітностей і живонароджень [122]. Такий сприятливий вплив місцевої травми був пізніше підтверджений A. Bashiri та співавтори (2018), які показали значне збільшення успіху ЕКЗ в лікуванні популяції пацієнток з попередніми невдачами імплантації [119]. Нещодавні дослідження також свідчать, що місцева травма ендометрія, яка здійснюється у ЕКЗ/ПЕ пацієнток під час циклу лікування, до забора яйцеклітини, також призводить до збільшення успіху імплантації та вагітностей [202]. Механічні маніпуляції, що пов'язуються з децидуальним перетворенням ендометрія не нове явище. У 1907 р. L. Loeb вперше повідомив, що подряпини матки морської свинки під час прогестеронової фази естрального циклу викликали швидке зростання децидуальних клітин. Пізніше експерименти показали, що децидуальна трансформація у псевдовагітних гризунів можуть бути викликана іншими формами місцевої травми, такої як ушивання маткових рогів [204] і внутрішньоматкові ін'єкції олії [205]. Ці ранні спостереження у гризунів, у поєднанні з останніми даними у людей підтверджують, що місцеві травми ендометрія сприяють успішній імплантації [206]. Крім того, існують й непрямі, докази, що підтверджують позитивний ефект травми ендометрія.

метрія на успішність імплантації: рубцеві тканини від попередньої ендометріальної хірургії (кесарів розтин) стають привабливими для імплантації [207]. Взяті разом, ці дані свідчать про те, що, можливо, успіх імплантації є вторинним по відношенню до викликаної травмою запальною реакцією.

Високий рівень прозапальних Т-хелперів (Th) -1 та цитокінів (IL-6, IL-8 і ФНП- α) характеризують ранню імплантацію [208-211]. Ці цитокіни можуть секретуватися клітинами ендометрія, а також клітинами імунної системи, які є на місці імплантації. Матково-плацентарна одиниця людини і мишей збагачена гемопоетичними клітинами. З них 65-70% складають МНК, а 10-20% – антиген презентуючі клітини, такі як макрофаги і дендритні клітини [210, 212-215]. МНК в людській децидуальній оболонці грають роль у регуляції інвазії трофобласта шляхом продукції IL-8 та інтерферон-індукуємого білка-10. Крім того, децидуальні МНК є потужними продуцентами ангіогенних факторів, які мають важливе значення для створення адекватної децидуальної оболонки [216]. Дендритні клітини є гетерогенною популяцією клітин, які ініціюють та координують вроджену адаптивну імунну відповідь. Ці клітини накопичуються у вагітній матці до імплантації та перебувають у децидуальній оболонці усю вагітність [217-219]. Кілька досліджень вказують на ключову роль антиген-презентуючих клітин у формуванні цитокінового профілю матері та плоду і [216, 217]. Крім того, недавні дослідження показали, що виснаження у матці дендритних клітин знижує частоту імплантації і призводить до резорбції ембріона [120]. Терапія дендритними клітинами значно знизила швидкість спонтанного розсмоктування ембріона на мишачій моделі [217]. Ці дослідження, як припускають, що дендритні клітини, на додаток до їх участі в імунній відповіді, відіграють деяку тропічну роль у регулюванні вагітності. Імунний інфільтрат, який відіграє центральну роль у процесі оновлення тканин і диференціації, також може брати участь в розвитку сприйнятливості ендометрія у пацієнок з біопсією ендометрія. На додаток до їх безпосереднього впливу, набір клітин імунної системи в місці пошкодження може створити полегшення імплантації за рахунок "тканинної пам'яті" у наступному циклі лікування.

Встановлений факт, що моноцити, прекурсори макрофагів і дендритних клітин, як відомо, рекрутовані при травмах, надають істотний позитивний ефект під час загоєння ран. Ці клітини довгоживучі, і живуть в деяких тканинах декілька місяців, протягом яких вони можуть диференціюватися в тканинні резиденти макрофагів або дендритних клітин [217].

Коли бластоциста подорожує з маткової труби в порожнину матки, поверхневий епітелій матки функціонує, як перший відповідальний за контакт і за адекватне кріплення трофктодерми до епітелію і подальшої інвазії трофобласта. Коли бластоциста ссавців входить в порожнину матки, поверхневий епітелій матки вкритий молекулами, такими як муцина 1 карбогідрати, не дозволяють адгезію бластоцисти на неналежному місці. Дійсно, в людському ендометрії MUC1 є регулюємим під час імплантації [6, 78].

Це свідчить про те, що епітелій поверхні людського ендометрія перешкоджає адгезії бластоцисти, за винятком точного місця для ембріону. Припускається, що цитокіни/хемокіни, які продукуються макрофагами та дендритними клітинами в матковій стромі спонукають місцеву деградацію MUC1, яка дозволяє бластоцисті адгезуватися в конкретній області матки. Є чотири шляхи, за якими адгезія бластоцисти до епітелію може бути посилена: (I) збережені молекули адгезії швидко пересуваються до поверхні клітин; (II) індукована запаленням експресія нових молекул адгезії; (III) підвищена спорідненість специфічних молекул до наступного первинного контакту клітин, і (IV) реорганізації молекул адгезії на поверхні епітелія. Будь-яка з цих можливостей або їх комбінація може представляти реакцію епітелію ендометрія для дендритних клітин в місці імплантації [65].

Було показано, що звичайне гістологічне дослідження біопсії ендометрія під час вікна імплантації (20-24-й день циклу) не може адекватно відобразити події навколо нідації бластоцисти (A.J. Castelbaum, 1994). У спробі розробити клінічно актуальні маркери для оцінки функції ендометрія був ідентифікований ряд молекулярних і морфологічних маркерів, характерних для вікна імплантації. До них відносяться визначення стероїдних рецепторів, піноподій,

глікоделіну, інтегринів, ЛПФ, інтерлейкіну-1, глікоделіну, колонії стимулюючого фактору-1, гепарин-зв'язуючого епідермального фактору зростання, НОХ генів та інших. Було доведено, що ці маркери мають важливе значення для імплантації у тварин, необхідні подальші дослідження для виявлення їх ролі в людській імплантації [61-64, 115, 226].

Дані досліджень, що вивчають експресію стероїдних рецепторів в період імплантації, що вивчались в період природнього циклу, різняться у чисельних дослідників. Це пов'язано з застосуванням різноманітних систем якісної та кількісної оцінки клонів антитіл у реагентах. Крім того, дані досліджень стероїдної рецепції при різних типах і факторах безпліддя мають більшу відмінність [227-232]. Спираючись на дані F. Fardousi (2018), спостерігається різке зменшення експресії естрогенів- α (в 9,6 рази) и П (в 4 рази) у жінок з хронічним ендометритом, якщо порівняти з аналогічними показниками контрольної групи при визначенні рецепторів до стероїдних гормонів [149]. Під час обстеження жінок з хронічним ендометритом, за даними N. Missaoui та співавторів (2020), в залозах та в стромі ендометрія спостерігалися високі концентрації естрогенів- α , рецепторів П і Ki-67 в порівнянні з контролем [194].

Вивчення особливостей функції та ультраструктури ендометрія у людини в період імплантації займало багатьох дослідників [236-239]. Вважається, що динамічна оцінка піноподій у пайпель-біоптатах на LH+6 та LH+8 дні є корисною для визначення вікна імплантації. У той же час, на думку D. Quinn та співавторів (2020), піноподії не є корисними у мишей і людини як послідовні маркери сприйнятливості ендометрія для імплантації [136]. У людини піноподії мають тривалий (5 днів) термін присутності в лютеїновій фазі і не визначають короткочасне (24-48 годин) вікно імплантації. Тому, як вважають автори, клінічна ефективність піноподій в розмежуванні періоду сприйнятливості ендометрія видається малоімовірною. N. Mu, T. Xu (2020) провели вивчення піноподій, LIF, інтегринів и MUC1 в ендометрії в періімплантаційний період у безплідних пацієнток із запальними процесами та дисгормональним станом і встановили, що пропорції і щільність піноподій в таких жінок не були

змінені за наявності гідросальпінкса [199], тоді як кількість LIF, інтегринів і MUC1, за даними van der Meer JWM, Vandenbroucke-Grauls CMJE (2018), були значно зменшені [240].

Зниження секреції глікоделіну А в ендометрії було знайдено у випадках звичної втрати вагітності, при повторюваних невдачах ЕКЗ, при ендометріозі, синдромі, пов'язаному з резистентністю до П і порушеннями секреторної диференціації [122-127].

Є дані, що у пацієток з безпліддям виявляються відмінності часових характеристик експресії епітеліальних інтегринів порівняно з жінками з нормальною репродуктивною функцією [101]. За даними D. Zhao та співавторів (2021), у 50% жінок з безпліддям під час вікна імплантації в ендометрії не експресуються $\alpha V\beta_3$ -інтегрини [255]. Відсутність експресії β_3 -інтегринів була зареєстрована у жінок з ендометріозом та при повторних невдалих спробах ЕКЗ [122-127]. У той же час, на підставі проведених досліджень E.T. Sletten та співавторів (2017, 2019) дійшли висновку, що датування біопсії ендометрія, експресія $\alpha V\beta_3$ -інтегринів та формування піноподій мають бідну відтворюваність і високу мінливість від циклу до циклу [232, 233]. Автори зробили висновок, що їх потенційна корисність в якості мішеней для діагностики та лікування безпліддя здається мізерним. Потрібні подальші дослідження щодо секреції інтегринів при запальних процесах та дисгормональних порушеннях.

У безплідних пацієток відзначається зниження секреції sgr130 ЛПФ порівняно з контрольною групою фертильних жінок протягом «вікна імплантації» [170]. Доведений факт зниження експресії ЛПФ у жінок з безпліддям, в тому числі у жінок з ендометріозом [243]. Існують роботи, в яких вказується що у пацієток з хронічними сальпінгітами також знижується експресія ЛПФ в ендометрії [61, 243-244]. Ці дослідження підтримують роботи, що вказують на мутації в кодуванні регіону гена ЛПФ у деяких безплідних жінок.

У роботі A. Bashiri та співавторів (2017) наведено оновлені дані щодо ролі ЛПФ як маркера потенційної імплантації [119]. Автор підтверджує, що високий рівень ЛПФ є показником рецептивності ендометрія у фертильних жінок, але

вважає, що у безплідних осіб дані про секрецію ендометрієм ЛФ є спірними. Навіть після виключення інших причин безпліддя, таких як трубний, ендокринний, чоловічий фактор, і ендометріоз, визначення тільки ЛФ не є достатнім для оцінки потенційної імплантації у жінок з нез'ясовним безпліддям. У великих багатоцентрових дослідженнях, застосування рекомбінантного людського ЛФ не привело до поліпшення результатів лікування ЕКЗ у жінок з періодичними невдачами імплантації.

Понад 4 000 досліджень довели, що точність оцінки морфофункціонального стану ендометрія найкраще визначається ехографічним моніторингом, в особливості з використанням кольорової та спектральної доплерографії [39, 44]. Кілька сонографічних параметрів були запропоновані для діагностики рецептивності ендометрія, включаючи товщину, картину, об'єм ендометрія, субендометріальний кровоплин [246-251].

Гарне кровопостачання ендометрія, як правило, вважається необхідною вимогою для імплантації і, отже, оцінка кровоплину в ендометрії привернула велику увагу в останні роки [248]. Допплерографія маткових артерій не відображає фактичного припливу крові до ендометрія. Ендометріальний і субендометріальний кровоплин може бути більш об'єктивно і достовірно визначений тривимірним ультразвуковим доплером. Тим не менш, суперечливі результати, повідомляється щодо його ролі у прогнозуванні настання вагітності. Відповідні дослідження в літературі відрізняються за характеристиками пацієнток, днем ультразвукового дослідження і вибором субендометріальної зони. Ступінь зміни ендометріальної перфузії з кінця фолікулярної фази і на початку лютеїнової фази може бути важливим фактором, що визначає рецептивність ендометрія, але це положення потребує подальших досліджень.

Виявлено, що гістологія ендометрія, ймовірно, буде проліферативною, якщо товщина складає менше 8 мм, і може бути секреторною, якщо товщина ендометрія ≥ 9 мм [242]. Однак, для даної товщини ендометрія стадія хронологічного розвитку ендометрія широко варіює. Вважається, що ультразвукове вимірювання товщини ендометрія не може точно передбачати гістологічне

датування ендометрія. Ці результати були підтверджені в інших дослідженнях [243, 244].

Ехографічна структура ендометрія, однак, було встановлено, корелює з гістологічним хронологічним датуванням ендометрія [113, 155-158]. Таким чином, тришаровий ендометрій використовують для підтвердження наявності проліферативної фази й ехогенний ендометрій характерний для секреторної фази [122].

Більшість досліджень, присвячених оцінці співвідношення доплерівської ультразвукової оцінки маткових артерій і гістологічного датування ендометрія виявили, що ультразвукова доплерографія не може передбачати гістологічне датування [254, 255]. Жодне дослідження не було опубліковано щодо кореляції 3D ультразвукових даних і гістологічного хронологічного датування ендометрія.

Васкуляризація тканини ендометрія може бути також оцінена за допомогою ультразвукового 3D Допплера та програми VOCAL (G.E. Healthcare, Zipf, Austria) [205]. Використовуючи цей метод, можна розрахувати три судинні індекси: 1) індекс васкуляризації (виражений у відсотках, вимірюється кількість кольорових вокселів в досліджуваному обсязі, що представляють кровоносні судини в тканині; 2) індекс кровоплину – середнє значення кольору всіх кольорових вокселів, що представляють середню інтенсивність кольору; 3) судинний індекс кровоплину – середнє значення кольору всіх сірих і кольорових вокселів, який представляє як кровоплин, так і васкуляризацію. Використання функції "оболонки" програмного забезпечення надає змогу обчислювати об'єм при різній товщині навколо ендометрія і оцінювати васкуляризацію в цій "оболонці". Це дозволяє оцінити так звану "субендометріальну область".

Суендометріальна область розглядається як зона в межах 5 мм, яка оригінально визначається контуром міометрій-ендометрій, використовуючи об'єкт "оболонки" програмного забезпечення. Виявлено, що індекс васкуляризації і судинний індекс кровоплину збільшуються з середини фолікулярної фази і досягають максимуму за три дні до овуляції. Після цього відбувається зни-

ження обох цих показників, вони досягають найнижчого рівня на 5-й день після овуляції перед поступовим збільшенням у перехідний період від ранньої до середньої лютеїнової фази. Індекс кровоплину показує аналогічну картину, але з більш вираженим найнижчим рівнем в кінці фолікулярної фази. Ці зміни індексів васкуляризації, кровоплину і судинного індексу кровоплину тісно пов'язані з рівнем E_2 під час фолікулярної фази, але цей зв'язок втрачається після овуляції. Всі три індекси починають збільшуватися, коли П сироватки крові збільшується в лютеїнову фазу.

Ці результати суперечать даним, отриманим при звичайному імпульсному доплерівському дослідженні, в якому матковий кровоплин показує стійке зростання протягом МЦ, сягає піку в середині лютеїнової фази [239, 250]. Більшість цих досліджень передбачає, що кровоплин в маткових артеріях є представником всієї маткової та ендометріальної перфузії. Тим не менше, доплер є більш чутливою методикою до меншої швидкості і в поєднанні з 3D УЗД надає інформацію з конкретного регіону матки (ендометріальної і субендометріальної області). З іншого боку, преовуляторне зменшення вищевказаних 3D-доплерівських індексів може бути пов'язане з фізичною судинною обструкцією, яка індукована збільшенням скоротливості міометрія [161].

Виявлено, що проведення ЕКЗ, вік жінок, їх звички куріння, види безпліддя, здатність до дітонародження, чинники безпліддя не впливають на 3D доплерівські індекси кровоплину в ендометріальній і субендометріальній областях в день забору овоцитів [247]. Тільки ендометріальний індекс кровоплину негативно корелює з концентрацією E_2 сироватки в день введення ХГЛ.

Іншою неінвазивною методикою діагностики рецептивності ендометрія є визначення рівнів молекул імплантації в маткових змивах. Виявлено, що рівні ЛФ, ІЛ-11, глікоделіну в маткових змивах значно вище у фертильних жінок порівняно з такими у жінок з безпліддям [62-65]. І.Д. Гюльмамедова та співавт. (2007) пропонують використовувати для визначення прогнозу імплантації визначення рівня ЛФ у маткових змивах. Нижнім порогом концентрації в ендометріальних змивах ЛФ для імплантації за їх даними є 9,73 пг/мл; концент-

рація нижча за 60 пг/мл супроводжується низьким відсотком імплантації (5,26%); 60-90 пг/мл – середнім (33,33%); вище за 90 пг/мл – високим (70-100%). Роботи, присвячені дослідженню рівнів ЛПФ і глікоделіну в маткових змивах у пацієнок репродуктивного віку з контузією в анамнезі за кордоном поодинокі, а в Україні відсутні.

Таким чином, до сучасних інвазивних методів діагностики рецептивності відноситься гістероскопія з наступною біопсією ендометрія і проведенням гістологічного, у тому числі імуногістохімічного дослідження ендометрія і скануючої електронної мікроскопії, а до неінвазивних: ехографічна оцінка стану ендометрія з використанням кольорової та спектральної доплерометрії та вивчення вмісту деяких білків імплантації у маткових змивах. Дані, щодо застосування цих методик у жінок, що зазнали контузії під час бойових дій та їх доцільність відсутні, а поодинокі згадування в літературі суперечливі, тому потребується подальше вивчення доцільності та ефективності цих методів при оцінці рецептивності в період вікна імплантації у жінок.

1.5 Способи корекції рецептивності ендометрія

Різними авторами при запропоновані методи відновлення репродуктивної функції, але в основному вони стосуються проведення антибактеріальної, розсмоктуючої терапії, різних фізіотерапевтичних процедур, ензимотерапії та санаторно-курортного лікування, спрямованих на відновлення функціональної активності.

В.І. Пірогова, В.І. Козловський (2005) рекомендують проводити комплекс реабілітаційних заходів у хворих із безпліддям запального генезу в анамнезі при підтверженому інфікуванні захворюваннями, що передаються статевим шляхом у три етапи. На першому етапі проводиться етіопатогенетична терапія до отримання позитивного клінічного та лабораторного ефекту. Схема лікування має включати курс лікування індукторами інтерферону (2 мл 12,5% розчину циклоферону внутрішньом'язово, курс –10 ін'єкцій протягом 23 днів), препарати тетрациклінового ряду (доксіциклін у добовій дозі 0,2 г, курсова доза

1,4 г), макроліди у добовій дозі 1 г, курсова доза 7 г, спіраміцин у добовій дозі 9 млн. од., курсова доза – 63 млн. од) або фторхінолон II покоління у добовій дозі 400 мг, курсова доза – 2,8 г, протикандидозні засоби, гепатопротектори з обов'язковим лікуванням статевих партнерів.

На другому етапі проводиться підготовка до ендоскопічного втручання інтравагінальними інстиляціями 10 мл 0,01% розчину мірамістину двічі протягом доби з введенням на 2 години піхвових лікувальних тампонів, змочених 30 мл розчину мірамістину з експозицією 2 години протягом 7 діб. Хворим з сакто-сальпінксами до та після лапароскопічного втручання рекомендується проведення електрофорезу з 0,01% розчином мірамістину на низ живота з введенням піхвових лікувальних тампонів, змочених 30 мл розчину мірамістину з експозицією 2 години протягом 7 діб.

Пацієнткам, які мали дисгормональні порушення, після ендоскопічного втручання на третьому етапі з метою прегравідарної підготовки призначали прогестини, а саме дидрогестерон в добовій дозі 20 мг з 12-го по 26-й дні МЦ, протягом 4-6 менструальних циклів.

Лікування жінок з безпліддям, в яких під час лапароскопії з допомогою швидкого тесту діагностовано хламідіоз, має бути доповнено використанням імуноглобуліну проти *C. trachomatis*. Інтраопераційно вводять антихламідійний імуноглобулін людини інстиляцією 1,5 мл в маткові труби з подальшим його введенням внутрішньом'язово 5 разів через 3 дні на 4-й по 1,5 мл, а також 4 інсталяції інтрацервікально кожен день [32].

Таким чином, більшість існуючих протоколів лікування ендометріального фактору безпліддя включає схеми антибактеріальної та імуномодулюючої терапії, лише деякі включають гормональну корекцію. Однак перед проведенням оперативного лікування всі пацієнтки та їх партнери проходять санацію. Тому схеми відновлення фертильності після оперативного лікування пацієнток, що зазнали контузії в анамнезі повинні включати засоби попередження утворення спайок, корекцію порушень основних систем гомеостазу і повинні бути диференційованими в залежності від стану рецептивності ендометрія в кожному конкретному випадку.

На підставі проведеного огляду можна зробити висновок, що пошук специфічних білків ендометрія, відповідних за імплантацію бластоцисти, збереження і розвиток вагітності, триває. Для успішної імплантації необхідною умовою є наявність багатокомпонентної і нормалізованої функціональної активності ендометрія. Основою для удосконалення і розробки схем відновлення фертильності являється вивчення механізмів інгібування рецептивності ендометрія.

Попередні доказові розрахунки та клінічні результати вказують на значне підвищення ефективності програми ЕКЗ/ПЕ при дотриманні правил оцінки функціональної готовності ендометрія до імплантації бластоцисти та критеріїв його стану в період вікна імплантації. В даний час недостатність способів впливу на ремоделювання в ендометрії і його автономність не дозволяють повною мірою здійснювати таргетний вплив. Для регуляції відповідних станів необхідний спектр контролюємих впливів. Зусилля багатьох досліджень в усьому світі, звичайно, дозволять скласти сукупну послідовність фізіологічних процесів в ендометрії для досягнення керованої імплантації, але через відсутність реальних методів впливу ця проблема може так і залишитися невирішеною.

Спираючись на літературні дані можна дійти висновку, що стан репродуктивного здоров'я та прогнози щодо репродуктивних можливостей жінок після контузії недостатньо вивчена і потребують більш глибокого дослідження. Тому у пацієток, що зазнали контузії під час бойових дій, в переважній більшості діагностується порушення рецептивності ендометрія і дані пацієнтки потребують комплексної диференційованої системи реабілітації в залежності від стану рецептивності ендометрія. Основою для розуміння патогенезу порушень рецептивності ендометрія важливо дослідити: особливості клініко-анамнестичних даних, сонографії органів малого таза, проведення гістологічного дослідження матеріалу отриманого під час гістероскопії, гормональний та імунний статус, стан систем вільнорадикального окислення та антиоксидантного захисту периферичної крові жінок, що зазнали контузії в анамнезі. Також

особливе значення має дослідження стану рецепторів стероїдних гормонів, гормонозалежних піноподій, продукції МНК-клітин, проліферації та апоптозу в клітинах ендометрія в імплантаційний період можуть стати у пацієнток з контузією в анамнезі, а на її основі – розробки та впровадження комплексної диференційованої систему реабілітації жінок, з травмуючими епізодами в анамнезі в залежності від стану рецептивності ендометрія.

РОЗДІЛ 2

МЕТОДОЛОГІЯ, МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Робота виконувалася протягом 2019-2023 років на базі Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика (НУОЗ України імені П. Л. Шупика) – ректор академік НАМН України, доктор медичних наук професор В. В. Камінський; на кафедрі акушерства, гінекології і репродуктології та у відділенні планування сім'ї та допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) з кабінетом ендокринної гінекології та денним стаціонаром Клініки репродуктивних технологій НУОЗ України імені П. Л. Шупика. Рішення про схвалення проведення даного клінічного дослідження було прийнято на засіданні комісії з питань етики НУОЗ України імені П.Л. Шупика 07.06.2021, протокол № 8.

З метою повного обстеження та надання комплексної допомоги жінкам, які були включені в дослідження було створено мультидисциплінарну групу, що включала акушер-гінеколога, терапевта, невролога та психотерапевта. Для визначення соціального і психологічного статусу нами було запропоновано спеціально розроблену анкету. В даній анкеті жінкам були поставлені запитання щодо сімейного стану, професії, репродуктивного анамнезу, наявності шкідливих звичок.

Під час гінекологічного бімануального дослідження та проведені огляду шийки матки у дзеркалах був оцінений стан зовнішніх і внутрішніх статевих органів.

Усім пацієнткам проводилось повне клініко-лабораторне обстеження відповідно до наказу МОЗ України від 09.09.2013 № 787 «Про затвердження Порядку застосування допоміжних репродуктивних технологій в Україні» та відповідно наказам 21.01.2014 № 59 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги "Планування сім'ї"» та 05.05.2021 № 869 «Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги "Гіперплазія ендометрія"».

До спеціальних методів дослідження були включені: бактеріологічне, кольпоцервікоскопічне, бактеріоскопічне і цитологічне дослідження, ПЛР діагностика інфекцій уrogenітального тракту, обстеження на TORCH-інфекції, гормональні, імуноцитохімічне, імуногістохімічне і гістологічне дослідження, ультразвукове і цервікогістероскопічне дослідження, інтраопераційна експрес-цитологія.

Була висунута наступна така робоча гіпотеза.

1. У жінок репродуктивного віку, які зазнали контузії під час бойових дій, відбувається гормональний, імунний дисбаланси, підвищення рівнів прозапальних та протизапальних цитокінів, накопичення продуктів вільнорадикального окислення, зниження рівнів ферментних і неферментних антиоксидантів, розвитку ендогенної інтоксикації і порушенню репродуктивного здоров'я.

2. Перенесена контузії під час бойових дій у жінок репродуктивного віку та супутні патологічні зміни в основних системах гомеостазу порушують в ендометрії експресію стероїдних рецепторів, приводять до накопичення в ньому високоцитотоксичних CD56+CD16+HK-лімфоцитів, посилення проліферації, зниження апоптозу, зменшення експресії молекул імплантації і порушення формування піноподій, внаслідок чого відбувається порушення рецептивності ендометрія в період імплантаційного вікна імплантації.

3. Патологічні порушення морфофункціональних якостей ендометрія в період вікна імплантації проводять до порушення процесів апозиції, прикріплення, інвазії та розвитку ембріона і ведуть до безпліддя.

4. Застосування у пацієнок репродуктивного віку, які зазнали контузії під час бойових дій, розробленої комплексної диференційованої системи реабілітації та прегравідарної підготовки в залежності від стану рецептивності ендометрія може привести до поліпшення стану основних систем гомеостазу, а в ендометрії в період вікна імплантації – до більш повноцінного формування піноподій і відновлення фізіологічної експресії стероїдних рецепторів, зниження вмісту високоцитотоксичних CD16+CD56+HK-лімфоцитів, процесів проліферації, активізації апоптозу, підвищення експресії молекул імплантації, що може привести до збільшення частоти настання вагітності.

2.1 Матеріал і методологія дослідження

Матеріалом ретроспективного дослідження стали результати обстеження 542 пацієнтки репродуктивного віку з травмуючими подіями в анамнезі (жінки-військовослужбовці, ветеранки, волонтери, переселенці з деокупованих територій), які звернулися для проведення планування вагітності та ДРТ в період з 2016 по 2020 роки: 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.

Проспективне дослідження виконувалось в період з 2021 по 2023 роки та включало 487 жінок репродуктивного віку від 20 до 40 років, які планували вагітність. Контролем слугували 30 умовно здорових цивільних жінок репродуктивного віку без будь-яких епізодів травми в анамнезі. 457 жінок, що приймали участь у бойових діях та зазнали контузії, розподілили на дві групи: групу I – 211 жінок репродуктивного віку, які мали контузію в анамнезі з безпліддям; групу II – 246 жінок репродуктивного віку з безпліддям без контузії в анамнезі. Середній вік обстежених становив $37,08 \pm 4,231$ роки. Термін перебування в зоні бойових дій становив $60,26 \pm 42,21$ місяців, а термін з моменту отримання легкого травматичного ушкодження головного мозку (контузії) – $18,81 \pm 9,221$ місяців. 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 анамнез. 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 [129]. 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 [214]. Шляхом заповнення опитувальника суб'єктивної оцінки дистонії (за опитувальником А.М. Вейна, 1998) було досліджено стан вегетативної регуляції [241].

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 тривоги 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 0 (симптом не турбував) до 3 (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. Методологічно дослідження складалося з чотирьох етапів.

На першому етапі дослідження було проведено ретроспективний аналіз амбулаторних карт 542 пацієнток 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 імплантаційної здатності ендометрія шляхом гістероскопії перед проведенням ДРТ.

На другому етапі у 487 жінок репродуктивного віку, яким було проведено вивчення гормонального профілю, імунної реактивності, стану вільнорадикального окислення та антиоксидантного захисту сироватки периферичної крові, оцінку вмісту в маткових змивах ЛІФ і глікоделіну. З цих жінок 246 пацієнток (група II – жінки репродуктивного віку без контузії в анамнезі з безпліддям) і 211 (група I – жінки репродуктивного віку з контузією в анамнезі та безпліддям). Контролем слугували 30 умовно здорових цивільних жінок репродуктивного віку. Проводили комплексне дослідження стану рецептивності ендометрія, яке включало гістроскопічні дані, результати гістологічного та імуногістохімічного дослідження зразків ендометрія, забраних в передбачуваний період вікна імплантації. На підставі отриманих даних була розроблена схема патогенезу порушень рецептивності ендометрія у жінок репродуктивного віку, які брали участь у бойових діях та зазнали контузії.

На третьому етапі дослідження була розроблена та впроваджена система комплексної диференційованої реабілітації та прегрвдарної підготовки пацієнток репродуктивного віку, які брали участь у бойових діях та зазнали контузії, в залежності від стану рецептивності ендометрія.

На четвертому етапі дослідження були оцінені результати впровадження системи комплексної диференційованої реабілітації та прегрвдарної підготовки пацієнток репродуктивного віку, які брали участь у бойових діях та зазнали контузії, в залежності від стану рецептивності ендометрію.

2.2 Методи дослідження

В даному дослідженні застосовувались загальноклінічні, фотометричні, імунорадіометричні, імуноферментні, бактеріологічні, спектроскопічні, ультразвукові, гістроскопічні, морфологічні, лапароскопічні, імуногістохімічні, статистичні методи дослідження, скануючої електронної мікроскопії.

Клінічні методи. В обстежених пацієнток детально вивчено скарги, акушерський, гінекологічний, алергологічний, соматичний та інфекційний анамнез.

Проведено оцінку даних з визначенням маси тіла, росту та ІМТ за формулою [272]:

$$\text{ІМТ} = \frac{m}{h^2} \quad (2.1),$$

де m – маса тіла, h – зріст.

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 і уретри. При мікроскопії піхвових мазків, пофарбованих по Граму, 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, доплерографії, 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 малом таза оцінювали за класифікацією J.T. Hulka та співавторів (1978) за допомогою ендовідеоскопічної камери фірми «Wiest» та ендовідеотелевізійної установки фірми «Sony» (Японія) [233].

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. У контрольній групі досліджуваним проводили пайпель-біопсію ендометрія.

Радіоімунологічні методи дозволили вивчити вміст гіпофізарних гормонів, а саме ФСГ, ЛГ, пролактину, а також стероїдних гормонів таких як тестостерону загального, естрадіолу, прогестерону в сироватці периферичної крові.

Фотометричні методи. Стан системи вільнорадикального окислення та антиоксидантного захисту вивчали за допомогою спектрофотометричних та фотоелектроколориметричних методів за допомогою спектрофотометра СФ-46 (Росія) і фотоелектричного фотометра КФК-2 (Україна).

З метою визначення стану системи антиоксидантного захисту організму досліджували вміст ферментних антиоксидантів (*супероксиддисмутаза та каталаза*).

Методи оцінки імунної реактивності периферичної крові. Для оцінки імунної 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 [279].

За допомогою відповідних моноклональних антитіл фірми «Orto» визначали відповідну експресію мононуклеарами крові молекул в реакції прямої імунофлюоресценції за інструкцією фірми. Лунки парафільму, закріпленого на предметному склі, заповнювалися по 20 мкл полі-L-лізином у концентрації 50 мкг/мл. Через 30 хвилин інкубації при 37° С у лунки, відмиті двічі у сере-

довищі 199, по 20 мкл заносилася досліджувана суспензія клітин в концентрації 1×10^6 /мл. Через 45 хвилин інкубації (37°C) до осадку лімфоцитів, попередньо визволених від надосадкової рідини, добавлялися відповідні моноклональні антитіла (по 20 мкл). Інкубація продовжувалася ще 30 хвилин при 37°C , після чого іммобілізовані клітини відмивали тричі середовищем 199. У лунки заносили 50% гліцерин, накривали покривним склом і за допомогою люмінесцентного мікроскопу «Люмам-1» ураховували наявність флуоресценції мембран 200 клітин.

Рівень циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) визначали за допомогою поліетиленгліколю МВ 6000, розчиненого у боратному буфері [280]. У 2 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 $t=20\text{--}22^\circ \text{C}$ 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 Ig E встановлювали за допомогою ферментних наборів фірми «Roshe» (Швейцарія) відповідно інструкції фірми.

Імуноферментні методи. Рівні цитокінів і фібронектину у сироватці периферичної крові визначали за допомогою імуноферментних тест-систем фірми ТОВ «Протеїновий контур» (Чеська Республіка) відповідно до інструкцій фірми.

Визначення молекул імплантації в маткових змивах. Для проведення маткових змивів, що виконувались на 21-й день циклу, вводили катетер для ембріотрансферу порожнину матки орошали 5 мл фізіологічного розчину натрію хлориду. Отримані змиви збирали у пробірки 5 мл та проводили центрифугацію протягом 15 хв. Надосадову рідину поміщали у пластикові туби об'ємом 1,5 мл і зберігали в морозильній камері при $t=-70^\circ \text{C}$. Для проведення аналізів дані зразки розморожували. Дослідження проводились з метою визначення рівня глікоделіну та ЛІФ методом імуноферментного аналізу з викорис-

танням стандартного комерційного набору реактивів Bender Med Systems (Австрія) відповідно інструкції фірми-виробника. За калібрувальною кривою проводили математичну обробку результатів фотометрування. Одиницею виміру отриманих результатів були нг/мл.

Активність N-ацетилтрансферази (NAT) визначали за методом Пребс-тінга і В.Б. Гаврилова в модифікації А.Н. Тимофєєвої (1984) [281, 282]. В основі методу лежить утворення забарвленого продукту в результаті приєднання ацетильованої Н-кислоти до діазотированого сульфадимезину (1,8-амінооксінафтіламін – 3,6дисульфо кислота). В якості тест-препарату був використаний сульфадимезин, доза якого становила 1,0 г одноразово. Тест-препарат призначали зранку натщесерце за годину до сніданку. Протягом 6 годин збирали сечу, в якій визначали концентрації вільного та ацетильованого сульфадимезину. За їх співвідношенням, вираженим у відсотках, судили про активність NAT. За цим методом повільним ацетилятором є індивідуум з відсотком ацетилювання сульфадимезину менше 75%, швидким – більше 75%.

Морфологічні методи. Для проведення морфологічного методу використовували зразки ендометрія від пацієнок фертильного віку, які брали участь у бойових діях та отримали контузію з безпліддям. З метою отримання зразків тканини проводилась гістероскопія на 21-й день МЦ. Також в якості зразків ендометрію 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 [65] і О.И. Топчиевой [185].

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- α 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 печі «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 притримуючись інструкцій виробника. При розшифровці отриманих результатів брали до уваги, що маркери цитоплазматично пофарбовані. 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 пофарбувалися, 2 – середня інтенсивність забарвлення, 3 – висока інтенсивність пофарбованості. 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 в 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 *Igus monoclonal elementorum* до Ki-67 (клон SP6, Thermo Scientific). Високочутлива полімерна система DAKO Advance проводила детекцію первинних антитіл. Субстратом пероксидази хрому слугував DAB + (DAKO). Внаслідок, ядра проліферуючих клітин профарбовувались в коричневий відтінок. В подальшому зразки профарбовували гематоксиліном Майєра та викладали в напівсинтетичні середу Permanent Mounting Medium («DAKO», Данія).

TUNEL-метод 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 вирахуванням відсотка співвідношення до загальної кількості клітин. Розрахунок проводили на 1000 клітинних елементів.

Експресію *bcl-2* досліджували імуногістохімічним методом за допомоги системи «DAKO» (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 («DAKO», Данія) та термальною обробкою 20 хвилин в мікрохвильовій печі. Профарбовані зразки по вищеописанів методиці занурювали в канадський бальзам. Позитивно контрольним препаратом виступив зразок лімфатичного вузла. Негативно контрольним було скло з рідиною для титрування антитіл («DAKO», 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 МНК-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 протейновим блоком та пероксидазним блоком наносили первинні антитіла. Далі за допомогою 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 хрону DAB + («DAKO», Данія) та дофарбовування гематоксиліном Майера з подальшим розміщенням зразків в напівсинтетичні середу Permanent Mounting Medium («DAKO», Данія).

Здійснення підрахунку позитивно забарвлених клітин 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 програмного забезпечення.

Скануюча електронна мікроскопія для встановлення наявності розвитку *ніноподій* проводилась після розміщення зразків в розчин глютару (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). СЕМ проводили за допомогою мікроскопі «JEOL Super probe 733» на збільшенні $\times 2000$.

Статистичні методи. Статистичну обробку матеріалу проводили за допомогою комп'ютерної програми «Excel» і методів аналітичної та варіаційної статистики (Мінцер О.П., 2019). Результати досліджень представлялись, як статистично значущі з рівнем похибки, що не перевищувала 5% ($p < 0,05$).

РОЗДІЛ 3
РЕТРОСПЕКТИВНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ДОЦІЛЬНОСТІ КОРЕКЦІЇ
СТАНУ ЕНДОМЕТРІЯ У ПАЦІЄНТОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ
З ТРАВМУЮЧИМИ ПОДІЯМИ В АНАМНЕЗІ

Було проведено ретроспективне дослідження амбулаторних карт 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 в період з 2016-2020 рр. Всі жінки були розділені на дві групи. Групу А склали 362 жінок, яким під час планування вагітності або при підготовці до лікування методами ДРТ було проведено вивчення стану ендометрія шляхом гістероскопії з подальшим гістологічним дослідженням і проведена необхідна корекція виявленої патології. Групу В склали 180 жінок, що відмовилися від інвазивного дослідження стану ендометрія під час планування вагітності або перед проведенням лікування методами ДРТ.

В середньому віковій показники обстежених склали від 20 до 40 років. У групі А – $30,15 \pm 0,17$, у групі В – $30,47 \pm 0,28$ років. Переважали пацієнтки вікової категорії 31-35 років. Вірогідних відмінностей у розподілі груп по віковим групам не виявлено (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Віковий розподіл пацієнток обстежених груп, n (абс., %)

Вік	Група пацієнток			
	Група А, n=362		Група В, n=180	
	абс.	%	абс.	%
20-25 років	36	9,94	11	6,11
26-30 років	108	30	54	30
31-35 років	162	44,75	107	60
36-40 років	56	15,47	8	4,44

Примітка. Вірогідної різниці між групами не виявлено, $p < 0,05$.

Вивчення соціального статусу пацієток показало, що найбільш часто у всіх групах зустрічалися службовці і домогосподарки, рідше – робітники, кількість учнів не перевищувала 5-6% (табл. 3.2). Розподіл даного показника в обстежених групах не мав достовірних розходжень.

Таблиця 3.2

Розподіл соціального статусу обстежених хворих, n (абс., %)

Статус	Група пацієток			
	Група А, n=362		Група В, n=180	
	абс.	%	абс.	%
Домогосподарки	59	16,3	22	12,22
Робочі	73	20,16	41	22,78
Службовці	129	35,63	73	40,56
Приватні підприємці	101	28	44	24,44

Примітка. Вірогідної різниці між групами не виявлено, $p < 0,05$.

Дані антропометрії обстежених жінок статистично не мали значимих розходжень (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Антропометричні характеристики обстежених пацієток, $M \pm m$

Антропометричні характеристики	Група пацієток	
	Група А, n=362	Група В, n=180
Маса, кг	59,36 \pm 0,39	59,72 \pm 0,70
Зріст, см	1,65 \pm 0,00	1,65 \pm 0,00
ІМТ, кг/м ²	21,86 \pm 0,14	22,00 \pm 0,25

Примітка. Вірогідної різниці між групами не виявлено, $p < 0,05$.

Результати дослідження функції менструального циклу виявили, що обстежені групи не розрізнялися за віком менархе, тривалістю менструацій і МЦ, а також кількістю МЦ на рік (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

Характеристика менструальної функції жінок фертильного віку, $M \pm m$

Показники	Група пацієнток	
	Група А, n=362	Група В, n=180
Вік менархе, роки	12,95±0,05	12,89±0,08
Тривалість менструації, дні	5,32±0,05	5,19±0,07
Тривалість МЦ, дні	28,59±0,15	28,45±0,19
Кількість МЦ на рік	12,95±0,06	12,96±0,09

Примітка. Вірогідної різниці між групами не виявлено, $p < 0,05$.

Характер менструацій за кількістю крові, що втрачалася, і виразністю больового синдрому в групах вірогідно не розрізнявся (табл. 3.5). Переважна більшість МЦ у обстежених жінок була овуляторними, що підтверджували графіки базальної температури та тести на овуляцію.

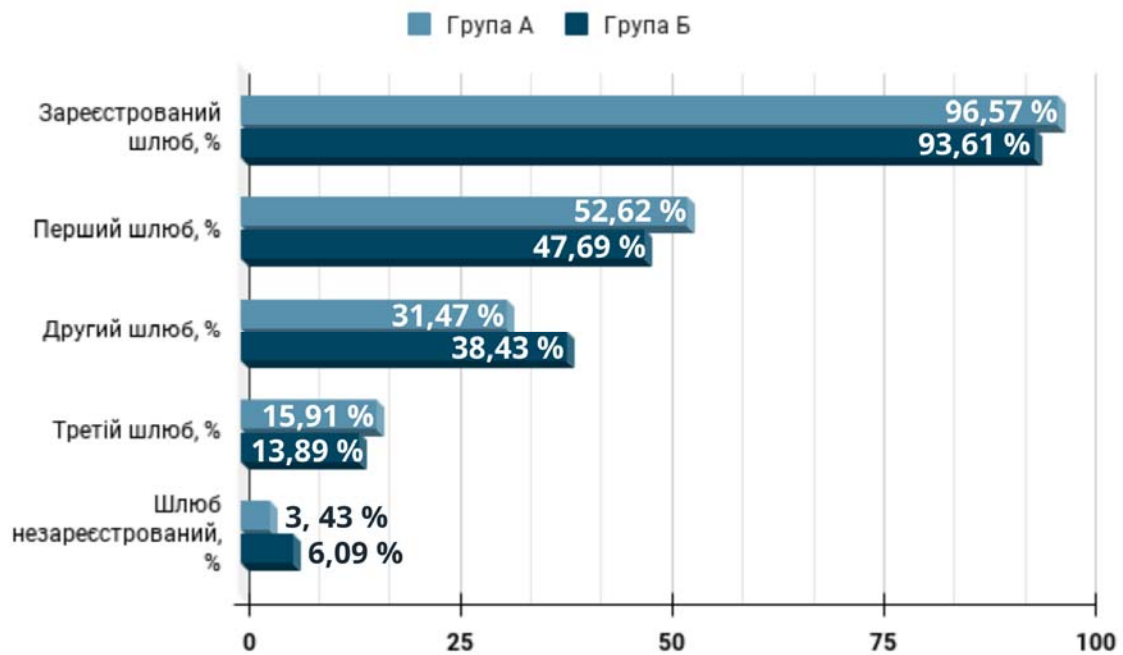
Таблиця 3.5

Характер менструацій у обстежених жінок (абс., $M \pm m$)

Характер менструацій	Група пацієнток	
	Група А, n=362	Група В, n=180
Безболісні	129 (53,76±0,27)	143 (62,17±0,41)
Болісні	283 (46,24±0,27)	87 (37,83±0,41)
Скудні	21 (3,43±0,07)	11 (4,78±0,14)
Помірні	265 (69,61±0,34)	175 (76,09±0,57)
Рясні	285 (26,96±0,21)	144 (19,13±0,29)

Примітка. Достовірних статистичних розходжень між групами не виявлено, $p > 0,05$.

Період початку статевого життя практично не розрізнявся в досліджуваних жінок і склав у групі А 17,59±0,07 років, у групі В – 17,66±0,12 ($p > 0,05$). Шлюб був зареєстрований у 96,57% жінок групи А і 93,91% групи В. У 52,31% пацієнток групи А і 47,38% В шлюб був повторним (рис. 3.1).



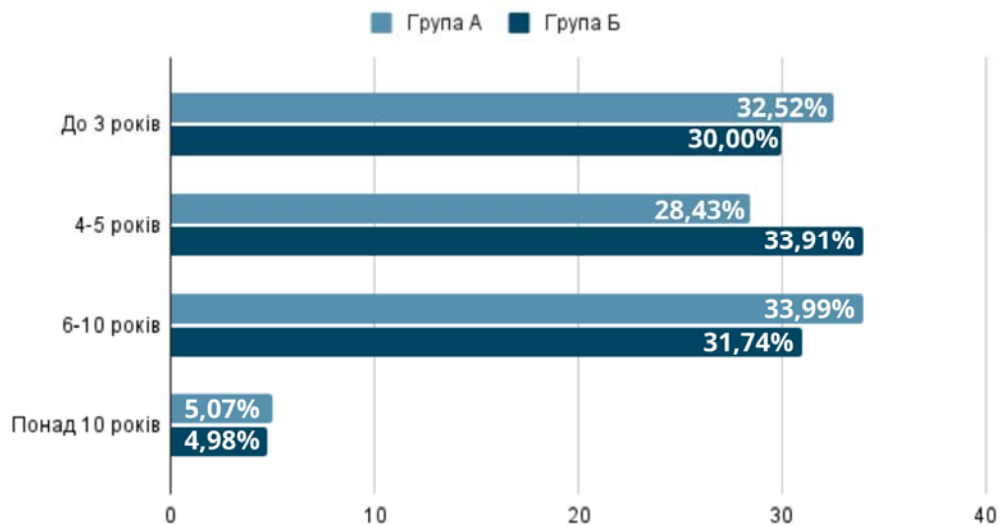
Примітка. Достовірних статистичних розходжень між групами не виявлено, $p > 0,05$.

Рис. 3.1 Розподіл обстежених жінок репродуктивного віку з травмуючою подією в анамнезі за шлюбом.

Показники репродуктивної функції в досліджуваних групах пацієнтів показали, що серед обстежених жінок первинне безпліддя спостерігалось у групі А у 162 (44,75 %) пацієток і у 72 (40,00 %) групи В, тоді як вторинне – відповідно у 200 (55,25%) і у 108 (60,00%) випадків ($p > 0,05$), тобто вторинне безпліддя зустрічалось в 1,3 і 1,5 рази частіше, ніж вторинне. Тривалість безпліддя склала в середньому у групі А – $5,12 \pm 0,11$ років, В – $4,98 \pm 0,16$ ($p > 0,05$). Переважною когортою були жінки з тривалістю безпліддя від 4 до 10 років (62,42% і 65,65% відповідно, $p > 0,05$) (рис. 3.2).

Серед жінок репродуктивного віку з травмуючою подією в анамнезі відмічалася висока частота штучного переривання вагітності (у кожній третій пацієнтки в обох групах був хоча б один штучний аборт) та позаматкових вагітностей (у кожній п'ятій). Пологи мала в анамнезі кожна четверта жінка (табл. 3.6). Середня кількість пологів в групі А склала $0,26 \pm 0,02$, в групі В – $0,29 \pm 0,03$ ($p > 0,05$).

Тривалість безпліддя



Примітка. Достовірних статистичних розходжень між групами не виявлено, $p > 0,05$.

Рис. 3.2 Розподіл обстежених жінок репродуктивного віку з травмуючою подією в анамнезі за тривалістю безпліддя.

Таблиця 3.6

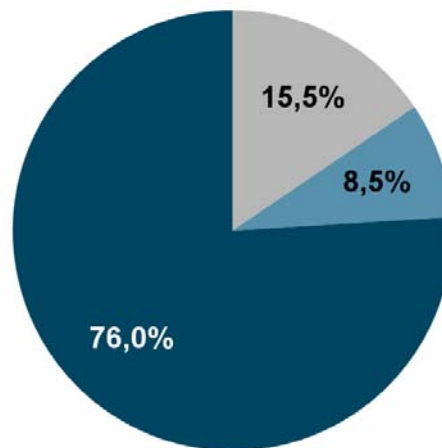
Показники репродуктивної функції обстежених пацієнток (абс., $M \pm m$)

Характер менструацій	Група пацієнток	
	Група А, n=362	Група В, n=180
Наявність вагітності	337 (55,07±0,30)	138 (60,00±0,51)
Штучні аборти	211 (34,48±0,24)	79 (34,50±0,39)
Мимовільні аборти	47 (7,69±0,11)	20 (8,70±0,19)
Пологи	147 (24,02±0,20)	62 (26,96±0,34)
Позаматкова вагітність	135 (22,06±0,19)	52 (22,61±0,31)

Примітка. Вірогідної різниці між групами А і В не виявлено, $p > 0,05$.

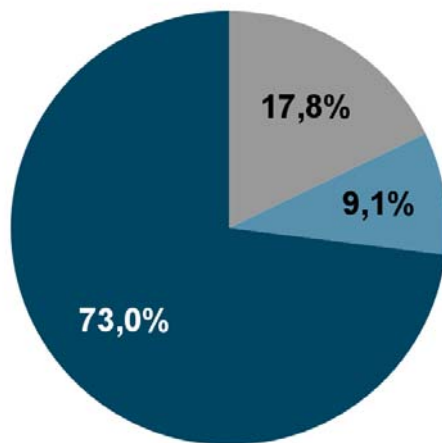
У кожної третьої жінки репродуктивного віку з травмуючою подією, що мали в анамнезі пологи, вони були патологічними (рис. 3.3).

Група А



● Фізіологічні пологи ● Патологічні пологи ● Пологів не було

Група Б



● Фізіологічні пологи ● Патологічні пологи ● Пологів не було

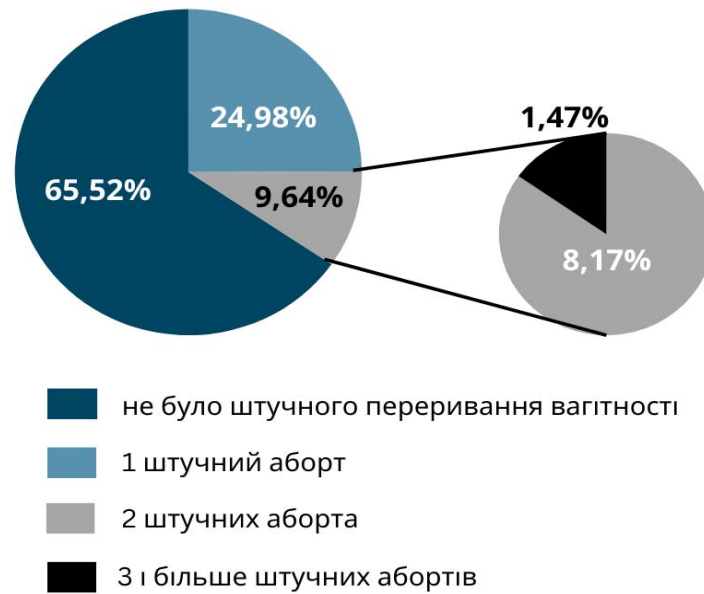
Примітка. Вірогідної різниці між групами А і В не виявлено, $p > 0,05$.

Рис. 3.3 Перебіг пологів в анамнезі у жінок репродуктивного віку з травмуючою подією в анамнезі.

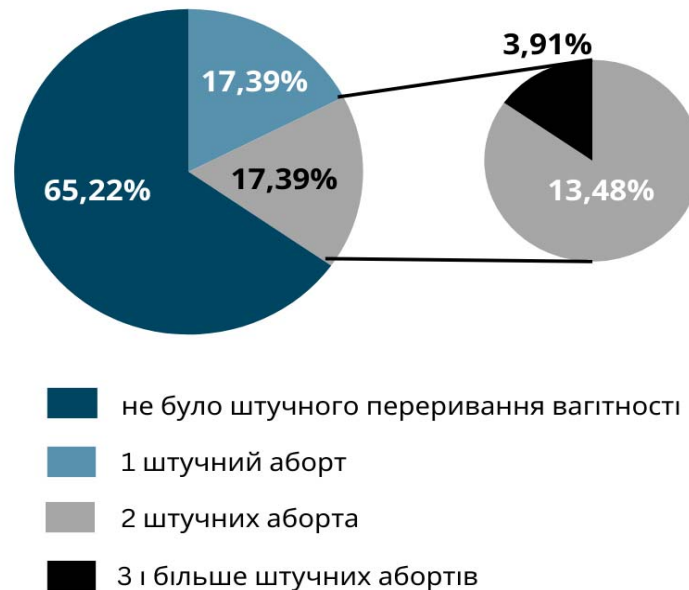
Чинниками для звернення пацієнок з пологами в анамнезі для лікування безпліддя були: бажання мати дитину у повторному шлюбі – у групі А у 182 (50,28%) жінок, в групі В – у 83 (46,11%) ($p > 0,05$); бажання мати другу дитину – відповідно у 115 (31,77%) і у 69 (38,33%) ($p > 0,05$); перинатальні втрати в анамнезі – 98 (27,07%) і 54 (30%) ($p > 0,05$); втрата дорослої дитини – 15 (4,14%) і 4 (2,22%) ($p > 0,05$).

Середня кількість штучних абортів в групі А склала $0,46 \pm 0,03$, в групі В – $0,58 \pm 0,06$ ($p > 0,05$). У кожній десятої пацієнтки групи А і кожній шостої групи В було 2 та більше штучних переривання вагітності ($p > 0,05$) (рис. 3.4).

Група А



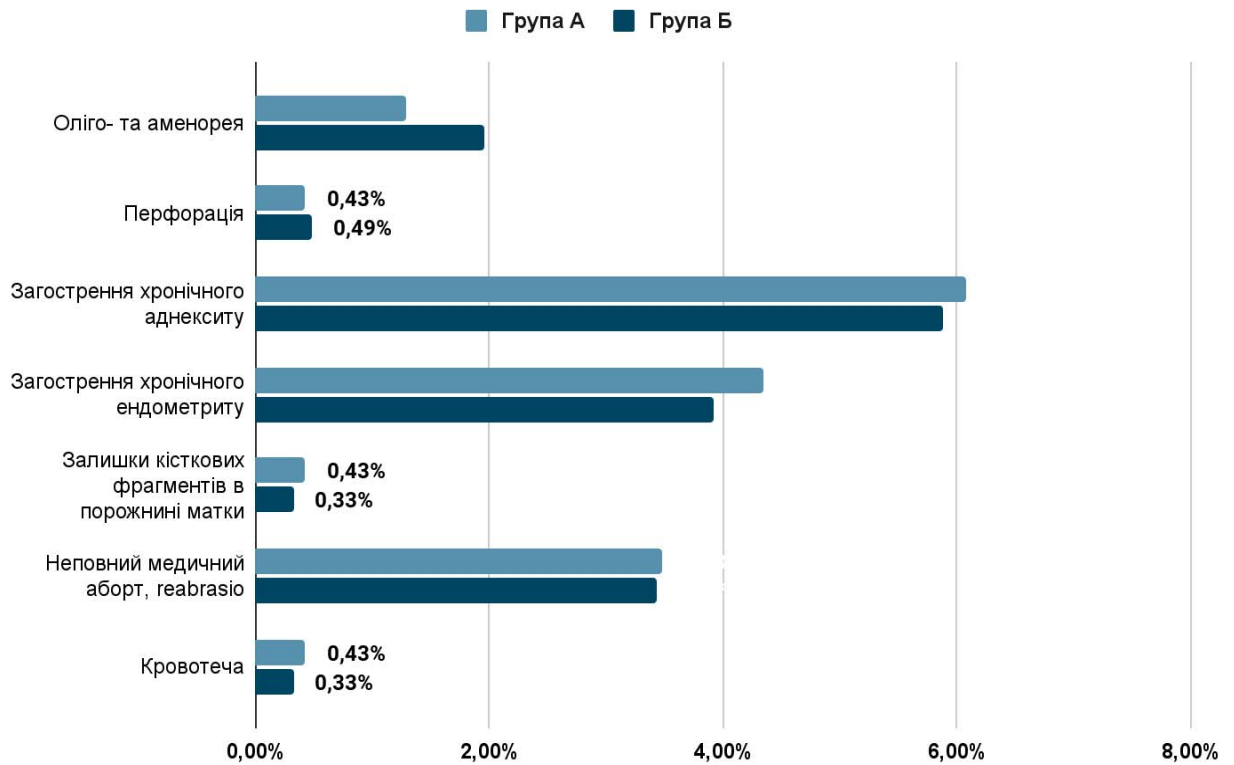
Група Б



Примітка. Вірогідної різниці між групами А і В не виявлено, $p > 0,05$.

Рис. 3.4 Частота штучного переривання вагітності в анамнезі обстежених жінок з травмуючою подією в анамнезі.

Усього в жінок групи А було 264 штучних переривання вагітності, групи В – 180. 76 (28,78%) штучних абортів у групі А і 38 (21,11%) у групі В ускладнилися (рис. 3.5). Вірогідних розбіжностей в спектрі після абортівних ускладнень між групами не було.



Примітка. Вірогідної різниці між групами А і В не виявлено, $p > 0,05$.

Рис. 3.5 Спектр ускладнень штучного переривання вагітності в анамнезі обстежених жінок з травмуючими подіями в анамнезі.

Позаматкову вагітність в групі А мали 135 (37,29%) жінок, в групі В – 52 (28,88%) ($p > 0,05$). Середня кількість позаматкових вагітностей в групі А склала $0,30 \pm 0,02$, в групі В – $0,30 \pm 0,04$ ($p > 0,05$). З 135 жінок у групі А з позаматковими вагітностями 49 (36,29%) пацієнок і з 52 у групі В 19 (36,54%) мали по дві трубні вагітності, $p > 0,05$.

Аналіз даних за стан урогенітального мікробіоценозу показав, що статистично значимих розходжень між перенесеними раніше урогенітальними інфекціями та наявністю бактеріального вагіноза в обстежуваних групах не спостерігалось (табл. 3.7). У групі А раніше були інфіковані 242 (66,85%) жінок, у групі В – 151 (83,88%) ($p > 0,05$). Хламідіоз зустрічався раніше у кожній четвертій, уреоплазмоз і бактеріальний вагіноз – у кожній п'ятій. Всі інфіковані пацієнтки були сановані.

Таблиця 3.7

**Урогенітальні інфекції та бактеріальний вагіноз в анамнезі
обстежених пацієнток (абс., $M \pm m$)**

Показники	Група пацієнток	
	Група А, n=362	Група В, n=180
<i>Chlamidia tracomatis</i>	162 (26,47±0,21)	58 (25,22±0,33)
<i>Ureaplasma urealitica</i>	241 (39,38±0,25)	87 (37,83±0,41)
<i>Micoplasma genitalis</i>	38 (6,21±0,10)	15 (6,55±0,17)
<i>Trichomonas vaginalis</i>	35 (5,72±0,10)	3 (1,30±0,08)
Бактеріальний вагіноз	176 (28,76±0,22)	60 (26,09±0,34)

Примітка. Вірогідної різниці між групами А і В не виявлено, $p > 0,05$.

Гінекологічні захворювання в анамнезі реєструвалися у 212 (58,56%) пацієнток групи А і 95 (52,77%) групи В ($p > 0,05$) і за своїм спектром статистично не відрізнялися (табл. 3.8).

Таблиця 3.8

Гінекологічні захворювання в анамнезі обстежених пацієнток (абс., $M \pm m$)

Показники	Група пацієнток	
	Група А, n=362	Група В, n=180
Ерозія шийки матки	149 (24,35±0,20)	53 (23,04±0,32)
Хронічний аднексит	303 (49,59±0,28)	96 (41,92±0,43)
Лейоміома матки	38 (6,21±0,10)	24 (10,43±0,21)
Апоплексія яєчника	14 (2,29±0,06)	7 (3,04±0,12)
Поліп ендометрія	9 (1,47±0,05)	4 (1,74±0,09)
Гіперплазія ендометрія	20 (3,27±0,07)	7 (3,04±0,12)

Примітка. Вірогідної різниці між групами А і В не виявлено, $p > 0,05$.

Слід зробити акцент на те, що, не дивлячись на високу частоту перенесених інфекцій та бактеріального вагінозу, лікування з приводу хронічного аднекситу отримували лише 49,59% пацієнток групи А і 41,92% пацієнток групи В ($p > 0,05$).

За даними аналізу соматичної захворюваності і перенесених дитячих інфекцій та вірусного гепатиту (табл. 3.9) вірогідних даних за наявність розходжень в спектрі захворювань не виявлено.

Таблиця 3.9

**Анамнестичні дані щодо захворюваності в анамнезі обстежених пацієнток
(абс., $M \pm m$)**

Показники	Група пацієнток	
	Група А, n=362	Група В, n=180
Соматичні захворювання		
Серцево-судинні захворювання	88 (14,38 \pm 0,15)	42 (18,26 \pm 0,28)
Хронічний бронхіт	21 (3,43 \pm 0,07)	6 (2,61 \pm 0,11)
Хронічний гастрит	62 (10,13 \pm 0,13)	21 (9,13 \pm 0,20)
Хронічний коліт	19 (3,10 \pm 0,07)	5 (2,17 \pm 0,10)
Хронічний холецистит	44 (7,19 \pm 0,11)	18 (7,83 \pm 0,18)
Хронічний пієлонефрит	37 (6,05 \pm 0,10)	19 (8,26 \pm 0,19)
Інфекційні хвороби		
Кір	69 (11,27 \pm 0,14)	28 (12,17 \pm 0,23)
Вітряна віспа	319 (52,12 \pm 0,29)	122 (53,04 \pm 0,48)
Краснуха	70 (11,44 \pm 0,14)	30 (13,04 \pm 0,24)
Паротит	89 (14,54 \pm 0,15)	33 (14,35 \pm 0,25)
Скарлатина	12 (1,96 \pm 0,06)	6 (2,61 \pm 0,11)
Вірусний гепатит	57 (9,31 \pm 0,07)	23 (10,00 \pm 0,12)

Примітка. Вірогідної різниці між групами А і В не виявлено, $p > 0,05$.

Таким чином, виявлена гомогенність досліджуваних груп за віком, складом соціального становища, даними антропометрії, характером менструальної, овуляторної і репродуктивної функції, тривалістю безпліддя, гінекологічним, соматичним і інфекційним захворюванням, що дозволяє порівнювати результати проведених лікувальних заходів.

Усім пацієнткам групи А була проведена гістероскопія на 21-22 добу менструального циклу. Зразки ендометрія відправлені на патогістологічне дослід-

ження. У групі А у 324 (89,50%) пацієнок, за результатами гістологічного дослідження, проліферативні процеси ендометрія становили: у 202 (55,80%) – проста гіперплазія ендометрія, нетипова (ПНГЕ), у 32 (8,84%) – комплексна неатипова гіперплазія ендометрія, у 2 (0,55%) – проста атипова гіперплазія ендометрія, у 197 (54,42%) – поліп ендометрія. У 118 (32,60%) пацієнок спостерігали поєднання поліпа та гіперплазії ендометрія. У 23 (6,35%) жінок при гістероскопії візуалізувалися множинні поліпи ендометрія. Найбільш частою локалізацією гіперпластичних процесів було дно матки та устя маткових труб. Переважали вогнищеві процеси, але у 88 (24,31%) пацієнок гіперплазія ендометрія була дифузною.

Хронічний ендометрит зареєстрований у 315 (87,02%) пацієнок і характеризувався наявністю осередкової і дифузної лімфоїдної інфільтрації шарів ендометрія, наявністю плазматичних клітин, склеротичних змін строми, а також стінок судин. У 126 (34,81%) пацієнок хронічний ендометрит супроводжувався формуванням внутрішньоматкових синехій. Вузлову лейоміому матки з субмукозним розташуванням вузлів, розміри яких складали від 5 до 10 мм було виявлено у 59 (16,30%) жінок. Невідповідність морфологічної структури ендометрія дню менструального циклу спостерігалася у 30,66% пацієнок. Корекція морфофункціональних змін ендометрія у групі А призвела при плануванні вагітності та проведенні ДРТ до настання вагітності, що закінчилася пологами у 178 (49,17%) жінки, тоді як у групі В успіх спостерігався тільки у 24 (13,33%) пацієнок ($p < 0,0001$).

Таким чином, серед пацієнок з травмуючими подіями в анамнезі (жінки-військовослужбовці, ветеранки, волонтери, переселенці з деокупованих територій) первинне безпліддя спостерігається у 44,75 % випадках, вторинне – у 40%. Тривалість безпліддя складає в середньому $5,12 \pm 0,11$ років. Переважною когортою є жінки з тривалістю безпліддя від 4 до 10 років (62,42%).

Серед жінок з репродуктивного віку з травмуючими подіями в анамнезі відмічається висока частота штучного переривання вагітності (у кожної третьої пацієнтки) та позаматкових вагітностей (у кожної п'ятої). Кожна десята пацієнтка має два та більше штучних переривання вагітності. У 21,11% аборти носять ускладнений характер. Пологи має в анамнезі кожна четверта жінка, але у кожної третьої жінки вони патологічні.

Урогенітальні інфекції або бактеріальний вагіноз реєструються у 66,85% жінок. Хламідіоз зустрічається у кожній четвертій, уреоплазмоз і бактеріальний вагіноз – у кожній третій. Не дивлячись на високу частоту перенесених інфекцій та бактеріального вагінозу, відповідне лікування отримують лише 49,59% пацієнток, що веде до хронізації процесу.

При проведенні гістероскопії у 89,50% пацієнток виявляються гіперпластичні процеси ендометрія (у 55,80% – ПНГЕ, у 8,84% – комплексна неатипова гіперплазія ендометрія, у 0,55% – атипова гіперплазія, у 54,42% – поліп ендометрія), у 87,02% – хронічний ендометрит, у 34,81% – внутрішньоматковий синехії; у 16,30% – вузлова фіброміома матки з субмукозним розташуванням вузлів розмірами від 5 до 10 мм; у 18,14% – дисхроноз морфологічної структури ендометрія з днем менструального циклу.

У пацієнток з травмуючими подіями в анамнезі доцільно проводити вивчення і корекцію стану ендометрія шляхом гістероскопії з наступним гістологічним дослідженням, що приводить до збільшення числа випадків настання вагітності в 2,5 рази ($p < 0,0001$).

Матеріали розділу викладені в друкованих працях:

1. 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.

2. 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.

3. 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.

4. Бобрик МІ, Тутченко ТМ, Сідорова ІВ, Сербенюк АВ, Бурка ОА, Кротік ОІ. Інсулінорезистентність У XXI сторіччі: мультимодальний підхід до оцінювання причин та ефективної корекції. Репродуктивна ендокринологія. 2021;6(62):97–103.

РОЗДІЛ 4
ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІКО-АНАМНЕСТИЧНИХ
ТА ІНСТРУМЕНТАЛЬНИХ ДАНИХ ЖІНОК-УЧАСНИЦЬ
ВОЄННИХ ДІЙ

4.1 Клініко-анамнестичні особливості жінок фертильного віку з травмуючою подією під час воєнних дій

В період 2021-2023 років було проведено проспективне дослідження 487 жінок репродуктивного віку. Контролем слугували 30 цивільних жінок фертильного віку без будь-яких епізодів травми в анамнезі. 457 жінок, з безпліддям розподілили на дві групи – група I (211 жінок з контузією в анамнезі) та групу II (246 жінок без контузії в анамнезі).

Розподіл обстежених хворих за групами дослідження за віком і статусом наведено в таблиці 4.1.

Таблиця 4.1

Розподіл обстежених хворих за групами дослідження (абс., %)

Показник	Група пацієнток							
	ЖзБ, n=457		Група I, n=211		Група II, n=246		Контр. група, n=30	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Вік								
20-25 років	66	14,44	26	11,16	41	16,67	2	6,67
26-30 років	156	34,14	75	35,55	86	34,95	11	36,67
31-35 років	184	40,26	91	43,13	92	37,39	15	50,00
36-40 років	51	11,16	19	9,00	27	10,97	2	6,66
Статус								
Домогосподарки	128	28,00	64	30,33	69	28,05	10	33,33
Робітниці	88	19,26	31	14,69	55	22,36	2	6,67
Службовці	153	33,48	76	36,02	74	30,08	10	33,33
Приватні підприємці	88	19,26	40	18,96	48	19,51	8	26,67

Примітка. Вірогідної різниці між групами не виявлено, $p > 0,05$.

Вік коливався від 20 до 40 років, між групами вірогідно не розрізнявся і склав в середньому – $30,55 \pm 0,20$ років, група I – $30,50 \pm 0,28$, група II – $30,59 \pm 0,29$, у групі контролю – $31,14 \pm 0,68$. Переважали пацієнтки вікової категорії 31-35 років. Вірогідних відмінностей у розподілі груп по віку не виявлено. Вивчення соціального статусу пацієнток показало, що розподіл даного показника в обстежених групах не мав достовірних розходжень.

Характеристики менструальної функції і характеру менструацій жінок досліджуваних груп наведено в таблиці 4.2.

Таблиця 4.2

Антропометричні характеристики обстежених пацієнток,

$M \pm m$

Антропометричні характеристики	Група пацієнток					
	ЖзБ, n=457	I, n=211	IA, n=106	IB, n=105	II, n=246	K, n=30
Маса, кг	$59,62 \pm 0,47$	$60,63 \pm 0,74$	$60,21 \pm 1,04$	$61,07 \pm 1,04$	$58,58 \pm 0,59$	$60,00 \pm 1,91$
Зріст, см	$1,65 \pm 0,01$	$1,66 \pm 0,01$	$1,66 \pm 0,01$	$1,65 \pm 0,01$	$1,64 \pm 0,01$	$1,64 \pm 0,01$
ІМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$	$21,93 \pm 0,17$	$22,14 \pm 0,27$	$21,95 \pm 0,37$	$22,33 \pm 0,38$	$21,73 \pm 0,22$	$22,53 \pm 0,88$

Примітка. Вірогідної різниці між групами не виявлено, $p > 0,05$.

Дані щодо характеристики менструальної функції досліджуваних жінок наведено в таблиці 4.3. Дослідження менструальної функції виявило, що обстежені групи не розрізнялися за віком менархе, тривалістю МЦ, а також кількістю МЦ на рік. Але, як видно з даних таблиці, у пацієнток групи I тривалість менструальної кровотечі перевищувала таку в групі контролю (K) в 1,1 рази ($p < 0,01$). Тривалість менструації в жінок групи I була більше за таку у пацієнток групи II у 1,2 рази ($p < 0,001$).

Характеристика менструальної функції, $M \pm m$

Показник	Група пацієток					
	ЖзБ, n=457	I, n=211	IA, n=106	IB, n=105	II, n=246	K, n=30
Вік менархе, роки	12,77± 0,05	12,79± 0,08	12,87± 0,10	12,71± 0,12	12,74± 0,06	12,72± 0,14
Тривалість менструації, дні	5,38± 0,05	5,55± 0,07 ^{к,II}	5,50± 0,10 ^{к,IA}	5,61± 0,09 ^{к,IB}	5,20± 0,07 ^I	5,07± 0,17
Тривалість МЦ, дні	28,47± 0,10	28,43± 0,17	28,23± 0,18	28,63± 0,29	28,51± 0,11	28,03± 0,24
Кількість МЦ на рік	12,89± 0,05	12,94± 0,08	12,99± 0,09	12,88± 0,13	12,84± 0,05	13,05± 0,11

Примітки:

1. ^{к, I, II} – статистично вірогідна різниця відносно показників груп K, I, II, $p < 0,05$;
2. статистично вірогідної різниці між групами I та II не було ($p > 0,05$).

Аналіз характеру менструацій показав (табл. 4.4), що в жінок групи I порівняно з контролем менструації в 1,8 рази частіше були болісними і в 3,2 рази ($p < 0,01$) частіше рясними. Серед пацієток з контузією в анамнезі та безпліддям частіше скаржилися на болісні менструації, ніж пацієнтки без контузією в анамнезі (у групі I проти II – у 1,4 рази, $p < 0,0001$). Серед жінок з безпліддям рясні менструації спостерігалися в групі I у 1,7 разів ($p < 0,003$) частіше ніж в жінок групи II. Статистично вірогідної різниці між групами I і II за вираженістю больового синдрому під час менструації та менструальною крововтратою не було. Переважна більшість МЦ у обстежених жінок з безпліддям була овуляторними, що підтверджували графіки базальної температури, тести на овуляцію та дані фолікулометрій. Середній вік початку статевого життя вірогідно не розрізнявся в обстежених жінок і склав у групі жінок з безпліддям – $17,30 \pm 0,08$ років, група I – $17,31 \pm 0,12$, група II – $17,29 \pm 0,10$.

**Розподіл обстежених жінок за характером менструацій, шлюбом
та репродуктивним анамнезом, абс. (%)**

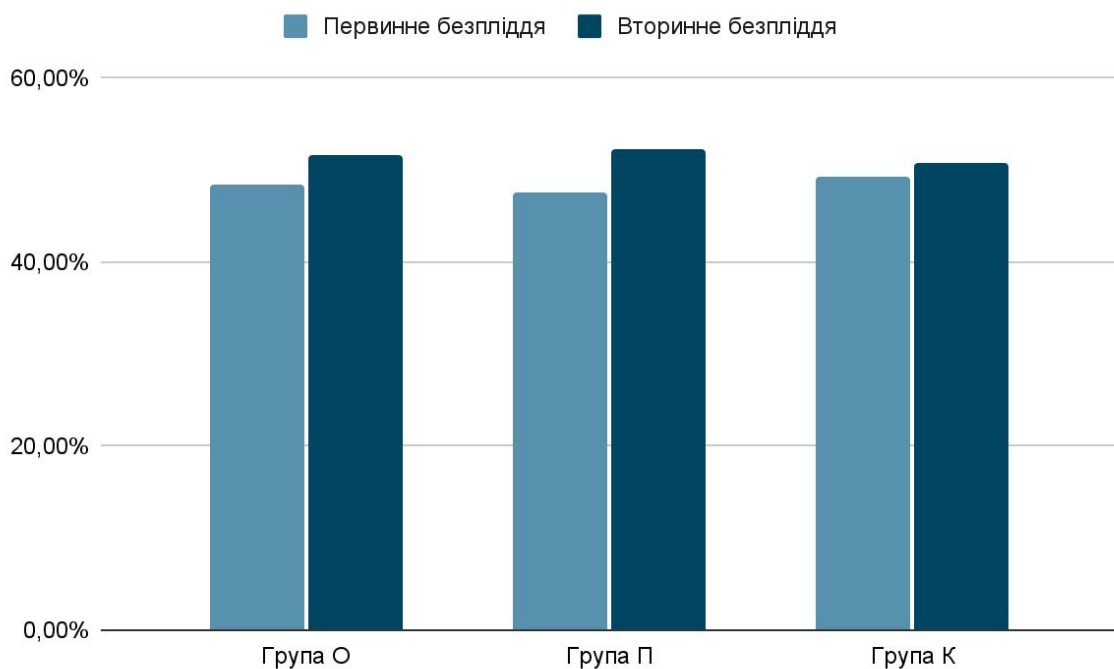
Показник	Група пацієток					
	ЖзБ, n=457	I, n=211	ІА, n=106	ІБ, n=105	ІІ, n=246	ІК, n=30
Характер менструацій						
Безболісні	214 (50,59)	89 (41,5)	45 (41,2)	44 (41,90)	125 (59,81)	20 (66,67)
Болісні	209 (49,41)	125 (5,41)	64 (5,72)	61 (58,10)	84 (40,19)	10 (33,33)
Скудні	18 (4,2)	7 (3,27)	4 (3,67)	3 (2,86)	11 (5,26)	2 (6,67)
Помірні	294 (69,50)	137 (64,02)	70 (64,22)	67 (63,81)	157 (75,12)	24 (80,00)
Рясні	111 (26,24)	70 (32,71)	35 (32,11)	35 (33,33)	41 (19,62)	3 (10,00)
Розподіл обстежених жінок за шлюбом						
Зареєстрований шлюб	407 (89,13)	187 (88,79)	97 (88,99)	90 (88,57)	218 (89,47)	28 (93,33)
Перший шлюб	210 (47,04)	93 (43,46)	45 (41,28)	48 (45,71)	124 (50,72)	23 (70,00)
Другий шлюб	161 (38,30)	89 (41,59)	47 (43,12)	42 (40,00)	86 (34,93)	6 (20,00)
Третій шлюб	26 (3,78)	8 (3,74)	5 (4,59)	3 (2,86)	8 (3,3)	1 (,33)
Незареєстрований шлюб	50 (10,87)	24 (11,21)	12 (11,01)	12 (11,43)	28 (10,53)	2 (6,67)
Репродуктивний анамнез						
Наявність вагітності	235 (51,54)	121 (52,34)	54 (49,54)	58 (55,24)	114 (50,72)	30 (100)
Штучні аборти	96 (41,37)	51 (43,46)	47 (43,12)	46 (43,81)	65 (39,23)	7 (23,3)
Мимовільні аборти	17 (7,57)	19 (8,88)	10 (9,17)	9 (8,57)	33 (6,22)	0 (0,00)
Пологи	39 (16,31)	21 (14,95)	14 (12,84)	18 (17,14)	34 (17,70)	30 (100)

Примітка. Вірогідної різниці між групами не виявлено, $p > 0,05$.

Шлюб був зареєстрований у 89,13% жінок групи жінок з діагнозом безпліддя і 93,33% групи К ($p>0,05$). Кількість жінок з наявністю єдиного шлюбу серед жінок з безпліддя в анамнезі було у 1,7 рази ($p<0,02$) меншим за таке в контролі. У 42,08% пацієток з безпліддя і 23,33% контрольної групи шлюб був повторним ($p<0,03$) (див. табл. 4.4).

Аналіз репродуктивного анамнезу пацієток, що брали участь у воєнних діях та отримали контузію, вірогідно відрізнявся від групи контролю наявністю в анамнезі в 1,8 рази ($p<0,05$) частіше штучного переривання вагітності – у 41,19% пацієток. Пологи в анамнезі в цієї групи жінок, мали кожна шоста пацієтка (див. табл. 4.4).

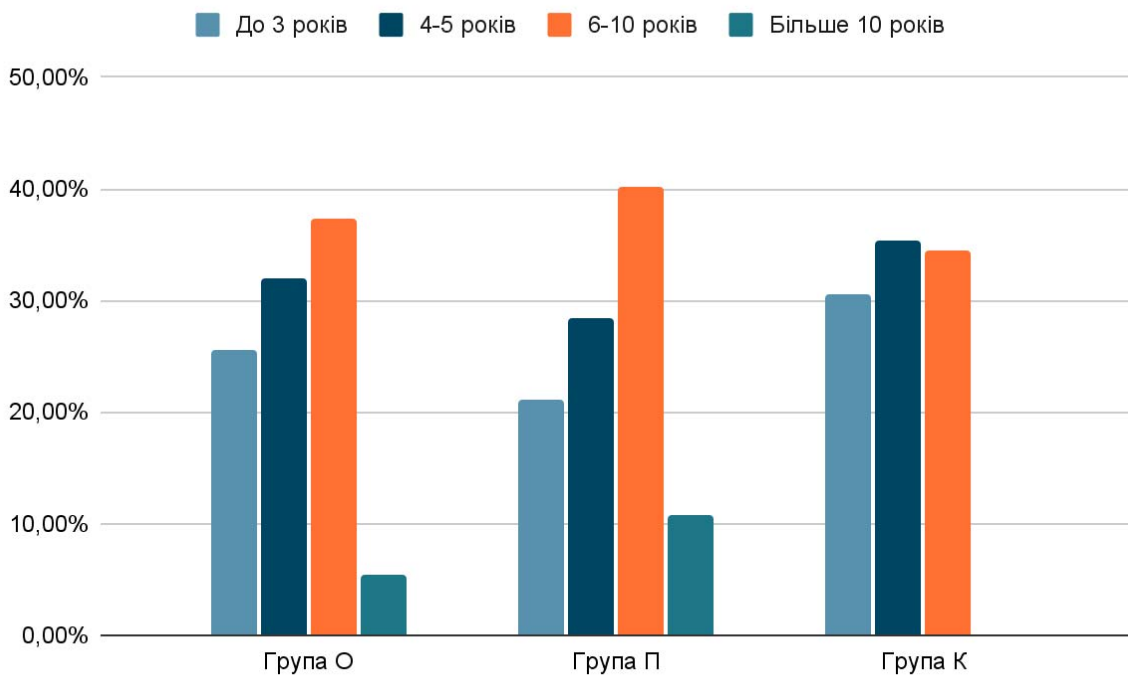
Аналіз репродуктивного анамнезу виявив, що серед обстежених жінок первинне безпліддя спостерігалось у 48,46% випадків, вторинне – у 51,54%. Вірогідних відмінностей між обстеженими групами за розподілом первинного та вторинного безпліддя не виявлено (рис. 4.1).



Примітка. Вірогідної різниці між групами не виявлено, $p>0,05$.

Рис. 4.1 Розподіл первинного та вторинного безпліддя в обстежених групах жінок, що приймали участь у бойових діях та зазнали контузії.

Тривалість безпліддя в обстежуваних жінок в середньому склала $5,36 \pm 0,13$ 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 ($p < 0,0001$). Статистично вірогідної різниці між групами I та II за тривалістю безпліддя не було. Серед пацієток з контузією в анамнезі переважною когортою були жінки з тривалістю безпліддя від 4 до 10 років (40,19%), тоді як серед пацієток без епізоду контузії в анамнезі з однаковою частотою зустрічалася тривалість безпліддя до 3, від 4 до 5, 6-10 років (рис. 4.2).



Примітка. Вірогідної різниці між групами не виявлено, $p > 0,05$.

Рис. 4.2 Розподіл обстежених жінок за тривалістю безпліддя.

Середня кількість пологів в групі жінок з контузією в анамнезі ($0,18 \pm 0,02$) була менше за таку у жінок групи Контролю ($1,45 \pm 0,09$) у 8,1 рази ($p < 0,0001$), а штучних абортів – більше в 1,7 рази ($0,56 \pm 0,04$ проти $0,34 \pm 0,12$, $p < 0,05$) (табл. 4.5). Усього у жінок з контузією в анамнезі було виконано 233 штучних переривання вагітності, з яких 31 (13,30%) ускладнилися. Кількість і спектр ускладнених штучних переривань вагітності, кількість патологічних пологів між групами вірогідно не розрізнялася. Статистично вірогідної різниці між групами I та II за середнім числом вагітностей, штучних абортів, пологів та її ускладнень не було.

Середнє число вагітностей, штучних абортів, пологів та частота їх ускладнень в обстежених групах

Показник	Група пацієток					
	ЖзБ, n=457	I, n=211	IA, n=106	IB, n=105	II, n=246	K, n=30
Середнє число вагітностей, M±m	0,82± 0,05 ^к	0,88± 0,07 ^к	0,79± 0,09 ^к	0,97± 0,11 ^к	0,77± 0,07 ^к	1,79± 0,15
Середнє число штучних абортів, M±m	0,56± 0,04 ^к	0,61± 0,05 ^к	0,55± 0,00	0,68± 0,08 ^к	0,50± 0,05 ^к	0,34± 0,12
Кількість ускладнених штучних абортів, n (P±p, %)	31 (7,33± 0,13)	17 (7,94± 0,19)	8 (7,34± 0,26)	9 (8,57± 0,29)	14 (6,70± 0,18)	0 (0,00± 0,00)
Середнє число пологів, M±m	0,18± 0,02 ^к	0,17± 0,03 ^к	0,16± 0,04 ^к	0,19± 0,04 ^к	0,18± 0,03 ^к	1,45± 0,09
Кількість патологічних патологів, n (P±p,и%)	17 (24,64± 0,60)	8 (25,00± 0,90)	3 (21,43± 1,24)	5 (27,78± 1,24)	9 (24,32± 0,82)	4 (13,33± 0,68)

Примітка. ^к – статистично вірогідна різниця відносно показників групи K, p<0,05.

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%) (табл. 4.6). Аналіз даних за стан урогенітального мікробіоценозу показав, що жінки з діагнозом безпліддя раніше були інфіковані 293 (69,27%) досліджувани (у групі I – 159 (74,30%), групі II – 134 (64,11%) (p>0,05)): інфекції та запалення урогенітального тракту мали місце у кожному третьому випадку (див. табл. 4.6). Всі інфіковані пацієтки були сановані за місцем диспансерного нагляду або перед проведенням лікування. Гінекологічні захворювання за своїм спектром в обстежених групах жінок статистично не відрізнялися (див. табл. 4.6). Лікування з приводу хронічного аднекситу отримували лише 47,20% пацієток групи I і 50,48% пацієток групи II (p>0,05).

Таблиця 4.6

Основні чинники звернення пацієнок в групах жінок, що приймали участь у бойових діях та зазнали контузії, з пологами в анамнезі для лікування безпліддя, уrogenітальні інфекції та бактеріальний вагіноз і гінекологічні захворювання в анамнезі, абс. (%)

Показник	Група пацієнок				
	ЖзБ, n=457	I, n=211	IA, n=106	IB, n=105	II, n=246
Основні чинники звернення					
Бажання мати дитину у повторному шлюбі	24 (33,80)	13 (40,63)	6 (42,86)	7 (38,89)	11 (28,21)
Бажання мати другу дитину	21 (29,58)	3 (9,38)	2 (14,29)	1 (5,56)	18 (46,15)
Перинатальні втрати в анамнезі	17 (23,94)	12 (37,50)	3 (21,43)	9 (50,00)	5 (12,82)
Втрата дорослої дитини	9 (12,68)	4 (12,50)	3 (21,43)	1 (5,56)	5 (12,82)
Уrogenітальні інфекції та бактеріальний вагіноз					
<i>Chlamidia tracomatis</i>	134 (31,68)	84 (39,25)	43 (39,45)	41 (39,05)	50 (23,92)
<i>Ureaplasma urealitica</i>	176 (41,61)	94 (43,93)	48 (44,04)	46 (43,81)	82 (39,23)
<i>Micoplasma genitalis</i>	29 (6,86)	17 (7,94)	8 (7,34)	9 (8,57)	12 (5,74)
<i>Trichomonas vaginalis</i>	24 (5,67)	12 (5,61)	5 (4,59)	7 (6,67)	12 (5,74)
Бактеріальний вагіноз	127 (30,02)	63 (29,44)	35 (32,11)	28 (26,67)	64 (30,62)
Гінекологічні захворювання					
Ерозія шийки матки	100 (23,64)	56 (26,17)	36 (33,03)	20 (19,05)	44 (21,05)
Хронічний аднексит	206 (48,82)	101 (47,20)	53 (48,62)	48 (45,71)	105 (50,48)
Поліп ендометрія	6 (1,42)	2 (0,93)	1 (0,92)	1 (0,95)	4 (1,91)
Гіперплазія ендометрія	10 (2,36)	6 (2,80)	2 (1,83)	4 (3,81)	4 (1,91)

Примітка. II, I, IA, IB – статистично вірогідна різниця відносно показників груп II, I, IA, IB, $p < 0,05$; вірогідної статистичної різниці між групами не виявлено, $p > 0,05$.

За даними аналізу соматичної захворюваності і перенесених дитячих інфекцій та вірусного гепатиту (табл. 4.7), вірогідних даних за наявність розходжень в спектрі і частоті захворювань між групами досліджуваних не виявлено.

Таблиця 4.7

Соматичні захворювання в дитячі інфекції та вірусний гепатит в анамнезі обстежених пацієнток, абс. (%)

Показник	Група пацієнток					
	ЖзБ, n=457	I, n=211	ІА, n=106	ІБ, n=105	ІІ, n=246	ІК, n=30
Соматичні захворювання в анамнезі						
Серцево-судинні захворювання	58 (13,74)	33 (15,42)	20 (18,35)	13 (12,38)	25 (12,02)	-
Хронічний бронхіт	12 (2,84)	7 (3,27)	3 (2,75)	4 (3,81)	5 (2,40)	-
Хронічний гастрит	42 (9,95)	22 (10,28)	11 (10,09)	11 (10,48)	20 (9,62)	-
Хронічний коліт	16 (3,79)	13 (6,07)	8 (7,34)	5 (4,76)	3 (1,44)	-
Хронічний холецистит	33 (7,82)	16 (7,48)	9 (8,26)	7 (6,67)	17 (8,17)	-
Хронічний пієлонефрит	28 (6,64)	13 (6,07)	7 (6,42)	6 (5,71)	15 (7,21)	-
Дитячі інфекції та вірусний гепатит в анамнезі						
Кір	42 (9,93)	17 (7,94)	10 (9,17)	7 (6,67)	25 (11,96)	4 (13,33)
Вітряна віспа	166 (39,24)	86 (40,19)	48 (44,04)	38 (36,19)	80 (38,28)	12 (40,00)
Краснуха	51 (12,06)	28 (13,08)	8 (7,34)	20 (19,05)	23 (11,00)	3 (10,00)
Паротит	62 (14,66)	31 (14,49)	17 (15,60)	14 (13,33)	31 (14,83)	5 (16,67)
Скарлатина	8 (1,89)	2 (0,93)	0 (0,00)	2 (1,90)	6 (2,87)	1 (3,33)
Вірусний гепатит	35 (8,27)	18 (8,41)	7 (6,42)	11 (10,48)	17 (8,13)	0 (0,00)

Примітка. Вірогідної статистичної різниці між групами не виявлено, $p > 0,05$.

Середній показник за опитувальником К.Д. Цицерон (1995 Mild Traumatic Brain Injury (mTBI) Stud в групі I становив $38,85 \pm 3,67$ балів, що підтверджує вплив перенесено контузії на фізичний та психо-емоційний стан у віддаленому періоді. Вираженість когнітивної симптоматики відображено в таблиці 4.8.

Таблиця 4.8

Когнітивні та афективні ознаки перенесеної контузії у жінок основної групи

Показник	Середнє значення
Погана концентрація уваги	$2,0649 \pm 0,0050$
Забутливість, не можу згадати певні речі	$2,6753 \pm 0,0011$
Трудність у прийнятті рішень	$1,7272 \pm 0,0013$
Уповільнення думок, утруднення самоорганізованості, неможливість довести справу до кінця	$1,8441 \pm 0,0013$
Стомлення, зниження енергійності, швидка стомлюваність	$2,2857 \pm 0,0050$
Відчуття занепокоєння, нервово-емоційного напруження	$2,2207 \pm 0,0050$
Важко засинати, проблеми зі сном	$2,4155 \pm 0,0050$
Відчуття депресії чи пригнічення	$1,9220 \pm 0,0050$
Висока дратівливість	$2,1948 \pm 0,0050$
Відчуття розчарування від дрібниць	$1,8831 \pm 0,0050$

За Шкалою самооцінки ПТСР PCL-M (військова версія): середнє значення з 396 опитаних становить 56,92 бали (при 50 балах, що свідчать про межі норми), що свідчить про високу травматизацію опитаних. За рівнем дистонії жінки з контузією в анамнезі мають більш високі показники ніж група контролю ($41,6 \pm 3,21$ балів проти $29,19 \pm 7,23$ в контрольній ($p < 0,05$), що свідчить про високий рівень вегетативної дисфункції. Статистично достовірні показники вегетативних розладів відмічаються по запамороченнях, панічних атаках, розладах сну та головному болю (рис. 4.3). 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.

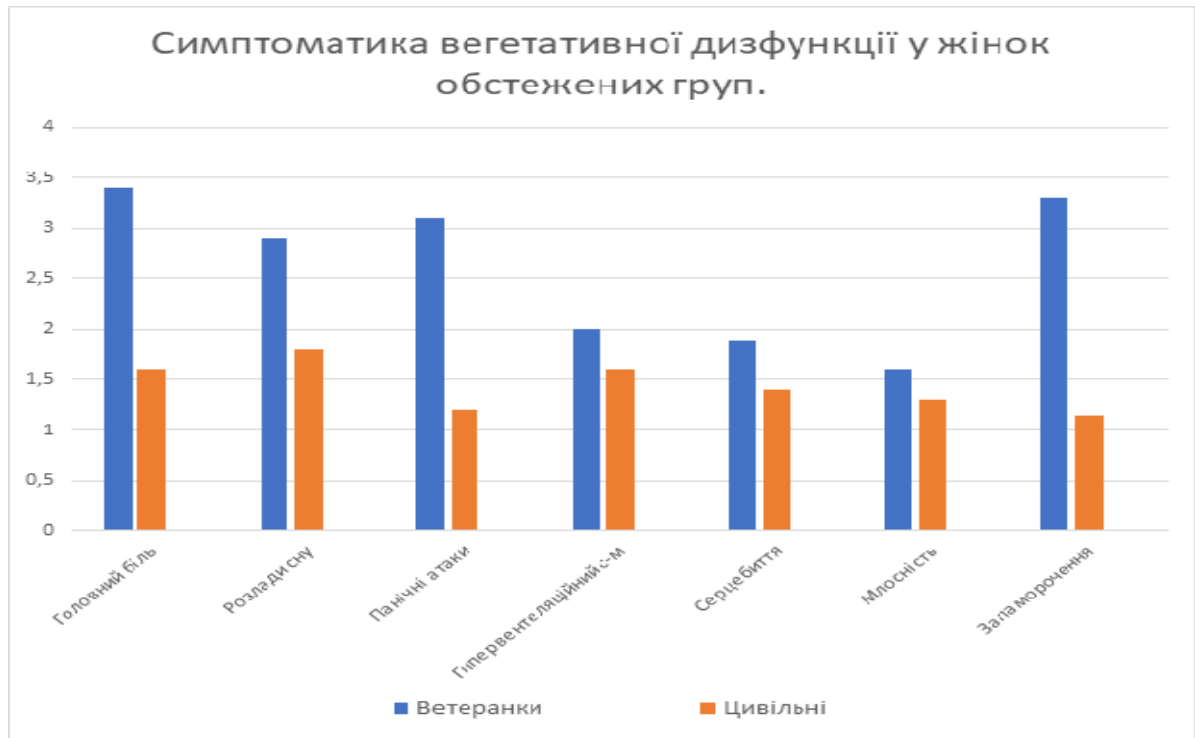


Рис 4.3 Симптоматика вегетативної дисфункції у жінок обстежених груп.

Серед жінок з контузією в анамнезі та безпліддям виявлено 36,1% з високим рівнем тривожності, тоді як в контрольній групі він становив 2,8%. Середній рівень тривожності у жінок з контузією в анамнезі та безпліддям виявлено у 38,9%, у пацієток контрольної групи – 11,1%. Найбільший відсоток легкого рівня тривожності склав у пацієток контрольної групи 33,3%, найменший – в I групі – 5,6%. Кількість балів наведена в таблиці 4.9.

Таблиця 4.9

Рівень тривожності досліджуваних груп за шкалою Бека, абс. (%)

Показник		Група пацієток		
Кількість балів	Рівень тривожності	I – жінки з контузією в анамнезі з діагнозом безпліддя, n=211	II – жінки без контузії в анамнезі з діагнозом безпліддя, n=246	K – цивільні без контузії в анамнезі, n=30
0-5	норма	12 (5,6)	32 (13,2)	16 (52,8)
6-8	легкий	41 (19,4)*	71 (28,9)#	10 (33,3)
9-18	середній	82 (38,9)*	84 (34,2)	3 (11,1)
Більше 19	високий	76 (36,1)*	59 (23,7)#	1 (2,8)

Примітка. * – різниця показників між групами I та II до групи K ($p < 0,05$); # – різниця показників між групами I та II є достовірною ($p < 0,05$).

Таким чином, досліджувані групи I і II були гомогенними за віком, соціальним складом, антропометричними даними, характером менструальної, овуляторної і репродуктивної функції, гінекологічним, соматичним та інфекційним захворюванням, що дозволяє порівнювати результати подальших досліджень.

Клінічними особливостями пацієток з контузією в анамнезі є те, що вони мають тривалість менструації в 1,1 рази ($p < 0,001$) більшу порівняно з жінками без травмуючої події в анамнезі; болісні менструації – частіше у 1,5 ($p < 0,0001$), рясні – у 1,7 рази ($p < 0,003$).

Тривалість безпліддя у досліджуваних жінок склала $5,36 \pm 0,13$ років і серед пацієток з контузією вона більше ($6,02 \pm 0,21$ років) в 1,3 рази ($p < 0,0001$) порівняно з жінками без контузії ($4,69 \pm 0,13$ років). 69,27% жінок, що приймали участь у бойових діях та зазнали контузії, мають в анамнезі, в кожному третьому випадку, інфекції та запалення статевих шляхів мало місце. У пацієток із контузією в 1,7 рази ($p < 0,0007$) частіше, ніж у пацієток без неї виявляється *Chlamidia trachomatis*.

Жінки-військовослужбовиці, учасниці бойових дій, що зазнали контузії, мають значні проблеми з фізичним та ментальним здоров'ям, що обумовлено черепно-мозковою травмою і стерсовими факторами на військовій службі. Для вирішення даної проблеми необхідна розробка комплексної програми, що одночасно включатиме і медичний та психологічний супроводу жінок-військовослужбовиць та відповідно створення якісної медико-психологічного відновлення пацієток з травмуючими подіями в анамнезі, націлену на повну адаптацію до цивільного життя.

4.2 Особливості даних інструментального обстеження жінок з контузією в анамнезі

4.2.1 Сонографічна характеристика внутрішніх геніталій у обстежених жінок репродуктивного віку, які брали участь у бойових діях та зазнали контузії. Розміри матки по даним УЗД, в досліджуваних групах з епізодом контузії не відрізнялися (табл. 4.10). Товщина ендометрія в порівнянні з контрольною

групою у пацієток після контузії перевищувала норму на 5-й день МЦ в 1,3 ($p < 0,0001$) і на 21-й в 1,1 ($p < 0,02$) рази. У зв'язку з присутніми гіперпластичним процесами ендометрія в групі I і II – відповідно у 68 (32,24%) і 59 (23,98%) ($p > 0,05$) випадках. Був проведений аналіз розмірів М-ехо ендометрія товщина у групі без існуючих гіперпластичних процесів (див. табл. 4.10), з яких видно, що у жінок, які зазнали травми під час воєнних дій без присутніх гіперпластичних процесів ендометрія, товщина на 5-й день МЦ за товщиною не відрізнялася.

Таблиця 4.10

Розміри матки і товщини ендометрія, де не виявлено гіперпластичних процесів, в обстежених пацієток, $M \pm m$

Показник	Група пацієток					
	ЖзБ, n=457	I, n=211	IA, n=106	IB, n=105	II, n=246	K, n=30
Розміри матки						
Д _{1м} , см на 5-й день МЦ	5,20± 0,02	5,24± 0,03	5,24± 0,04	5,23± 0,04	5,16± 0,03	5,13± 0,07
Д _{2м} , см на 5-й день МЦ	3,65± 0,02	3,70± 0,02	3,70± 0,03	3,69± 0,04	3,61± 0,03	3,58± 0,06
Д _{3м} , см на 5-й день МЦ	4,89± 0,02	4,91± 0,04	4,93± 0,05	4,88± 0,06	4,88± 0,03	4,81± 0,05
М-ехо, мм на 5-й день МЦ	5,99± 0,11 ^к	6,16± 0,15 ^к	6,31± 0,20 ^к	6,00± 0,23 ^к	5,82± 0,14 ^к	4,79± 0,19
М-ехо, мм на 21-й день	14,09± 0,15 ^к	13,57± 0,22 ^{к,II}	13,55± 0,31 ^{к,II}	13,60± 0,31 ^{к,II}	14,62± 0,19 ^{к,I}	13,24± 0,30
Товщина ендометрія, де не виявлено гіперпластичних процесів						
М-ехо, мм на 5-й день МЦ	4,80± 0,06	4,86± 0,07	5,12± 0,10	4,59± 0,12	4,74± 0,08	4,79± 0,19
М-ехо, мм на 21-й день	12,74± 0,14	11,84± 0,13 ^{к,II}	11,81± 0,23 ^{к,II}	11,87± 0,23 ^{к,II}	13,62± 0,21 ^I	13,24± 0,30

Примітка. ^{к, I, II, IA, IB} – статистично вірогідна різниця відносно показників груп K, I, II, IA, IB $p < 0,05$; статистично вірогідної різниці між групами IA і IB не було ($p > 0,05$).

У 24,35% досліджуваних пацієток виявлені зміни в ехоструктурі ендометрія, які характеризувалися неповноцінною секреторною трансформацією

ендометрія у вигляді підвищення ехогенності тільки в периферичних відділах М-ехо з гіпоехогенною зоною в центрі (рис. 4.4). 13,71% пацієток були без секреторних змін в ендометрії, була наявна тришарова будова, типова для передовуляційної фази та збережена гіпоехогенна будова функціонального шару (рис. 4.5). У всіх обстежених жінок контрольної групи ендометрій був підвищеної ехогенності, що вказувало на його адекватну секреторну трансформацію.



Рис. 4.4 УЗД картина тіла матки пацієнтки, що отримала контузію. Незавершена секреторна фаза в ендометрії, підвищена ехогенність на М-ехо з гіпоехогенною зоною в центрі в середню секреторну фазу МЦ (21-й день).



Рис. 4.5 УЗД картина матки, досліджуваних пацієток з травмуючою подією в анамнезі, з відсутністю змін під час секреторної фази, збереження трьохшарової будови ендометрія, яка відповідає передовуляторному періоду. Функціональний шар відповідає фазі середньої секреції.

В 24,35% випадків в групах досліджуваних виявлено гістологічно хронічний ендометрит та ендометрій товщиною $4,58 \pm 0,15$ мм на 5-й день менструального циклу (рис. 3), на 21-й – $12,86 \pm 0,26$ мм. Треба зауважити відсутність розбіжностей показників з контрольною групою, не зважаючи на те, що у деяких жінок спостерігалось його потовщення, асиметричність контурів, зигзагоподібна лінія змикання листків ендометрія і гіперехогенність структури в фазу проліферації (рис. 4.6).



Рис. 4.6 Сонограма матки у жінок фертильного віку з контузією в анамнезі з хронічним ендометритом у проліферативну фазу МЦ. Нормальні розміри тришарового М-ехо та нерівна ехогенність в базальному шарі ендометрія.



Рис. 4.7 Сонограма матки у пацієнтки, що брали участь у воєнних діях та перенесли травмуючий епізод і хронічним ендометритом. Гіпоехогенна структура в поєднанні з потовщенням та зигзагоподібним контуром в проліферативну фазу.

У 7 (1,42%) досліджуваних жінок (рис. 4.8) виявлено атрофічний ендометрит з характерним стоншенням ендометрія з гіперехогенними включенням, нерівномірністю контурів, розширенням порожнини матки, відсутньою трансформацією ендометрія в секреторну фазу.

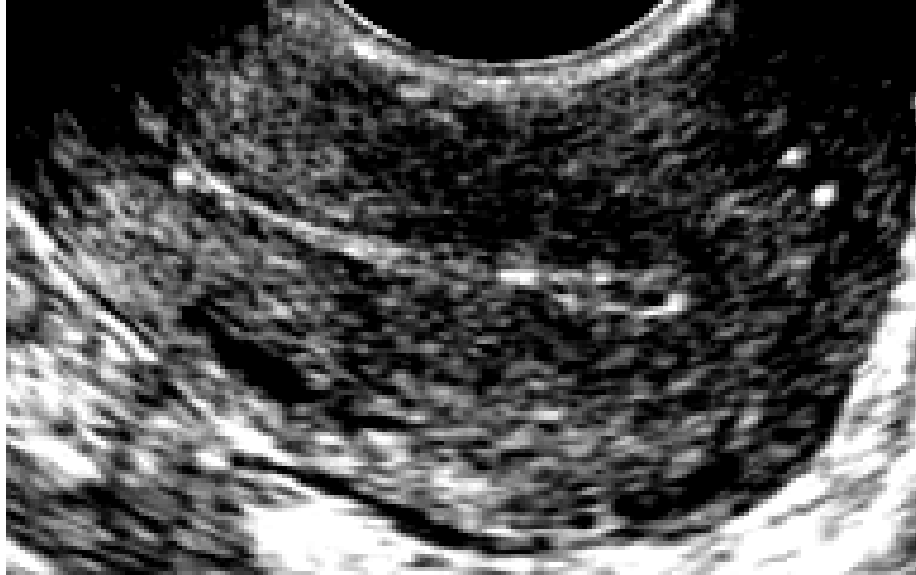


Рис. 4.8 Сонограма матки у пацієнтки з хронічним атрофічним ендометритом. Потоншене М-ехо з включеннями гіперехогенного характеру, нерівномірними розширеннями порожнини матки та контурів.

У випадках хронічного ендометриту реєструвалися поодинокі (рис. 4.9) або множинні (рис. 4.10) гіперехогенні включення в проекції базального шару

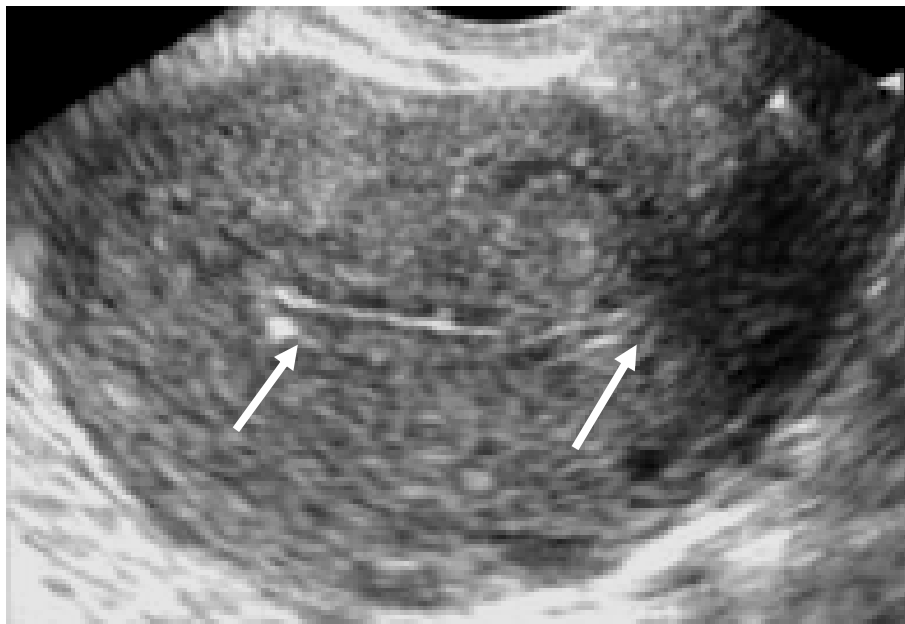


Рис. 4.9 Сонограма матки пацієнтки з гіперехогенними включеннями у проекції базального шару при хронічному ендометриті.



Рис. 4.10 УЗД картина матки пацієнтки з формуванням ефекту гіперехогенного ободка в базальному шарі при хронічному ендометриті.

Внутрішньоматкові сінехії на тлі хронічного ендометриту спостерігалися в 10,87% випадків. Більшість випадків з деформування маткової порожнини гіперехогенними смугами або зрощеннями переднього та заднього шару матки (рис. 4.11).



Рис. 4.11 Сонографія матки з гіперехогенними включеннями та сінехіями середньої частини, гантелеподібної форми з гістологічно підтвердженим хронічним ендометритом.

Проліферативні процеси ендометрія у досліджуваних жінок відмічалися у 137 (30,02%) випадках та мали різні розміри ендометрія з неоднорідною структурою. 12,29% – гіперплазія ендометрія (рис. 4.12, рис. 4.13), 17,73% – поліп (рис. 4.14, 4.15).



Рис. 4.12 УЗД картина тіла матки пацієнток, з травмою в анамнезі, представлена трьохшаровим неодорідним ендометрієм з гіпо- та гіперехогенними ділянками.



Рис. 4.13 Сонограма розширеного М-ехо до 20 мм з поліподібною гіперплазією ендометрія та формуванням множинних ділянок гіперехогенної структури.



Рис. 4.14 Сонограма поліпа ендометрія його середньої третини на фоні недостатності секреторної фази трансформації.



Рис. 4.15 УЗД картина гіперехогенного поліпу ендометрія неправильної форми в фундусі.

У деяких випадках гіперплазію ендометрія і хронічний ендометрит можна було розрізнити тільки після отримання результатів патгістологічного дослідження зразків ендометрія (див. рис. 4.4, 4.7, 4.10, 4.11). За нашими даними не виявлено специфічних доплерометричних ознак, як хронічного ендометриту (рис. 4.16), так і гіперплазій ендометрія у пацієнок, що зазнали контузії під час бойових дій (рис. 4.17).



Рис. 4.16 Допплерограма тіла матки жінки фертильного віку з перенесеною контузією в анамнезі та підтвердженим гістологічно хронічним ендометритом. Режим енергетичного картування.



Рис. 4.17 Допплерографія матки при гістологічно підтвердженій гіперплазії ендометрія. Режим енергетичного картування.

Розміри яєчників в середньому не перевищували норму на 5-й день МЦ у всіх пацієнток, що зазнали контузії під час бойових дій, перевищуючи показники вимірювання в контрольній групі (табл. 4.11): розміри довжини DO – в 1,1 рази ($p < 0,002$), SO – в 1,1 ($p < 0,0005$); показники товщини DO – в 1,2 ($p < 0,0001$), SO – в 1,1 ($p < 0,04$); ширина DO – в 1,1 ($p < 0,0001$), SO – в 1,2 рази ($p < 0,0001$).

У випадках наявного епізоду контузії розміри яєчників перевищували такі у жінок без нього: довжина DO – в 1,1 рази ($p < 0,0004$), SO – в 1,2 ($p < 0,003$); товщина DO – в 1,2 ($p < 0,0005$), SO – в 1,1 ($p < 0,0001$); ширина DO – в 1,2 ($p < 0,01$), SO – в 1,3 рази ($p < 0,002$).

Таблиця 4.11

Розміри та показники вимірювання яєчників і діаметру жовтого тіла досліджуваних жінок на 5-й день та 21-й день менструального циклу, $M \pm m$

Показник		Група пацієток					
		ЖзБ, n=457	I, n=211	IA, n=106	IB, n=105	II, n=246	K, n=30
Розміри яєчників							
D ₁ , см	правий	3,37± 0,02 ^к	3,42± 0,02 ^{к,II}	3,40± 0,03 ^{к,IIA}	3,44± 0,04 ^{к,IIБ}	3,32± 0,02 ^{к,I}	3,19± 0,05
	лівий	3,29± 0,01 ^к	3,33± 0,02 ^{к,II}	3,33± 0,02 ^{к,IIA}	3,34± 0,03 ^{к,IIБ}	3,25± 0,02 ^{к,I}	3,05± 0,06
D ₂ , см	правий	1,78± 0,02 ^к	1,87± 0,03 ^{к,II}	1,89± 0,04 ^{к,IIA}	1,85± 0,04 ^{к,IIБ}	1,70± 0,03 ^{к,IA}	1,59± 0,04
	лівий	1,67± 0,02 ^к	1,76± 0,04 ^{к,II}	1,80± 0,06 ^{к,IIA}	1,72± 0,04 ^{к,IIБ}	1,58± 0,02 ^{IA}	1,54± 0,05
D ₃ , см	правий	1,64± 0,01 ^к	1,69± 0,02 ^{к,II}	1,69± 0,03 ^{к,IIA}	1,69± 0,03 ^{к,IIБ}	1,61± 0,02 ^{к,IA}	1,44± 0,03
	лівий	1,59± 0,01 ^к	1,65± 0,02 ^{к,II}	1,63± 0,02 ^{к,IIA}	1,67± 0,04 ^{к,IIБ}	1,55± 0,02 ^{к,IA}	1,42± 0,03
Показники вимірювання яєчників і діаметру жовтого тіла							
Об'єм яєчника, см ³ на 5-й день МЦ	правий	4,62± 0,04 ^к	4,87± 0,07 ^{к,II}	4,89± 0,09 ^{к,II}	4,85± 0,10 ^{к,II}	4,35± 0,05 ^{к,I}	3,89± 0,09
	лівий	4,38± 0,08 ^к	4,86± 0,13 ^{к,II}	4,91± 0,20 ^{к,II}	4,81± 0,17 ^{к,II}	3,90± 0,06 ^{к,I}	3,34± 0,15
Максимальний діаметр жовтого тіла, мм на 21-й день МЦ		16,66± 0,08 ^к	16,08± 0,09 ^{к,II}	16,18± 0,14 ^{к,II}	15,98± 0,12 ^{к,II}	17,24± 0,11 ^{к,IA}	18,06± 0,08

Примітки:

1. ^{к, I, II, IA, IB} – статистично вірогідна різниця відносно показників груп K, I, II, IA, IB ($p < 0,05$);
2. статистично вірогідної різниці між групами IA і IB не було ($p > 0,05$).

Показники об'єму яєчників у пацієток з контузією в анамнезі були в межах референтних значень, звертало на себе увагу перевищення аналогічних показників в контрольній групі: середній об'єм DO на 5-й день МЦ – в 1,2 рази ($p < 0,0001$), SO – у 1,3 ($p < 0,0001$) (див. табл. 4.11). Об'єм яєчників у жінок з кубаротравмою та безпліддям порівняно з пацієтками без неї та безпліддям був відповідно більше: DO – у 1,2 ($p < 0,0001$) і SO – у 1,3 ($p < 0,0001$) рази.

Відрізнялися показники максимального діаметру жовтого тіла на 21-й день МЦ (див. табл. 4.11) у всіх обстежених. Середній показник становив $16,65 \pm 0,08$ мм і був менше за аналогічні в контролі в 1,1 ($p < 0,0001$) рази в групі пацієток з контузією в анамнезі. У випадках з травмуючим фактором та безпліддям максимальний розмір жовтого тіла у вікно імплантації становив $16,08 \pm 0,09$ мм, але був меншим ніж у пацієток без наявності вищевказаного фактора та безпліддя ($17,23 \pm 0,11$ мм) у 1,1 ($p < 0,0001$) рази.

При кольоровому доплерівському картуванні в групі контроль в жовтому тілі виявляли багато кольорових локусів (рис. 4.18, табл. 4.12). Максимальна систолічна швидкість в артеріях жовтого тіла перевищувала 12 см/с і складала $13,52 \pm 0,24$ см/с, а індекс резистентності був в основному менше за 0,5 і дорівнював $0,45 \pm 0,01$.

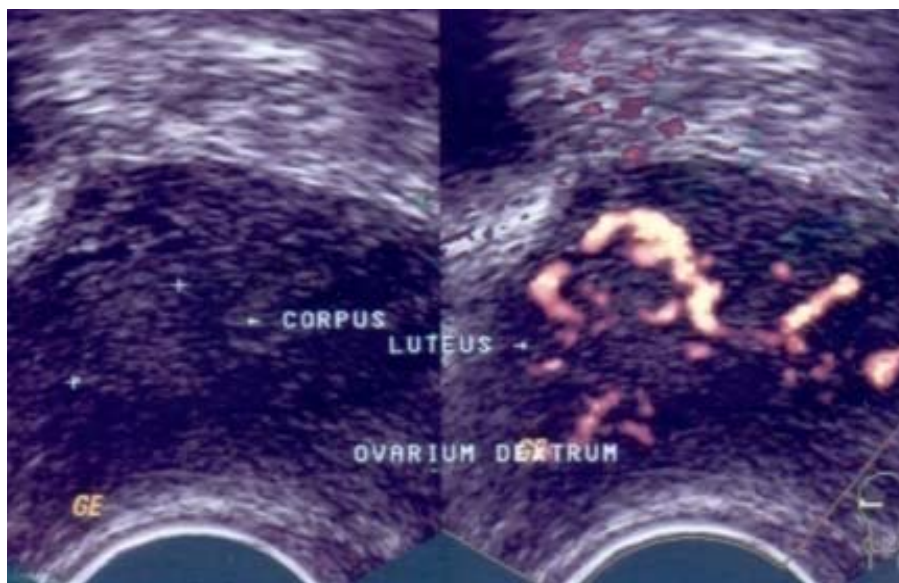


Рис. 4.18 Допплерограма жовтого тіла пацієтки групи контролю на 21-й день.
Нормальна васкуляризація жовтого тіла.

Спектральна доплерометрія кровоплину в жовтому тілі, $M \pm m$

Показник	Група пацієнток					
	ЖзБ, n=457	I, n=211	IA, n=106	IB, n=105	II, n=246	K, n=30
Індекс резистентності	0,57± 0,00 ^к	0,59± 0,01 ^{к,II}	0,59± 0,01 ^{к,II}	0,59± 0,01 ^{к,II}	0,55± 0,01 ^{к,I}	0,45± 0,01
Максимальна систо- лічна швидкість, см/с	11,39± 0,07 ^к	11,14± 0,09 ^{к,II}	11,07± 0,12 ^{к,II}	11,20± 0,13 ^{к,II}	11,65± 0,10 ^{к,I}	13,52± 0,24
Рівень сироваткового II, нмоль/л	38,02± 0,68 ^к	35,40± 0,95 ^{к,II}	34,97± 1,33 ^{к,II}	35,84± 1,35 ^{к,II}	40,71± 0,94 ^{к,I}	55,01± 1,32

Примітки:

1. ^{к, I, II, IA, IB} – статистично вірогідна різниця відносно показників груп K, I, II, IA, IB ($p < 0,05$);
2. статистично вірогідної різниці між групами IA і IB не було ($p > 0,05$).

У пацієнток, що зазнали контузії під час бойових дій, відмічалось зниження васкуляризації жовтого тіла (рис. 4.19).



Рис. 4.19 Допплерограма жовтого тіла пацієнток, що зазнали контузії під час бойових дій на 21-й день. Зниження васкуляризації жовтого тіла.

Як видно з табл. 4.12, вивчення при спектральній доплерометрії кривих швидкостей кровоплину в артеріях жовтого тіла виявило підвищення індексу резистентності та зниження МСШ кровоплину порівняно з контрольною групою. Порівняно з контролем індекс резистентності кровоплину в жовтому тілі у жінок, що перенесли контузію мав показник в 1,3 рази ($p < 0,0001$) вище. У досліджуваних жінок з безпліддям та контузією в анамнезі цей показник перевищував такий в групі без контузії та з безпліддям в 1,1 ($p < 0,01$); у пацієнток групи з перенесеною контузією, максимальна систолічна швидкість була нижча ніж в контрольній групі в 1,2 рази ($p < 0,0001$).

При співставленні отриманих даних встановлена кореляційна залежність між рівнем сироваткового П на 21-й день і індексом резистентності кровоплину в corpus luteum на 21-й день – $r = -0,76$, $p < 0,05$; максимальною систолічною швидкістю кровоплину – $r = 0,70$, $p < 0,05$.

Таким чином, при проведенні УЗД досліджуваним пацієнткам без наявних гіперпластичних явищ ендометрія товщина була на 21-й день у випадках з контузією в анамнезі менша ніж в контрольній групі в 1,1 рази ($p < 0,0001$) і в групі без контузії в анамнезі – в 1,2 ($p < 0,0001$).

Незавершена трансформація секреторної фази ендометрія, поєднана з гіперехогенними ділянками по периферії М-ехо та з пониженою ехогенністю в центральній частині виявлена в 20,71% кейсів з контузією в анамнезі.

Відсутність секреторних змін ендометрія, зі збереженням у вікно імплантації його трьохшарової структури, відповідністю ендометрія переовуляторному періоду та гіпоехогенним функціональним шаром спостерігалось у 13,81% досліджуваних пацієнток.

У 24,52% пацієнток, що зазнали контузії під час бойових дій з гістологічно підтвердженим хронічним ендометритом реєструються асиметричний контур М-ехо, зигзагоподібної форми лінії змикання листків ендометрія, неоднорідна структура в фазу проліферації, поодинокі або множинні гіперехогенні включеннями в базальному шарі. Ендометрит атрофічного типу виявлено у 0,95% кейсів з характерним потоншенням М-ехо та з гіперехогенними включеннями, нерівно-

мірним контуром, асиметричним розширенням порожнини corpus uteris, невідповідною трансформацією в секреторну фазу. Сінехії cavitas uteri були сформовані у 10,95% пацієнок, що зазнали контузії під час бойових дій та проявлялися деформацією порожнини гіперехогенними смугами та зрощеннями стінки матки.

Процеси гіперплазії ендометрія у жінок фертильного віку з контузією під час воєнних дій виявлялись у 30,24% випадків, з них 12,38% – гіперплазія, 17,86% – поліп ендометрія.

В обстежуваних розміри яєчників перевищували показники контрольної групи: середній об'єм DO на 5-й день МЦ – в 1,2 рази ($p < 0,0001$), SO – у 1,3 рази ($p < 0,0001$). Ovarii volumen у жінок з контузією та безпліддям порівняно з пацієнтками без контузії та з безпліддям більший: DO – у 1,2 ($p < 0,0001$) і SO – у 1,3 рази ($p < 0,0001$). Діаметр жовтого тіла у пацієнок, що зазнали контузії під час бойових дій був менше ніж в контролі на 1,08 разів ($p < 0,0001$). У жінок з травмуючою подією порівняно з пацієнтками без неї – у 1,1 рази ($p < 0,0001$).

У пацієнок з контузією відмічається зниження васкуляризації corpus luteum зі збільшеним індексом резистентності кровоплину в жовтому тілі в 1,3 рази ($p < 0,0001$) та зменшеним показником максимальної систолічної швидкості в 1,2 рази ($p < 0,0001$). У пацієнок групи I порівняно з жінками групи II відповідно в 1,2 ($p < 0,01$) і в 1,1 ($p < 0,01$). Звертає на себе увагу кореляція між рівнем сироваткового П на 21-й день і: індексом резистентності кровоплину в лютеїновому тілі на 21-й день – $r = -0,76$, $p < 0,05$; максимальною систолічною швидкістю кровоплину – $r = 0,70$, $p < 0,05$.

4.2.2 Особливості результатів гістероскопії у жінок репродуктивного віку, які брали участь у бойових діях та зазнали контузії, в залежності від наявності постконтузійного синдрому. Гістероскопія була виконана у 457 пацієнок репродуктивного віку з діагнозом безпліддя на 21-й день МЦ. З обстежених 457 пацієнок тільки у 48 (16,11%) випадків ендометрій не мав будь-якої патології і на 21-й день МЦ і відповідав фазі секреції. У 409 (83,89%) пацієнок була виявлена внутрішньоматкова патологія (табл. 4.13).

Дані гістероскопії у пацієнок обстежених груп, абс. (%)

Показник	Група пацієнок					
	ЖзБ, n=457	I, n=211	IA, n=106	IB, n=105	II, n=246	K, n=30
Невідповідність фази секретії	53 (12,53)	34 (15,89)	34 (31,19)	-	19 (9,09)	-
Хронічний ендометрит	52 (12,29)	25 (11,68)	25 (22,94)	-	27 (12,92)	-
Синехії	46 (10,87)	35 (16,36)	19 (17,43)	16 (15,24)	11 (5,26)	-
ПНГЕ	52 (12,29)	35 (16,36)	18 (16,51)	17 (16,19)	17 (8,13)	-
Поліп	75 (17,73)	34 (15,89)	17 (15,60)	17 (16,19)	41 (19,62)	-

Примітки:

- к, I, II, IA, IB – статистично вірогідна різниця відносно показників груп K, I, II, IA, IB ($p < 0,05$);
- статистично вірогідної різниці між групами IA і IB не було ($p > 0,05$).

Як видно з даних таблиці 4.13, у пацієнок групи I в 1,7 рази ($p < 0,002$) частіше спостерігалася невідповідність ендометрія фази МЦ, в 3,1 ($p < 0,0003$) – внутрішньоматкові синехії, ПНГЕ – у 2,1 рази ($p < 0,01$). За частотою хронічного ендометриту і поліпів обстежені групи I та II статистично не відрізнялися.

У пацієнок з невідповідністю фази секретії ендометрій був нерівномірної товщини, судинний рисунок не візуалізувався, тільки на окремих ділянках визначалися складки слизової матки (рис. 4.20).

Хронічний ендометрит характеризувався нерівномірною товщиною слизової оболонки матки, нерівномірним кольором, вираженим судинним малюнком (рис. 4.21).

При простій неатиповій гіперплазії ендометрія (ПНГЕ) ендометрій утворював складки різної форми різної висоти і розташування, був блідо-рожевого кольору і пухкий (рис. 4.22).



Рис. 4.20 Гістероскопія. Невідповідність фазі секретії. В області дна та устя маткової труби відсутні складки слизової.

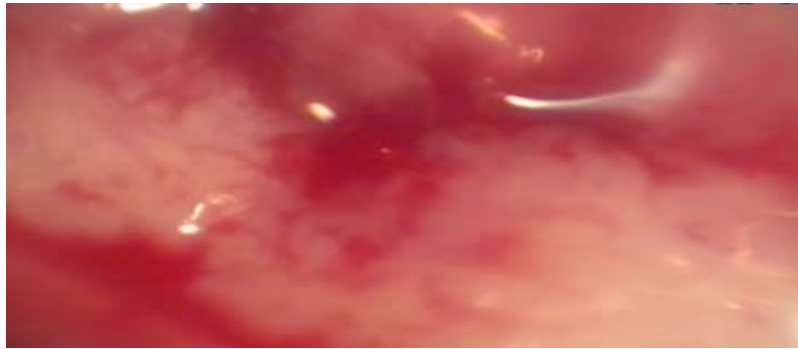


Рис. 4.21 Гістероскопія. Хронічний ендометрит з вираженим судинним рисунком, підвищена кровоточивість.



Рис. 4.22 Гістероскопія. ПНГЕ.

При простій неатиповій гіперплазії ендометрію при зміні плинину рідини в порожнині матки відмічали хвильоподібний рух ендометрія. Товщина ендометрія була нерівномірною. У більшості випадків був виражений судинний рисунок.

Поліпи візуалізуються у вигляді утворень округлої, овальної і продовгуватої форми, неправильної форми, блідо-рожевого, блідо-жовтого і сірувато-рожевого кольору, у деяких випадках з верхівкою синюшного кольору (рис. 4.23). Відмінною рисою поліпів були мінливість їх форми при зміні швидкості подачі рідини в порожнину матки. Поліпи при збільшенні тиску сплющувалися. Збільшувалися у діаметрі, при зменшенні тиску витягувалися, робили коливальні рухи. Фіброзні поліпи мали щільну структуру, блідий колір. Залозисто-кістозні поліпи мали судинний рисунок на поверхні. У 4 пацієнок поліпи були множинними.



Рис. 4.23 Гістероскопія. Поліп ендометрія.

Внутрішньоматкові синехії (рис. 4.24) у обстеженої когорти хворих за розповсюдженістю та ступенем залучення порожнини матки були I ступеня, тобто у процес було залучено менше $\frac{1}{4}$ порожнини матки, спайки були тонкі, дно та устя макових труб – вільними. Досить часто вони розташовувалися безпосередньо після виходу з цервікального каналу, що створювало труднощі при входженні в маткову порожнину.



Рис. 4.24 Гістероскопія. Внутрішньоматкові сінехії.

Таким чином, при гістероскопії у пацієнок групи I порівняно з пацієнтками групи II в 1,7 рази ($p < 0,002$) частіше спостерігається невідповідність ендометрія фазі МЦ, в 3,1 рази ($p < 0,0003$) – внутрішньоматкові сінехії, ПНГЕ – у 2,1 рази ($p < 0,01$). За частотою хронічного ендометриту і поліпів обстежених з групи I і групи II статистично не відрізняються.

Матеріали розділу викладені в друкованих працях:

1. 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.

2. Камінський АВ, Сербенюк АВ, Цісарж ОО. Прегравідарна підготовка жінок з корекцією вуглеводного обміну перед повторними циклами ДРТ з вираженою недостатністю ендометрія.

3. Сербенюк АВ. Особливості сонографічної картини у жінок-ветеранок репродуктивного віку, що зазнали контузії під час бойових дій. Репродуктивне здоров'я жінки.

4. Kaminsky 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.

5. 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>

6. 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.

7. Сербенюк АВ. Особливості результатів гістроскопії 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

8. 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

РОЗДІЛ 5

ГОРМОНАЛЬНИЙ, ІМУННИЙ ТА ОКСИДАТИВНИЙ ПРОФІЛЬ ПЕРИФЕРИЧНОЇ КРОВІ В ЖІНОК, ЩО БРАЛИ УЧАСТЬ У ВОЄННИХ ОПЕРАЦІЯХ ТА ЗАЗНАЛИ СНАРЯДНОГО ШОКУ

5.1 Характеристика гормонального профілю сироватки периферичної крові досліджуваних жінок

Було проведено вивчення гормонального профілю сироватки периферичної крові 457 обстежуваних пацієток фертильного віку з безпліддям і 30 жінок контрольної групи.

Як видно з таблиці 5.1, при аналізі вмісту гонадотропних гормонів виявлено, що у пацієток групи I у фолікулярну фазу показник фолікулостимулюючого гормону був збільшений проти показника групи контролю в 1,1 рази ($p < 0,004$), ЛГ – в 1,3 ($p < 0,0001$), ПРЛ – вірогідно не відрізнявся; в період овуляції ФСГ був менше за такий в контролі в 1,2 рази ($p < 0,002$), ЛГ – в 1,3 рази ($p < 0,0001$), ПРЛ – вірогідно не відрізнявся; у середню лютеїнову фазу МЦ концентрації ФСГ, ЛГ і ПРЛ не мали вірогідних розходжень з відповідними показниками контролю. У пацієток групи I встановлені вище зміни в гормональному профілі сироватки периферичної крові мали більш виражений характер, ніж в жінок групи II. Так у пацієток групи I у фолікулярну фазу рівень ФСГ перевищував такий показник в групі контролю в 1,2 рази ($p_k < 0,0001$), групи жінок групи II – в 1,1 ($p_k > 0,05$, $p_{o-II} < 0,01$), а ЛГ – відповідно в 1,4 ($p_k < 0,0001$) і в 1,2 рази ($p_k < 0,0001$, $p_{I-II} < 0,01$), в період овуляції вміст ФСГ у пацієток групи I мав менші значення, ніж в групі контролю в 1,2 рази ($p_k < 0,0001$), групи II – в 1,1 ($p_k < 0,0001$, $p_{I-II} < 0,01$), а ЛГ – в 1,3 ($p_k < 0,0001$) і в 1,2 рази ($p_k < 0,0001$, $p_{I-II} < 0,03$). В динаміці менструального циклу було порівняно коефіцієнт співвідношення ЛГ/ФСГ жінок репродуктивного віку, які зазнали контузії та контрольної та знайдено відхилення виключно в ранню фолікулярну фаз: в кейсах безпліддя поєданого із контузією в анамнезі коефіцієнт був більше в 1,2 рази, ніж у контрольній групі ($p < 0,0001$).

Показники гонадотропіних гормонів в динаміці МЦ, М±m

Показник	День МЦ	Група пацієнток					
		ЖзБ, n=457	I, n=211	IA, n=106	IB, n=105	II, n=246	K, n=30
ФСГ, мМО/мл	5-й день	5,14± 0,08 ^к	5,41± 0,11 ^{к,II}	5,49± 0,14 ^{к,II}	5,32± 0,17 ^{к,II}	4,87± 0,10 ^I	4,65± 0,15
	14-й день	11,17± 0,15 ^к	10,66± 0,21 ^{к,II}	10,48± 0,28 ^{к,II}	10,84± 0,32 ^{к,II}	11,69± 0,21 ^{к,I}	12,73± 0,42
	21-й день	3,61± 0,05	3,70± 0,07	3,82± 0,09 ^{TO}	3,57± 0,10	3,51± 0,06	3,55± 0,12
ЛГ, мМО/мл	5-й день	6,43± 0,13 ^к	6,89± 0,16 ^{к,II}	6,93± 0,25 ^{к,II}	6,84± 0,21 ^{к,II}	5,96± 0,21	4,88± 0,18
	14-й день	37,34± 0,39 ^к	36,10± 0,54 ^{к,II}	35,98± 0,87 ^{к,II}	36,23± 0,63 ^{к,II}	38,61± 0,56 ^{к,I}	46,69± 1,76
	21-й день	6,12± 0,14	6,09± 0,17	6,13± 0,25	6,05± 0,21	6,14± 0,22 ^{к,I}	6,64± 0,25
ЛГ/ФСГ	5-й день	1,32± 0,03 ^к	1,34± 0,03 ^к	1,32± 0,05 ^к	1,36± 0,04 ^к	1,30± 0,05 ^к	1,08± 0,04
	14-й день	3,61± 0,06	3,70± 0,09	3,79± 0,15	3,60± 0,10	3,52± 0,09	3,76± 0,16
	21-й день	1,79± 0,04	1,74± 0,05	1,70± 0,08	1,78± 0,07	1,83± 0,07	1,92± 0,08
ЛГ, мМО/мл	5-й день	21,721± 0,165	25,761± 0,211	26,14± 0,28	24,37± 0,31	18,670± 0,252	8,98± 0,47
	14-й день	-	-	-	-	-	-
	21-й день	-	-	-	-	-	-

Примітки:

- к, I, II, IA, IB – статистично вірогідна різниця відносно показників груп K, I, II, IA, IB ($p < 0,05$);
- статистично вірогідної різниці між групами IA і IB не було ($p > 0,05$).

Вірогідно виявлена статистична різниця між показниками ПРЛ у досліджуваних впродовж МЦ. Згідно літературних даних, нормальний рівень пролактину у першу фазу менструального циклу має не перевищувати 15 нг/мл.

Відходження від норми в продукції статевих гормонів в контрольній групі та в групі жінок репродуктивного віку були більш виражені в середню лютеїнову фазу (табл. 5. 2).

Таблиця 5.2

Рівні статевих стероїдів у обстежених пацієнток в динаміці МЦ, М±m

Показник	День МЦ	Група пацієнток					
		ЖзБ, n=457	I, n=211	IA, n=106	IB, n=105	II, n=246	K, n=30
E ₂ , пмоль/л	5-й день	0,409± 0,006 ^к	0,424± 0,005 ^к	0,426± 0,006 ^к	0,421± 0,007 ^к	0,394± 0,012 ^к	0,326± 0,019
	21-й день	0,369± 0,004 ^к	0,352± 0,005 ^{к,II}	0,350± 0,008 ^{к,II}	0,355± 0,008 ^{к,II}	0,385± 0,006 ^{к,I}	0,446± 0,020
II, нмоль/л	5-й день	2,25± 0,05	2,14± 0,07	2,11± 0,09	2,18± 0,11	2,36± 0,07	2,31± 0,22
	21-й день	38,02± 0,68 ^к	35,40± 0,95 ^{к,II}	34,97± 1,33 ^{к,II}	35,84± 1,35 ^{к,II}	40,71± 0,94 ^{к,I}	55,01± 1,32
E ₂ /II	5-й день	0,240± 0,009	0,278± 0,02 ^{II}	0,286± 0,022 ^{II}	0,270± 0,020 ^{II}	0,200± 0,008 ^I	0,289± 0,074
	21-й день	0,011± 0,00 ^{0к}	0,011± 0,00 ^{к,II}	0,012± 0,000 ^{к,II}	0,011± 0,000 ^{к,II}	0,010± 0,000 ^{к,I}	0,008± 0,000
II, нмоль/л	5-й день	2,16± 0,06 ^к	2,30± 0,08 ^{к,I}	2,26± 0,11 ^{к,II}	2,34± 0,13 ^{к,II}	2,02± 0,09 ^{к,I}	1,59± 0,12
	21-й день	-	-	-	-	-	-

Примітки:

- к, I, II, IA, IB – статистично вірогідна різниця відносно показників груп K, I, II, IA, IB (p<0,05);
- статистично вірогідної різниці між групами IA і IB не було (p>0,05).

Середній показник естрадіолу у досліджуваних пацієток в ранню фолікулярну фазу МЦ перевищував значення в контролі у 1,3 рази ($p_k < 0,0004$), у групі I – в 1,3 ($p_k < 0,0001$), у групі II – в 1,2 рази ($p_k < 0,007$, $p_{I-II} > 0,05$); в період вікна імплантації був менше у 1,2 рази ($p < 0,0003$), у групі I – в 1,3 ($p_k < 0,0001$), у групі II – в 1,2 рази ($p_k < 0,003$, $p_{I-II} < 0,02$). Середнє значення показника П на п'яту добу МЦ в порівнюваних групах не відрізнялося, на 21-у добу менструального циклу було меншим, ніж у цивільних жінок у 1,45 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 співвідношення E_2/T у досліджуваних пацієток на п'яту добу МЦ складав менші значення за такі в контролі у 1,2 рази ($p_k > 0,05$), у групі I – в 1,1 ($p_k > 0,05$), у групі II – в 1,5 рази ($p_k > 0,05$, $p_{I-II} < 0,0006$); на 21-й день МЦ перевищував відповідно у 1,4 рази ($p < 0,0001$), у групі I – в 1,4 ($p_k < 0,0001$), у групі II – в 1,3 рази ($p_k < 0,0001$, $p_{I-II} < 0,02$). Тестостерон вільний у досліджуваних пацієток відрізнявся перевищенням від показників контролю у 1,4 рази ($p_k < 0,0001$), у групі I – в 1,5 ($p_k < 0,0001$), у групі II – в 1,3 ($p_k < 0,003$, $p_{I-II} < 0,01$).

Звертає на себе увагу підвищення рівня ТТГ вище середнього у жінок, що зазнали контузію. Слід відмітити тенденцію до зниження рівня Т4 у жінок даної категорії (табл. 5.3).

Таблиця 5.3

**Показники гормонального обстеження щитоподібної залози
в обстежених пацієток у динаміці МЦ, $M \pm m$**

Показник	Група пацієток				
	ЖзБ, n=457	I, n=211	IA, n=106	IB, n=105	II, n=246
ТТГ, мМО/л	3,612± 0,032	3,871± 0,040	3,72± 0,06	3,82± 0,06	3,455± 0,044
Т ₃ , нмоль/л	1,412± 0,023	1,400± 0,030	1,41± 0,03	1,38± 0,04	1,433± 0,022
Т ₄ , нмоль/л	7,53± 1,202	6,21± 1,560	8,74± 2,48	11,75± 1,87	9,8± 1,833

Примітка. Значної різниці між даними показниками не виявлено, $p > 0,05$.

Як підсумок, у досліджуваних пацієток фертильного віку у ранню фолікулярну фазу МЦ підвищений відносно групи контролю рівень ФСГ в 1,1 рази ($p < 0,004$), ЛГ – в 1,3 ($p < 0,0001$), коефіцієнт ЛГ/ФСГ – в 1,2 рази; E_2 – у 1,3 рази ($p_k < 0,0004$) і Тв – у 1,4 рази ($p_k < 0,0001$). У період овуляції середній рівень ФСГ менший в 1,2 рази ($p < 0,002$), ЛГ – в 1,3 ($p < 0,0001$). Відмінними особливостями гормонального профілю сироватки периферичної крові у середню лютеїнову фазу МЦ є те, що концентрації ФСГ, ЛГ не мають вірогідних розходжень з відповідними показниками контролю; E_2 менше в 1,2 рази ($p_k < 0,0003$), П – у 1,5 рази ($p_k < 0,0001$), а коефіцієнт $E_2/П$ вище у 1,4 рази ($p < 0,0001$).

У пацієток групи I зміни в гормональному профілі сироватки периферичної крові мали більш виражений характер, ніж в жінок групи II: у ранню фолікулярну фазу циклу рівень ФСГ підвищений відносно групи контролю більше в 1,1 рази ($p_{I-II} < 0,01$), ЛГ – у 1,2 ($p_{I-II} < 0,01$), Тв – у 1,2 рази ($p_{I-II} < 0,01$); в період овуляції вміст ФСГ був зменшений більше в 1,1 рази ($p_{I-II} < 0,01$), ЛГ – в 1,1 рази ($p_{I-II} < 0,03$); у середню лютеїнову фазу рівень E_2 зменшується більше в 1,1 рази ($p_{I-II} < 0,02$), П – в 1,2 ($p_{I-II} < 0,01$), $E_2/Т$ підвищується більше в 1,1 рази ($p_{I-II} < 0,02$).

5.2 Імунна реактивність периферичної крові відповідно до наслідків перенесеної травми

При вивченні імунного статусу 457 жінок фертильного віку не виявлено статистично вірогідної різниці в загальній чисельності лейкоцитів периферичної крові досліджуваних груп ($5,78 \pm 0,06$ Г/л), групі I ($5,82 \pm 0,10$ Г/л), групі II ($5,74 \pm 0,08$ Г/л) і жінок контрольної групи ($5,57 \pm 0,27$ Г/л).

Проаналізувавши сироватку периферичної крові на співвідношення основних груп лейкоцитів між собою, так і абсолютний вміст кожної з них в 1 ммг крові (лейкоцитарний профіль), було зафіксовано значне збільшення показників рівня кількості еозинофілів досліджуваних пацієток з *contusio* в анамнезі у порівнянні з показниками контрольної групи в групі досліджуваних у 1,8 рази

($p < 0,0001$), в групі I – 2,3 ($p_{\text{к}} < 0,0001$), відповідно в групі II – 1,8 ($p_{\text{к}} < 0,0001$, $p_{\text{I-II}} > 0,05$) (табл. 5.4).

Таблиця 5.4

**Лейкоцитарний профіль периферичної крові пацієток фертильного віку
зі снарядним шоком, $M \pm m$ (%)**

Показник	Група пацієток					
	ЖЗБ, n=457	I, n=211	IA, n=106	IB, n=105	II, n=246	K, n=30
Лейкоцити	5,78± 0,06	5,82± 0,10	5,95± 0,15	5,68± 0,13	5,74± 0,08	5,57± 0,27
Еозинофіли	2,09± 0,08 ^к	2,65± 0,09 ^к	2,70± 0,14 ^к	2,61± 0,13 ^к	2,01± 0,09 ^к	1,14± 0,17
Паличкоядерні нейтрофіли	2,56± 0,07	2,14± 0,12 ^{II}	2,35± 0,21 ^{II}	1,91± 0,11	2,46± 0,09 ^I	2,69± 0,28
Сегменто- ядерні нейтрофіли	63,83± 0,25 ^к	64,98± 0,32 ^{к,II}	64,77± 0,44 ^{к,II}	65,20± 0,46 ^{к,II}	62,64± 0,36 ^{к,I}	58,66± 1,57
Моноцити	4,26± 0,08 ^к	3,86± 0,09 ^{к,II}	3,83± 0,13 ^{к,II}	3,90± 0,12 ^{к,II}	4,67± 0,13 ^{к,I}	6,24± 0,61
Лімфоцити	27,26± 0,25 ^к	26,29± 0,29 ^{к,II}	26,18± 0,44 ^{к,II}	26,39± 0,38 ^{к,II}	28,26± 0,39 ^{к,I}	31,83± 1,61

Примітки:

- ^{к, I, II, IA, IB} – статистично вірогідна різниця відносно показників груп K, I, II, IA, IB ($p < 0,05$);
- статистично вірогідної різниці між групами IA і IB не було ($p > 0,05$).

Згідно даних таблиці 5.3, спостерігалось збільшення відносної кількості сегментоядерних нейтрофілів та відповідно зменшення кількості лімфоцитів та моноцитів. Ця закономірність спостерігалась в більшій мірі у пацієток групи I, ніж у пацієток групи II. В досліджуваних рівні сегментоядерних нейтрофілів були підвищені на 8,81% ($p < 0,003$), в групі I – 10,77% ($p_{\text{к}} < 0,0004$), а в групі II – 6,78% ($p_{\text{к}} < 0,02$, $p_{\text{I-II}} < 0,0002$); зменшення рівнів моноцитів на 31,73% ($p < 0,002$), 38,14% ($p_{\text{к}} < 0,0004$), 25,16% ($p_{\text{к}} < 0,01$, $p_{\text{I-II}} < 0,0003$) і лімфоцитів – на 14,36% ($p < 0,01$), 17,40% ($p_{\text{к}} < 0,002$), 11,31% ($p_{\text{к}} < 0,04$, $p_{\text{I-II}} < 0,003$).

При аналізі субпопуляційного складу лімфоцитів у досліджуваних жінок була виявлена загальна тенденція щодо зміщення відносного вмісту субпопуляцій лімфоцитів у бік зниження відносно показників контролю (табл. 5.4).

Таблиця 5.4

**Склад субпопуляцій периферичної крові у вигляді лімфоцитів
у досліджуваних пацієток з акубаротравмою в анамнезі, $M \pm m$ (%)**

Показник	Група пацієток					
	ЖЗБ, n=457	I, n=211	IA, n=106	IB, n=105	II, n=246	K, n=30
CD3+	65,38± 0,41 ^к	63,82± 0,69 ^{к,II}	63,66± 0,97 ^{к,II}	63,98± 0,99 ^{к,II}	66,97± 0,42 ^{к,I}	72,59± 1,07
CD4+	29,53± 0,29 ^к	27,86± 0,38 ^{к,II}	27,70± 0,49 ^{к,II}	28,02± 0,57 ^{к,II}	31,24± 0,41 ^{к,I}	36,45± 0,68
CD8+	19,15± 0,17 ^к	18,50± 0,27 ^{к,II}	18,29± 0,39 ^{к,II}	18,70± 0,37 ^{к,II}	19,83± 0,18 ^{к,I}	21,45± 0,41
CD4+/CD8+	1,58± 0,02 ^к	1,56± 0,03 ^к	1,57± 0,04 ^к	1,55± 0,04 ^к	1,60± 0,02 ^к	1,71± 0,04
CD22+	12,05± 0,15 ^к	11,89± 0,20 ^к	11,97± 0,27 ^к	11,81± 0,29 ^к	12,22± 0,21 ^к	13,86± 0,44
CD16+	11,87± 0,14 ^к	11,26± 0,18 ^{к,II}	11,15± 0,26 ^{к,II}	11,38± 0,26 ^{к,II}	12,49± 0,21 ^{к,I}	14,86± 0,56
CD25+	20,43± 0,31 ^к	22,03± 0,52 ^{к,II}	22,65± 0,84 ^{к,II}	21,39± 0,60 ^{к,II}	18,79± 0,28 ^{к,I}	16,41± 0,48

Примітки:

1. ^{к, I, II, IA, IB} – статистично вірогідна різниця відносно показників груп K, I, II, IA, IB ($p < 0,05$);
2. статистично вірогідної різниці між групами IA і IB не було ($p > 0,05$).

З таблиці 5.4 виявлено, що вміст Т-лімфоцитів CD3+ в групах досліджуваних жінок був знижений, порівняно з рівнями відносного вмісту на 9,93% ($p < 0,0001$), групі I – на 12,08% ($p_k < 0,0001$), групі II – на 7,74% ($p_k < 0,001$, $p_{I-II} < 0,0002$); імунорегуляторна хелперна, а також індукторна субпопуляції Т-лімфоцитів CD4+ – в досліджуваних групах на 18,98% ($p < 0,003$), група I – на 23,57% ($p_k < 0,0001$), група II – на 14,29% ($p_k < 0,0001$, $p_{I-II} < 0,0001$); супресорна та

цитотоксична субпопуляція Т-лімфоцитів CD8⁺ – в групах досліджуваних жінок – на 10,72% ($p < 0,003$), групи I – на 13,75% ($p_k < 0,0004$), групи II – на 7,55% ($p_k < 0,001$, $p_{I-II} < 0,0002$); існуючий коефіцієнт відношення імунорегуляторної хелперної та індукторної субпопуляційних груп Т-лімфоцитів CD4⁺/CD8⁺ – в групах досліджуваних на 7,60% ($p < 0,002$), група I – на 8,77% ($p_k < 0,001$), група II – на 6,43% ($p_k < 0,01$, $p_{I-II} > 0,05$); натуральних кілерів (клітини CD16⁺) – в групах досліджуваних жінок на 20,12% ($p < 0,0001$), група I – на 24,23% ($p_k < 0,0001$), група II – на 15,95% ($p_k < 0,0008$, $p_{I-II} < 0,0001$); вмісту зрілих форм В-лімфоцитів CD22⁺ – в досліджуваних групах на 13,06% ($p < 0,003$), у групі I – відповідно на 14,21% ($p_k < 0,0001$), а в групі II – на 11,83% ($p_k < 0,001$, $p_{I-II} > 0,05$).

Спостерігались підвищені рівні активованих Т-лімфоцитів CD25⁺ в групах досліджування, беручи до уваги показники контрольної групи: підвищені на 24,50% ($p < 0,0001$), в групі I – на 34,25% ($p_k < 0,0001$), а в групі II – на 14,50% ($p_k < 0,0001$, $p_{I-II} < 0,0001$).

Було виявлене зменшення показників субпопуляцій лімфоцитів, а саме таких як Т-лімфоцитів CD3⁺, Т-лімфоцитів CD4⁺ з їхньою імунорегуляторною хелперною та індукторною субпопуляціями, Т-лімфоцитів CD8⁺ з іншою супресорною та цитотоксичною субпопуляціями та зменшення рівнів натуральних клітин-кілерів CD16⁺ і значне підвищення рівня Т-лімфоцитів CD25⁺ (активованих) в групі I було вірогідно більш вираженим, ніж в групі II. Було встановлено, що рівень натуральних кілерних клітин, що виявляються в периферійній крові та ендометрії, не пов'язаний між собою.

Зменшення відносного вмісту зрілих В-лімфоцитів CD22⁺ приводило до дисімуноглобулінемії зі зменшенням концентрації IgG і збільшенням рівнів IgA та IgM (табл. 5.5). Як видно з даних таблиці, вміст IgG був зменшений в групах досліджування на 20,43% ($p < 0,0001$), група I – на 29,76% ($p_k < 0,0001$), група II – на 10,91% ($p_k < 0,0006$, $p_{I-II} < 0,0001$); IgA підвищений в групах досліджування на 30,05% ($p < 0,0001$), в групі I – на 43,72% ($p_k < 0,0001$), в групі II – на 15,85% ($p_k < 0,005$, $p_{I-II} < 0,0001$); IgM підвищений в досліджуваних групах на 23,73% ($p < 0,0001$), група I – на 33,90% ($p_k < 0,0001$), група II – на 13,56% ($p_k < 0,007$, $p_{I-II} < 0,0001$).

Таблиця 5.5

Рівні сироваткових імуноглобулінів досліджуваних жінок, $M \pm m$

Показник	Група пацієнток					
	ЖзБ, n=457	I, n=211	IA, n=106	IB, n=105	II, n=246	K, n=30
Ig G, г/л	8,61± 0,12 ^к	7,60± 0,16 ^{к,II}	7,69± 0,24 ^{к,II}	7,51± 0,21 ^{к,II}	9,64± 0,14 ^{к,I}	10,82± 0,29
Ig A, г/л	2,38± 0,04 ^к	2,63± 0,06 ^{к,II}	2,69± 0,08 ^{к,II}	2,56± 0,09 ^{к,II}	2,12± 0,06 ^{к,I}	1,83± 0,09
Ig M, г/л	1,46± 0,03 ^к	1,58± 0,04 ^{к,II}	1,62± 0,06 ^{к,II}	1,54± 0,05 ^{к,II}	1,34± 0,04 ^{к,I}	1,18± 0,04

Примітки:

1. ^{к, I, II, IA, IB} – статистично вірогідна різниця відносно показників груп K, I, II, IA, IB ($p < 0,05$);
2. статистично вірогідної різниці між групами IA і IB не було ($p > 0,05$).

Характерним для досліджуваних груп жінок було підвищення рівня ЦК у периферичній крові в 1,9 рази – до $93,52 \pm 1,65$ проти $48,45 \pm 2,26$ одиниць оптичної щільності в контролі ($p < 0,0001$) (табл. 5.6).

Таблиця 5.6

Рівні циркулюючих імунних комплексів та комплементу у сироватці периферичної крові досліджуваних жінок з contusio, $M \pm m$

Показник	Група пацієнток					
	ЖзБ, n=457	I, n=211	IA, n=106	IB, n=105	II, n=246	K, n=30
ЦК, ум. од. оптичної щільності	93,52± 1,65 ^к	102,88± 2,31 ^{к,II}	103,47± 3,47 ^{к,II}	102,28± 3,06 ^{к,II}	83,94± 2,15 ^{к,I}	48,45± 2,26
Комплемент, ум. од. за 50% гемолізом	38,23± 0,57 ^к	36,20± 0,71 ^{к,II}	35,65± 1,08 ^{к,II}	36,77± 0,90 ^{к,II}	40,31± 0,87 ^{к,I}	49,83± 1,74

Примітки:

1. ^{к, I, II, IA, IB} – статистично вірогідна різниця відносно показників груп K, I, II, IA, IB ($p < 0,05$);
2. статистично вірогідної різниці між групами IA і IB не було ($p > 0,05$).

Вміст ЦІК був підвищений в група I у 2,1 рази ($p_k < 0,0001$), група II – у 1,7 рази ($p_k < 0,0001$, $p_{I-II} < 0,0001$). Недостатність моноцитарно-макрофагальної системи проявлялася при наявності травми в анамнезі зниженням рівня комплементу у 1,3 рази – до $38,23 \pm 0,57$ проти $49,83 \pm 1,74$ ум. од. за 50% гемолізом. Рівень комплементу був знижений в групі з контузією в анамнезі та безпліддям у 1,4 рази ($p_k < 0,0001$), без контузії в анамнезі та безпліддям – у 1,3 ($p_k < 0,02$, $p_{I-II} < 0,0001$).

У досліджуваних пацієнток в крові були підвищені рівні прозапальних цитокінів (табл. 5.7), вірогідно більше у пацієнток група I з наслідками контузії.

Таблиця 5.7

**Рівні прозапальних цитокінів у сироватці периферичної крові
досліджуваних жінок, що отримали контузію, $M \pm m$**

Показник	Група пацієнток					
	ЖзБ, n=457	I, n=211	IA, n=106	IB, n=105	II, n=246	K, n=30
ІЛ-1 β , пг/мл	$411,04 \pm 4,73^k$	$478,92 \pm 5,01^{k,II}$	$475,65 \pm 7,07^{k,II}$	$482,31 \pm 7,13^{k,II}$	$341,53 \pm 4,44^{k,I}$	$43,31 \pm 2,31$
ІЛ-2, МО/мл	$14,37 \pm 0,18^k$	$15,34 \pm 0,19^{k,II}$	$15,50 \pm 0,30^{k,II}$	$15,18 \pm 0,25^{k,II}$	$13,37 \pm 0,30^{k,I}$	$10,66 \pm 0,23$
ІФН- γ , пг/мл	$46,36 \pm 2,82^k$	$54,99 \pm 4,67^{k,II}$	$53,98 \pm 6,66^{k,II}$	$56,04 \pm 6,59^{k,II}$	$37,53 \pm 3,01^{k,I}$	$25,87 \pm 1,53$
ФНП- α , пг/мл	$235,29 \pm 7,01^k$	$258,28 \pm 9,96^{k,II}$	$260,73 \pm 13,84^{k,II}$	$255,73 \pm 14,42^{k,II}$	$211,74 \pm 9,61^{k,I}$	$18,86 \pm 1,97$

Примітки:

- $^k, I, II, IA, IB$ – статистично вірогідна різниця відносно показників груп K, I, II, IA, IB ($p < 0,05$);
- статистично вірогідної різниці між групами IA і IB не було ($p > 0,05$).

Як видно з таблиці 5.7, вміст ІЛ-1 β був підвищений в досліджуваних групах жінок фертильного віку у 9,5 рази ($p < 0,0001$), група I – у 11,1 рази ($p_k < 0,0001$), група II – у 7,9 ($p_k < 0,0001$, $p_{I-II} < 0,0001$); ІЛ-2 – в групах дослідження у 1,4 рази ($p < 0,0001$), групи I – у 1,4 ($p_k < 0,0001$), групи II – у 1,3 ($p_k < 0,0001$, $p_{I-II} < 0,0001$); ІФН- γ – в досліджуваних у 1,8 рази ($p < 0,0001$), група I – у 2,2

($p_k < 0,0001$), група II – у 1,5 ($p_k < 0,001$, $p_{I-II} < 0,004$); ФНП- α – в досліджуваних жінок з безпліддям у 12,5 рази ($p < 0,0001$), група I – у 13,7 ($p_k < 0,0001$), група II – у 11,2 рази ($p_k < 0,0001$, $p_{I-II} < 0,003$).

У пацієток з безпліддям в крові були підвищені рівні протизапальних цитокінів (табл. 5.8), вірогідно більше у пацієток групи I. Як видно з даних таблиці, вміст ІЛ-4 був підвищений в досліджуваних групах контузії у 7,5 рази ($p < 0,0001$), групі I – у 7,9 ($p_k < 0,0001$), групі II – у 7,2 ($p_k < 0,0001$, $p_{I-II} < 0,0001$); ІЛ-10 – в досліджуваних у 13,3 рази ($p < 0,0001$), група I – у 14,1 ($p_k < 0,0001$), група II – у 12,5 ($p_k < 0,0001$, $p_{I-II} < 0,02$); ТФР- β – в досліджуваних у 16,0 рази ($p < 0,0001$), група I – у 17,1 ($p_k < 0,0001$), група II – у 14,9 рази ($p_k < 0,0001$, $p_{I-II} < 0,0001$).

Таблиця 5.8

**Рівень протизапальних цитокінів у сироватці периферичної крові
досліджуваних жінок, $M \pm m$**

Показник	Група пацієток					
	ЖЗБ, n=457	I, n=211	IA, n=106	IB, n=105	II, n=246	K, n=30
ІЛ-4, у пг/мл	220,23± 1,35 ^к	229,88± 2,01 ^{к,II}	231,77± 3,86 ^{к,II}	227,93± 0,90 ^{к,II}	210,34± 1,51 ^{к,I}	29,21± 1,72
ІЛ-10, у пг/мл	184,57± 4,21 ^к	195,29± 5,90 ^{к,II}	191,60± 7,76 ^{к,II}	199,12± 8,95 ^{к,II}	173,59± 5,92 ^{к,I}	13,86± 0,87
ТФР- β , пг/мл	30,44± 0,34 ^к	32,53± 0,40 ^{к,I}	32,87± 0,54 ^{к,II}	32,18± 0,60 ^{к,II}	28,29± 0,51 ^{к,I}	1,90± 0,05

Примітки:

- ^{к, I, II, IA, IB} – статистично вірогідна різниця відносно показників груп K, I, II, IA, IB ($p < 0,05$);
- статистично вірогідної різниці між групами IA і IB не було ($p > 0,05$).

У пацієток, що брали участь в дослідженні у черевній порожнині, були підвищені рівні ферментів, які відіграють значну роль в аномальному розвитку сполучної тканини в черевній порожнині (табл. 5.9).

**Рівень фібрoneктину у сироватці периферичної крові жінок та активності
NAT у сечі в жінок, $M \pm m$**

Показник	Група пацієнток					
	ЖзБ, n=457	I, n=211	IA, n=106	IB, n=105	II, n=246	K, n=30
Фібрoneктин, пг/мл	2049± 36 ^к	2271± 52 ^{к,II}	2250± 65 ^{к,II}	2293± 81 ^{к,II}	1821± 46 ^{к,I}	324± 14
NAT, %	75,19± 0,58 ^к	78,02± 0,77 ^{к,II}	77,92± 1,11 ^{к,II}	78,12± 1,07 ^{к,II}	72,30± 0,83 ^{к,I}	67,52± 1,27

Примітки:

1. ^{к, I, II, IA, IB} – статистично вірогідна різниця відносно показників груп K, I, II, IA, IB ($p < 0,05$);
2. статистично вірогідної різниці між групами IA і IB не було ($p > 0,05$).

Як видно з таблиці 5.9, вміст фібрoneктину був підвищений в досліджуваних групах пацієнток у 6,32 рази ($p < 0,0001$), група I – у 7,0 ($p_k < 0,0001$), група II – у 5,6 ($p_k < 0,0001$, $p_{I-II} < 0,0001$); ферменту NAT – в групах досліджуваних жінок з безпліддям у 1,1 рази ($p < 0,0001$), група I – у 1,2 ($p_k < 0,0001$), група II – у 1,1 рази ($p_k < 0,006$, $p_{I-II} < 0,0001$).

Таким чином, при наявності контузії в анамнезі формуються особливі прояви імунного дисбалансу: підвищення кількості сегментоядерних нейтрофілів відповідно на 10,77 і 6,78% ($p < 0,0002$), зниження числа моноцитів – на 38,14 і 26,16% ($p < 0,0003$) і лімфоцитів – на 17,40 і 11,31% ($p < 0,003$); перерозподіл субпопуляційного складу лімфоцитів зі зниження відносного вмісту CD3+ – на 12,08 і 7,74% ($p < 0,0002$), CD4+ – на 23,57 і 14,29% ($p < 0,0001$), CD8+ – на 13,75 і 7,55% ($p < 0,0002$), CD16+ – на 24,23 і 15,95% ($p < 0,0001$), CD22+ – на 14,21 і 11,83% ($p > 0,05$), підвищення долі CD25+ – на 34,25 і 14,50% ($p < 0,0001$); дисімуноглобулінемія – зниження рівня Ig G на 29,76 і 10,91% ($p < 0,0001$), підвищення рівнів Ig A – на 43,72 і 15,85% ($p < 0,0001$) та Ig M – на 33,90 і 13,56% ($p < 0,0001$); зниження активності комплементу у 1,4 і 1,3 рази ($p < 0,0001$) та підвищення рівня ЦІК – у 2,1 і 1,7 ($p < 0,0001$); збільшення рівнів

запальних (ІЛ-1 β – у 11,0 і 7,9 рази ($p < 0,0001$), ІЛ-2 – у 1,4 і 1,3 ($p < 0,0001$), ІФН- γ – у 2,1 і 1,5 ($p < 0,004$), ФНП- α – у 13,7 і 11,2 ($p < 0,003$)) та протизапальних цитокінів (ІЛ-4 – у 7,9 і 7,2 рази ($p < 0,0001$), ІЛ-10 – у 14,0 і 12,5 ($p < 0,02$), ТФР- β – у 17,1 і 14,9 ($p < 0,0001$)); а також підвищення рівня фібронектину у 7,1 і 5,6 рази ($p < 0,0001$) і ферменту NAT – у 1,2 і 1,1 рази ($p < 0,0001$). Не виявлено вірогідної кореляційної залежності між вмістом натуральних кілерних клітин в сироватці периферичної крові і в ендометрії.

5.3 Стан вільнорадикального окислення та антиоксидантного захисту периферичної крові в обстежуваних пацієнток

За результатами вивчення стану вільнорадикального окислення встановлено, що у досліджуваних пацієнток здійснюється накопичення його продуктів (табл. 5.10), у тому числі рівень дієнових кон'югат ненасичених жирних кислот у плазмі крові був вище порівняно з контролем в досліджуваних групах – у 1,3 рази ($p < 0,0001$), група I – у 1,4 ($p_k < 0,0001$), група II – у 1,2 ($p_k < 0,0001$, $p_{I-II} < 0,0001$); малонового діальдегіду в еритроцитах крові – в групах з безпліддям у 1,9 рази ($p < 0,0001$), група I – у 2,1 ($p_k < 0,0001$), група II – у 1,6 рази ($p_k < 0,0001$, $p_{I-II} < 0,0001$).

Таблиця 5.10

Рівні накопичення деяких продуктів вільнорадикального окислення у дослідних групах жінок з акубаротравмою, $M \pm m$

Показник	Група пацієнток					
	ЖзБ, n=457	I, n=211	IA, n=106	IB, n=105	II, n=246	K, n=30
Дієнові кон'югати, Од/мл	2,67 \pm 0,02 ^к	2,90 \pm 0,02 ^{к,II}	2,88 \pm 0,03 ^{к,II}	2,91 \pm 0,04 ^{к,II}	2,44 \pm 0,02 ^{к,I}	2,03 \pm 0,03
Малоновий діальдегід, мкмоль/г білка	11,62 \pm 0,14 ^к	13,06 \pm 0,15 ^{к,II}	13,12 \pm 0,21 ^{к,II}	13,00 \pm 0,21 ^{к,II}	10,14 \pm 0,18 ^{к,I}	6,25 \pm 0,11

Примітки:

1. ^{к, I, II, IA, IB} – статистично вірогідна різниця відносно показників груп K, I, II, IA, IB ($p < 0,05$);
2. статистично вірогідної різниці між групами IA і IB не було ($p > 0,05$).

Накопичення малонового діальдегіду перевищувало накопичення дієнових кон'югат у жінок репродуктивного віку, які брали участь у бойових діях та зазнали контузії в 1,4 рази ($p < 0,0001$). Підвищення рівнів продуктів вільнорадикального окислення, як і очікувалося, було більш вираженим у жінок групи I, ніж групи II.

Аналіз дослідження показників антиоксидантного захисту показав, що у жінок з контузією був знижений рівень деяких ферментних і неферментних антиоксидантів (табл. 5.11).

Таблиця 5.11

**Активність деяких ферментних і вітамінних антиоксидантів
у досліджуваних групах жінок з акубаротравмою, $M \pm m$**

Показник	Група пацієнток					
	ЖзБ, n=457	I, n=211	IA, n=106	IB, n=105	II, n=246	K, n=30
Каталаза, мкат/л	15,24± 0,17 ^к	14,36± 0,29 ^{к,II}	14,19± 0,38 ^{к,II}	14,54± 0,43 ^{к,II}	16,15± 0,17 ^I	16,17± 0,38
Супероксид- дисмутаза, Од/мг білка	0,089± 0,002 ^к	0,081± 0,002 ^{к,II}	0,080± 0,003 ^{к,II}	0,083± 0,0041 ^{к,II}	0,097± 0,002 ^{к,I}	0,113± 0,004
Токоферол- α , мкмоль/л	6,09± 0,04 ^к	5,95± 0,05 ^{к,II}	6,01± 0,08 ^{к,II}	5,88± 0,07 ^{к,II}	6,25± 0,05 ^I	6,50± 0,10

Примітки:

1. ^{к, I, II, IA, IB} – статистично вірогідна різниця відносно показників груп K, I, II, IA, IB ($p < 0,05$);
2. статистично вірогідної різниці між групами IA і IB не було ($p > 0,05$).

Зниження активності каталази плазми крові відносно показників контролю спостерігалось у досліджуваних в 1,1 рази ($p < 0,03$) і в група I – в 1,2 ($p_k < 0,0003$), тоді як у групі II вірогідних розходжень вмісту каталази плазми крові порівняно з контролем не відмічалось ($p_{I-II} < 0,0001$). Зменшення активності супероксиддисмутази плазми крові у досліджуваних зареєстровано у 1,3 рази ($p < 0,0001$), група I – у 1,4 ($p_k < 0,0001$), група II – у 1,2 ($p_k < 0,0005$, $p_{I-II} < 0,0005$). Зниження концентрації токоферолу- α в групах з безпліддям було у 1,1 рази ($p < 0,001$)

за рахунок зниження цього вітаміну у пацієток група I у 1,1 рази ($p_k < 0,0001$, $p_{I-II} < 0,0009$). Статистичної різниці між рівнями токоферолу- α у групі II та контролю не було ($p > 0,05$).

За результатами отриманих даних була виражена ендогенна інтоксикація (табл. 5.12), що проявлялася у збільшенні концентрації молекул середньої маси у сироватці крові порівняно з контролем.

Таблиця 5.12

**Характеристика деяких показників ендогенної інтоксикації у жінок
з травмою в анамнезі, $M \pm m$ (Од/мл)**

Показник	Група пацієток					
	ЖЗБ, n=457	I, n=211	IA, n=106	IB, n=105	II, n=246	K, n=30
МСМ 238 нм	0,842± 0,007 ^к	0,872± 0,008 ^{к,II}	0,877± 0,012 ^{к,II}	0,866± 0,012 ^{к,II}	0,811± 0,010 ^{к,I}	0,689± 0,006
МСМ 254 нм	0,267± 0,003 ^к	0,275± 0,004 ^{к,II}	0,276± 0,006 ^{к,II}	0,274± 0,006 ^{к,II}	0,259± 0,003 ^{к,I}	0,205± 0,004
МСМ 260 нм	0,229± 0,002 ^к	0,243± 0,003 ^{к,II}	0,241± 0,005 ^{к,II}	0,246± 0,003 ^{к,II}	0,215± 0,003 ^{к,I}	0,200± 0,005
МСМ 280 нм	0,297± 0,002 ^к	0,306± 0,003 ^{к,II}	0,305± 0,005 ^{к,II}	0,307± 0,004 ^{к,II}	0,288± 0,004 ^{к,I}	0,218± 0,005

Примітки:

1. ^{к, I, II, IA, IB} – статистично вірогідна різниця відносно показників груп K, I, II, IA, IB ($p < 0,05$);
2. статистично вірогідної різниці між групами IA і IB не було ($p > 0,05$).

Вміст МСМ 238 в сироватці крові мав вищі показники порівняно з контрольною груп дослідження – у 1,2 рази ($p < 0,0001$), група I – у 1,3 ($p_k < 0,0001$), група II – у 1,2 ($p_k < 0,0001$, $p_{I-II} < 0,002$); МСМ 354 – в групах дослідження у 1,3 рази ($p < 0,0001$), група I – у 1,4 ($p_k < 0,0001$), група II – у 1,3 ($p_k < 0,0001$, $p_{I-II} < 0,007$); МСМ 260 – в досліджуваних у 1,2 рази ($p < 0,0001$), група I – у 1,3 ($p_k < 0,0001$), група II – у 1,1 ($p_k < 0,0001$, $p_{I-II} < 0,0001$); МСМ 280 в досліджуваних у 1,4 рази ($p < 0,0001$), група I – у 1,4 ($p_k < 0,0001$), група II – у 1,3 рази ($p_k < 0,0001$, $p_{I-II} < 0,01$).

Таким чином, спостерігався розвиток на тлі дисбалансу функціонування систем вільнорадикального окислення та антиоксидантного захисту, більш вираженому у жінок з групи I, ніж у пацієток групи II з більшим накопиченням продуктів вільнорадикального окислення (збільшенням рівня дієнових кон'югат ненасичених жирних кислот у плазмі крові в 1,4 і 1,2 рази ($p < 0,0001$), малонового діальдегіду в еритроцитах крові – в 2,1 і 1,6 ($p < 0,0001$) і більшим зниженням рівнів ферментних (активності каталази плазми крові – в 1,1 і 1,0 рази ($p < 0,03$), супероксиддисмутази плазми крові – у 1,4 у 1,2 ($p < 0,0006$) і неферментних антиоксидантів (токоферолу- α – у 1,2 і 1,1 рази ($p < 0,0009$), що призводить к більш вираженому ендогенного токсикозу (підвищення вмісту МСМ 238 в сироватці крові відповідно в 1,3 і 1,2 рази ($p < 0,002$), МСМ 354 – в 1,4 і 1,3 ($p < 0,007$), МСМ 260 – в 1,2 і 1,1 ($p < 0,0001$), МСМ 280 – в 1,4 і 1,3 рази ($p < 0,01$).

Матеріали розділу відображені в друкованих працях:

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.
2. Kaminsky 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.
3. Serbeniuk A., Kaminsky 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
4. 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

РОЗДІЛ 6

МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ ЕНДОМЕТРІЯ В ПЕРІОД ВІКНА ІМПЛАНТАЦІЇ В ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ, ЯКІ БРАЛИ УЧАСТЬ У БОЙОВИХ ДІЯХ ТА ЗАЗНАЛИ КОНТУЗІЇ

6.1 Стан ендометріальних маркерів потенційної імплантації в ендометрії у пацієнток фертильного віку, які приймали участь у воєнних діях та зазнали контузії в період вікна імплантації

6.1.1. Визначення особливостей гормонозалежних піноподій в імплантацийний період у жінок фертильного віку, які приймали участь у бойових діях та зазнали контузії. Дослідження гормонозалежних ендометріальних рецепторів проводилось у 35 пацієнток репродуктивного віку з безпліддям. Даній кагорті пацієнтів яким була проведена гістероскопія на 21-й день менструального циклу із взяттям тканини ендометрія, з метою проведення гістологічного дослідження та електронної мікроскопії. Серед жінок даної групи 21 пацієнтка була з групи I і 19 з групи II. Порівняння проводилось зі зразками ендометрія від жінок групи K кількістю – 10.

При гістологічному дослідженні зразків ендометрія від у 35 досліджуваних пацієнток репродуктивного віку, встановлено, що у 17 (48,6%) пацієнток ендометрій за критеріями О.И. Топчиевой (1987) і R.W. Noyes (2019) не відповідав фазі і дню МЦ [204], був у фазі проліферації або ранньої секреції. З 23 (65,7%) жінок, у яких ендометрій за вищевказаними критеріями відповідав середній секреторній фазі і L+7 дню МЦ, у 7 (20,0%) реєструвався хронічний ендометрит.

При проведенні порівняльного аналізу морфофункціонального стану ендометрія у досліджуваних пацієнток і жінок контрольної групи встановлено, що вірогідними особливостями ендометрія у жінок групи I були наявність ділянок відсутності рецепторів ендометрія у 47,50% випадків ($p < 0,006$), піноподій дрібних розмірів – в 77,50% ($p < 0,01$) і рясних мікроросинок – в 37,50% ($p < 0,02$); зменшення рівня розвинутих піноподій у 2,1 рази ($p < 0,01$), піноподій

великих розмірів – в 2,3 ($p<0,01$) і малої чисельності мікрворсинок – в 4,0 ($p<0,0001$), підвищення рівня виявлення піноподій середніх розмірів у 3,0 ($p<0,02$) рази, мікрворсинок в помірній кількості – в 4,0 ($p<0,0001$) (табл. 6.1). Характерною рисою ендометріальних піноподій була наявність мозаїцизму їх форми (65,00%) та розмірів (67,50%).

Таблиця 6.1

**Особливості піноподій та мікрворсинок в ендометрії жінок
репродуктивного віку, що приймали участь у бойових діях
та зазнали контузії на L+7 день, абс. (%)**

Показник	Група							
	Група з безпліддям, n=35		Група I, n=13		Група II, n=22		Контрольна група, n=10	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Піноподії								
Ділянки відсутності	19	54,28	12	92,31	7	31,82	0	0,00
Такі, що розвиваються	32	91,43	2	15,38	12	54,55	1	10,00
Розвинуті	17	48,57	4	30,77	13	60	9	90,00
Такі, що регресують	6	17,14	4	30,77	2	10	0	0,00
Дрібних розмірів	31	88,57	7	53,84	14	63,64	0	0,00
Середніх розмірів	24	68,57	5	38,46	9	41	2	20,00
Великих розмірів	14	40	4	30,77	10	45,45	8	80,00
Різна форма	31	88,57	4	30,77	12	54,55	0	0,00
Різні розміри	27	77,14	4	30,77	13	60	0	0,00
Мікрворсинки								
Рясні	15	43	3	23,08	2	10	0	0,00
Помірна кількість	16	46	5	38,46	11	50	1	10,00
Мала кількість	9	26	3	23,08	6	27,27	9	90,00

Примітки:

1. ^{K,I,II} – різниця статистично вірогідна між відповідними показниками груп K, I, II ($p<0,05$);
2. У однієї досліджуваної були виявлені ділянки з піноподіями і мікрворсинками різних форми, стадій розвитку і розмірів.

У пацієток контрольної групи на L+7 день мікрворсинки були практично відсутні і спостерігалось максимальне випинання епітеліальних мембран, внаслідок чого піноподії були переважно великих розмірів (рис. 6.1).

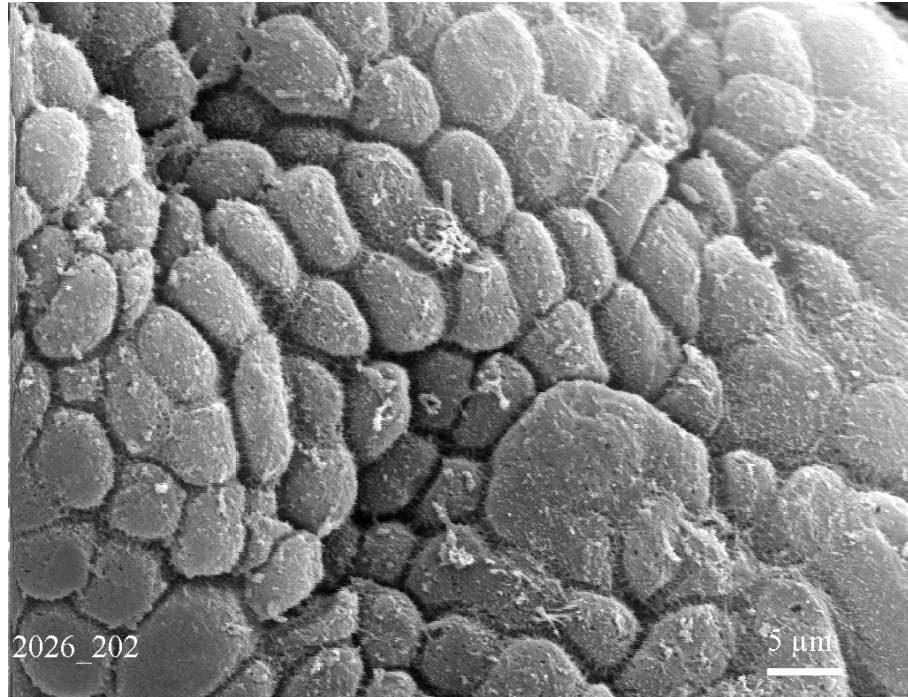


Рис. 6.1 Скануюча електронна мікроскопія. Добре розвинені піноподії у пацієтки контрольної групи на L+7 день. Поодинокі мікрворсинки. Зб. $\times 2000$.

У досліджуваних пацієток в ендометрії, який за критеріями О.И. Топчиевой (1987) і R.W. Noyes (2019) відповідав фазі і дню менструального [204] (рис. 6.2), також спостерігалися піноподії великих розмірів, але в переважній кількості випадків вони були з рясними мікрворсинками або мікрворсинками в помірній кількості. У 15,00% випадків спостерігалися піноподії, що регресують, представлені зменшеними та зморщеними клітинами.

В ендометрії жінок досліджуваних груп, який за критеріями R.W. Noyes (2019) не відповідав фазі і дню МЦ [204], був у фазі проліферації або ранньої секреції, спостерігалася затримка розвитку піноподій. Вони були дрібними, вкриті рясно або помірно короткими та товстими мікрворсинками (рис. 6.3). Спостерігалися ділянки відсутності піноподій.

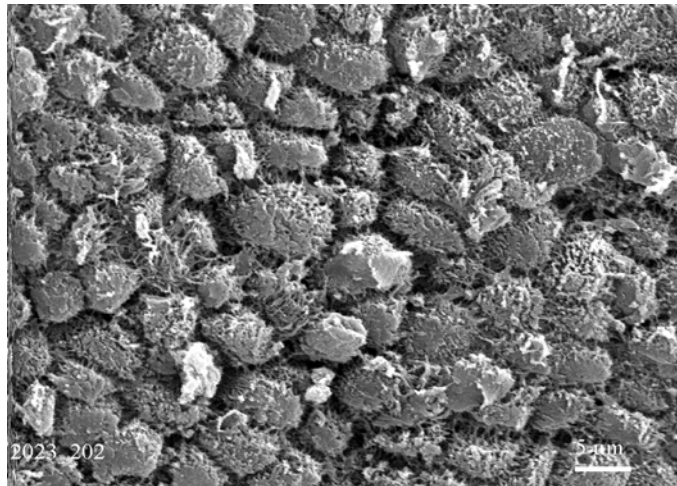


Рис. 6.2 Скануюча електронна мікроскопія. Піноподії великих та середніх розмірів, різні за формою у пацієнтки групи I, на L+7 день з відповідністю фазі і дню МЦ. Помірна кількість мікроросинок. Зб. $\times 2000$.

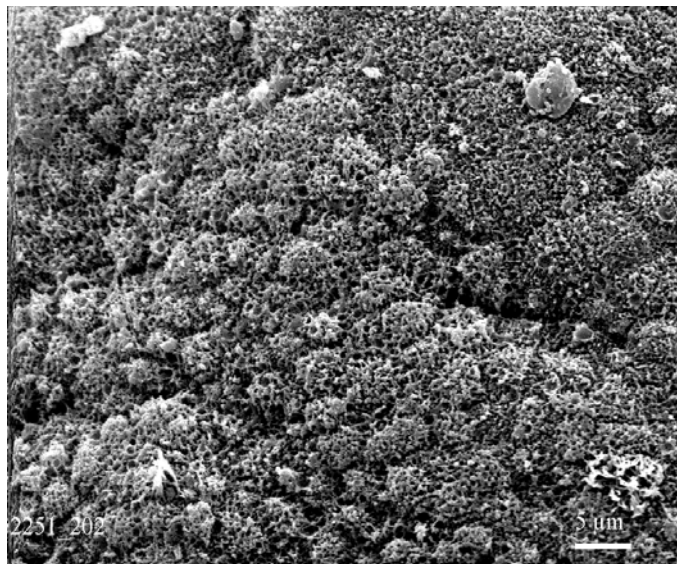


Рис. 6.3 Скануюча електронна мікроскопія. Дрібні, різні за формою і розміром піноподії у пацієнток групи I з невідповідністю ендометрія фазі і дню МЦ на L+7 день. Рясні мікроросинки. Ділянки відсутності піноподій. Зб. $\times 2000$.

У жінок з ендометрієм, відповідним середньої фазі секреції і ознаками хронічного ендометриту, а саме з наявністю дифузних або вогнищевих лімфо-гістіоплазмоцитарних інфільтратів різного ступеня щільності в стромі, навколо залоз і / або судинах з домішкою плазматичних клітин, також реєструвалися піноподії і мікроросинки, які відрізнялися від контрольної групи. Піноподії були варіабельними за формою і розмірами, вкриті товстими, короткими та довгими або тонкими мікроросинками (рис. 6.4). Спостерігалися ділянки відсутності піноподій.

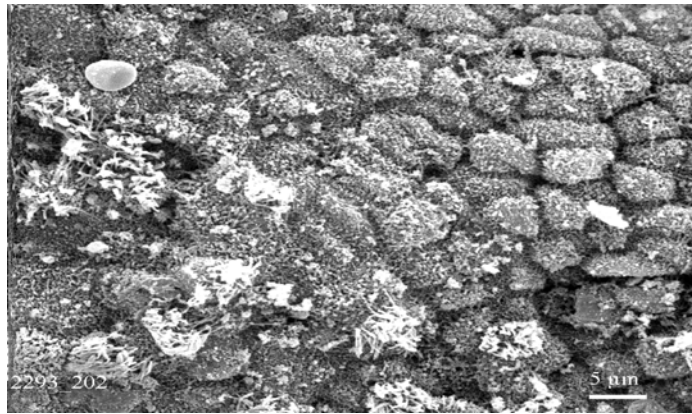


Рис. 6.4 Скануюча електронна мікроскопія. Різні за формою і розміром піноподії різних розмірів у пацієнтки групи I і явищами хронічного ендометриту на L+7 день. Переважно рясні товсті та короткі мікроворсинки, зустрічаються ціліарні клітини. Ділянки відсутності піноподій. Зб. $\times 2000$.

При проведенні порівняльної характеристики ендометріальних піноподій в досліджуваних жінок, репродуктивного віку, які брали участь у бойових діях та зазнали контузії та жінок з безпліддям без епізоду контузії, що між ними існують наступні вірогідні відмінності: у пацієнток групи I, більша кількість піноподій, що розвиваються, в 1,5 ($p < 0,01$) рази і кількість випадків рясних коротких і товстих мікроворсинок в 5,9 ($p < 0,0008$), менша чисельність розвинутих піноподій в 3,6 ($p < 0,002$) рази, піноподій великих розмірів у 2,8 ($p < 0,03$) і числа випадків помірної кількості мікроворсинок у 2,4 ($p < 0,03$).

Таким чином, жінки-віськовослужбовиці, учасниці воєнних подій, що мають контузійне ураження головного мозку, набувають порушення репродуктивного здоров'я, обумовленні дією акубаротравми, а також травмуючих факторів, які пов'язані з військовою службою. В жінок-віськовослужбовиць, учасниць бойових дій, що зазнали контузії, виявляється зміни у рецептивності ендометрія, що мають прояв у вигляді порушення розвитку піноподій та їх мікроворсинок в імплантаційний період: ділянки відсутності піноподій у 47,50% випадків ($p < 0,006$), піноподії дрібних розмірів – в 77,50% ($p < 0,01$) і рясні мікроворсинки – в 37,50% ($p < 0,02$); зниження частоти наявності розвинутих піноподій у 2,1 рази ($p < 0,01$), піноподій великих розмірів – в 2,3 ($p < 0,01$) і малої чисельності мікроворсинок – в 4,0 ($p < 0,0001$), підвищення зустрічаємості піноподій середніх розмірів у 3,0 рази ($p < 0,02$), мікроворсинок в помірній кількості – в 4,0 ($p < 0,0001$) (див. табл. 6.1).

Характерною рисою ендометріальних піноподій у вищевказаних пацієнтів є наявність мозаїцизму їх форми (65,00%) та розмірів (67,50%).

6.1.2 Стан рецепторів до статевих гормонів в ендометрії пацієнток репродуктивного періоду, які приймали участь у воєнних діях та зазнали контузії в період вікна імплантації. При гістологічному дослідженні зразків ендометрія від 457 пацієнток фертильного віку. 211 Жінок з контузією та безпліддям і 246 жінок безз контузією з безпліддям. Встановлено, що у 65 (30,37%) пацієнток ендометрій за критеріями О.И. Топчиевой (1987) і R.W. Noyes (2019) [204] не відповідав фазі і дню МЦ, був на 21-й день МЦ у фазі проліферації (32 (14,95%)) або ранньої секреції (33 (15,42%)). Зі 149 (69,63%) жінок, в яких тканина ендометрія за відповідала середній секреторній фазі і 21-му дню менструального циклу, у 30 (14,02%) випадках ендометрій просто відповідав фазі секреції, у 50 (23,36%) випадках реєструвався хронічний ендометрит, у 34 (15,89%) – поліп ендометрія, у 35 (16,36%) – ПНГЕ.

При вивченні експресії стероїдних рецепторів в групі контролю встановлено, що під час вікна імплантації в залозах IRS рецепторів естрогенів- α складав $42,73 \pm 0,92$ ум. од., рецепторів П – $85,50 \pm 2,14$ ум. од., Hscore рецепторів андрогенів – $0,30 \pm 0,00$ ум. од., а в стромі відповідно – $65,43 \pm 1,86$ ум. од., $155,96 \pm 2,31$ ум. од., $1,31 \pm 0,01$ ум. од. (рис. 6.5-6.7).

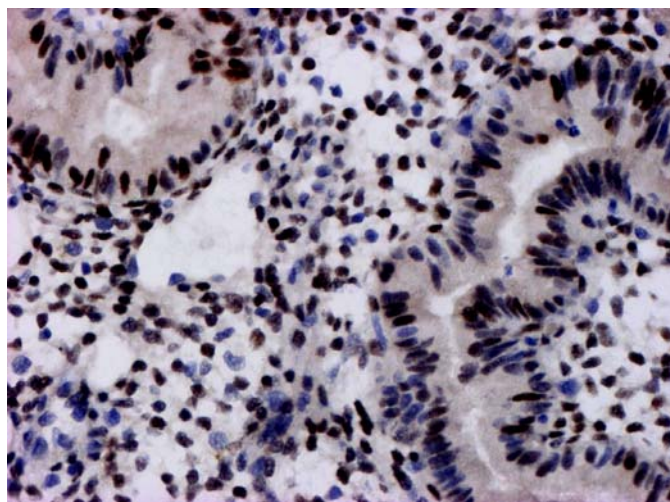


Рис. 6.5 Експресія рецепторів естрогенів- α в стромі і залозах ендометрія на 21-й день mensis у жінки контрольної групи. ІГХ-забарвлення МАТ до естрогенів- α . Зб. $\times 150$.

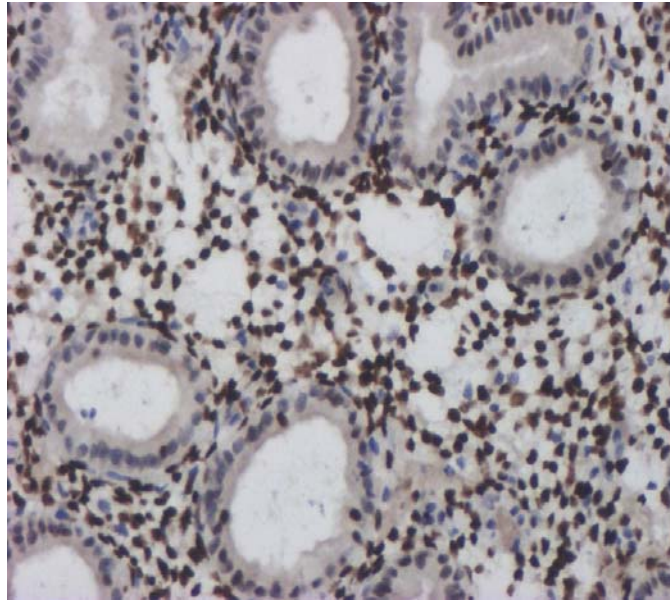


Рис. 6.6 Експресія рецепторів П в стромі і залозах ендометрія на 21-й *mensis* у жінки групи контролю. ІГХ-зabarвлення МАТ до П. Зб. $\times 115$.

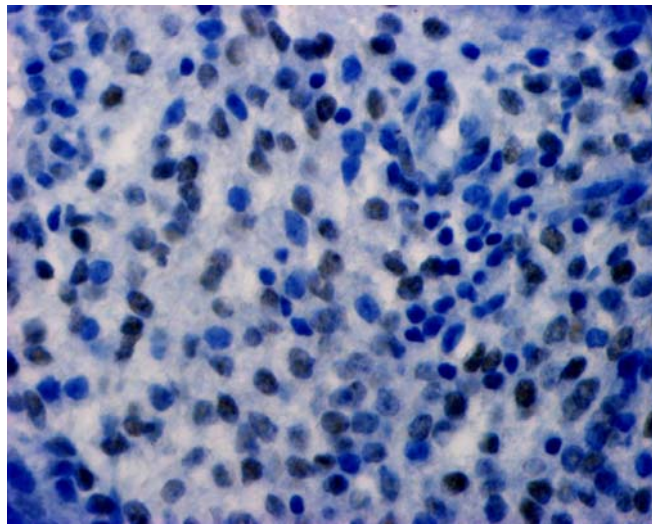


Рис. 6.7 Експресія рецепторів андрогенів в стромі ендометрія на 21-й день МЦ у пацієнтки групи контролю. ІГХ-зabarвлення МАТ до андрогенів. Зб. $\times 300$.

Проведені дослідження показали, що стероїдна рецептивність ендометрія у обстежених пацієнток з контузією в анамнезі була суттєво змінена (табл. 6.2). Так, в залозах ендометрія пацієнток репродуктивного періоду, що зазнали травмуючого впливу на головний мозок у воєнний період, спостерігалось підвищення експресії рецепторів естрогенів- α і зниження продукції рецепторів андрогенів на фоні нормальної кількості рецепторів до П: IRS рецепторів естрогенів- α був $73,96 \pm 3,56$ ум. од., П – $92,91 \pm 3,54$ 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 $58,51 \pm 4,27\%$ ($p < 0,0001$).

Таблиця 6.2

Імунореактивність стероїдних рецепторів (в ум. од.) в ендометрії у жінок фертильного віку, які отримали контузію під час бойових дій в період вікна імплантації, $M \pm m$

Морфофункціональний стан ендометрія	IRS естрогенів- α		IRS прогестерону		Hscore андрогенів	
	залози	stroma	залози	stroma	залози	stroma
Контрольна група, n=30						
Ендометрій у середній фазі секреції (n=30)	42,73 \pm 0,92	65,43 \pm 1,86	85,50 \pm 2,14	155,96 \pm 2,31	0,30 \pm 0,00	1,31 \pm 0,01
Група жінок з контузією в анамнезі, n=211						
Ендометрій з невідповідністю фази і дню МЦ, n=65	84,41 \pm 4,93 ^к	95,52 \pm 4,44 ^к	131,38 \pm 4,90 ^к	103,12 \pm 3,61 ^к	0,21 \pm 0,03 ^к	0,58 \pm 0,04 ^к
- відповідає фазі проліферації, n=32	86,06 \pm 5,25 ^к	113,61 \pm 5,07 ^к	137,53 \pm 5,27 ^к	107,26 \pm 2,33 ^к	0,32 \pm 0,06	0,69 \pm 0,05 ^к
- відповідає фазі ранньої секреції, n=33	82,82 \pm 8,36 ^к	77,98 \pm 5,81 ^к	125,41 \pm 8,13 ^к	99,12 \pm 6,72 ^к	0,11 \pm 0,02 ^к	0,48 \pm 0,06 ^к
Ендометрій у середній фазі секреції, n=30	45,45 \pm 5,11	67,31 \pm 5,06	79,12 \pm 2,83 ^к	106,86 \pm 6,99 ^к	0,12 \pm 0,03 ^к	0,42 \pm 0,09 ^к
Ендометрій у середній фазі секреції + хронічний ендометрит, n=50	70,68 \pm 7,14 ^к	53,50 \pm 5,86	68,93 \pm 6,39 ^к	68,06 \pm 6,18 ^к	0,20 \pm 0,01 ^к	0,78 \pm 0,05 ^к
Ендометрій у середній фазі секреції + ПНГЕ, n=35	67,56 \pm 10,74 ^к	46,74 \pm 8,87 ^к	69,88 \pm 7,40 ^к	86,90 \pm 9,64 ^к	0,13 \pm 0,02 ^к	0,40 \pm 0,05 ^к
Ендометрій у середній фазі секреції + поліп, n=34	87,58 \pm 11,88 ^к	76,69 10,39	88,34 \pm 11,90 ^к	90,70 \pm 9,16 ^к	0,40 \pm 0,06 ^к	0,56 \pm 0,08 ^к

Примітка. ^к – різниця вірогідна з аналогічним показником групи контролю ($p < 0,05$).

В стромі ендометрія пацієнток фертильного віку, які отримали акубаротравму, реєструвалося виражене зниження експресії рецепторів П і андрогенів на фоні невірогідного незначного підвищення кількості рецепторів до естрогенів- α : IRS рецепторів естрогенів- α був $70,97 \pm 3,23$ ум. од., П – $91,42 \pm 3,1$ 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% ($p < 0,0001$). Різний морфофункціональний стан ендометрія в період вікна імплантації характеризувався різною експресією стероїдних рецепторів як в залозах, так і в стромі ендометрія.

Як видно з даних таблиці 6.2, ендометрій з *недостатністю лютеїнової фази і невідповідністю фази і дню МЦ* характеризувався підвищенням експресії рецепторів естрогенів- α в залозах і стромі й рецепторів П в залозах на фоні зниження рецепторів до П в стромі і рецепторів андрогенів, як в залозах, так і в стромі: в залозах IRS рецепторів естрогенів- α 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 фазі проліферації (рис. 6.8-6.10), так і фазі ранньої секреції (рис. 6.11-6.13) відмічалася різна експресія стероїдних рецепторів, характерна для окремої хворої.

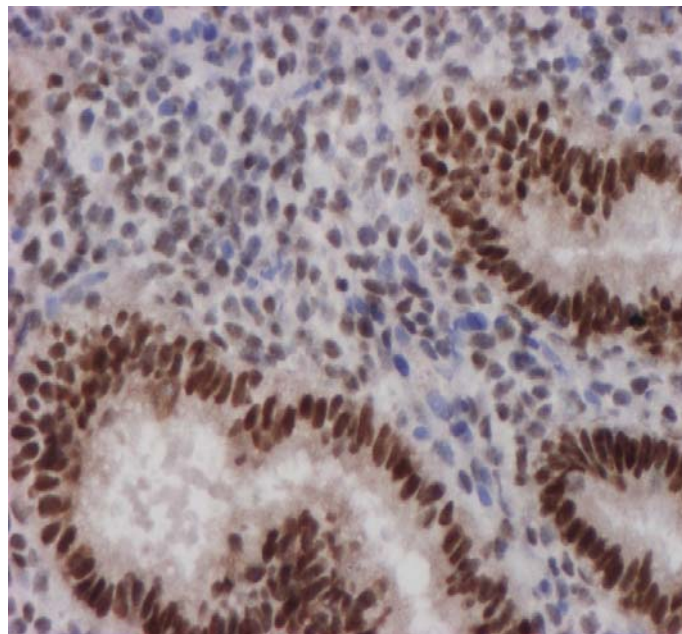


Рис. 6.8 Підвищена експресія рецепторів до естрогенів- α в залозах ендометрія у пацієнтки репродуктивного віку, яка брала участь у бойових діях та зазнали контузії і відповідністю ендометрія на 21-й день menses фазі проліферації. ІГХ-забарвлення МАТ до естрогенів- α . Зб. $\times 150$.

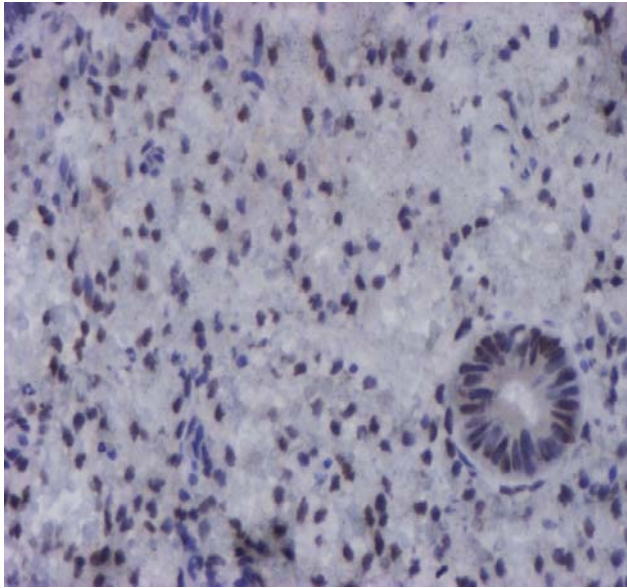


Рис. 6.9 Знижена експресія рецепторів до естрогенів- α в залозах в стромі ендометрія у пацієнтки репродуктивного віку, яка брала участь у бойових діях та зазнали контузії при відповідності ендометрія на 21-й день menses фази проліферації. ІГХ-забарвлення МАТ до естрогенів- α . Зб. $\times 150$.

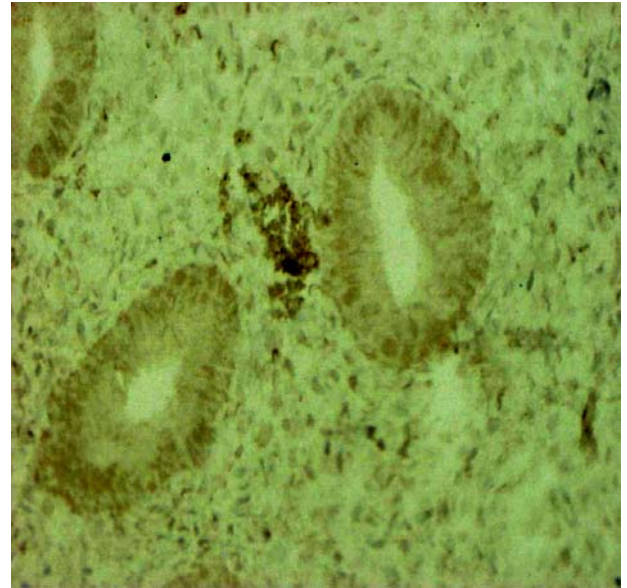


Рис. 6.10 Знижена експресія рецепторів П в залозах і в стромі ендометрія у пацієнтки репродуктивного віку, яка брала участь у бойових діях та зазнали контузії при відповідності ендометрія на 21-й день МЦ фази проліферації. ІГХ-забарвлення МАТ до П. Зб. $\times 150$.

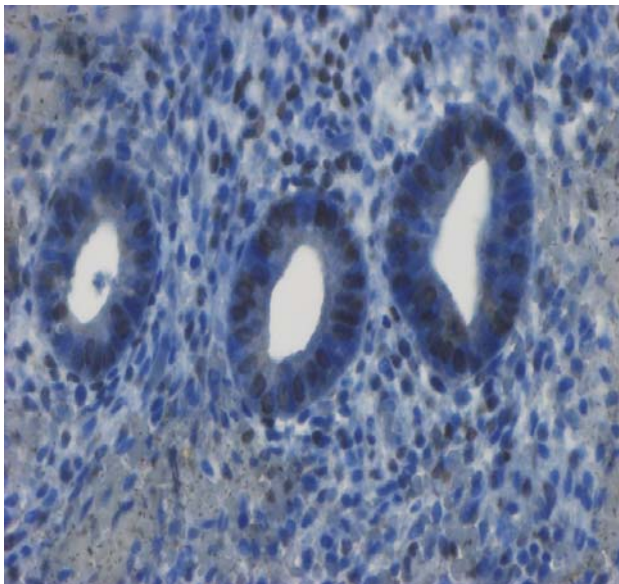


Рис. 6.11 Помірна експресія рецепторів андрогенів в залозах в стромі ендометрія у пацієнтки репродуктивного віку, яка брала участь у бойових діях та зазнали контузії при відповідності ендометрія на 21-й день menses фази проліферації. ІГХ-забарвлення МАТ до андрогенів. Зб. $\times 150$.

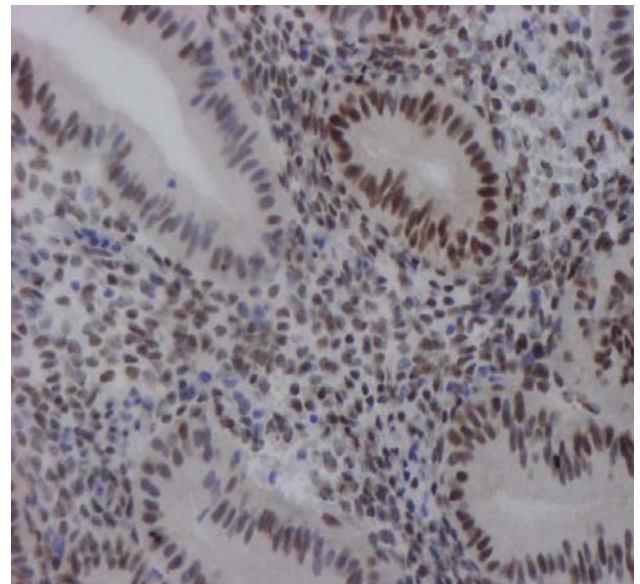


Рис. 6.12 Нерівномірний розподіл і експресія рецепторів естрогенів- α в стромі і залозах ендометрія у пацієнтки репродуктивного віку, яка брала участь у бойових діях та зазнали контузії при відповідності ендометрія на 21-й день МЦ фази ранньої секреції. ІГХ-забарвлення МАТ до естрогенів- α . Зб. $\times 117$.

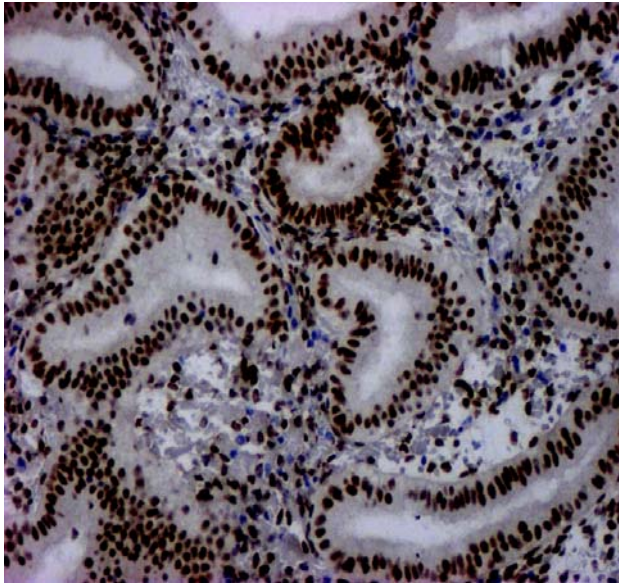


Рис. 6.13 Підвищена експресія рецепторів естрогенів- α в стромі і залозах ендометрія у пацієнтки репродуктивного віку, яка брала участь у бойових діях та зазнали контузії при відповідності ендометрія на 21-й день МЦ фази ранньої секреції. ІГХ-зabarвлення МАТ до естрогенів- α . Зб. $\times 75$.

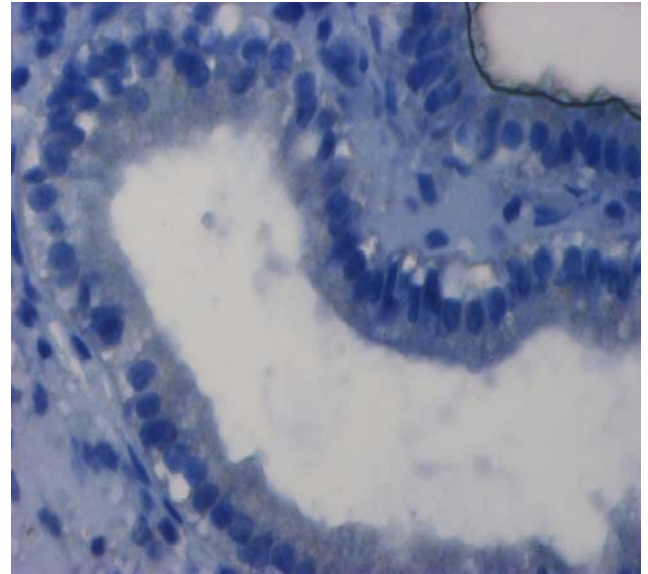


Рис. 6.14 Відсутність експресії рецепторів андрогенів в залозах в стромі ендометрія у пацієнтки репродуктивного віку, яка брала участь у бойових діях та зазнали контузії при відповідності ендометрія на 21-й день МЦ фази ранньої секреції. ІГХ-зabarвлення МАТ до андрогенів. Зб. $\times 300$.

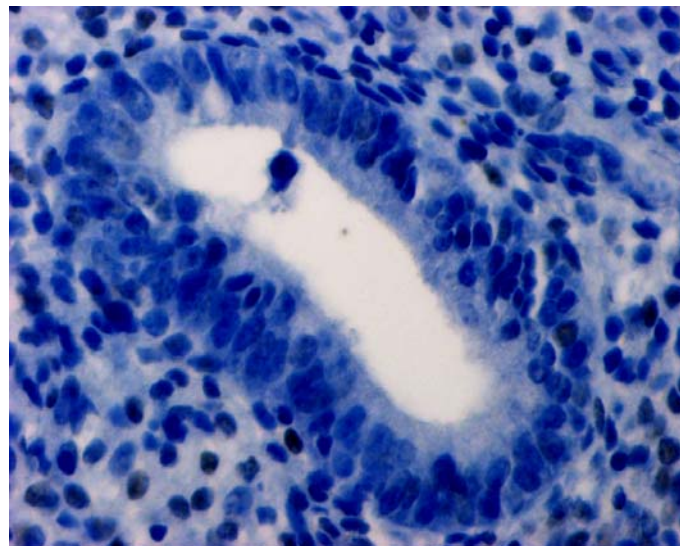


Рис. 6.15 Сліди імунозabarвлення рецепторів андрогенів в стромі і залозах ендометрія у пацієнтки репродуктивного віку, яка брала участь у бойових діях та зазнала контузії у фазі середньої секреції. ІГХ-зabarвлення МАТ до андрогенів. Зб. $\times 300$.

Цікавим є те, що ендометрій пацієнток фертильного віку, які зазнали снарядного шоку, в якому спостерігалася *відповідність середній фазі секреції* і

були відсутні явища хронічного ендометриту, поліпів і гіперплазії ендометрія, мав зміни в рецептивності до П та андрогенів в залозах і стромі: в залозах IRS рецепторів П складав від аналогічних показників контролю 92,54% ($p < 0,0001$), Hscore рецепторів андрогенів – 39,56% ($p < 0,009$), а в стромі ендометрія – відповідно 68,52% ($p < 0,0001$) і 31,83% ($p < 0,0001$) (рис. 6.16).

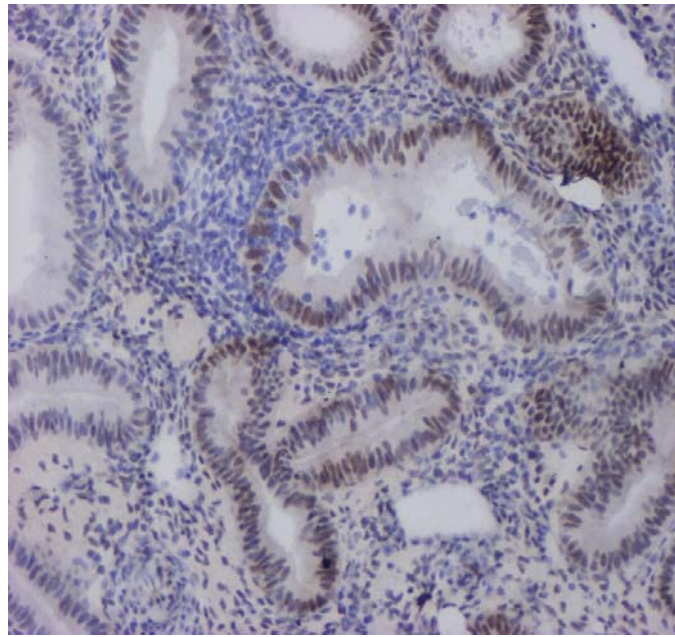


Рис. 6.16 Знижена експресія рецепторів П в стромі і залозах ендометрія у пацієнтки репродуктивного віку, яка брала участь у бойових діях та зазнала контузії. ІГХ-забарвлення МАТ до П. Зб. $\times 75$.

Для ендометрія, в якому спостерігалися явища *хронічного ендометриту*, була характерною підвищена експресія рецепторів естрогенів- α в залозах і знижена в стромі, знижена продукція рецепторів П і андрогенів як в залозах, так і в стромі (рис. 6.17-6.19). В залозах IRS рецепторів естрогенів- α склав від аналогічних показників контролю 165,42% ($p < 0,0003$), IRS рецепторів П – 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 6 (12,00%) пацієток репродуктивного віку, які брали участь у бойових діях та зазнали контузії хронічний ендометрит супроводжувався вираженим склерозом в ендометрії і відсутністю в залозах рецепторів до естрогенів- α і П.

IRS рецепторів II в стромі склав від аналогічних показників контролю 9,57% ($p < 0,0001$). Рівень рецепторів до андрогенів у пацієток зі склерозуючим ендометритом склав порівняно з контролем в залозах 76,67% ($p > 0,05$), в стромі – 61,32% ($p > 0,05$).

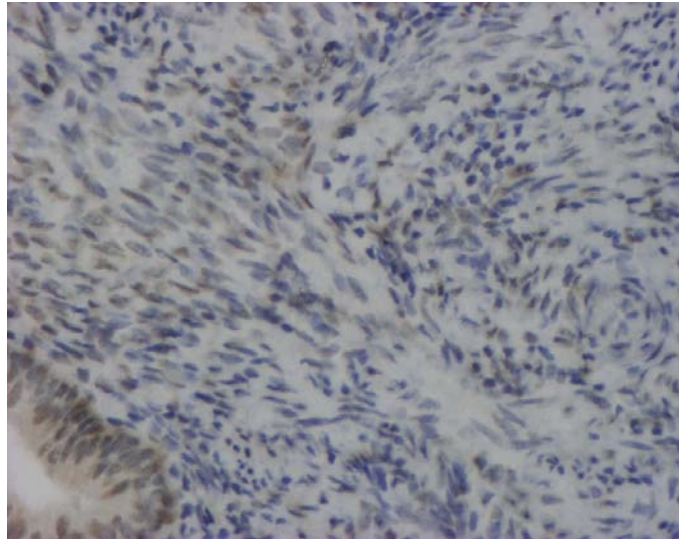


Рис. 6.17 Знижена експресія рецепторів естрогенів- α в стромі і залозах ендометрія у пацієнтки репродуктивного віку, яка брала участь у бойових діях та зазнала контузії при хронічному ендометриті з вираженим склерозом стромі. ІГХ-забарвлення МАТ до естрогенів- α . Зб. $\times 150$.

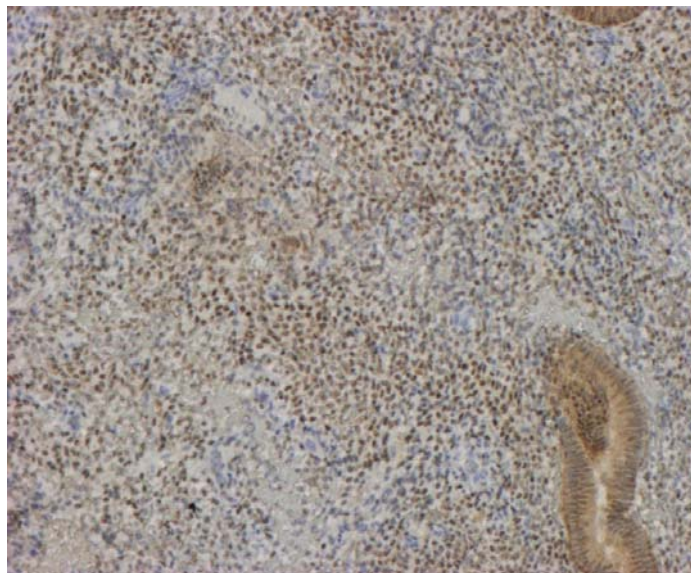


Рис. 6.18 Знижена експресія рецепторів II в стромі і залозах ендометрія у пацієнтки репродуктивного віку, яка брала участь у бойових діях та зазнала контузії при хронічному ендометриті з вираженим склерозом стромі. ІГХ-забарвлення МАТ до Пу. Зб. $\times 60$.

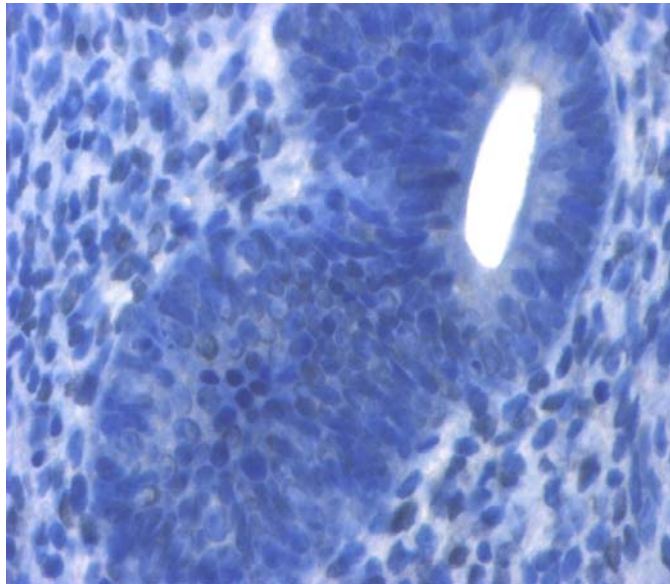


Рис. 6.19 Знижена експресія рецепторів андрогенів в стромі і залозах ендометрія у пацієнтки репродуктивного віку, яка брала участь у бойових діях та зазнала контузії при хронічному ендометриті. ІГХ-забарвлення МАТ до андрогенів. Зб. $\times 300$.

Порушення стероїдної рецептивності ендометрія у пацієток репродуктивного періоду, які брали участь у бойових діях та зазнали контузії спостерігалися й при наявності *ПНГЕ*. Відмічалася підвищена експресія рецепторів до естрогенів- α в залозах і знижена в стромі, знижена продукція рецепторів П й андрогенів як в залозах, так і в стромі. В залозах IRS рецепторів естрогенів- α склав від аналогічних показників контрольної групи 158,11% ($p < 0,03$), IRS рецепторів П – 81,73% ($p < 0,05$) і Hscore рецепторів андрогенів – 42,87% ($p < 0,0001$), у стромі ендометрія – відповідно 71,44% ($p < 0,04$), 55,72% ($p < 0,0001$) і 30,15% ($p < 0,0001$). В ендометрії пацієток з ПНГЕ реєструвалася нерівномірною експресією рецепторів до естрогенів та прогестеронів у жінок, так і в залозах, і ділянках стромі, як в різних залозах, так і в межах однієї залози, тобто для ПНГЕ була характерною мозаїчністю експресії рецепторів до стероїдних гормонів.

Слід відмітити, що характер експресії рецепторів до стероїдних гормонів при ПНГЕ варіював від відсутності (рис. 6.20-6.22), слідів імунозабарвлення до різко підвищеного.

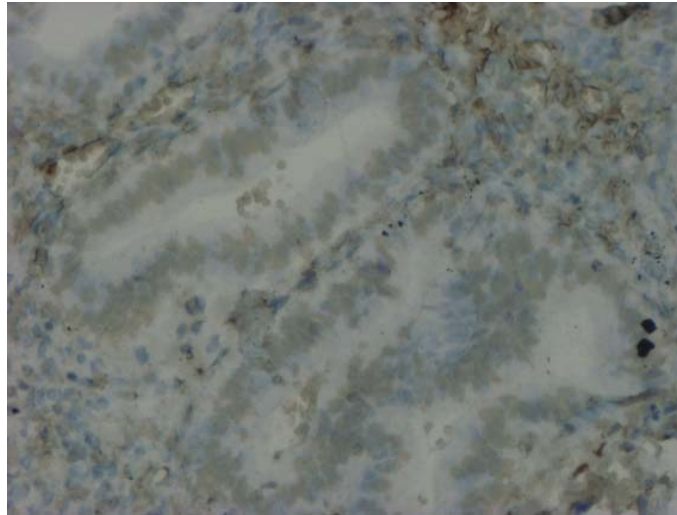


Рис. 6.20 Відсутність експресії рецепторів естрогенів- α в стромі і залозах ендометрія у пацієнтки репродуктивного віку, яка брала участь у бойових діях та зазнала контузії при ПНГЕ. ІГХ-зabarвлення МАТ до естрогенів- α . Зб. $\times 300$.

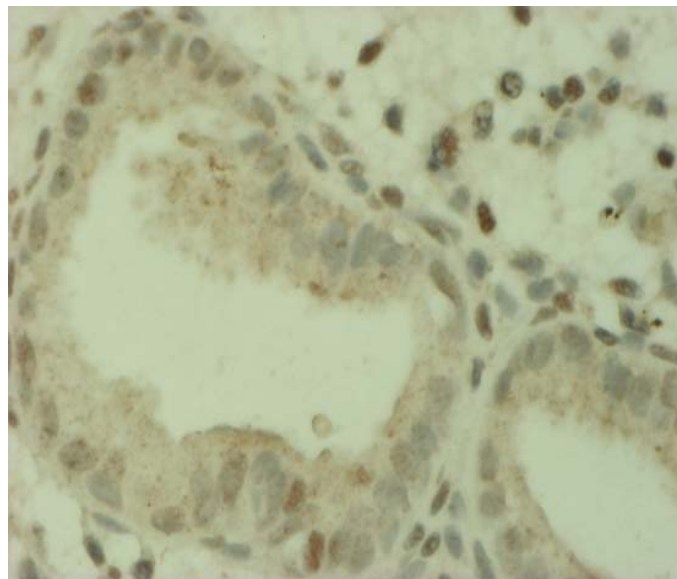


Рис. 6.21 Відсутність експресії рецепторів П в стромі і залозах ендометрія у пацієнтки репродуктивного віку, яка брала участь у бойових діях та зазнала контузії при ПНГЕ. ІГХ-зabarвлення МАТ до П. Зб. $\times 400$.

В залежності від експресії стероїдних рецепторів естрогенів- α в залозах ендометрія група пацієток з ПНГЕ була розподілена на 3 підгрупи. У 12 (34,29%) випадків спостерігалася знижена продукція рецепторів естрогенів- α , у 10 (28,57%) – помірна, у 13 (37,14%) – інтенсивна.

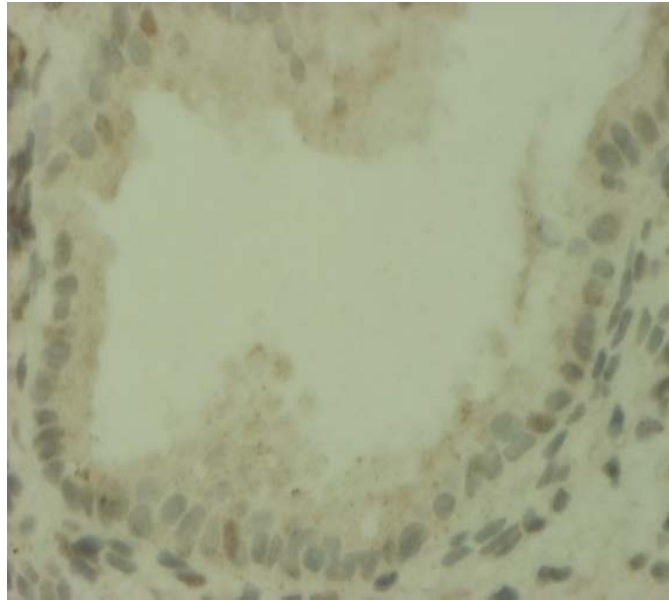


Рис. 6.22 Відсутність експресії рецепторів андрогенів в стромі і залозах ендометрія у пацієнтки репродуктивного віку, яка брала участь у бойових діях та зазнала контузії при ПНГЕ. ІГХ-зabarвлення МАТ до андрогенів. Зб. $\times 400$.

У підгрупі з вірогідно зниженою експресією рецепторів естрогенів- α в залозах (рис. 6.23) IRS рецепторів естрогенів- α проти даних показників у групі контролю 22,74% ($p < 0,0001$), IRS рецепторів II – 32,84% ($p < 0,0001$) і Hscore рецепторів андрогенів – 27,78% ($p < 0,0001$), в стромі ендометрія – відповідно 12,14% ($p < 0,0001$), 43,67% ($p < 0,0001$) і 23,60% ($p < 0,0001$).

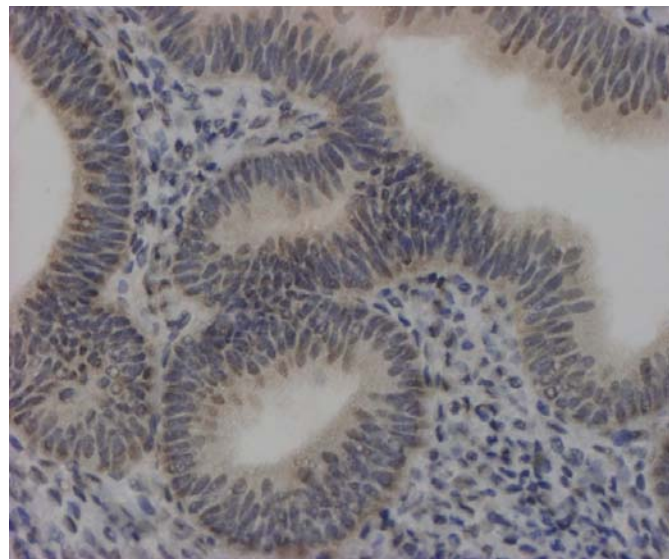


Рис. 6.23 Низька експресія рецепторів естрогенів- α в стромі і залозах ендометрія у пацієнтки репродуктивного віку, яка брала участь у бойових діях та зазнала контузії при ПНГЕ. ІГХ-зabarвлення МАТ до естрогенів- α . Зб. $\times 150$.

У підгрупі з помірною експресією рецепторів естрогенів- α в залозах IRS рецепторів естрогенів- α склав від аналогічних показників контрольної групи 98,27% ($p > 0,05$), IRS рецепторів П – 69,01% ($p < 0,0003$) (рис. 6.24) і Hscore рецепторів андрогенів – 38,67% ($p < 0,0004$), відповідно в стромі ендометрія – 34,24% ($p < 0,0001$), 24,19% ($p < 0,0001$) і 33,97% ($p < 0,0001$) (рис. 6.25).

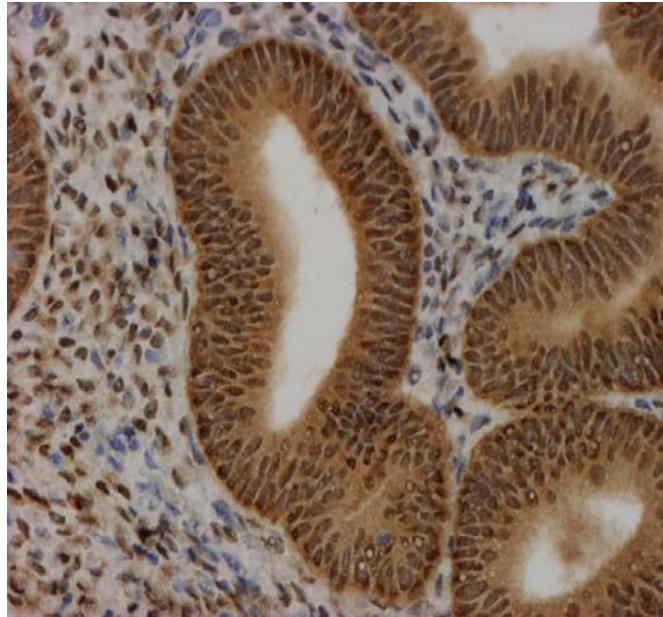


Рис. 6.24 Помірна експресія рецепторів П в стромі і залозах ендометрія у пацієнтки репродуктивного віку, яка брала участь у бойових діях та зазнала контузії при ПНГЕ. ІГХ-зabarвлення МАТ до П. Зб. $\times 150$.

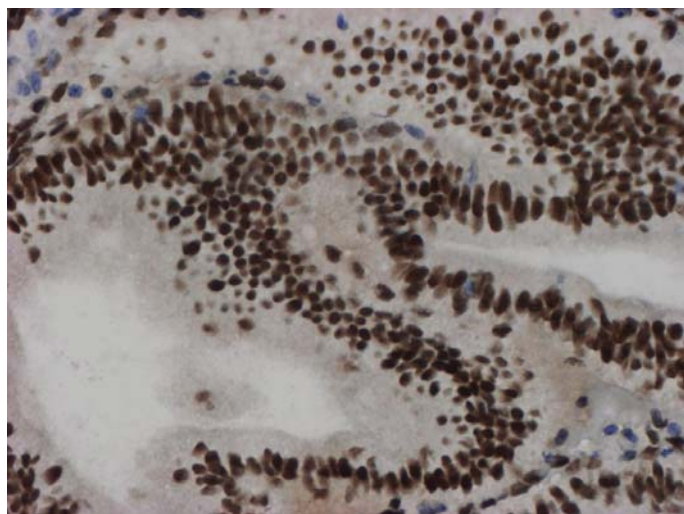


Рис. 6.25 Надлишкова експресія рецепторів естрогенів- α в стромі і залозах ендометрія у пацієнтки репродуктивного віку, яка брала участь у бойових діях та зазнала контузії при ПНГЕ. ІГХ-зabarвлення МАТ до естрогенів- α . Зб. $\times 150$.

У підгрупі з інтенсивною експресією рецепторів естрогенів- α в залозах IRS рецепторів естрогенів- α склав від аналогічних показників контролю 324,92% ($p < 0,0001$), IRS рецепторів II – 135,24% ($p < 0,0001$) і Hscore рецепторів андрогенів – 63,33% ($p < 0,004$), в стромі ендометрія – відповідно 152,44% ($p < 0,04$), 91,35% ($p > 0,05$) і 35,58% ($p < 0,0001$) (рис. 6.26, 6.27).

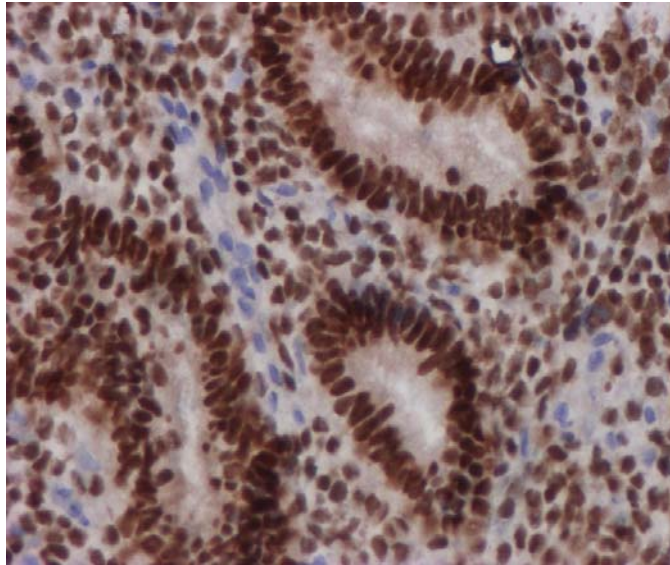


Рис. 6.26 Надлишкова експресія рецепторів до П в залозах і в стромі ендометрія у пацієнтки репродуктивного віку, яка брала участь у бойових діях та зазнала контузії при ПНГЕ. ІГХ-забарвлення МАТ до П. Зб. $\times 150$.

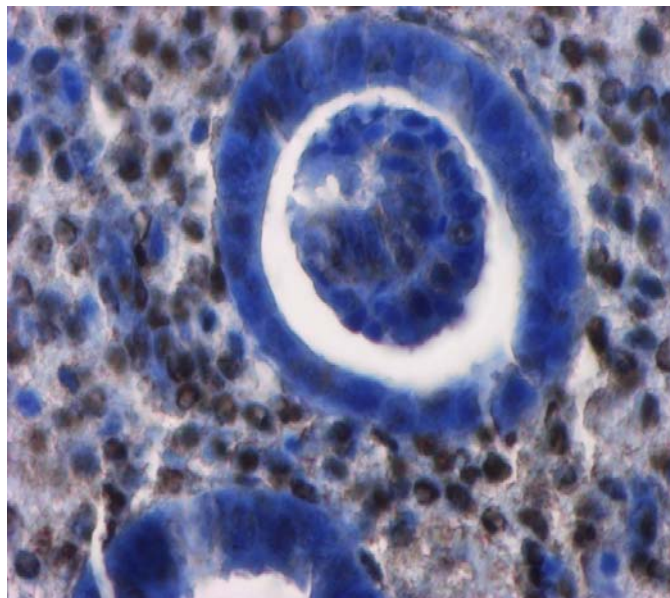


Рис. 6.27 Підвищена експресія рецепторів андрогенів в залозах і помірна в стромі ендометрія у пацієнтки репродуктивного віку, яка брала участь у бойових діях та зазнала контузії при ПНГЕ. ІГХ-забарвлення МАТ до андрогенів. Зб. $\times 300$.

При поліпах ендометрія (рис. 6.28, 6.29) реєструвалося підвищення експресії рецепторів естрогенів- α і зниження рецепторів андрогенів в залозах, а в стромі – зменшення кількості продукції рецепторів Π й андрогенів.

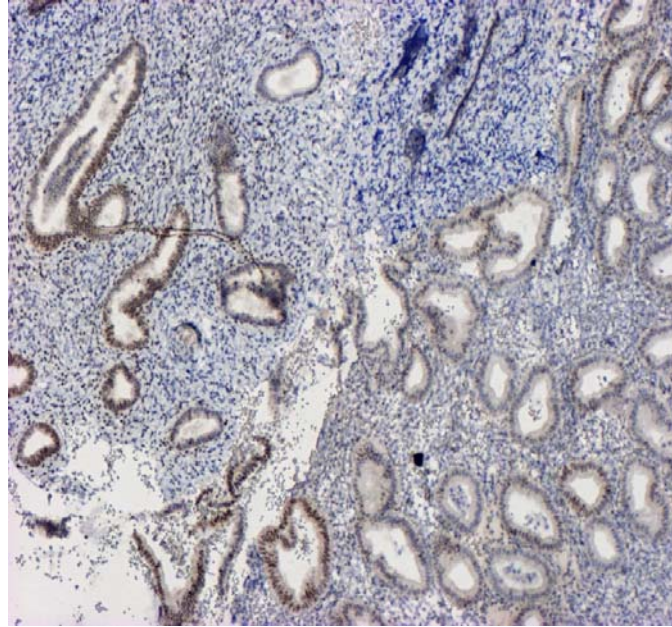


Рис. 6.28 Нерівномірна експресія рецепторів до естрогенів- α в стромі і залозах ендометрія у пацієнтки репродуктивного віку, яка брала участь у бойових діях та зазнала контузії при поліпі ендометрія. ІГХ-забарвлення МАТ до естрогенів- α . Зб. $\times 30$.

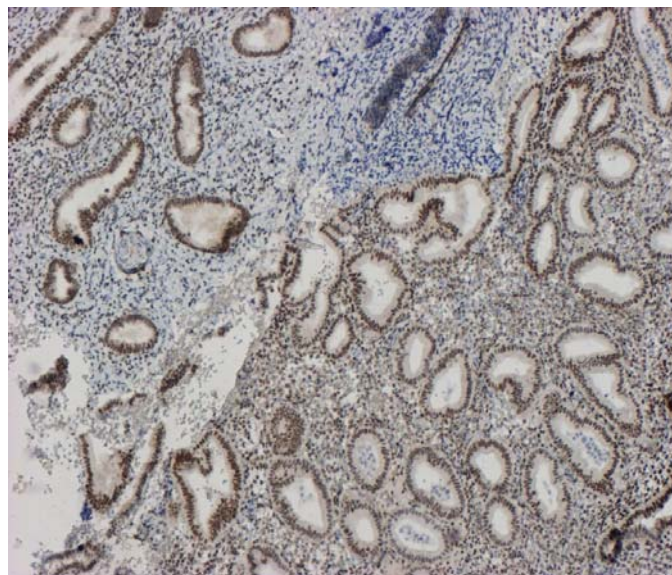


Рис. 6.29 Нерівномірний розподіл і помірна експресія рецепторів до Π в стромі і залозах ендометрія у пацієнтки репродуктивного віку, яка брала участь у бойових діях та зазнала контузії при поліпі ендометрія. ІГХ-забарвлення МАТ до Π . Зб. $\times 30$.

В залозах IRS рецепторів естрогенів- α склав від аналогічних показників контрольної групи 211,96% ($p < 0,0003$), IRS рецепторів Π – 106,60% ($p > 0,05$) і Hscore рецепторів андрогенів – 57,58% ($p < 0,0004$), відповідно в стромі ендометрія – 120,46% ($p > 0,05$), 60,68% ($p < 0,0001$) і 42,56% ($p < 0,0001$).

При аналізі імунореактивності стероїдних рецепторів в ендометрії у пацієнток репродуктивного віку, які брали участь у бойових діях та зазнали контузії в період вікна імплантації (табл. 6.3) встановлено, що вірогідні відмінності існували лише у групі з відповідністю ендометрія на 21-й день mensis ранній фазі секреції і у групі з поліпами ендометрія. При відповідності ендометрія на 21-й день mensis ранній фазі секреції IRS рецепторів естрогенів- α в стромі ендометрія у групі Π перевищував такий у групі I у 1,2 рази ($p < 0,01$). При поліпах ендометрія IRS рецепторів естрогенів- α в залозах ендометрія у групі Π перевищував такий у групі I у 1,9 рази ($p < 0,01$), IRS рецепторів прогестерону – у 1,8 рази ($p < 0,02$).

Таблиця 6.3

**Імунореактивність рецепторів статевих гормонів (в ум. од.) в ендометрії
у пацієнток репродуктивного віку, яки брали участь у воєнних діях
та зазнали контузії в імплантаційний період в залежності від наявності
контузійного впливу, $M \pm m$**

Морфофункціональний стан ендометрія	Група	IRS естрогенів- α		IRS прогестерону		Hscore андрогенів	
		залози	строма	залози	строма	залози	строма
Група К, n=30							
Ендометрій у середній фазі секреції, n=30	К, n=30	42,73 \pm 0,92	65,43 \pm 1,86	85,50 \pm 2,14	155,96 \pm 2,31	0,30 \pm 0,00	1,31 \pm 0,01
Група пацієнток, що зазнали контузії, n=211							
Ендометрій відповідає фазі проліферації, n=32	I, n=17	84,73 \pm 7,07 ^к	117,13 \pm 6,68 ^к	137,39 \pm 7,65 ^к	105,27 \pm 3,16 ^к	0,34 \pm 0,08	0,67 \pm 0,07 ^к
	Π , n=15	87,56 \pm 8,07 ^к	109,62 \pm 7,85 ^к	137,70 \pm 7,44 ^к	109,51 \pm 3,48 ^к	0,30 \pm 0,09	0,71 \pm 0,07 ^к
Ендометрій відповідає фазі ранньої секреції (n=33)	I, n=17	75,59 \pm 11,81 ^к	64,08 \pm 7,90 ^т	116,92 \pm 12,97 ^к	99,36 \pm 9,99 ^к	0,12 \pm 0,03 ^к	0,50 \pm 0,09 ^к
	Π n=16	90,49 \pm 11,91 ^к	92,76 \pm 7,05 ^{к,с}	134,42 \pm 9,47 ^к	98,85 \pm 9,26 ^к	0,10 \pm 0,02 ^к	0,46 \pm 0,07 ^к

Морфофункціональний стан ендометрія	Група	IRS естрогенів-α		IRS прогестерону		Hscore андрогенів	
		залози	строма	залози	строма	залози	строма
Ендометрій у середній фазі секреції, n=30	I, n=15	49,77± 9,19 ^к	71,27± 9,18	78,06± 3,63	94,96± 9,61 ^к	0,07± 0,02 ^к	0,25± 0,09 ^к
	II, n=15	41,13± 4,61	63,34± 4,43	80,18± 4,45	118,77± 9,47 ^к	0,17± 0,05 ^к	0,59± 0,15 ^к
Ендометрій у середній фазі секреції + хронічний ендометрит, n=50	I, n=25	69,00± 9,55 ^к	53,84± 7,51	69,89± 8,67	67,06± 8,26 ^к	0,19± 0,03 ^к	0,77± 0,08 ^к
	II, n=25	72,37± 10,80 ^к	53,17± 9,16	67,97± 9,57	69,06± 9,35 ^к	0,20± 0,01 ^к	0,79± 0,06 ^к
Ендометрій у середній фазі секреції + ПНГЕ, n=35	I, n=18	66,90± 15,16 ^к	46,17± 12,52 ^к	69,43± 10,45 ^к	85,93± 13,57 ^к	0,13± 0,03 ^к	0,41± 0,07 ^к
	II, n=17	71,09± 16,45	44,15± 11,75	72,70± 11,22	93,81± 14,37 ^к	0,11± 0,02 ^к	0,35± 0,06 ^к
Ендометрій у середній фазі секреції + поліп, n=34	I, n=17	62,01± 13,81 ^Т	59,49± 13,69	64,55± 15,24 ^Т	87,73± 12,08 ^к	0,15± 0,04 ^к	0,49± 0,11 ^к
	II, n=17	119,15± 15,57 ^{к,С}	97,44± 13,46 ^к	117,40± 14,75 ^{к,С}	103,09± 13,77 ^к	0,19± 0,05 ^к	0,59± 0,12 ^к

Примітка. ^к, I, II – різниця вірогідна з аналогічним показником групи контролю, I, II (p<0,05).

Таким чином, у пацієнок репродуктивного віку, які брали участь у бойових діях та зазнали контузії відмічається дискоординація рецептивності до стероїдних гормонів в ендометрії в період вікна імплантації, що є важливим фактором порушення репродуктивної здатності. При більшості патологічних станів ендометрія відмічається підвищена експресія стероїдних рецепторів естрогенів-α в залозах, хоча вона варіює від відсутності і слідів імунореактивності у пацієнок з хронічним склерозуючим ендометритом і гіперплазією ендометрія до IRS=452% порівняно з контрольними показниками при ПНГЕ. Експресія прогестеронових і андрогенових рецепторів в ендометрії найбільш суттєво знижена при всіх патологічних станах в стромі ендометрія, що може відображати центральні ланки порушення фертильності. Експресія рецепторів стероїдних гормонів в ендометрії за отриманими даними мало залежить від

вираженості деструктивних змін маткових труб. При лікуванні пацієток з онтузією в анамнезі бажано проводити оцінку стероїдної рецептивності ендометрія в період вікна імплантації і здійснювати відповідну корекцію.

6.1.3 Експресія $\alpha V\beta_3$ -інтегринів в ендометрії в період вікна імплантації у жінок з акубаротравмою в анамнезі. Експресія $\alpha V\beta_3$ -інтегринів у період вікна імплантації була оцінена у 457 досліджуваних жінок (211 в групі I – безплідні жінки репродуктивного віку, які мають контузію в анамнезі, і 246 пацієтка в групі II – безплідні жінки репродуктивного віку, без контузії в анамнезі) і 30 жінок контрольної групи – група К. 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 $295,92 \pm 2,78\%$ (рис. 6.30).

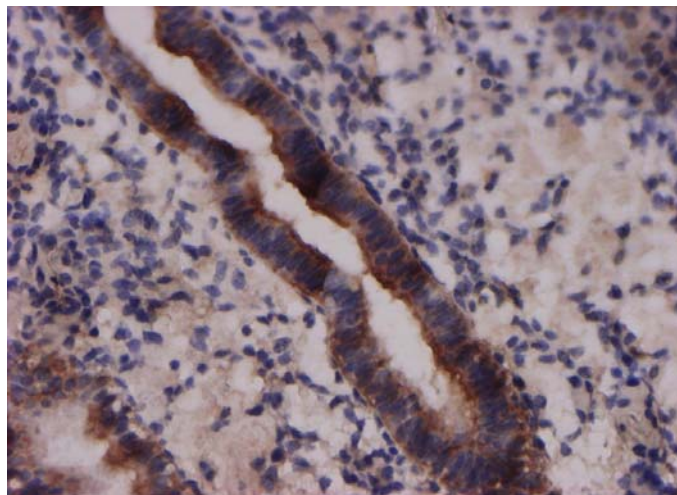


Рис. 6.30 Інтенсивна експресія $\alpha V\beta_3$ -нтегринів в залозах і стромі ендометрія на 21-й день *mensis* у жінки контрольної групи. ІГХ-забарвлення з МАТ до $\alpha V\beta_3$ -нтегринів. Зб. $\times 300$.

Інтегрини виявлялися в залозах ендометрія, на поверхні епітелію, в стромі та в кровоносних судинах. Імунореактивність $\alpha V\beta_3$ -інтегринів в ендометрії у пацієток обстежуваної групи була нижче за таку в контролі в 1,1 рази ($p < 0,0001$) і склала $270,65 \pm 1,63\%$ (табл. 6.4).

У жінок репродуктивного періоду, які брали участь у воєнних діях та зазнали контузійного впливу і невідповідністю ендометрія на 21-й день *mensis* фазі і дню *mensis* індекс імунореактивності $\alpha V\beta_3$ -інтегринів був знижений порівняно з контрольною групою на 9,91% ($269,24 \pm 2,06\%$, $p < 0,0001$) (рис. 6.31, 6.32).

Імунореактивність $\alpha V\beta_3$ -інтегринів (%) в ендометрії у жінок репродуктивного періоду, які приймали участь у воєнних діях та зазнали контузійного впливу в період вікна імплантації, $M \pm m$

Морфофункціональний стан ендометрія	Hscore
Група ЖЗБ, n=214	
Ендометрій з невідповідністю фазі і дню МЦ, n=65	269,24 \pm 2,06 ^к
- відповідає фазі проліферації, n=32	261,18 \pm 1,83 ^к
- відповідає фазі ранньої секреції, n=33	277,05 \pm 3,12 ^к
Ендометрій у середній фазі секреції, n=30	283,22 \pm 2,93 ^к
Ендометрій у середній фазі секреції + хронічний ендометрит, n=50	268,74 \pm 3,40 ^к
Ендометрій у середній фазі секреції + ПНГЕ, n=35	261,33 \pm 2,95 ^к
Ендометрій у середній фазі секреції + поліп, n=34	274,69 \pm 2,77 ^к
Група К, n=30	
Ендометрій у середній фазі секреції (n=30)	295,92 \pm 2,78

Примітка. ^к – різниця вірогідна з аналогічним показником групи контролю ($p < 0,05$).

У жінок з відповідністю фазі проліферації індекс імунореактивності $\alpha V\beta_3$ -інтегринів був знижений порівняно з контрольною групою на 13,30% (261,18 \pm 1,83%, $p < 0,0001$) (див. рис. 6.31), а при відповідності ранній фазі секреції – на 6,81% (277,05 \pm 3,12%, $p < 0,0001$) (див. рис. 6.32).

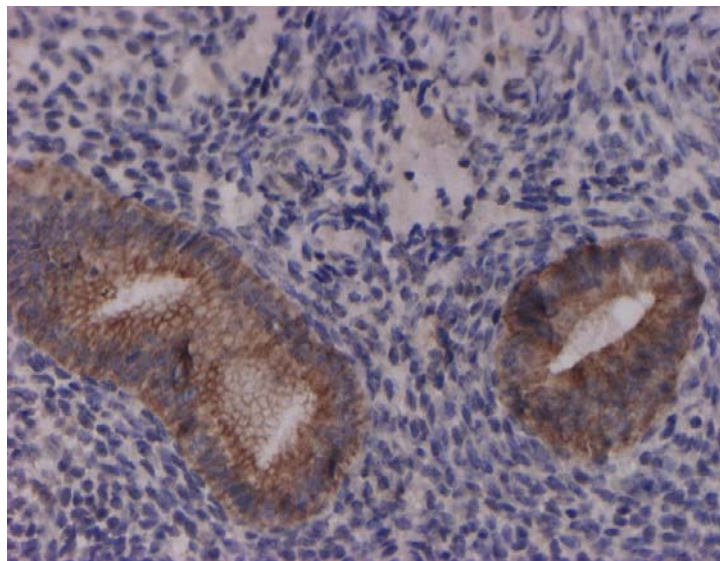


Рис. 6.31 Знижений рівень експресії $\alpha V\beta_3$ -інтегринів в залозах і стромі ендометрія на 21-й день mensis у пацієнтки репродуктивного віку, яка брала участь у бойових діях та зазнала контузії і морфофункціональною відповідністю ендометрія фазі проліферації. ІГХ-забарвлення з МАТ до $\alpha V\beta_3$ -інтегринів. Зб. $\times 300$.

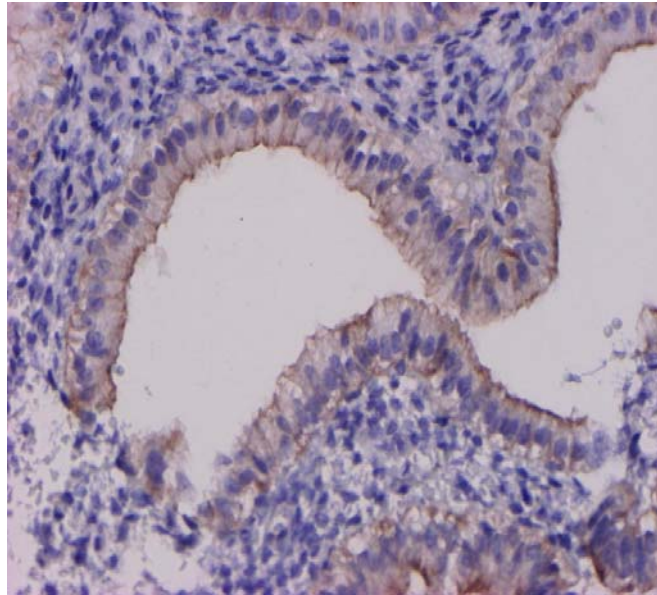


Рис. 6.32 Слабкий рівень експресії $\alpha V\beta_3$ -інтегринів в залозах і відсутність в стромі ендометрія на 21-й день *mensis* у пацієнтки репродуктивного віку, яка брала участь у бойових діях та зазнала контузії і відповідністю ендометрія ранній фазі секреції. ІГХ-зabarвлення з МАТ до $\alpha V\beta_3$ -інтегринів. Зб. $\times 300$.

У пацієток репродуктивного віку, які брали участь у бойових діях та зазнали контузії і морфофункціональною відповідністю ендометрія середній фазі секреції рівень імунопероксидазного забарвлення $\alpha V\beta_3$ -інтегринів був знижений на 4,48% ($283,22 \pm 2,93\%$, $p < 0,0001$) (рис. 6.33).

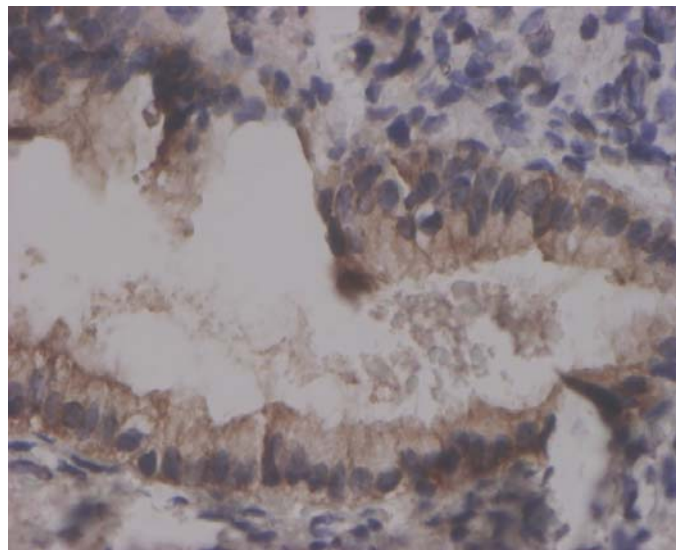


Рис. 6.33 Знижений рівень експресії $\alpha V\beta_3$ -інтегринів в залозах і стромі ендометрія на 21-й день МЦ у пацієнтки репродуктивного віку, яка брала участь у бойових діях та зазнала контузії з відповідністю ендометрія середній фазі секреції. ІГХ-зabarвлення з МАТ до $\alpha V\beta_3$ -інтегринів. Зб. $\times 400$.

При наявності хронічного ендометриту рівень експресії $\alpha V\beta_3$ -інтегринів в ендометрії був знижений на 10,11% ($268,74 \pm 3,40\%$, $p < 0,004$) (рис. 6.34, 6.35).

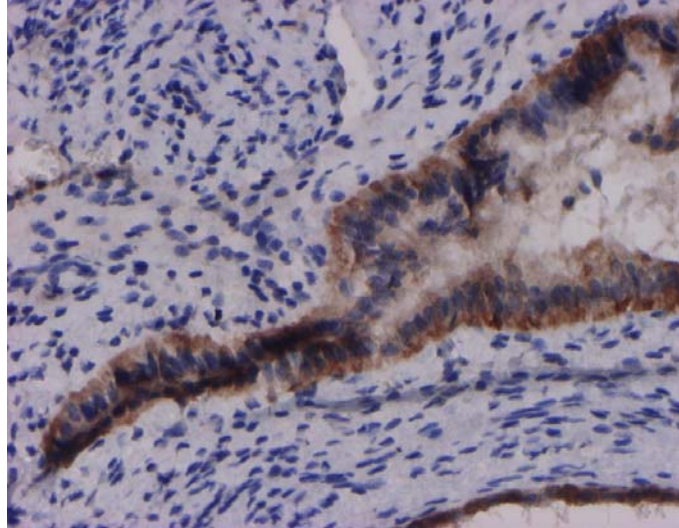


Рис. 6.34 Нерівномірне інтенсивне імунопероксидазне забарвлення $\alpha V\beta_3$ -інтегринів в залозах і відсутність забарвлення стромі ендометрія на 21-й день *mensis* у пацієнтки репродуктивного віку, яка брала участь у бойових діях та зазнала контузії з явищами хронічного гіпопластичного ендометриту. ІГХ-забарвлення з МАТ до $\alpha V\beta_3$ -інтегринів. Зб. $\times 300$.

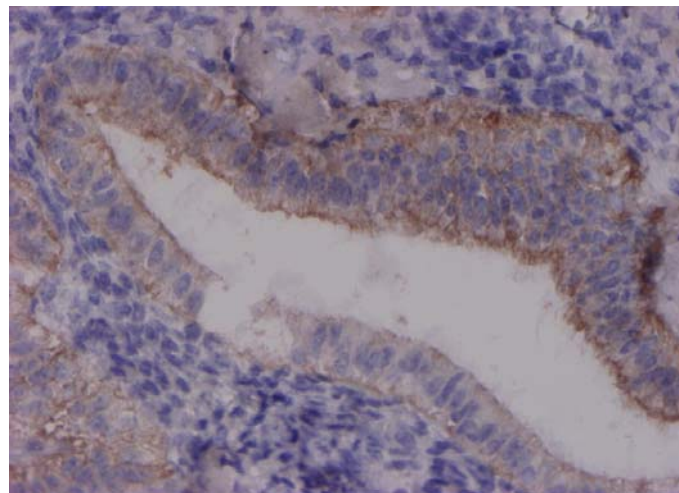


Рис. 6.35 Слабке імунопероксидазне забарвлення $\alpha V\beta_3$ -інтегринів в залозах і сліди забарвлення в стромі ендометрія на 21-й день *mensis* у жінок репродуктивного періоду, які приймали участь у бойових діях та зазнала контузії з явищами хронічного ендометриту, щільні лімфогістіоплазмочитарні інфільтрати навколо залоз. ІГХ-забарвлення з МАТ до $\alpha V\beta_3$ -інтегринів. Зб. $\times 300$.

У жінок репродуктивного періоду основної групи наявністю поліпів рівень імунопероксидазного забарвлення $\alpha V\beta_3$ -інтегринів був менше порівняно з контролем на 13,24% ($261,33 \pm 2,95\%$, $p < 0,0001$) (рис. 6.36), а ПНГЕ – на 7,73% ($274,69 \pm 2,77\%$, $p < 0,0001$) (рис. 6.37-6.39).

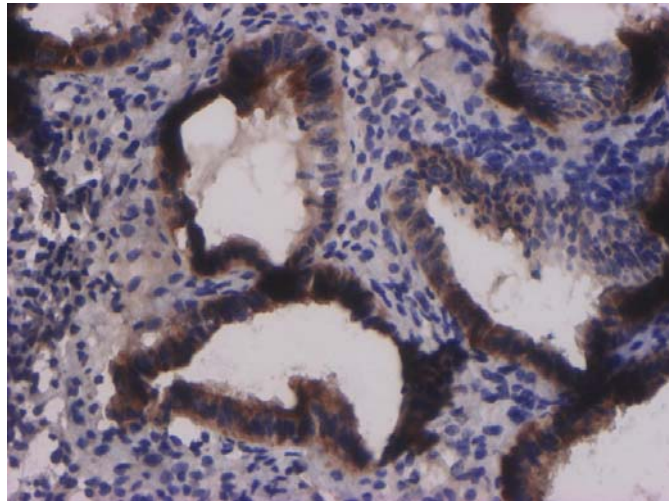


Рис. 6.36 Високий рівень експресії $\alpha V\beta_3$ -інтегринів в залозах і низький в стромі поліпа ендометрія на 21-й день *mensis* групи I. ІГХ-забарвлення з МАТ до α -v- β_3 інтегринів. Зб. $\times 300$.

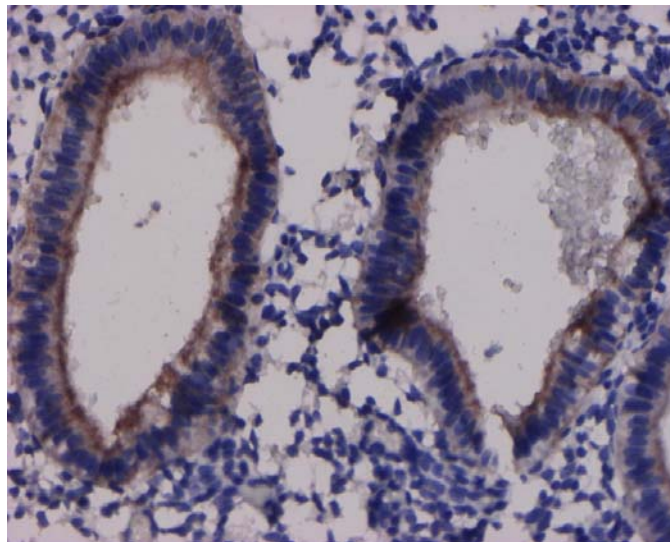


Рис. 6.37 Знижений рівень імунопероксидазного забарвлення $\alpha V\beta_3$ -інтегринів в епітелії залоз і відсутність в стромі на 21-й день *mensis* у пацієнтки репродуктивного віку, яка брала участь у бойових діях та зазнала контузії і ПНГЕ. Слабке забарвлення клітин стромі. ІГХ-забарвлення з МАТ до $\alpha V\beta_3$ -інтегринів. Зб. $\times 300$.

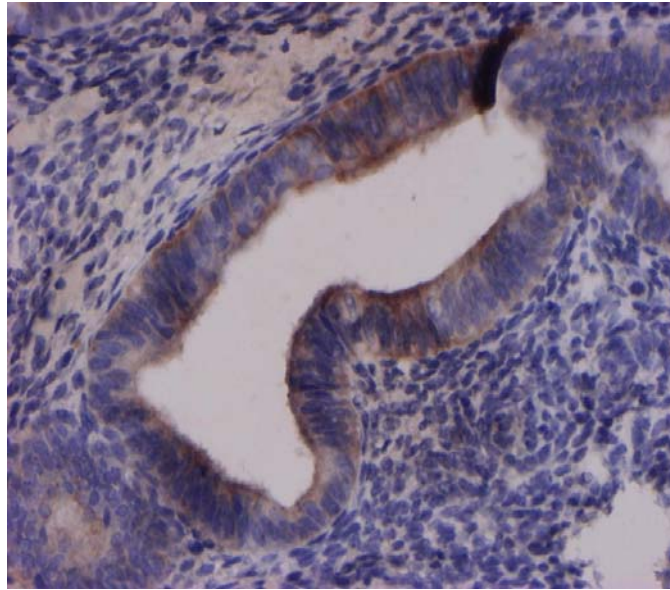


Рис. 6.38 Нерівномірність, мозаїчність імунопероксидазного забарвлення α -v- β 3 інтегринів в епітеліальних клітинах залози в ендометрії на 21-й день *mensis* у пацієнтки репродуктивного віку, яка брала участь у бойових діях та зазнала контузії і ПНГЕ. Нерівномірне слабке забарвлення клітин стромі. ІГХ-забарвлення з МАТ до α V β 3-інтегринів. Зб. \times 300.

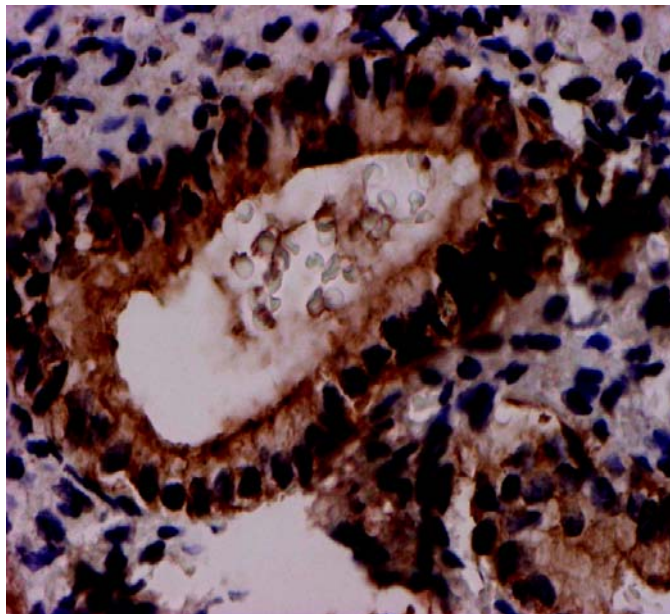


Рис. 6.39 Інтенсивний рівень експресії α V β 3-інтегринів в епітелії залоз і нерівномірний в стромі ендометрія на 21-й день *mensis* у пацієнтки репродуктивного віку, яка брала участь у бойових діях та зазнала контузії і ПНГЕ. ІГХ-забарвлення з МАТ до α V β 3-інтегринів. Зб. \times 300.

Аналіз імунореактивності α V β 3-інтегринів в ендометрії у досліджуваних пацієнток репродуктивного віку, з встановленим діагнозом безпліддя, в період

вікна імплантації в залежності від наявності контузії (табл. 6.5) показав, що при всіх досліджуваних морфофункціональних станах ендометрія рівень експресії $\alpha V\beta_3$ -інтегринів в ендометрії у жінок групи I був менший за такий у пацієток 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 1,2 ($p < 0,0001$), при ПНГЕ – у 1,1 ($p < 0,0001$), при поліпах ендометрія – у 1,1 ($p < 0,0001$).

Як видно з отриманих даних, найбільш суттєві відмінності імунореактивності $\alpha V\beta_3$ -інтегринів в ендометрії відмічалися між групами I і II при хронічному ендометриті ($252,44 \pm 3,61\%$ проти $285,03 \pm 3,49\%$) і при ПНГЕ ($248,90 \pm 3,40\%$ проти $274,48 \pm 2,03\%$).

Таблиця 6.5

Імунореактивність $\alpha V\beta_3$ -інтегринів (%) в ендометрії у пацієток основної групи в період вікна імплантації, $M \pm m$

Морфофункціональний стан ендометрія	Група	Hscore $\alpha V\beta_3$ -інтегринів
Група ЖКА, n=211)		
Ендометрій відповідає фазі проліферації, n=32	I, n=17	$253,18 \pm 1,45$ ^{к,Г}
	II, n=15	$270,25 \pm 1,44$ ^{к,С}
Ендометрій відповідає фазі ранньої секреції, n=33	I, n=17	$264,95 \pm 4,06$ ^{к,Г}
	II, n=16	$289,92 \pm 1,63$ ^С
Ендометрій у середній фазі секреції, n=30	I, n=15	$271,97 \pm 2,60$ ^{к,Г}
	II, n=15	$294,48 \pm 3,28$ ^С
Ендометрій у середній фазі секреції + хронічний ендометрит, n=50	I, n=25	$252,44 \pm 3,61$ ^{к,Г}
	II, n=25	$285,03 \pm 3,49$ ^{к,С}
Ендометрій у середній фазі секреції + ПНГЕ, n=35	I, n=18	$248,90 \pm 3,40$ ^{к,Г}
	II, n=17	$274,48 \pm 2,03$ ^{к,С}
Ендометрій у середній фазі секреції + поліп, n=34	I, n=17	$263,52 \pm 3,23$ ^{к,Г}
	II, n=17	$285,86 \pm 2,39$ ^{к,С}
Група К, n=30		
Ендометрій у середній фазі секреції		$295,92 \pm 2,78$

Примітка. ^{к, I, II} – різниця вірогідна з аналогічним показником групи контролю, I, II ($p < 0,05$).

Таким чином, аналіз отриманих результатів показав значну варіабельність інтенсивності імунозабарвлення $\alpha V\beta_3$ -інтегринів в залозах і стромі ендометрія у пацієнток основної досліджуваної групи. У пацієнток з невідповідністю ендометрія на 21-й день mensis фази і дню mensis індекс імунореактивності до $\alpha V\beta_3$ -інтегринів варіює від 214,32 до 302,12%, у тому числі, у жінок з відповідністю фази проліферації – від 244,41 до 285,34%, а з відповідністю ранній фази секреції – від 214,32 до 302,12%; з морфофункціональною відповідністю ендометрія середній фази секреції – від 251,12 до 332,27%; з явищами хронічного ендометриту відповідно – від 213,37 до 340,21%; з наявністю поліпів – від 213,13 до 300,37%; з ПНГЕ – від 232,45 до 316,5%. Найбільша варіабельність інтенсивності імунозабарвлення $\alpha V\beta_3$ -інтегринів відмічається при хронічному ендометриті і ПНГЕ – як при порівнянні забарвлення стромі і залоз, так і залоз поміж собою, й окремих клітин в залозах.

У жінок репродуктивного періоду, які брали участь у воєнних діях та зазнали акубаротравми спостерігається зниження експресії маркера потенційної імплантації $\alpha V\beta_3$ -інтегринів ($Hscore=270,65\pm 1,63\%$.) в період вікна імплантації в 1,1 рази ($p<0,0001$).

Найбільш вираженим є пригнічення його секреції при невідповідності ендометрія фази і дню mensis, коли ендометрій відповідає фази проліферації ($261,18\pm 1,83\%$), а також при хронічному ендометриті ($268,74\pm 3,40\%$). Найбільший рівень ($274,69\pm 2,77\%$), варіабельність інтенсивності та мозаїцизм імунозабарвлення $\alpha V\beta_3$ -інтегринів серед патологічних станів ендометрія при наявності контузії в анамнезі спостерігається при наявності ПНГЕ.

Рівень експресії $\alpha V\beta_3$ -інтегринів в ендометрії у жінок групи I менший за такий у пацієнток групи II: в ендометрії, який відповідає фази проліферації – у 1,1 рази ($p<0,0001$), в ендометрії, який відповідає фази ранній секреції – 1,1 ($p<0,0001$), в ендометрії, який відповідає середній фази секреції – у 1,1 ($p<0,0001$), при хронічному ендометриті – у 1,2 ($p<0,0001$), при ПНГЕ – у 1,1 ($p<0,0001$), при поліпах ендометрія – у 1,1 ($p<0,0001$).

6.1.4 Експресія ЛФ в ендометрії в період вікна імплантації у пацієнток репродуктивного ВІКУ з контузією в анамнезі. Експресія ЛФ була оцінена у 457 досліджуваних жінок (211 в групі I, безплідні жінки репродуктивного віку, які мають контузію в анамнезі і 246 пацієнтка – група II – безплідні жінки репродуктивного віку, без контузії в анамнезі) і 30 жінок контрольної групи – група К.

При оцінці експресії ЛФ в ендометрії пацієнток контрольної групи встановлено, що рівень індексу його імунореактивності коливався від 206,90 до 302,20% і склав у середньому $276,79 \pm 3,60\%$ (рис. 6.40). ЛФ виявлявся в залозах ендометрія з переважним імунозабарвленням в апікальній частині, на поверхні епітелію, в деяких випадках спостерігався і в стромі.

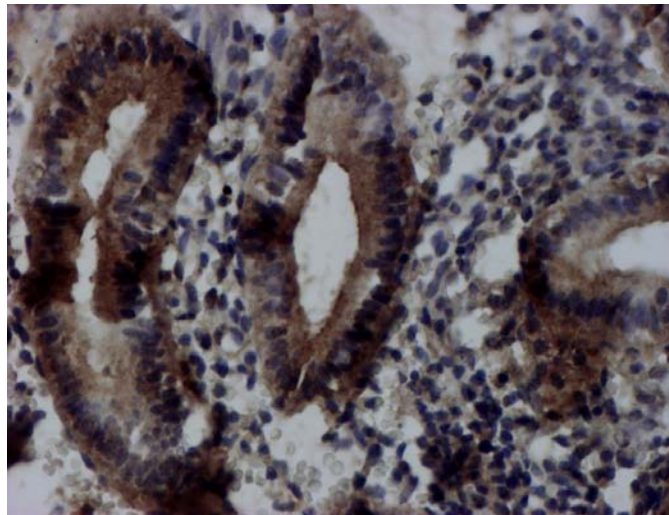


Рис. 6.40 Інтенсивне імунопероксидазне забарвлення ЛФ в залозах ендометрія з найбільшою концентрацією в апікальній частині епітеліальних клітин на 21-й день *mensis* у пацієнтки групи контролю. ІГХ-забарвлення з МАТ до ЛФ. Зб. $\times 300$

Імунореактивність ЛФ в ендометрії пацієнток жінок репродуктивного віку, які брали участь у бойових діях та зазнали контузії була нижче за таку в контролі в 1,1 рази ($p < 0,0001$) і склала $254,92 \pm 1,54\%$ (табл. 6.6).

У пацієнток з невідповідністю ендометрія на 21-й день МЦ фази і дню МЦ індекс імунореактивності ЛФ був знижений порівняно з контрольною групою в 1,10 рази ($250,89 \pm 3,21\%$, $p < 0,0001$) (рис. 6.41, 6.42), у тому числі, у жінок з відповідністю фази проліферації – в 1,2 ($237,09 \pm 3,23\%$, $p < 0,0001$).

Імунореактивність ЛФ (%) в ендометрії у пацієнок жінок фертильного віку, які приймали участь у бойових діях та зазнали контузії в період імплантації, $M \pm m$

Морфофункціональний стан ендометрія	Hscore
Група ЖЗБ, n=214	
Ендометрій з невідповідністю фази і дню МЦ, n=65	250,89±3,21 ^к
- відповідає фазі проліферації, n=32	237,09±3,23 ^к
- відповідає фазі ранньої секреції, n=33	264,27±4,41 ^к
Ендометрій у середній фазі секреції, n=30	272,74±3,27 ^к
Ендометрій у середній фазі секреції + хронічний ендометрит, n=50	245,04±2,20
Ендометрій у середній фазі секреції + ПНГЕ, n=35	251,05±3,32 ^к
Ендометрій у середній фазі секреції + поліп, n=34	265,42±3,06 ^к
Група К, n=30	
Ендометрій у середній фазі секреції, n=30	276,79±3,60

Примітка. ^к – різниця вірогідна з аналогічним показником групи контролю ($p < 0,05$).

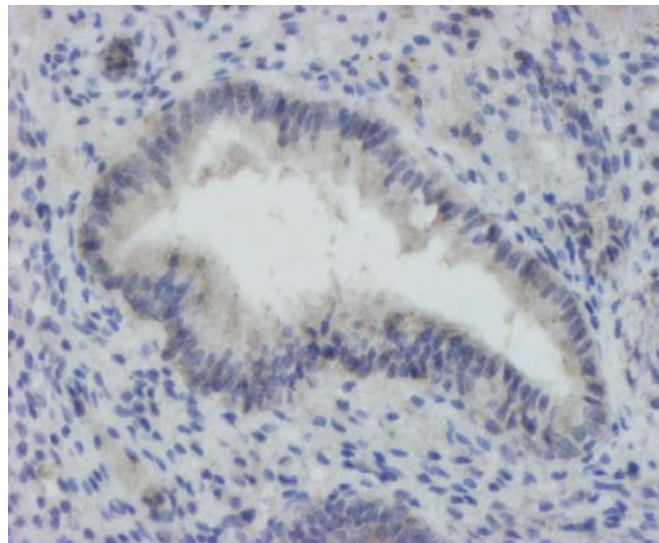


Рис. 6.41 Знижений рівень імунопероксидазного забарвлення ЛФ в залозах ендометрія на 21-й день МЦ у пацієнтки репродуктивного віку, яка брала участь у бойових діях та зазнала контузії і морфофункціональною відповідністю ендометрія фазі проліферації. ІГХ-забарвлення з МАТ до ЛФ. Зб. $\times 300$.

При відповідності ранній фазі секреції експресія ЛФ була зниженою порівняно з контролем в 1,1 рази ($264,27 \pm 4,41\%$, $p < 0,03$) (див. рис. 6.42) і не відрізнялася від такої у пацієнок з морфофункціональною відповідністю ендометрія середній фазі секреції ($272,74 \pm 3,27\%$, $p > 0,05$) (рис. 6.43).

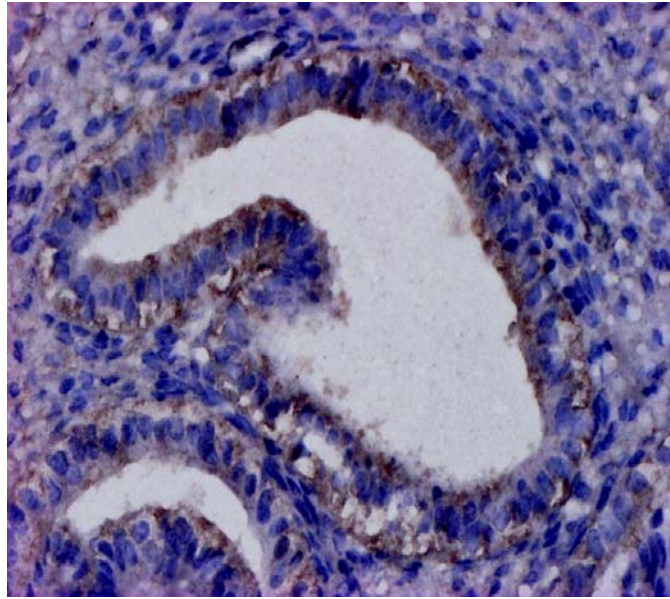


Рис. 6.42 Помірний рівень імунопероксидазного забарвлення ЛФ в залозах на 21-й день МЦ у пацієнтки репродуктивного віку, яка брала участь у бойових діях та зазнала контузії і морфофункціональною відповідністю ендометрія ранній фазі секреції. ІГХ-забарвлення з МАТ до ЛФ. Зб. $\times 300$.

При хронічному ендометриті експресія ЛФ була знижена порівняно з контролем в 1,2 рази ($245,04 \pm 2,20\%$, $p < 0,004$) (рис. 6.44).

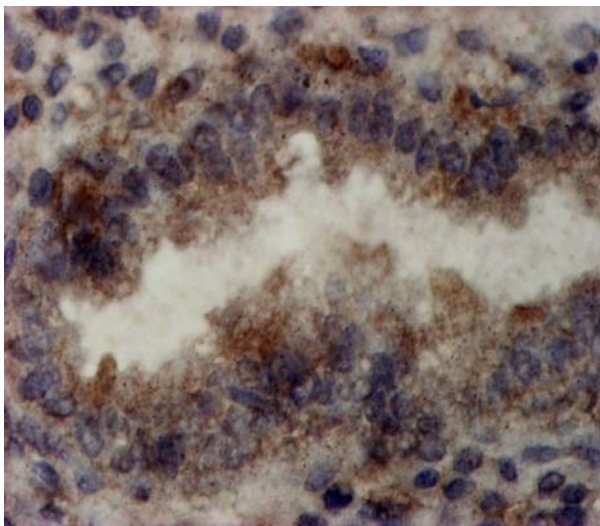


Рис. 6.43 Імунопероксидазне забарвлення ЛФ в залозах ендометрія на 21-й день МЦ у пацієнтки репродуктивного віку, яка брала участь у бойових діях та зазнала контузії з морфофункціональною відповідністю ендометрія середній фазі секреції. ІГХ-забарвлення з МАТ до ЛФ. Зб. $\times 400$.

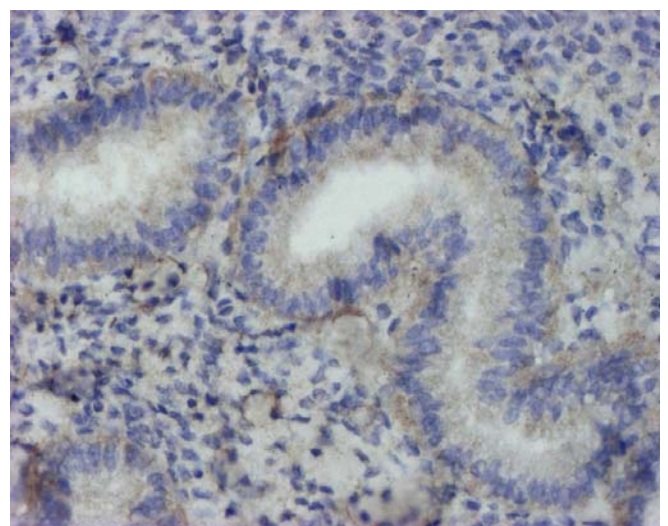


Рис. 6.44 Знижене імунопероксидазне забарвлення ЛФ в залозах ендометрія на 21-й день МЦ у пацієнтки репродуктивного віку, яка брала участь у бойових діях та зазнала контузії з явищами хронічного ендометриту. ІГХ-забарвлення з МАТ до ЛФ. Зб. $\times 300$.

При поліпах ендометрія імунопероксидазне забарвлення ЛФ в ендометрії було зменшеним в 1,1 рази ($251,05 \pm 3,32\%$, $p < 0,0001$) (рис. 6.45), а при ПНГЕ – в 1,2 ($265,42 \pm 3,06\%$, $p < 0,02$) (рис. 6.46, 6.47).

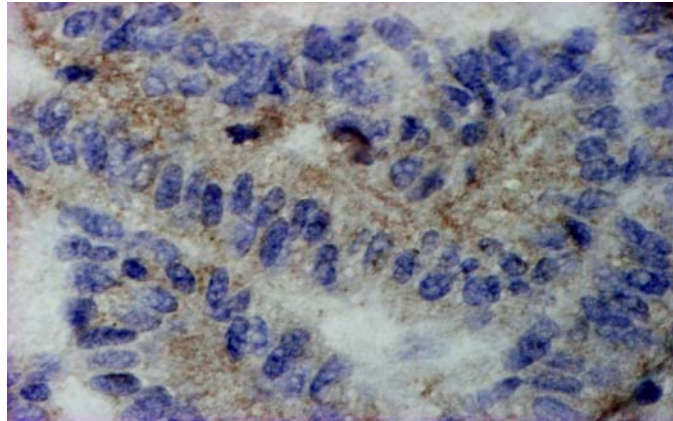


Рис. 6.45 Знижений рівень імунопероксидазного забарвлення ЛФ в залозах поліпа ендометрія на 21-й день *mensis* у пацієнтки репродуктивного віку, яка брала участь у бойових діях та зазнала контузії, ЛН +7. ІГХ-забарвлення з МАТ до ЛФ. Зб. $\times 400$.

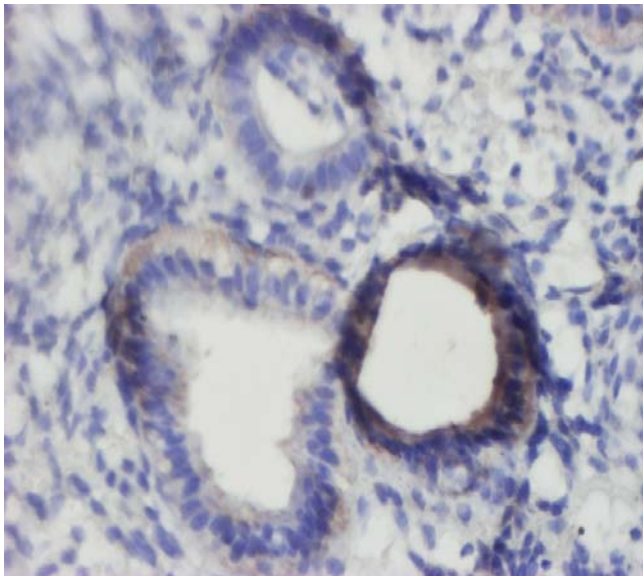


Рис. 6.46 Від слідів до помірного нерівномірне, мозаїчне імунопероксидазне забарвлення ЛФ в залозах та в епітеліальних клітинах окремих залоз в ендометрії на 21-й день *mensis* у пацієнтки основної досліджуваної групи і ПНГЕ, ЛН+7. ІГХ-забарвлення з МАТ до ЛФ. Зб. $\times 300$.

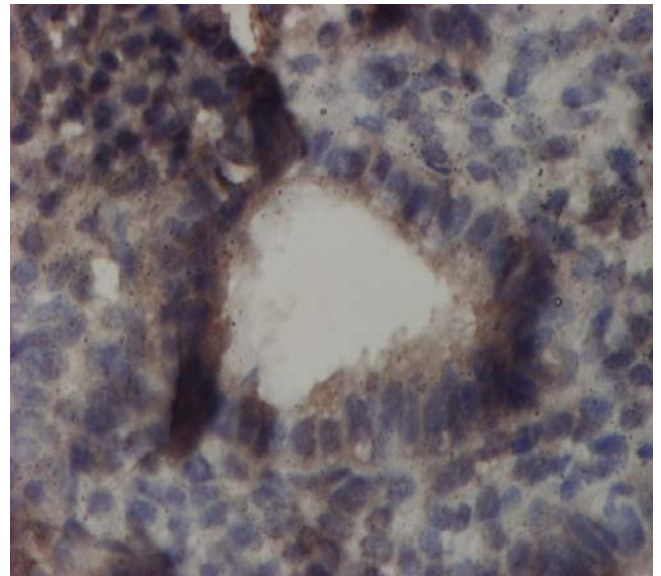


Рис. 6.47 Від слідів до інтенсивного нерівномірне, мозаїчне імунопероксидазне забарвлення ЛФ в епітелії залоз на 21-й день *mensis* у пацієнтки репродуктивного віку, яка брала участь у бойових діях та зазнала контузії і ПНГЕ, ЛН+7. ІГХ-забарвлення з МАТ до ЛФ. Зб. $\times 300$.

Аналіз отриманих результатів показав варіабельність інтенсивності імунозабарвлення ЛІФ в залозах ендометрія у пацієнок репродуктивного віку, яка брала участь у бойових діях та зазнала контузії. Так у пацієнок з невідповідністю ендометрія на 19-21-й день mensis фази і дню mensis індекс імунореактивності до ЛІФ варіював від 202,27 до 336,79%, у тому числі, у жінок з відповідністю фази проліферації – від 206,9 до 261,3%, а з відповідністю ранній фази секреції – від 202,27 до 336,79%; з морфофункціональною відповідністю ендометрія середній фази секреції – від 236,05 до 310,45%; з явищами хронічного ендометриту відповідно – від 212,4 до 296,5%; з наявністю поліпів – від 210,5 до 287,01%; з простою неатиповою гіперплазією ендометрія – від 229,7 до 310,5%.

Найбільша варіабельність інтенсивності імунозабарвлення ЛІФ відмічалася при ПНГЕ – як при порівнянні забарвлення залоз поміж собою, так й окремих клітин в залозах.

Аналіз імунореактивності ЛІФ в ендометрії у досліджуваних групах в період вікна імплантації (табл. 6.7) показав, що при всіх досліджуваних морфофункціональних станах ендометрія рівень експресії ЛІФ в ендометрії групи I був менший за такий у пацієнок групи II: в ендометрії, який відповідає фази проліферації – у 1,1 рази ($p < 0,0001$), в ендометрії, який відповідає фази ранній секреції – 1,2 ($p < 0,0001$), в ендометрії, який відповідає середній фази 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 ($p < 0,0001$).

Як видно з отриманих даних, найбільш суттєві відмінності імунореактивності ЛІФ в ендометрії відмічалися між групами I і II при невідповідності морфофункціонального стану ендометрія дню і фази МЦ: в ендометрії, який відповідає фази проліферації ($222,45 \pm 2,86\%$ проти $253,68 \pm 1,32\%$) і в ендометрії, який відповідає фази ранній секреції ($245,85 \pm 3,49\%$ проти $283,83 \pm 4,73\%$).

Таблиця 6.7

Імунореактивність ЛІФ (%) в ендометрії у обстежуваних жінок в період імплантації в залежності від наявності контузії, M±m

Морфофункціональний стан ендометрія	Група	Hscore ЛІФ
Група ЖКА, n=211		
Ендометрій відповідає фазі проліферації, n=32	I, n=17	222,45±2,86 ^{к,Г}
	II, n=15	253,68±1,32 ^{к,С}
Ендометрій відповідає фазі ранньої секреції, n=33	I, n=17	245,85±3,49 ^{к,Г}
	II, n=16	283,83±4,73 ^С
Ендометрій у середній фазі секреції, n=30	I, n=15	259,37±3,21 ^{к,Г}
	II, n=15	286,11±2,92 ^С
Ендометрій у середній фазі секреції + хронічний ендометрит, n=50	I, n=25	234,01±2,09 ^{к,Г}
	II, n=25	256,07±2,28 ^{к,С}
Ендометрій у середній фазі секреції + ПНГЕ, n=35	I, n=18	237,27±4,06 ^{к,Г}
	II, n=17	265,65±1,98 ^{к,С}
Ендометрій у середній фазі секреції + поліп, n=34	I, n=17	254,56±4,20 ^{к,Г}
	II, n=17	276,28±2,51 ^С
Група К, n=30		
Ендометрій у середній фазі секреції		276,79±3,60

Примітка. ^{к, I, II} – різниця вірогідна з аналогічним показником групи контролю, I, II (p<0,05).

Таким чином, у досліджуваних пацієнток спостерігається зниження експресії маркера потенційної імплантації ЛІФ (Hscore=254,92±1,54%) в період вікна імплантації в 1,09 рази (p<0,0001). Найбільш вираженим є пригнічення його секреції при невідповідності ендометрія фазі і дню mensis, коли ендометрій відповідає фазі проліферації (237,09±3,23%), а також при хронічному ендометриті (245,04±2,20%). Найбільший рівень (265,42±3,06%), варіабельність інтенсивності та мозаїцизм імунозабарвлення ЛІФ при наявності контузії в анамнезі спостерігається при наявності в ендометрії ПНГЕ.

Рівень експресії ЛПФ в ендометрії у жінок з контузією в анамнезі та безпліддям менший за такий у пацієток групи II: в ендометрії, який відповідає фазі проліферації – у 1,1 рази ($p < 0,0001$), в ендометрії, який відповідає фазі ранній 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 ($p < 0,0001$).

6.1.5 Експресія глікоделіну в ендометрії в період вікна імплантації.

Експресія глікоделіну була оцінена у 457 досліджуваних жінок (211 в групі I, безплідні жінки репродуктивного віку, які мають контузію в анамнезі і 246 пацієток групи II – безплідні жінки репродуктивного віку, без контузії в анамнезі) і 30 жінок контрольної групи – група К.

При оцінці експресії глікоделіну в ендометрії пацієток контрольної групи встановлено, що рівень індексу його імунореактивності коливався від 216,19% до 285,95% і склав у середньому $261,87 \pm 2,46\%$ (рис. 6.48).

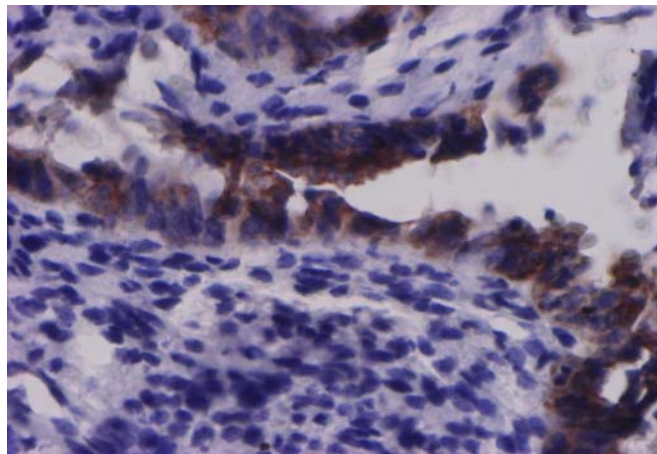


Рис. 6.48 Інтенсивне імунопероксидазне забарвлення глікоделіну в залозах ендометрія на 21-й день *mensis* у пацієтки групи контролю. ІГХ-забарвлення з МАТ до глікоделіну. Зб. $\times 300$.

Глікоделін виявлявся в залозах ендометрія з переважним імунозабарвленням в апікальній частині, на поверхні епітелію.

Імунореактивність глікоделіну в ендометрії досліджуваних була нижче за таку в контролі в 1,1 рази ($p < 0,0001$) і склала $231,21 \pm 1,67\%$ (табл. 6.8).

Імунореактивність глікоделіну (%) в ендометрії у пацієток, що зазнали контузії в період вікна імплантації, $M \pm m$

Морфофункціональний стан ендометрія	Hscore
Пацієтки ЖКА, n=211	
Ендометрій з невідповідністю фази і дню МЦ, n=65	218,76±2,13 ^к
- відповідає фазі проліферації, n=32	213,21±1,49 ^к
- відповідає фазі ранньої секреції, n=33	224,14±3,74 ^к
Ендометрій у середній фазі секреції, n=30	255,14±3,74 ^к
Ендометрій у середній фазі секреції + хронічний ендометрит, n=50	210,11±2,66 ^к
Ендометрій у середній фазі секреції + ПНГЕ, n=35	241,97±2,73 ^к
Ендометрій у середній фазі секреції + поліп, n=34	253,87±2,56 ^к
Пацієтки контрольної групи, n=30	
Ендометрій у середній фазі секреції, n=30	261,87±2,46

Примітка. ^к – різниця вірогідна з аналогічним показником групи контролю ($p < 0,05$).

У пацієток з невідповідністю ендометрія на 21-й день фази і дню mensis індекс імунореактивності глікоделіну був знижений порівняно з контрольною групою в 1,2 рази (218,76±2,13%, $p < 0,0001$) (рис. 6.49, 6.50), у т. ч. у жінок з відповідністю фази проліферації – в 1,2 (213,21±1,49%, $p < 0,0001$) (див. рис. 6.49).

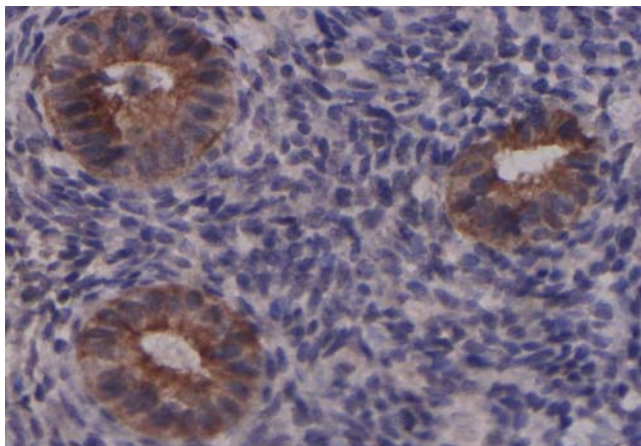


Рис. 6.49 Знижений рівень експресії глікоделіну в залозах ендометрія на 21-й день mensis у пацієтки репродуктивного віку, яка брала участь у бойових діях та зазнала контузії і морфофункціональною відповідністю ендометрія фази проліферації. ПХ-зabarвлення з МАТ до глікоделіну. Зб. $\times 300$.

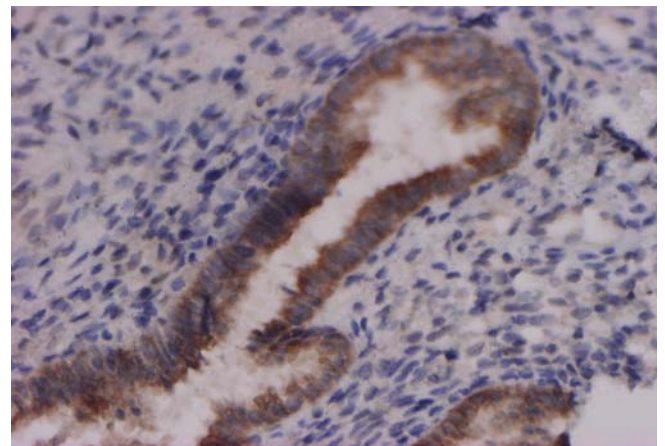


Рис. 6.50 Знижений рівень експресії глікоделіну в залозах на 21-й день МЦ у пацієтки репродуктивного віку, яка брала участь у бойових діях та зазнала контузії і морфофункціональною відповідністю ендометрія ранній фазі секреції. ПХ-зabarвлення з МАТ до глікоделіну. Зб. $\times 300$.

При відповідності ранній фазі секреції експресія ЛФФ була зниженою порівняно з контролем в 1,2 рази ($224,14 \pm 3,74\%$, $p < 0,03$) (див. рис. 6.50) і вірогідно не відрізнялася від такої у пацієток з морфофункціональною відповідністю ендометрія середній фазі секреції ($255,14 \pm 3,74$, $p > 0,05$) (рис. 6.51).

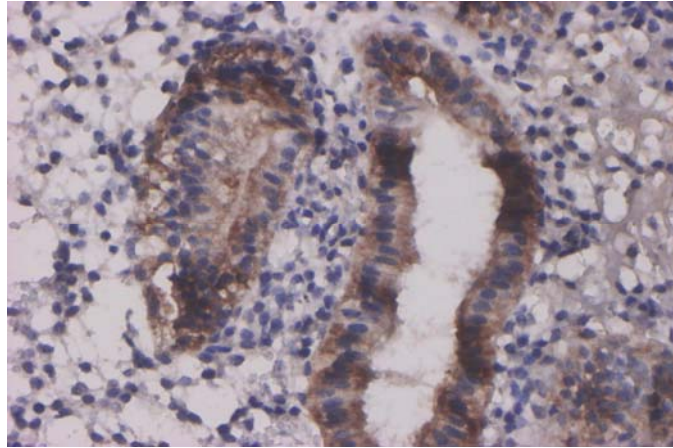


Рис. 6.51 Знижений і нерівномірний рівень експресії глікоделіну в залозах і стромі ендометрія на 21-й день *mensis* у пацієтки репродуктивного віку, яка брала участь у бойових діях та зазнала контузії з морфофункціональною відповідністю ендометрія середній фазі секреції. ІГХ-забарвлення з МАТ до глікоделіну. Зб. $\times 400$.

При хронічному ендометриті експресія глікоделіну була знижена порівняно з контролем в 1,3 рази ($210,11 \pm 2,66\%$, $p < 0,004$) (рис. 6.52).

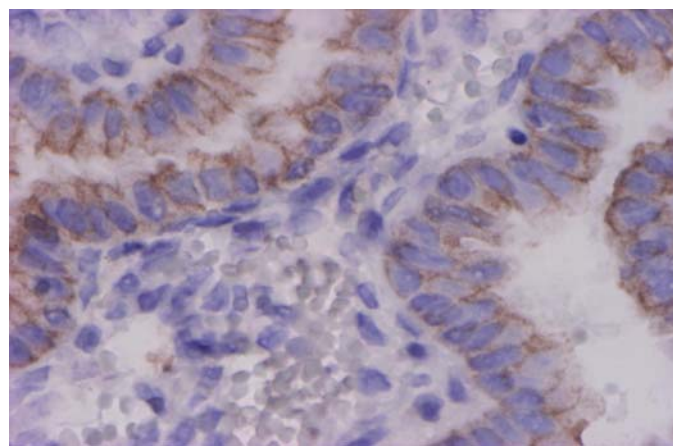


Рис. 6.52 Слабке імунозабарвлення глікоделіну в залозах ендометрія на 21-й день МЦ у пацієтки репродуктивного віку, яка брала участь у бойових діях та зазнала контузії з явищами хронічного ендометриту, лімфогістіо-плазмоцитарні інфільтрати навколо залоз, LN+7. ІГХ-забарвлення з МАТ до глікоделіну. Зб. $\times 300$.

При поліпах ендометрія імунопероксидазне забарвлення ЛПФ в ендометрії було зменшеним в 1,0 рази ($253,87 \pm 2,56\%$, $p < 0,03$) (рис. 6.53), а при ПНГЕ – в 1,1 ($241,97 \pm 3,06\%$, $p < 0,02$) (рис. 6.54, 6.55).

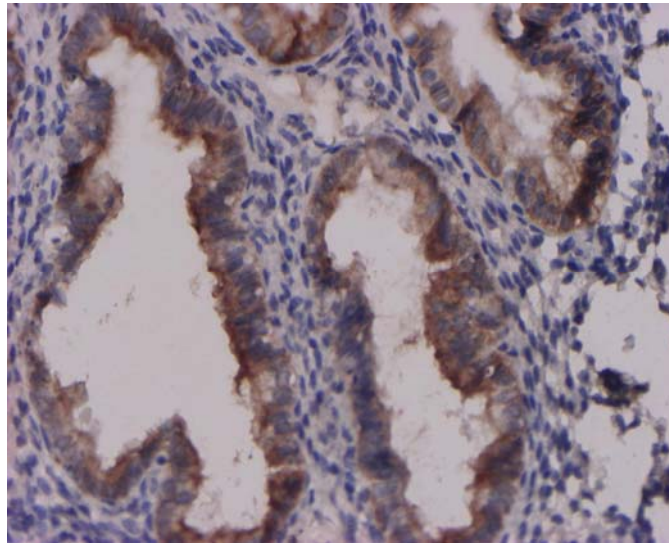


Рис. 6.53 Помірний рівень експресії глікоделіну в залозах поліпа ендометрія на 21-й день МЦ у пацієнтки репродуктивного віку, яка брала участь у бойових діях та зазнала контузії, LH +7. ІГХ-забарвлення з МАТ до глікоделіну. Зб. $\times 300$.

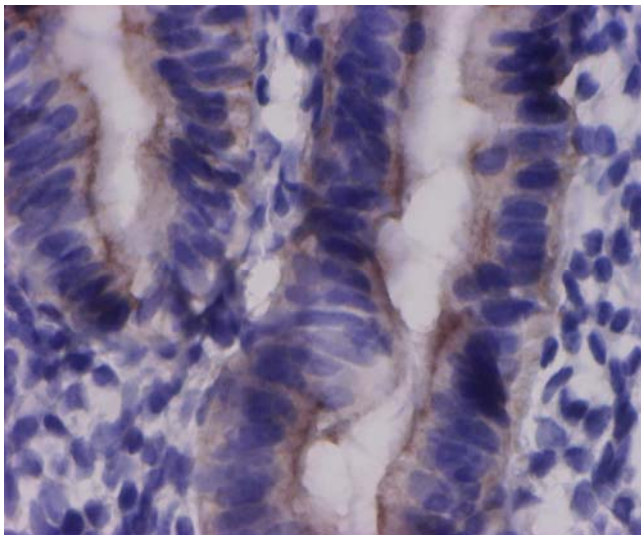


Рис. 6.54 Нерівномірність, мозаїчність імунозабарвлення глікоделіну в епітеліальних клітинах залоз в ендометрії з явищами ПНГЕ на 21-й день МЦ у пацієнтки репродуктивного віку, яка брала участь у бойових діях та зазнала контузії. ІГХ-забарвлення з МАТ до глікоделіну. Зб. $\times 300$.

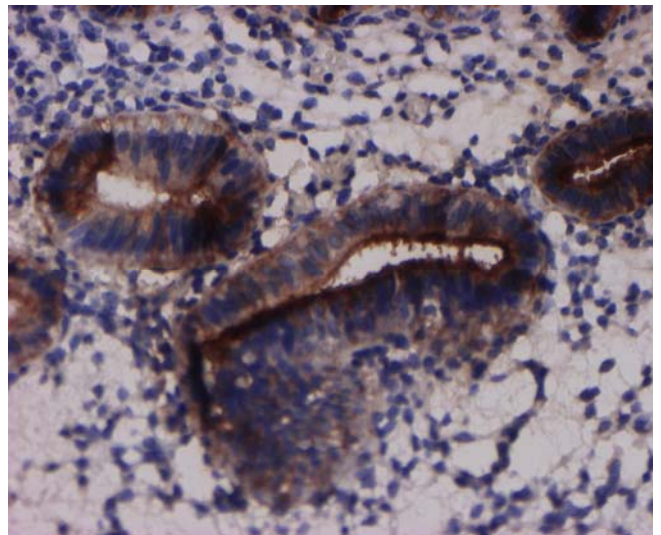


Рис. 6.55 Від відсутності до інтенсивного нерівномірний рівень експресії глікоделіну в епітелії залоз з явищами ПНГЕ на 21-й день menses у пацієнтки репродуктивного віку, яка брала участь у бойових діях та зазнала контузії. ІГХ-забарвлення з МАТ до глікоделіну. Зб. $\times 300$.

Аналіз отриманих результатів показав варіабельність інтенсивності імунозабарвлення глікоделіну в залозах ендометрія у досліджуваних пацієнток. Так, у пацієнток з невідповідністю ендометрія на 21-й день фази і дню mensis індекс імунореактивності до глікоделіну варіював від 171,56 до 285,66%, у тому числі, у жінок з відповідністю фази проліферації – від 199,52 до 232,93%, а з відповідністю ранній фази секреції – від 171,56 до 285,66%; з морфофункціональною відповідністю ендометрія середній фази секреції – від 228,29 до 282,04%; з явищами хронічного ендометриту відповідно – від 166,83 до 266,00%; з наявністю поліпів – від 197,34 до 278,12%; з простою неатиповою гіперплазією ендометрія – від 214,83 до 292,51%. Найбільша варіабельність інтенсивності імунозабарвлення ЛПФ відмічалася при ПНГЕ – як при порівнянні забарвлення залоз поміж собою, так й окремих клітин в залозах.

Аналіз імунореактивності глікоделіну в ендометрії у пацієнток досліджуваних групи в період вікна імплантації в залежності від наявності контузії в анамнезі (табл. 6.9) показав, що при всіх досліджуваних морфофункціональних станах ендометрія рівень експресії глікоделіну в ендометрії у жінок групи I був менший за такий у пацієнток групи II: в ендометрії, який відповідає фази проліферації – у 1,1 рази ($p < 0,0001$), в ендометрії, який відповідає фази ранній секреції, – 1,2 ($p < 0,0001$), в ендометрії, який відповідає середній фази 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 ($p < 0,0001$).

Таблиця 6.9

Імунореактивність глікоделіну (%) в ендометрії у пацієнток досліджуваних групи період вікна імплантації в залежності від наявності контузії, $M \pm m$

Морфофункціональний стан ендометрія	Група	Нscore глікоделіну
Група ЖКА, n=211		
Ендометрій відповідає фази проліферації, n=32	I, n=17	206,68±1,18 ^{к,Т}
	II, n=15	220,61±1,18 ^{к,С}
Ендометрій відповідає фази ранньої секреції, n=33	I, n=17	208,53±2,96 ^{к,Т}
	II, n=16	240,74±4,01 ^{к,С}
Ендометрій у середній фази секреції, n=30)	I, n=15	247,20±2,35 ^{к,Т}
	II, n=15	263,09±1,63 ^С

Морфофункціональний стан ендометрія	Група	Hscore глікоделіну
Ендометрій у середній фазі секреції+ хронічний ендометрит, n=50	I, n=25	197,37±2,82 ^{к,Т}
	II, n=25	222,85±2,73 ^{к,С}
Ендометрій у середній фазі секреції + ПНГЕ, n=35	I, n=18	230,46±3,15 ^{к,Т}
	II, n=17	254,15±1,88 ^{к,С}
Ендометрій у середній фазі секреції + поліп, n=34	I, n=17	243,55±2,99 ^{к,Т}
	II, n=17	264,19±2,21 ^С
Група К, n=30		
Ендометрій в середній фазі секреції		261,87±2,46

Примітка. ^{к, I, II} – різниця вірогідна з аналогічним показником групи контролю, I, II (p<0,05).

Як видно з отриманих даних, найбільш суттєві відмінності імунореактивності глікоделіну в ендометрії відмічалися між групами I і II при відповідності ендометрія на 21-й день МЦ фазі ранньої секреції (208,53±2,96 проти 240,74±4,01%) і при хронічному ендометриті (197,37±2,82 проти 222,85±2,73%).

Таким чином, у досліджуваних груп пацієнток спостерігається зниження експресії маркера потенційної імплантації глікоделіну (Hscore=231,21±1,67%) в період вікна імплантації в 1,1 рази (p<0,0001). Найбільш вираженим є пригнічення його секреції при невідповідності ендометрія фазі і дню mensis, коли ендометрій відповідає фазі проліферації (213,21±1,49%), а також при хронічному ендометриті (210,11±2,66%). Найбільший рівень (253,87±2,56%), варіабельність інтенсивності та мозаїцизм імунозабарвлення глікоделіну при патологічних станах ендометрія на тлі контузійних наслідків спостерігається при наявності в ендометрії ПНГЕ.

Рівень експресії глікоделіну в ендометрії у жінок групи I був менший за такий у пацієнток групи II ому: в ендометрії, який відповідає фазі проліферації, – у 1,1 рази (p<0,0001), в ендометрії, який відповідає фазі ранньої секреції, – у 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 рази (p<0,0001).

6.1.6 Вміст ЛФ і глікоделіну в маткових змивах у досліджуваних пацієнок в період імплантації. Проведено аналіз вмісту ЛФ і глікоделіну в маткових змивах у 457 досліджуваних жінок (211 в групі I – безплідні жінки репродуктивного віку, які мають контузію в анамнезі, і 246 пацієнок групи II – безплідні жінки репродуктивного віку без контузії в анамнезі) і 30 жінок контрольної групи – група K на 21-й день *mensis* (табл. 6.10).

Таблиця 6.10

Вміст ЛФ і глікоделіну в маткових змивах у обстежених пацієнок репродуктивного періоду, які приймали участь у воєнних діях та зазнали контузійного впливу на 21-й день *mensis*, $M \pm m$

Вміст ЛФ і глікоделіну	Група пацієнок			
	ЖзБ, n=457	I, n=211	II, n=246	K, n=30
ЛФ, нг/мл	157,44±4,59 ^к	94,22±2,20 ^{к,II}	223,11±6,43 ^{к,I}	633,03±27,90
Глікоделін, нг/мл	2480,18±61,41 ^к	1795,89±55,87 ^{к,II}	3191,04±86,64 ^{к,I}	4399,48±201,54

Примітки:

1. ^{к, I, II} – статистично вірогідна різниця відносно показників груп K, I, II, ПА $p < 0,05$;
2. статистично вірогідної різниці між групами I і II не було ($p > 0,05$).

Як видно з даних таблиці, при аналізі вмісту ЛФ і глікоделіну в маткових змивах виявлено, що на 21-й день *mensis* рівень ЛФ був знижений у досліджуваних пацієнок репродуктивного віку відносно такого в контрольній групі контролю в 4,0 рази ($p < 0,0001$), глікоделіну – в 1,8 ($p < 0,0001$); у пацієнок 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 ($p < 0,0001$).

Тобто, у пацієнок 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 ($p < 0,0001$).

Був проведений кореляційний аналіз вмісту ЛФ і глікоделіну в маткових змивах і в зразках ендометрія. Виявлено, що існує вірогідна 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 вірогідна кореляційна залежність між Hscore ЛПФ 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 mensis.

Таким чином, виявлено, що в маткових змивах на 21-й день mensis від досліджуваних пацієнток репродуктивного віку знижений рівень ЛПФ в 4,0 рази ($p < 0,0001$), глікоделіну – в 1,8 ($p < 0,0001$) вміст таких маркерів як ЛПФ і глікоделін в маткових змивах вірогідно корелює з таким в тканині ендометрія і може бути застосований для діагностики і контролю лікування, як неінвазивна методика.

6.2 Маткові натуральні кілерні клітини в період вікна імплантації в жінок з контузією в анамнезі

Проведено аналіз вмісту CD56+ та CD16+ імунопозитивних маткових натуральних кілерних клітин (МНК-клітин) в стромі ендометрія та їх співвідношення при різних його патологічних станах у 457 досліджуваних жінок (211 в групі I, безплідні жінки репродуктивного віку, які мають контузію в анамнезі і 246 пацієнток групи II – безплідні жінки репродуктивного віку, без контузії в анамнезі) і 30 жінок контрольної групи – група К на 21-й день mensis (табл. 6.11).

Таблиця 6.11

Спектр МНК-клітин в стромі ендометрія на 21-й день mensis у пацієнток репродуктивного віку, які брали участь у бойових діях та зазнали контузії

Група	CD56+, P±p, %	CD16+, P±p, %	CD16+/CD56+, M±m
Група К, n=30			
Ендометрій у середній фазі секреції, n=30	7,72±0,55	0,88±0,15	0,14±0,02

Група	CD56+, P±p, %	CD16+, P±p, %	CD16+/CD56+, M±m
Група ЖзБ, n=457			
Ендометрій з морфофункціональною невідповідністю фази і дню menses, n=65	4,98±0,22 ^к	1,87±0,11 ^к	0,42±0,03 ^к
- у фазі проліферації, n=32	4,42±0,19 ^к	1,62±0,11 ^к	0,39±0,03 ^к
- у фазі ранньої секреції, n=33	5,53±0,36 ^к	2,11±0,18 ^к	0,44±0,05 ^к
Ендометрій без явищ запалення та гіперплазії в середній фазі секреції з відповідністю фази і дню menses, n=30	10,40±0,55 ^к	3,34±0,40 ^к	0,34±0,04 ^к
Ендометрій у середній фазі секреції + хронічний ендометрит, n=50	12,22±0,70 ^к	5,14±0,28 ^к	0,48±0,03 ^к
Ендометрій у середній фазі секреції + поліп, n=34	8,55±0,39	6,53±0,31 ^к	0,81±0,05 ^к
Ендометрій у середній фазі секреції + ПНГЕ, n=35	4,49±0,27 ^к	3,22±0,16 ^к	0,75±0,03 ^к

Примітка. ^к – різниця статистично вірогідна з контрольною групою (p<0,05).

У контрольній групі МНК-клітини акумулювалися в стромі у вигляді поодиноких, дифузно розташованих клітин або скупчень (рис. 6.56), переважно навколо залоз і судин. Кількість CD56+ дорівнювала в середньому 7,72±0,55% і перевищувала чисельність CD16+ (0,88±0,15%) в 8,8 рази (p<0,001). Коефіцієнт співвідношення CD16+/CD56+ становив в контрольній групі 0,14±0,02.

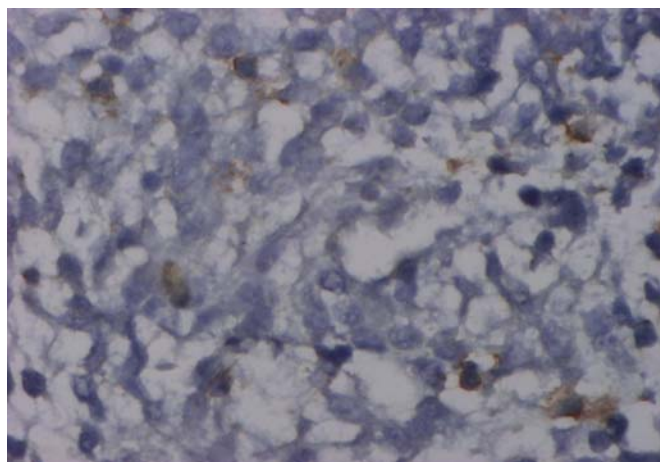


Рис. 6.56 Дифузно розташовані CD56+ клітини у стромі ендометрія на 21-й день menses у пацієнтки групи контролю. ІГХ з МАТ до CD56. Зб. ×300.

У групі досліджуваних пацієток у яких ендометрій за морфофункціональними характеристиками не відповідав фазі і дню *mensis* кількість CD56+ ($4,98 \pm 0,22\%$), як й очікувалося, була нижче за таку в контролі в 1,6 рази ($p < 0,001$) (рис. 6.57), при цьому у пацієток з ендометрієм, відповідним фазі проліферації, – в 1,8 ($p < 0,001$), відповідним ранній фазі секреції – в 1,4 ($p < 0,002$).

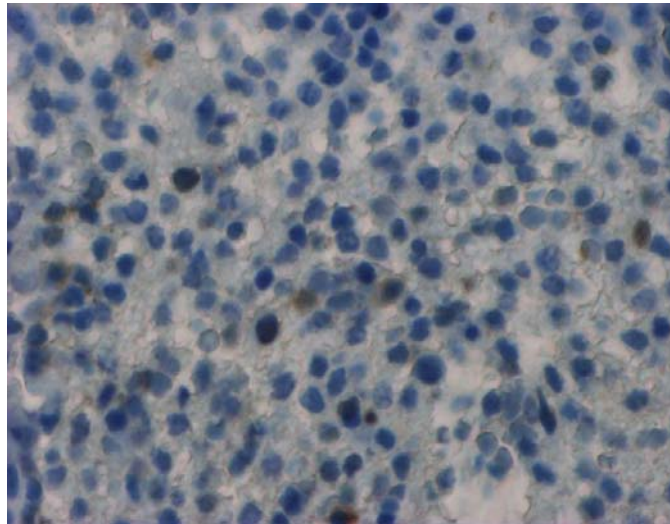


Рис. 6.57 Поодинокі CD56+ клітини у стромі ендометрія з морфофункціональною невідповідністю середній секреторній фазі *mensis* у пацієтки репродуктивного віку, які брали участь у бойових діях та зазнали контузії на 21-й день МЦ. ІГХ з МАТ до CD56. Зб. $\times 200$.

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 ($p < 0,001$), відповідним ранній фазі секреції – в 3,2 рази ($p < 0,002$).

У зразках ендометрія без явищ запалення та гіперплазії з відповідністю фазі і дню *mensis* від груп досліджуваних пацієток на 21-й день *mensis* рівні і CD56+, і CD16+, і співвідношення CD16+ /CD56+ перевищували аналогічні в контролі – відповідно в 1,4 ($p < 0,001$) (рис. 6.58), 3,8 ($p < 0,001$) і 2,4 рази ($p < 0,001$).

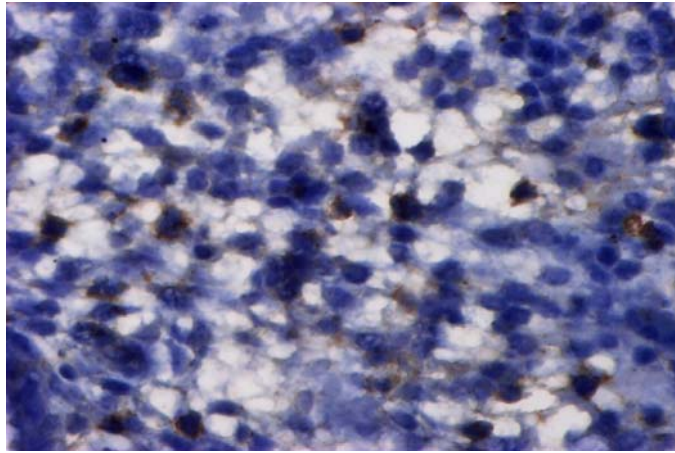


Рис. 6.58 CD56+ клітини у стромі ендометрія з морфофункціональною відповідністю середній секреторній фазі циклу на 21-й день *mensis* у пацієнтки групи I. ІГХ з МАТ до CD56. Зб. $\times 300$.

У зразках ендометрія з ознаками хронічного запалення різної активності відзначали вогнищеві запальні інфільтрати, що склалися переважно з лімфоїдних елементів і були розташовані частіше навколо залоз і кровоносних судин, рідше – дифузно. 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 вогнищеві, іноді щільними скупченнями навколо залоз і судин (рис. 6.59).

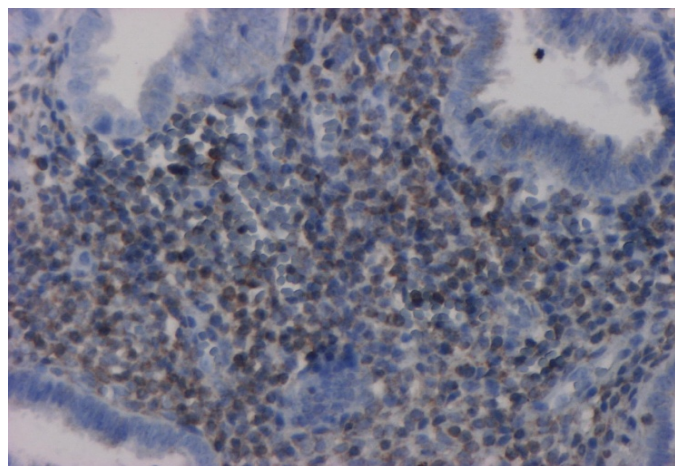


Рис. 6.59 Велика кількість CD56 + клітин у стромі ендометрія з ознаками хронічного ендометриту у пацієнток групи I на 21-й день *mensis*. ІГХ з МАТ до CD56. Зб. $\times 150$.

Відсоток CD56+ клітин значно коливався від випадку до випадку, сягаючи в окремих спостереженнях 21,8%. Середня кількість CD56+(12,22±0,70 %) і CD16+ МНК-клітин (5,14±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 ($p<0,001$).

Як видно з таблиці 6.11, найбільша кількість CD56+ лімфоцитів визначалася при наявності запального процесу в ендометрії. При виявленні поліпів ендометрія відсоток CD56+ (8,55±0,39%) і CD16+ (6,53±0,31%) імунопозитивних клітин був теж досить високим, а співвідношення CD16+/CD56+ було найбільшим, склало 0,81±0,05 і перевищувало таке в контролі в 5,8 рази ($p<0,001$). Таким чином, більшість МНК-клітин при поліпах ендометрія у досліджуванних пацієнток запального генезу були високоцитотоксичними CD16+ лімфоцитами.

У 35 зразках ендометрія при гістологічному дослідженні була виявлена ПНГЕ. МНК-клітини в деяких випадках спостерігалися як поодинокі розташовані в стромі клітини (рис. 6.60), в деяких – у вигляді скупчень (рис. 6.61).

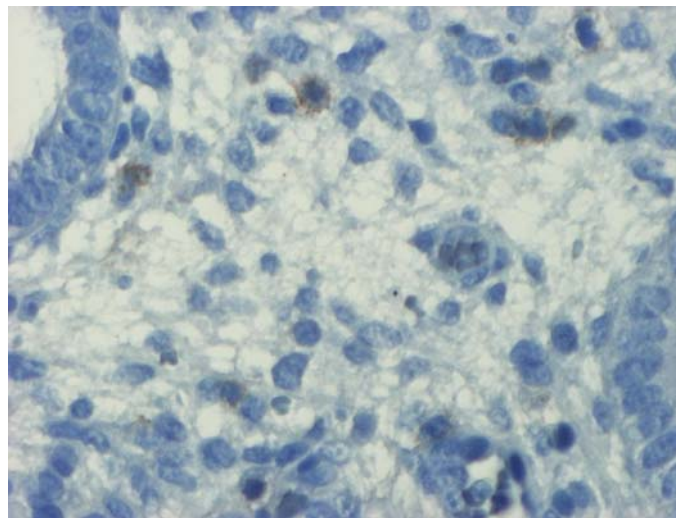


Рис. 6.60 Поодинокі CD56+ клітини у стромі ендометрія з ПНГЕ у пацієнтки репродуктивного віку, які брали участь у бойових діях та зазнали контузії на 21-й день mensis. ІГХ з МАТ до CD56. Зб. ×300.

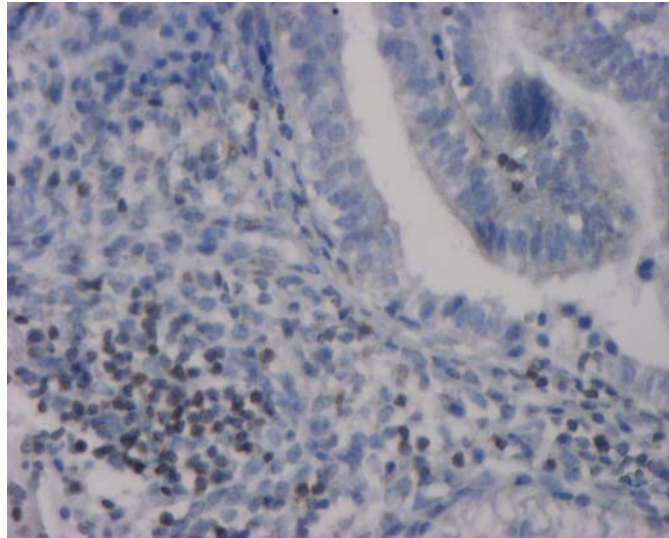


Рис. 6.61 Вогнищеве скупчення CD56+ клітин у стромі ендометрія при ПНГЕ у пацієток групи I на 21-й день *mensis*. ІГХ з МАТ до CD56. Зб. $\times 150$.

Відсоток CD56+ ($4,49 \pm 0,27\%$) при даній патології був найменшим серед вивчаємих груп і нижчим за контрольні показники в 1,7 рази ($p < 0,001$). Однак, співвідношення CD16+/CD56+ було лише трохи нижче, 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 ($6,53 \pm 0,31\%$) (рис. 6.62).

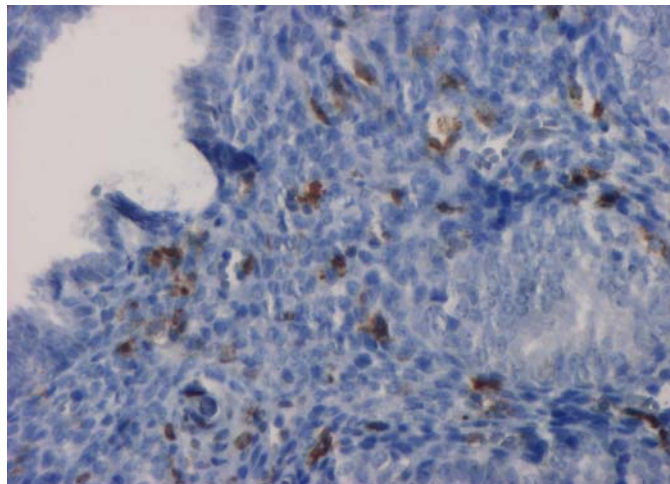


Рис. 6.62 Дифузно розташовані CD16+ клітини в стромі ендометрія при ПНГЕ у пацієтки репродуктивного віку, які брали участь у бойових діях та зазнали контузії на 21-й день *mensis* ІГХ з МАТ до CD16. Зб. $\times 150$.

Аналіз спектру МНК-клітин в стромі ендометрія у досліджуваних пацієнок в період вікна імплантації в залежності від наявності постконтузії

в анамнезі (табл. 6.12) показав, що при всіх досліджуваних морфофункціональних станах ендометрія вміст CD56+ і CD16+ клітин у стромі ендометрії в жінок групи I був більший за такий у пацієток групи II: в ендометрії, який відповідає фазі проліферації – у 1,5 ($p<0,0001$) і у 1,6 рази ($p<0,0001$), в ендометрії, який відповідає фазі ранньої секреції, – у 1,9 ($p<0,0001$) і у 2,2 ($p<0,0001$), в ендометрії, який відповідає середній фазі секреції, – у 1,6 ($p<0,0001$) і у 3,4 ($p<0,0001$), при хронічному ендометриті – у 1,9 ($p<0,0001$) і у 1,9 ($p<0,0001$), при ПНГЕ – у 1,8 ($p<0,0001$) і у 1,5 ($p<0,0001$), при поліпах ендометрія – у 1,6 ($p<0,0001$) і у 1,6 рази ($p<0,0001$).

Таблиця 6.12

Спектр МНК-клітин в стромі ендометрія на 21-й день mensis у пацієток репродуктивного періоду, які приймали участь у воєнних діях та зазнали контузійного впливу

Морфофункціональний стан ендометрія	Група	CD56+, P±p, %	CD16+, P±p, %
Група ЖзБ, n=457			
Ендометрій відповідає фазі проліферації, n=32	I, n=17	5,17±0,10 ^{к,Т}	1,98±0,04 ^{к,Т}
	II, n=15	3,57±0,23 ^{к,С}	1,21±0,18 ^С
Ендометрій відповідає фазі ранньої секреції, n=33	I, n=17	7,21±0,24 ^Т	2,87±0,18 ^{к,Т}
	II, n=16	3,74±0,32 ^{к,С}	1,29±0,16 ^С
Ендометрій у середній фазі секреції, n=30	I, n=15	12,83±0,57 ^{к,Т}	5,17±0,29 ^{к,Т}
	II, n=15	7,97±0,26 ^С	1,51±0,30 ^С
Ендометрій у середній фазі секреції + хронічний ендометрит, n=50)	I, n=25	16,08±0,79 ^{к,Т}	6,78±0,25 ^{к,Т}
	II, n=25	8,36±0,32 ^С	3,50±0,18 ^{к,С}
Ендометрій у середній фазі секреції + ПНГЕ, n=35	I, n=18	5,71±0,31 ^{к,Т}	3,86±0,21 ^{к,Т}
	II, n=17	3,21±0,10 ^{к,С}	2,55±0,10 ^{к,С}
Ендометрій у середній фазі секреції + поліп, n=34	I, n=17	10,53±0,21 ^{к,Т}	7,96±0,22 ^{к,Т}
	II, n=17	6,57±0,29 ^{к,С}	5,09±0,30 ^{к,С}
Група К, n=30			
Ендометрій в середній фазі секреції		7,72±0,55	0,88±0,15

Примітка. ^{к, I, II} – різниця вірогідна з аналогічним показником групи контролю, I, II ($p<0,05$).

Як видно з отриманих даних, найбільш суттєві відмінності спектру МНК-клітин в стромі ендометрія відмічалися між групами I і II при відповідності ендометрія на 21-й день mensis фази ранньої секреції (CD56+ дорівнював $7,21 \pm 0,24\%$ проти $3,74 \pm 0,32\%$, CD16+ – $2,87 \pm 0,18\%$ проти $1,29 \pm 0,16\%$) і при хронічному ендометриті (CD56+ дорівнював $16,08 \pm 0,79\%$ проти $8,36 \pm 0,32\%$, CD16+ – $6,78 \pm 0,25\%$ проти $3,50 \pm 0,18\%$).

Таким чином, патологічні процеси, що виникають в ендометрії в пацієнок з безпліддям та контузією в анамнезі прямо або побічно пов'язані з перенесеним епізодом травми, поєднуються з місцевою імунною дисфункцією і призводять до безпліддя. В період вікна імплантації рівень CD56+ в ендометрії у пацієнок групи I при невідповідності ендометрія дню і фазі mensis, при ПНГЕ знижений, а при відповідності дню і фазі mensis і хронічному ендометриті підвищений, при поліпах тіла матки вірогідно не відрізняється від контролю. У всіх пацієнок групи I в ендометрії в період вікна імплантації серед МНК-клітин підвищена питома вага високоцитотоксичних CD16+CD56+НК-лімфоцитів, найбільше – при поліпах ендометрія, ПНГЕ і при хронічних ендометритах. Тому в комплекс лікувально-діагностичних заходів у пацієнок групи I потрібно включати імунотерапію, спрямовану на нормалізацію імунологічної реактивності ендометрія.

Вміст CD56+ і CD16+ клітин у стромі ендометрії в жінок групи I більший за такий у пацієнок групи II: в ендометрії, який відповідає фазі проліферації – у 1,5 ($p < 0,0001$) і у 1,6 рази ($p < 0,0001$), в ендометрії, який відповідає фазі ранньої секреції, – у 1,9 ($p < 0,0001$) і у 2,2 ($p < 0,0001$), в ендометрії, який відповідає середній фазі секреції, – у 1,6 ($p < 0,0001$) і у 3,4 ($p < 0,0001$), при хронічному ендометриті – у 1,9 ($p < 0,0001$) і у 1,9 ($p < 0,0001$), при ПНГЕ – у 1,8 ($p < 0,0001$) і у 1,5 ($p < 0,0001$), при поліпах ендометрія – у 1,6 ($p < 0,0001$) і у 1,6 рази ($p < 0,0001$).

Вміст CD56+ і CD16+ клітин у стромі ендометрії в жінок групи I більший за такий у пацієнок групи II: в ендометрії, який відповідає фазі проліферації – у 1,5 ($p < 0,0001$) і у 1,6 рази ($p < 0,0001$), в ендометрії, який відповідає фазі

ранній секреції, – у 1,9 ($p < 0,0001$) і у 2,2 ($p < 0,0001$), в ендометрії, який відповідає середній фазі секреції, – у 1,6 ($p < 0,0001$) і у 3,4 ($p < 0,0001$), при хронічному ендометриті – у 1,9 ($p < 0,0001$) і у 1,9 ($p < 0,0001$), при ПНГЕ – у 1,8 ($p < 0,0001$) і у 1,5 ($p < 0,0001$), при поліпах ендометрія – у 1,6 ($p < 0,0001$) і у 1,6 рази ($p < 0,0001$).

Висновки

1. У жінок групи I, у яких ендометрій за морфофункціональними характеристиками не відповідав фазі і дню mensis кількість CD56+, як й очікувалося, була нижче за таку в контролі в 1,6 рази. Але кількість цитотоксичних CD16+ перевищувала таку в контролі в 2,1 рази, у пацієток з ендометрієм, відповідним фазі проліферації. Коефіцієнт співвідношення CD16+/CD56+ перевищував такий в контрольній групі в 3,00 рази, у пацієток з ендометрієм, відповідним фазі проліферації.

2. У зразках ендометрія без явищ запалення та гіперплазії з відповідністю фазі і дню МЦ від пацієток групи I на 21-й день mensis рівні і CD56+, і CD16+, і співвідношення CD16+ /CD56+ перевищували аналогічні в контролі – відповідно в 1,4 раз.

3. Відсоток CD56+ клітин значно коливався від випадку до випадку, сягаючи в окремих спостереженнях 21,8%. Середня кількість CD5 і CD16+ МНК-клітин стромі ендометрія при хронічному ендометриті перевищувала таку в контролі відповідно в 1,6 і 5,8 раз. Співвідношення CD16+/CD56+ було більше за контрольне значення в 3,4 рази.

4. Відсоток CD56+ при даній патології був найменшим серед вивчаємих груп з контузією в анамнезі і нижчим за контрольні показники в 1,7 рази. Однак, співвідношення CD16+/CD56+ було лише трохи нижче, більшість МНК-клітин були цитотоксичними CD16+ лімфоцитами.

5. В комплекс лікувально-діагностичних заходів у пацієток групи I потрібно додавати імунотерапію, спрямовану на нормалізацію імунологічної реактивності ендометрія.

6.3 Стан проліферації та апоптозу в ендометрії в період вікна імплантації в ендометрії жінок з акубаротравмою в анамнезі

Було проведено вивчення стану апоптозу і проліферації в ендометрії на 21-й день mensis у 457 досліджуваних жінок (211 в групі I, безплідні жінки репродуктивного віку, які мають контузію в анамнезі, і 246 пацієнток група II – безплідні жінки репродуктивного віку, без контузії в анамнезі) і 30 жінок контрольної групи – група К.

При оцінці клітинної проліферації в контрольній групі шляхом визначення ядерного антигену Ki-67 виявлено наявність проліферації як в стромі (0,26±0,07%), так і залозах ендометрія (0,03±0,02%, $p < 0,002$) (табл. 6.13, рис. 6.63).

Таблиця 6.13

Кількість імунопозитивних клітин ендометрія в стані проліферації та апоптозу в період імплантації (P±p, %)

Морфофункціональний стан ендометрія	Кількість імунопозитивних клітин при ІГХ-забарвленні МАТ до Ki-67		Кількість клітин в стані апоптозу при застосуванні TUNEL-методу		Hscore до bcl-2 в ендометрії
	Строма	Залози	Строма	Залози	
Контрольна група, n=30					
Ендометрій в середній фазі секреції, n=30	0,26±0,07	0,03±0,02	4,67±0,27	2,46±0,24	76,64±1,55
Група ЖЗБ, n=457					
Ендометрій з морфофункціональною невідповідністю фази mensis, n=65	4,99±0,15 ^к	16,51±0,63 ^к	1,40±0,46 ^к	0,47±0,14 ^к	102,07±4,71 ^к
- у фазі проліферації, n=32	5,30±0,19 ^к	17,49±1,09 ^к	0,93±0,60 ^к	0,07±0,05 ^к	105,73±5,67 ^к
- у фазі ранньої секреції, n=33	4,70±0,23 ^к	15,55±0,61 ^к	1,86±0,71 ^к	0,85±0,26 ^к	98,52±7,52 ^к
Ендометрій в середній фазі секреції з відповідністю фази і дню mensis, n=30	4,12±0,28 ^к	0,20±0,09	5,43±0,51	1,18±0,32 ^к	93,51±9,95
Ендометрій в середній фазі секреції + хронічний ендометрит, n=50	6,98±0,67 ^к	2,01±0,65 ^к	7,12±0,86 ^к	0,42±0,15 ^к	114,70±8,83 ^к
Ендометрій в середній фазі секреції + ПНГЕ, n=35	5,45±0,47 ^к	3,52±1,04 ^к	7,38±1,01 ^к	0,61±0,18 ^к	97,24±8,28 ^к
Ендометрій в середній фазі секреції + поліп, n=34	4,95±0,63 ^к	7,49±1,57 ^к	8,40±0,63 ^к	0,91±0,25 ^к	163,40±6,32 ^к

Примітка. ^к – різниця вірогідна з аналогічним показником групи контролю ($p < 0,05$).

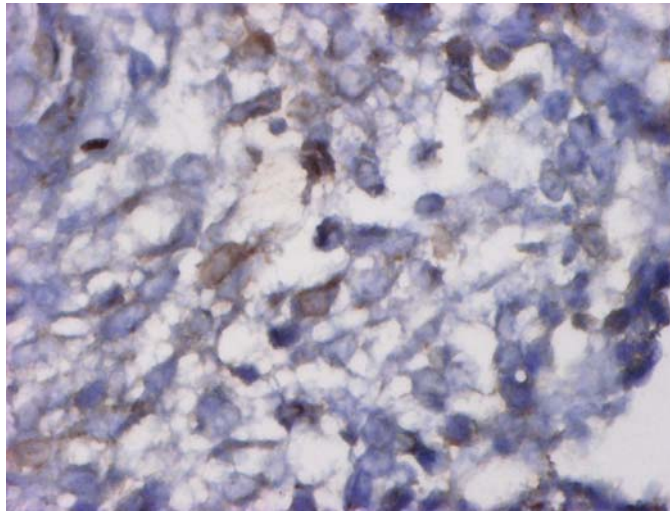


Рис. 6.63 Клітини, імунопозитивні до Ki-67, в стромі ендометрія на 21-й день МЦ у жінки контрольної групи. ІГХ-зabarвлення з МАТ до Ki-67. Зб. $\times 400$.

Процеси апоптозу в період вікна імплантації у жінок контрольної групи переважали над явищами проліферації. Кількість апоптотичних клітин за результатами TUNEL-методу в стромі ($4,67 \pm 0,27\%$) (рис. 6.64) 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 $76,64 \pm 1,55\%$.

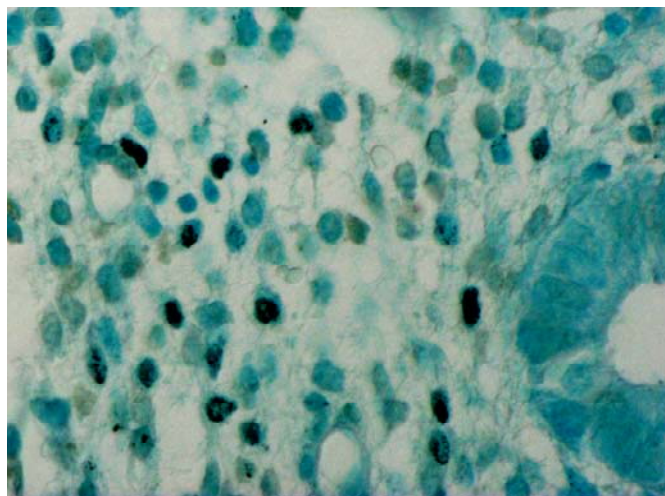


Рис. 6.64 Переважання апоптозу в стромі ендометрії порівняно із залозами на 21-й день mensis у пацієнтки контролю. TUNEL-метод. Зб. $\times 300$.

ІГХ забарвлення клітин МАТ до bcl-2 було виключно цитоплазматичним і спостерігалось в період імплантаційного вікна в клітинах залозистого епітелію, в фіброблестах стромі і, особливо, в лімфоїдних фолікулах (рис. 6.65)

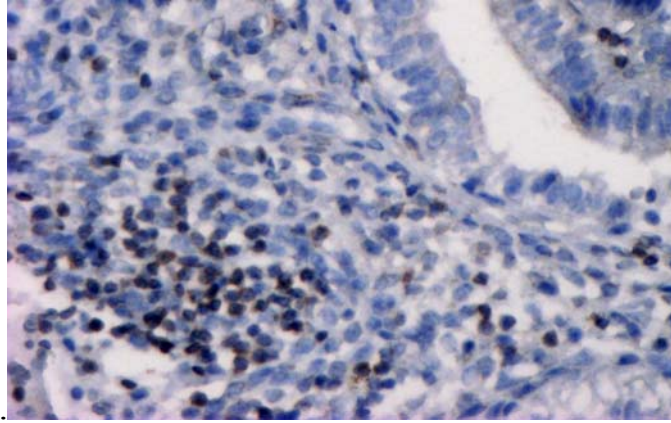
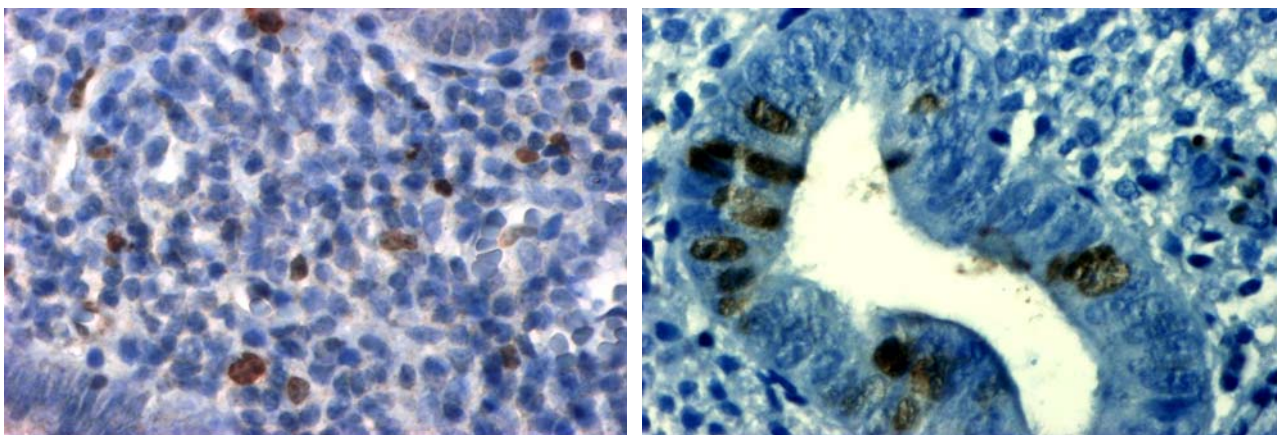


Рис. 6.65 Експресія bcl-2 лімфоїдними елементами в стромі ендометрія на 21-й день МЦ у пацієнтки контролю. ІГХ-забарвлення з МАТ до bcl-2. Зб. $\times 150$.

У пацієток досліджуваних груп з морфофункціональною невідповідністю ендометрія фазі і дню menses спостерігалася більш виражена проліферація і менш виражений апоптоз в залозистому епітелії та стромі функціонального шару слизової оболонки матки порівняно з контролем. Так, в зразках ендометрія з відповідністю на 21-й день menses фазі проліферації 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 ($p < 0,001$) (рис. 6.66).



в ендометріальній стромі

в ендометріальних залозах

Рис. 6.66 Клітини, імунопозитивні до Ki-67, в зразку ендометрія з відповідністю на 21-й день menses фазі проліферації у пацієнтки репродуктивного віку, яка брала участь у бойових діях та зазнала контузії. ІГХ-забарвлення з МАТ до Ki-67. Зб. $\times 300$.

Нscore до bcl-2 був більше в 1,3 ($p < 0,001$), а чисельність клітин в стані апоптозу (рис. 6.67) в стромі була менше в 5,0 рази ($p < 0,001$), в залозах – в 37,1 рази ($p < 0,001$).

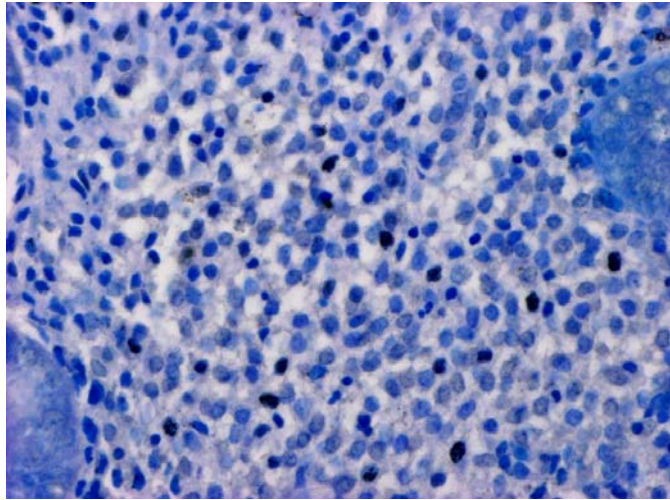


Рис. 6.67 Апоптоз в ендометрії з відповідністю на 21-й день menses фази проліферації у пацієнтки репродуктивного віку, яка брала участь у бойових діях та зазнала контузії. TUNEL-метод. Зб. $\times 150$.

У жінок репродуктивного віку, які брали участь у бойових діях та зазнали контузії з відповідністю ендометрія на 21-й день menses фази ранньої секреції кількість імунопозитивних клітин до Ki-67 в стромі перевищувала таку в контролі в 18,1 рази ($p < 0,001$) (рис. 6.68), в залозах – в 518,3 ($p < 0,001$) (рис. 6.69).

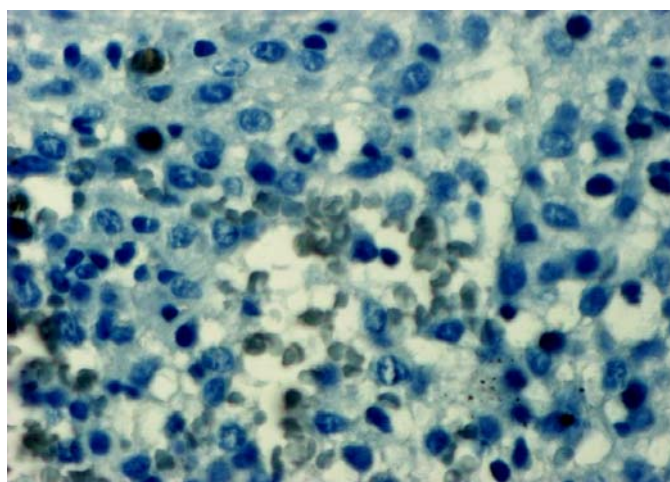


Рис. 6.68 Клітини, імунопозитивні до Ki-67, в ендометріальній стромі в зразку ендометрія з відповідністю на 21-й день menses ранній фазі секреції у пацієнтки репродуктивного віку, яка брала участь у бойових діях та зазнала контузії. ІГХ-зabarвлення з МАТ до Ki-67. Зб. $\times 300$.

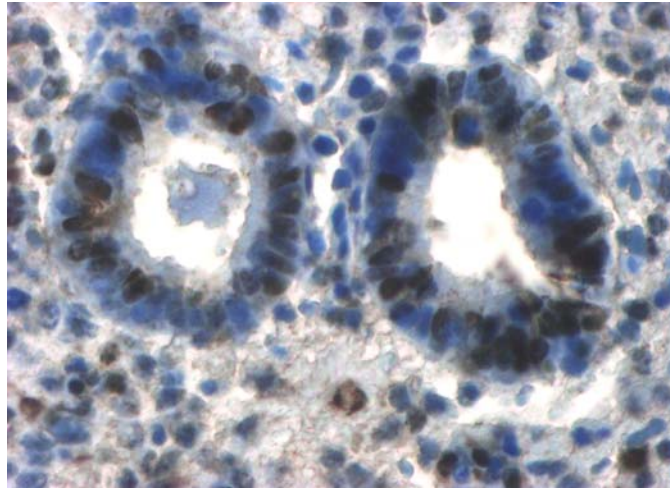


Рис. 6.69 Клітини, імунопозитивні до Ki-67, в ендометріальній стромі та залозах в зразку ендометрія з відповідністю на 21-й день *mensis* ранній фазі секреції у пацієнтки репродуктивного віку, яка брала участь у бойових діях та зазнала контузії. ІГХ-забарвлення з МАТ до Ki-67. Зб. $\times 300$.

Нscore до bcl-2 був більше в 1,3 ($p < 0,007$), а чисельність клітин в стані апоптозу (рис. 6.70) була менше в стромі в 2,5 рази ($p < 0,001$), в залозах – в 2,9 ($p < 0,001$).

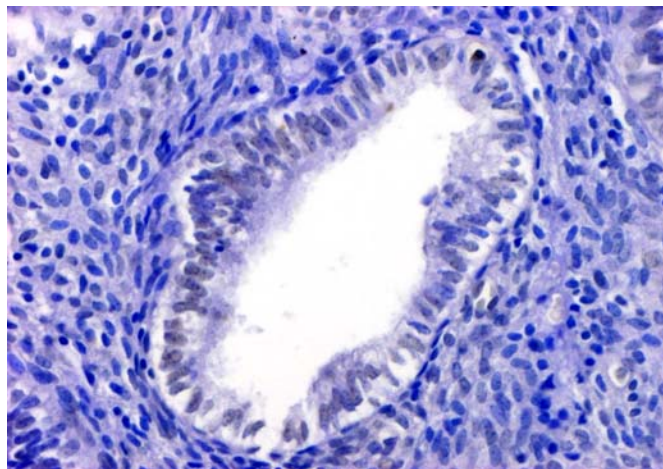


Рис. 6.70 Слабо виражений апоптоз в ендометрії в зразку ендометрія з відповідністю на 21-й день *mensis* ранній фазі секреції у пацієнтки репродуктивного віку, яка брала участь у бойових діях та зазнала контузії. TUNEL-метод. Зб. $\times 150$.

У досліджуваних групах з морфофункціональною відповідністю ендометрія на 21-й день *mensis* середній фазі секреції вірогідними відмінностями від жінок групи контролю були підвищення кількості імунопозитивних клітин до Ki-67 в стромі ендометрія (рис. 6.71) в 15,8 рази ($p < 0,001$) і зниження чисель-

ності клітин в стані апоптозу в залозах в 2,1 рази ($p < 0,003$). Кількість імуно-позитивних клітин при ІГХ-забарвленні МАТ до Ki-67 в залозах, число клітин в стані апоптозу при застосуванні TUNEL-методу (рис. 6.72) і Hscore до bcl-2 не мали вірогідних відмінностей з контрольними показниками.

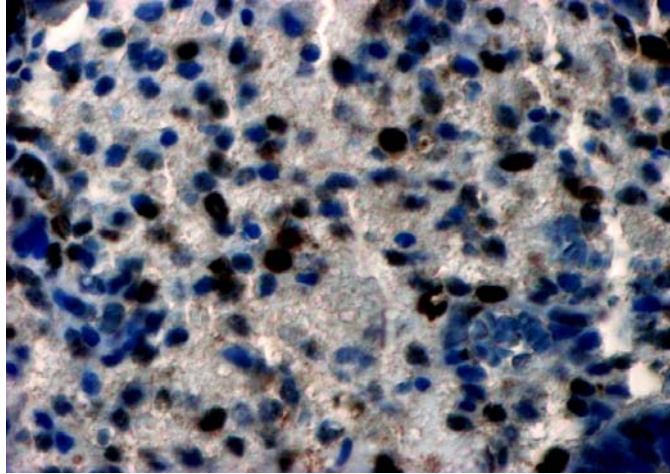


Рис. 6.71 Клітини, імунопозитивні до Ki-67, в ендометріальній стромі в зразку ендометрія з відповідністю на 21-й день menses середній фазі секреції у пацієнтки репродуктивного віку, яка брала участь у бойових діях та зазнала контузії. ІГХ-забарвлення з МАТ до Ki-67. Зб. $\times 400$.

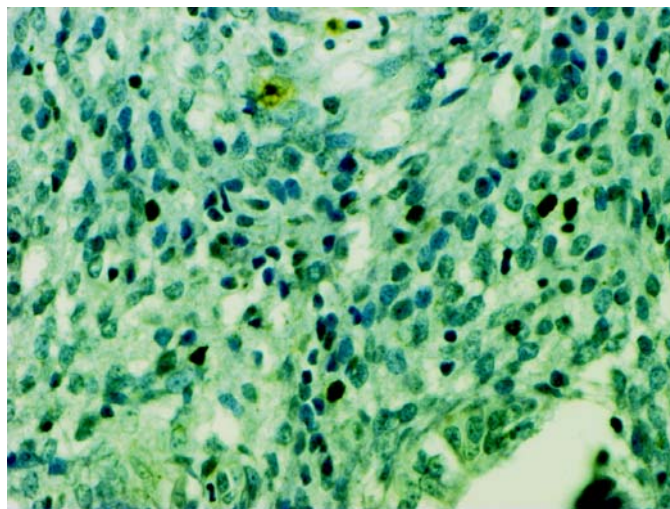


Рис. 6.72 Апоптоз в ендометріальній стромі в зразку ендометрія з відповідністю на 21-й день menses у середній фазі секреції у пацієнток групи I. TUNEL-метод. Зб. $\times 150$.

У жінок, в яких ендометрій відповідав середній фазі секреції, виявлено активну проліферацію клітин в стромі (у 26,9 разів вище, ніж в контролі, $p < 0,0001$) і в залозах (в 67,0 разів вище за таку в контролі, $p < 0,004$) (рис. 6.73).

При цьому співвідношення клітин в стані проліферації в стромі перевищувало таке в залозах в 3,5 рази ($p < 0,0001$) (рис. 6.74). Аналогічно чисельність клітин в стані апоптозу в стромі перевищувала таку в залозах в 16,6 рази ($p < 0,0001$).

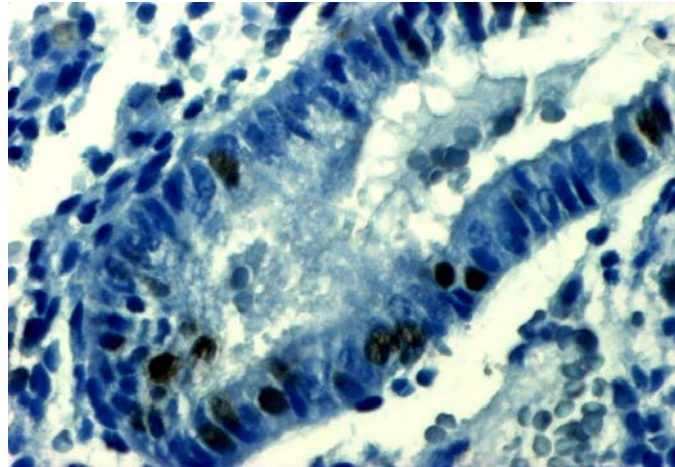


Рис. 6.73 Клітини, імунопозитивні до Ki-67, в залозі та оточуючій стромі ендометрія в зразку ендометрія з відповідністю на 21-й день *mensis* середній фазі секреції і явищами хронічного ендометриту у пацієнтки групи I ІГХ-забарвлення з МАТ до Ki-67. Зб. $\times 400$.

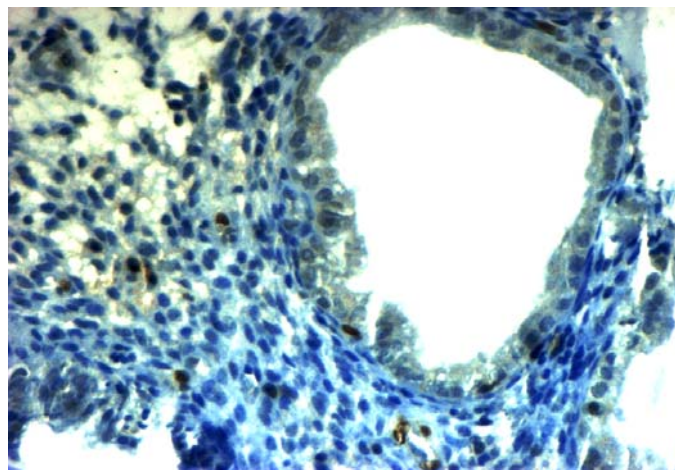


Рис. 6.74 Клітини, імунопозитивні до Ki-67, в ендометрії з явищами хронічного ендометриту в зразку з відповідністю на 21-й день *mensis* середній фазі секреції у пацієнток групи I. ІГХ-забарвлення з МАТ до Ki-67. Зб. $\times 150$.

Порівняно з контролем рівень апоптозу в стромі був більше в 1,5 рази ($p < 0,0001$), а в залозах – менше в 5,9 ($p < 0,0001$) (рис. 6.75). Hscore до bcl-2 в ендометрії перевищував аналогічний в контролі в 1,5 рази ($p < 0,0001$) (рис. 6.76).

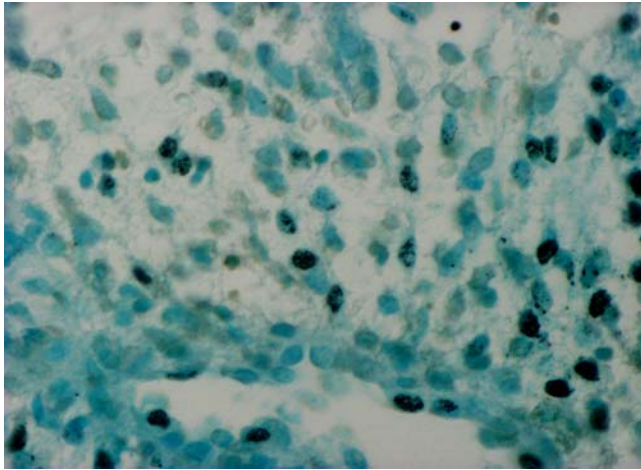


Рис. 6.75 Апоптоз в клітинах стромі ендометрія, відповідної середній фазі секреції, у пацієнтки з ТПБ і хронічним ендометритом на 21-й день *mensis* у пацієнток групи I. TUNEL-метод. Зб. $\times 300$.

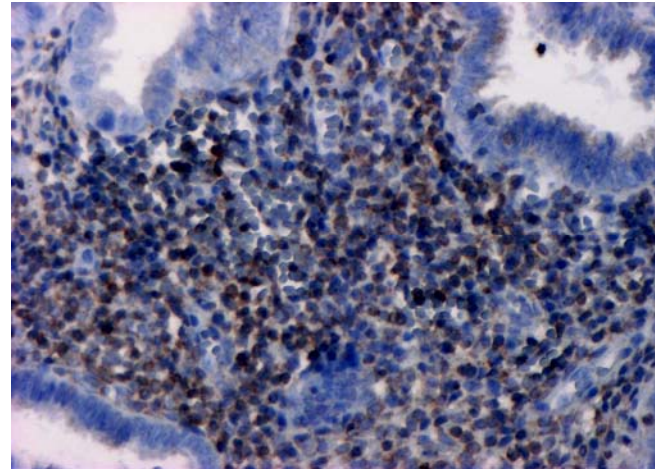


Рис. 6.76 Підсилення експресії *bcl-2* у лімфогістіоплазмоцитарних інфільтратах при хронічному ендометриті на 21-й день *mensis* у пацієнток групи I. ІГХ з МАТ до *bcl-2*. Зб. $\times 150$.

Ендометрій, який оточував поліпи, характеризувався підвищенням кількості імунопозитивних клітин до Ki-67 в стромі в 19,0 рази, в залозах – в 249,7 рази ($p < 0,0001$) (рис. 6.77), а також числа клітин в стані апоптозу в стромі в 1,6 рази ($p < 0,0001$).

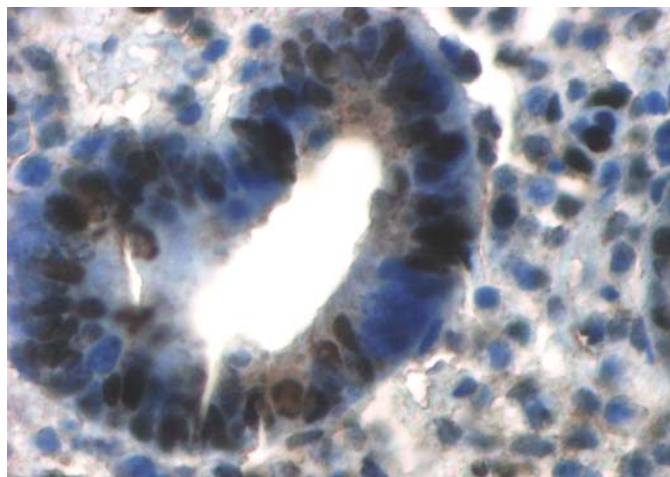


Рис. 6.77 Підвищений рівень клітин, імунопозитивних до Ki-67, в ендометрії навколо поліпа в зразку ендометрія з відповідністю на 21-й день *mensis* середній фазі секреції у пацієнтки репродуктивного віку, яка брала участь у бойових діях та зазнала контузії. ІГХ-забарвлення з МАТ до Ki-67. Зб. $\times 400$.

Відмінною рисою стану залоз ендометрія, які оточували поліп, було зниження кількості клітин в стані апоптозу порівняно з контролем в 4,0 рази ($p < 0,0001$). Відповідно Hscore до bcl-2 в ендометрії, який оточував поліп, був підвищений в 2,1 рази ($p < 0,0001$) (рис. 6.78).

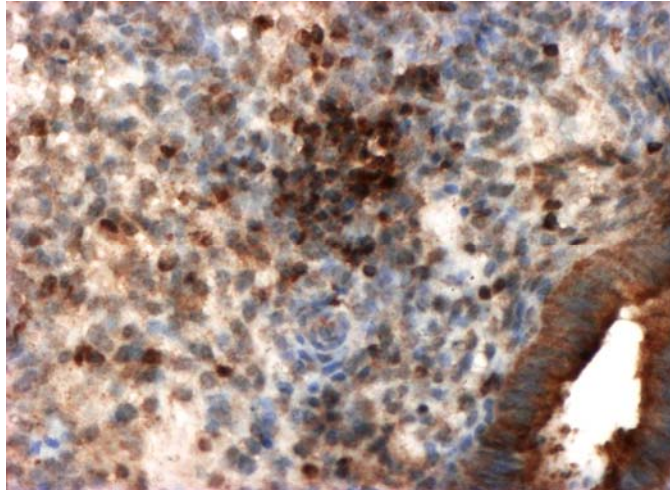


Рис. 6.78 Високий рівень експресії bcl-2 в залозах і стромі ендометрія навколо поліпа в зразку ендометрія з відповідністю на 21-й день mensis середній фазі секреції у пацієток групи I ПГХ з МАТ до bcl-2. Зб. $\times 190$.

В ендометрії в середню фазу секреції з явищами ПНГЕ в стромі кількість клітин в стані апоптозу в 1,4 рази ($p < 0,0001$) перевищувала таку в стані проліферації, а в залозах, навпаки, чисельність клітин в стані проліферації в 5,8 рази перевищувала таку в стані апоптозу ($p < 0,0001$). Порівняно з контролем кількість імунопозитивних клітин до Ki-67 в стромі була вище в 21,0 рази ($p < 0,0001$), в залозах – в 117,3 ($p < 0,002$) (рис. 6.79), 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 ($p < 0,0001$) (рис. 6.80). Зниження процесів апоптозу в залозах при ПНГЕ супроводжувалося підвищенням експресії bcl-2 в залозах порівняно зі стромою (рис. 6.81), а деяких випадках наявністю експресії bcl-2 тільки в залозах (рис. 6.82).

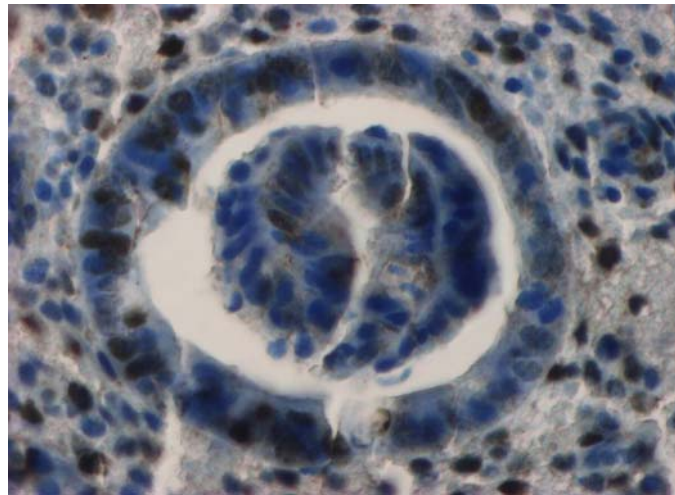


Рис. 6.79 Клітини, імунопозитивні до Кі-67, в стромі та залозі ендометрія з ПНГЕ на 21-й день menses у пацієток групи I. ІГХ-забарвлення з МАТ до Кі-67. Зб. $\times 300$.

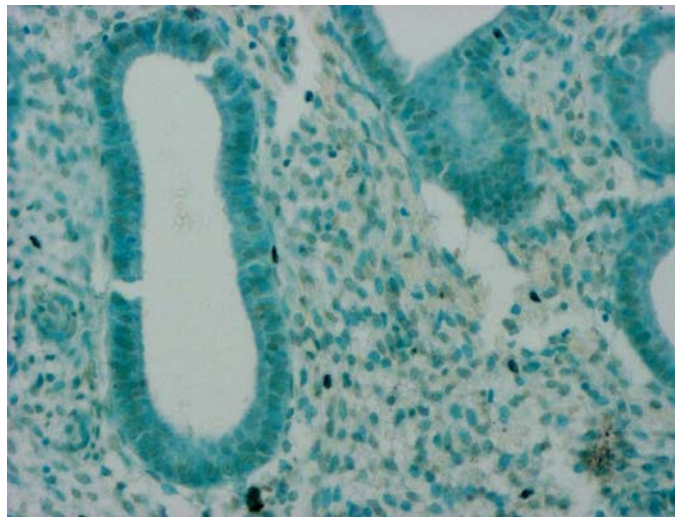


Рис. 6.80 Слабо виражений апоптоз в ендометрії на 21-й день menses у пацієтки групи I з ПНГЕ. TUNEL-метод. Зб. $\times 150$.

Аналіз кількості імунопозитивних клітин ендометрія в стані проліферації та апоптозу у жінок досліджуваних груп (табл. 6.14) показав, що при всіх досліджуваних морфофункціональних станах ендометрія вміст у стромі ендометрія імунопозитивних до Кі-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 ($p < 0,0001$) і у 1,6 рази ($p < 0,0001$), в ендометрії, який відповідає фазі ранній секреції, – у 1,5 ($p < 0,0001$) і у 1,9 ($p < 0,0001$), в ендометрії, який відповідає середній фазі секреції, – у 1,8 ($p < 0,0001$) і у 1,6

($p < 0,04$), при хронічному ендометриті – у 3,1 ($p < 0,0001$) і у 2,8 ($p < 0,0001$), при ПНГЕ – у 3,7 ($p < 0,0001$) і у 1,5 ($p < 0,0001$), при поліпах ендометрія – у 2,2 ($p < 0,0001$) і у 2,4 ($p < 0,0001$). Також в жінок групи I частіше реєструвалися імунопозитивні до Ki-67 клітини в залозах ендометрія, який відповідав фазі проліферації – у 1,7 ($p < 0,0001$) рази і в ендометрії, який відповідав фазі ранній секреції, – у 1,5 ($p < 0,0001$).

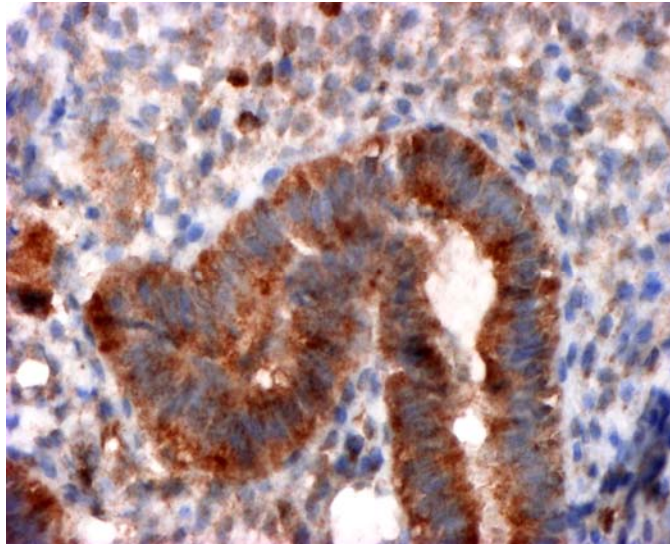


Рис. 6.81 Експресія bcl-2 клітинами ендометріальних залоз, строми і лімфоїдними елементами в стромі ендометрія при ПНГЕ на 21-й день mensis у пацієнтки групи I. ІГХ з МАТ до bcl-2. Зб. $\times 225$.

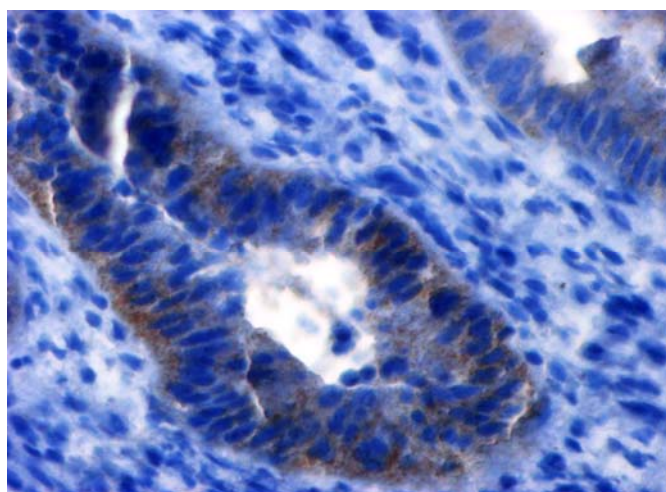


Рис. 6.82 Підвищена експресія bcl-2 клітинами ендометріальних залоз при відсутності позитивного забарвлення в стромі при ПНГЕ на 22-й день mensis у пацієнтки групи I ІГХ з МАТ до bcl-2. Зб. $\times 300$.

Таблиця 6.14

Кількість імунопозитивних клітин ендометрія в стані проліферації та апоптозу у жінок фертильного віку, яка приймала участь у воєнних діях та зазнала контузії в період імплантації ембріона (P±p, %)

Морфофункціональний стан ендометрія	Група	Кількість імунопозитивних клітин при ІГХ-забарвленні МАТ до Ki-67		Кількість клітин в стані апоптозу при застосуванні TUNEL-методу		Hscore до bcl-2 в ендометрії
		Строма	Залози	Строма	Залози	
Контрольна група, n=30						
Ендометрій в середній фазі секреції, n=30		0,26± 0,07	0,03± 0,02	4,67± 0,27	2,46± 0,24	76,64± 1,55
Досліджуванні жінки, n=457						
Ендометрій відповідає фазі проліферації, n=32	I, n=17	6,00± 0,22 ^{к,Т}	21,83± 1,18 ^{к,Т}	0,72± 0,71 ^к	0,00± 0,00 ^к	129,36± 5,50 ^Т
	II, n=15	4,51± 0,14 ^{к,С}	12,58± 0,74 ^{к,С}	1,16± 1,02 ^к	0,15± 0,10 ^к	78,94± 4,01 ^С
Ендометрій відповідає фазі ранньої секреції, n=33	I, n=17	5,64± 0,28 ^{к,Т}	18,53± 0,35 ^{к,Т}	1,66± 1,00 ^к	0,74± 0,33 ^к	128,17± 9,25 ^{к,Т}
	II, n=16	3,70± 0,10 ^{к,С}	12,39± 0,47 ^{к,С}	2,08± 1,03 ^к	0,97± 0,41 ^к	67,01± 4,80 ^С
Ендометрій у середній фазі секреції, n=30	I, n=15	5,33± 0,31 ^{к,Т}	0,36± 0,17 ^к	7,64± 0,52 ^{к,Т}	0,74± 0,33 ^к	114,11± 14,44 ^{к,Т}
	II, n=15	2,90± 0,11 ^{к,С}	0,04± 0,01	3,22± 0,35 ^{к,С}	1,61± 0,55	72,91± 11,86 ^С
Ендометрій у середній фазі секреції + хронічний ендометрит, n=50	I, n=25	10,52± 0,80 ^{к,Т}	2,50± 1,00 ^к	10,08± 1,24 ^{к,Т}	0,33± 0,19 ^к	169,16± 7,17 ^{к,Т}
	II, n=25	3,44± 0,41 ^{к,С}	1,52± 0,84	4,17± 0,86 ^С	0,51± 0,25 ^к	60,24± 4,42 ^{к,С}
Ендометрій у середній фазі секреції + ПНГЕ, n=35	I, n=18	7,68± 0,77 ^{к,Т}	9,72± 2,45 ^к	11,00± 0,77 ^{к,Т}	0,51± 0,27 ^к	193,48± 2,85 ^{к,Т}
	II, n=17	2,06± 0,16 ^{к,С}	5,12± 1,84 ^к	5,65± 0,35 ^{к,С}	1,33± 0,41 ^к	131,55± 6,52 ^{к,С}
Ендометрій у середній фазі секреції + поліп, n=34	I, n=17	7,46± 0,49 ^{к,Т}	4,81± 1,74 ^к	11,22± 1,19 ^{к,Т}	0,48± 0,23 ^к	136,59± 6,65 ^{к,Т}
	II, n=17	3,43± 0,43 ^{к,С}	2,24± 1,10	3,53± 0,97 ^С	0,74± 0,28 ^к	57,88± 6,70 ^{к,С}

Примітка. ^{к, I, II} – різниця вірогідна з аналогічним показником групи контролю, I, II (p<0,05).

У жінок групи I частіше порівняно з пацієнтками 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 2,5 ($p < 0,0003$), при ПНГЕ – у 2,0 ($p < 0,0001$), при поліпах ендометрія – у 3,2 ($p < 0,0001$). (див. табл. 6.14).

Обговорення: Як видно з отриманих даних, найбільш суттєві відмінності кількості імунопозитивних клітин ендометрія в стані проліферації та апоптозу відмічалися між групами I і II при хронічному ендометриті і ПНГЕ (див. табл. 6.14). Для ендометрія пацієнток репродуктивного віку, які брала участь у бойових діях та зазнали контузії в період імплантаційного вікна, характерне підвищення процесів проліферації в залозах і стромі ендометрія на фоні інтенсифікації процесів апоптозу в стромі і зниження процесів апоптозу в залозах, що може перешкоджати нормальному перебігу адгезії бластоцисти та інвазії трофобласта під час імплантації. Зниження апоптотичної активності залоз ендометрія здійснюється на фоні підвищення експресії інгібітора апоптозу bcl-2 переважно в залозах ендометрія і лімфогістіоплазмоцитарних інфільтратах. Порушення інтенсивності і взаємовідносин процесів проліферації і апоптозу веде не тільки до порушення морфофункціонального стану ендометрія, але й до формування у пацієнток репродуктивного віку, яка брала участь у бойових діях та зазнала контузії поліпів і гіперплазії ендометрія, що потрібно враховувати при проведенні прегравідарної підготовки таких пацієнток.

Вміст у стромі ендометрія імунопозитивних до Ki-67 клітин і bcl-2 в ендометрії в жінок групи I був більший за такий у пацієнток групи II: в ендометрії, який відповідає фазі проліферації – відповідно у 1,4 і 1,6 рази ($p < 0,0001$); в ендометрії, який відповідає фазі ранньої секреції, – у 1,5 і 1,9 ($p < 0,0001$); в ендометрії, який відповідає середній фазі секреції, – у 1,8 і 1,6 ($p < 0,04$); при хронічному ендометриті – у 3,1 і 2,8 ($p < 0,0001$); при ПНГЕ – у 3,7 і 1,5 ($p < 0,0001$); при поліпах ендометрія – у 2,2 і 2,4 рази ($p < 0,0001$).

Таким чином, для ендометрія досліджуваних пацієнток в період імплантаційного вікна характерно підвищення процесів проліферації в залозах і стромі

ендометрія на фоні інтенсифікації процесів апоптозу в стромі і зниження процесів апоптозу в залозах, що може перешкоджати нормальному перебігу адгезії бластоцисти та інвазії трофобласта під час імплантації. Зниження апоптотичної активності залоз ендометрія здійснюється на фоні підвищення експресії інгібітора апоптозу bcl-2 переважно в залозах ендометрія і лімфогістіоплазмочитарних інфільтратах. Порушення інтенсивності і взаємовідносин процесів проліферації і апоптозу веде не тільки до порушення морфофункціонального стану ендометрія, але й до формування у пацієток, що зазнали контузії в анамнезі, поліпів і гіперплазії ендометрія, що потрібно враховувати при проведенні передгравідарної підготовки таких пацієток.

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 і 1,6 рази ($p < 0,0001$); в ендометрії, який відповідає фазі ранньої секреції, – у 1,5 і 1,9 ($p < 0,0001$); в ендометрії, який відповідає середній фазі секреції, – у 1,8 і 1,6 ($p < 0,04$); при хронічному ендометриті – у 3,1 і 2,8 ($p < 0,0001$); при ПНГЕ – у 3,7 і 1,5 ($p < 0,0001$); при поліпах ендометрія – у 2,2 і 2,4 рази ($p < 0,0001$).

Матеріали розділу викладені в друкованих працях:

1. 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.

2. 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.

3. 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

4. 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

РОЗДІЛ 7

**РЕЗУЛЬТАТИ ВПРОВАДЖЕННЯ КОМПЛЕКСНОЇ
ДИФЕРЕНЦІЙОВАНОЇ СИСТЕМИ РЕАБІЛІТАЦІЇ ПАЦІЄНТОК,
ЩО ПРИЙМАЛИ УЧАСТЬ У БОЙОВИХ ДІЯХ, В ЗАЛЕЖНОСТІ
ВІД СТАНУ РЕЦЕПТИВНОСТІ ЕНДОМЕТРІЯ**

7.1 Комплексна диференційована система реабілітації пацієнток з контузією в анамнезі

Пацієнтки груп порівняння отримували лікування за стандартними схемами відповідно до наказів від 21.01.2017 № 59 21 «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"». 227 пацієнток груп порівняння були обстеженні повному обсязі (122 жінки групи ІБ та 105 жінок групи ІВ). Пацієнти були обстеженні в повному обсязі клініко-лабораторно згідно до наказу МОЗ України від 09.09.2013 № 787 «Про затвердження Порядку застосування допоміжних репродуктивних технологій в Україні».

Малоінвазивне втручання (гістероскопію) проводили у випадках, коли дані ультразвукової діагностики фіксували наявність поліпів або гіперпластичних процесів ендометрія, сінехії порожнини матки. На етапі обстеження всім жінкам з безпліддям було проведено метросальпінгографію і визначено наявність або відсутність трубно-перитонеального фактору безпліддя.

У групі ІВ (105 жінок), яким призначали традиційне лікування, 25 представницям з простою неатиповою гіперплазією ендометрія проводили лікування дідрогестероном з 5-ї доби mensis до 21 дня по 10 мг 2 рази на день протягом трьох циклів та було рекомендовано вагітніти впродовж шести місяців після лікування, 57 пацієнткам було проведено лікування методами допоміжних репродуктивних технологій, в тому числі 48 пацієнткам з трубно-перитонеальним фактором безпліддя.

Пацієнткам групи ІА (106 жінок) була проведена гістероскопія,, призначена розроблена нами елімінаційна дієта, антиоксиданта терапія, що включала вітамінкорекцію, загальнозміцнюючу-імуностимулюючу терапію та гормонкорекцію. При гістероскопічному втручанні роз'єднувались синехій порожнини матки, проводили видалення поліпи з біопсією ендометрія з обох боків місця видалення, кюретаж холодною петлею та біопсією ендометрія. Весь матеріал направлявся на патолого-гістологічне дослідження.

Всім жінки ІА групи з контузією в анамнезі, в яких не було виявлено гіперпластичних процесів ендометрія, комплексну корекцію імунного дисбалансу з нівілюванням антиоксидантного стресу розпочинали на другу добу після гістероскопічного втручання. Курс включав загальнозміцнюючої та імунорегуючої терапії з гормонкорекцією на період 3 місяці. *Вітамінотерапія* включала вітамін Д 5000 ОД в поєднанні з 1 капсулою омега 3 (1000 мг), метилфолат 800 мкг, магне В6 2 таблетки тричі на добу. Одразу після малоінвазивного втручання задля попередження формування синехій та хронічного ендометриту використовували фізіопроцедури з Лідазою по 64 ОД, подальшим призначенням ректальних супозиторіїв, які містять 15 000 МО стрептокінази і 1 250 МО стрептодорнази («Дістрептаза», Біомед Сераенд Вассіненс Продактіон Лтд. Люблін, Польща) через 2 тижні після втручання за схемою: 3 доби – по 1 супозиторію 3 рази на день, 3 дні – по 1 супозиторію двічі на добу, 3 дні – по 1 супозиторію 1 раз на добу.

Для нівілювання високих показників цитотоксичних CD16+CD56+НК-клітин в endometrium призначали імунomodулятор Протефлазід по 15 крапель 3 рази на день натще протягом трьох місяців, Лімфоміазот по 10 крапель 3 рази на день протягом 1 місяця та Supra SOD 1 капсулу 1 раз на добу.

У випадках підвищення експресії стероїдних рецепторів ендометрія призначався агоніст ГнРГ тріпторелін («Диферелін-3,75», «Beaufour Ipsen Industry», Франція) в дозуванні 3,75 мг 1 ін'єкція кожні 28 днів тричі на добу. В разі зниження експресії вищевказаних рецепторів приписувалась замісна гормональна терапія в продовж трьох місяців: естрадіол призначався трансдермально в препараті Lenzetto 1,53 мг/дозу по 6,5 мл («Orion Corporation», Фінляндія) по

2 приски на шкіру передпліччя тильної сторони або прогінови («Schering AG», Франція/Німеччина) по 1 капсулі пити в рот, один раз в день в період з 5 по 15 добу mensis; з 16 по 25 добу призначали прогестерон («Прогенорм геста») по 1 капсулі 200 мг 2 рази на день в піхву. При нормальних показниках стероїдних рецепторів жінки отримували 3 місяці низькодозовані комбіновані оральні контрацептиви, які мають антипроліферативний ефект на ендометрій (Регулон).

У випадках наявних проліферативних змін ендометрія в вигляді ПНГЕ призначали КОК низькодозований з антипроліферативним ефектом (Регулон) 3 упаковки або тримісячний курс агоністів ГнРГ (діферелін 3,75). У випадку рішення пацієнок повернутись у зону бойових дій встановлювали підшкірний імплант з етанолгестрелом або ВМС типу «Мірена».

У групі ІА з морфофункціональними змінами ендометрія, які не відповідали фазі mensis призначалась циклічно на 3 місяці гормональнотерапія з рекомендованим режимом від виробника.

Терапія метаболічних порушень перш за все включала в себе розроблення елімінаційної дієти (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 (сніданок 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). Також призначались гепатопротектори гептрал («Abbott», Італія) по 1 капсулі 2 рази на добу між прийомами їжі протягом двох місяців, а також vitamin E 268 mg (Solgar) по 1 капсулі 1 раз на день протягом місяця. Бетаргін 1 саше 2 рази на добу та Supra SOD 1 капсула 1 раз на добу.

58 жінкам групи ІА по закінченню трьох місяців післяпрегравідарної підготовки було проведено лікування методами ДРТ за абсолютними показами (безпліддя трубно-перитонеального генезу). Препарати, які застосовувались в комплексній терапії пацієнтів, зареєстровані та використання їх дозволено на території України.

7.2 Динаміка деяких показників гормонального профілю периферичної крові жінок з контузією в анамнезі в залежності від методу реабілітації

Була вивчена динаміка показників гормонального профілю периферичної крові пролікованих 106 жінок через 3 місяці після лікування (58 пацієток групи ІА і 48 групи ІБ).

При аналізі динаміки вмісту гонадотропінів (табл. 7.1) було виявлено, що застосування комплексної системи реабілітації привело у пацієток з ІА до нормалізації рівня ФСГ в групі ІБ на 5-й ($p_d < 0,01$) і 14-й день ($p_d < 0,0001$) МЦ і зниження рівня ЛГ в 1,2 рази ($p_d < 0,0001$, $p_k < 0,0001$) на 5-й день МЦ і підвищення рівня ЛГ в 1,1 рази ($p_d < 0,0001$, $p_k < 0,0001$) на 14-й день МЦ.

Таблиця 7.1

Динаміка вмісту гонадотропінів у сироватці периферичної крові жінок, що зазнали контузії під час бойових дій в залежності від методу реабілітації, $M \pm m$

Динаміка вмісту гонадотропінів	День МЦ		Група пацієток			
			КТПБ, n=106	ІА, n 58	ІБ, n =48	К, n=30
ФСГ, мМО/мл	5-й день	до лікування	5,18±0,08 ^к	5,41±0,11 ^{к,ІБ}	4,90±0,12 ^{ІА}	4,65±0,15
		після лікування	4,83±0,10 ^д	4,97±0,14 ^д	4,64±0,12 ^д	4,65±0,15
	14-й день	до лікування	11,13±0,16 ^к	10,66±0,21 ^{к,ІБ}	11,74±0,24 ^{к,ІА}	12,73±0,42
		після лікування	12,27±0,16 ^д	12,09±0,21 ^д	12,51±0,24 ^д	12,73±0,42
	21-й день	до лікування	3,61±0,05	3,61±0,05	3,51±0,07	3,55±0,12
		після лікування	3,57±0,05	3,61±0,07	3,52±0,07	3,55±0,12
ЛГ, мМО/мл	5-й день	до лікування	6,52±0,14 ^к	6,89±0,16 ^{к,ІБ}	6,06±0,24	4,88±0,18
		після лікування	5,36±0,08 ^{к,д}	5,29±0,07 ^{к,д}	5,44±0,16 ^{к,д}	4,88±0,18

Динаміка вмісту гонадотропінів	День МЦ		Група пацієток			
			КТПБ, n=106	ІА, n 58	ІБ, n =48	К, n=30
	14-й день	до лікування	37,34±0,39 ^к	36,10±0,54 ^{к,ІБ}	39,00±0,63 ^{к,ІА}	46,69±1,76
		після лікування	42,20±0,42 ^{к,д}	41,29±0,56 ^{к,ІБ,д}	43,64±0,70 ^{ІА,д}	46,69±1,76
	21-й день	до лікування	6,16±0,14	6,09±0,17	6,24±0,25 ^{к,ІА}	6,64±0,25
		після лікування	6,38±0,14	6,27±0,17	6,51±0,25	6,64±0,25

Примітки:

- ^{к, ІА, ІБ} – статистично вірогідна різниця відносно показників груп К, ІА, ІБ, $p < 0,05$;
- ^д – вірогідна різниця між показниками до та через 3 міс після початку лікування ($p < 0,05$).

Як видно з даних таблиці 7.1, лікування у пацієток в групі ІБ призвело лише до вірогідного 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 не лише на 5-й день МЦ знизилися відповідно в 1,4 ($p_d < 0,0001$) і 1,2 ($p_d < 0,002$) рази та підвищилися на 14-й день у 1,2 ($p_d < 0,0001$) і 1,20 ($p_d < 0,0001$) рази, але й нормалізувалися.

Вміст ФСГ у пацієток в групі ІА вірогідно перевищував такий в групі ІБ на 14-й день МЦ у 1,1 ($p_{со-сп} < 0,04$), вміст ЛГ – був нижчий на 5-й день у 1,2 ($p_{со-сп} < 0,0001$) і вищий на 14-й у 1,1 рази ($p_{со-сп} < 0,0001$).

Співвідношення ЛГ/ФСГ через три місяці у групі пацієток з трубно-перитонеальним фактором безпліддя та контузією в анамнезі (група ІА) вірогідно не відрізнялося від контрольних показників (табл. 7.2). Вірогідна динаміка відмічалася на 5-й день – величина ЛГ/ФСГ знизилася у 1,1 ($p_d < 0,05$) рази та нормалізувалася на 5-й день МЦ.

Динаміка коефіцієнту співвідношення ЛГ/ФСГ у сироватці периферичної крові в залежності від методу реабілітації, $M \pm m$

Динаміка вмісту гонадотропінів	День МЦ		Група пацієток			
			КТПБ, n=106	ІА, n 58	ІБ, n =48	К, n=30
ЛГ/ФСГ	5-й день	до лікування	1,33±0,03 ^к	1,32±0,05 ^к	1,36±0,04 ^к	1,08±0,04
		після лікування	1,27±0,03	1,22±0,05	1,26±0,05	1,08±0,04
	14-й день	до лікування	3,63±0,07	3,79±0,15	3,60±0,10	3,76±0,16
		після лікування	3,66±0,06	3,70±0,11	3,57±0,09	3,76±0,16
	21-й день	до лікування	1,80±0,05	1,70±0,08	1,78±0,07	1,92±0,08
		після лікування	1,89±0,05	1,87±0,09	1,81±0,07	1,92±0,08

Примітки:

- ^к ІА, ІБ, – статистично вірогідна різниця відносно показників груп К, ІА, ІБ, $p < 0,05$;
- ^д – вірогідна різниця між показниками до та через 3 міс після початку лікування ($p < 0,05$).

У пацієток групи ІА через 3 місяці відмічалася вірогідна динаміка змін усіх статевих стероїдів (табл. 7.3). У групі ІА рівень E_2 на 5-й день знизився у 1,2 ($p_d < 0,0001$) рази, на 21-й підвищився у 1,2 ($p_d < 0,0001$), вміст П підвищився на 21-й день у 1,28 ($p_d < 0,0001$) рази, рівень Т знизився у 1,4 ($p_d < 0,0001$). Між групами ІА і ІБ через 3 місяці відмічалася наступна різниця: вміст E_2 на 5-й день МЦ вірогідно у групі ІБ перевищував такий у групі ІА у 1,1 рази ($p_{co-сп} < 0,0001$), рівень П на 21-й день у групі ІА був більший, ніж в ІБ у 1,3 ($p_{co-сп} < 0,0001$), концентрація Т у групі ІА була нижче за таку у ІБ у 1,2 рази ($p_{co-сп} < 0,03$).

Таблиця 7.3

**Динаміка вмісту стероїдних гормонів у сироватці периферичної крові
в залежності від методу реабілітації, М±m**

Динаміка вмісту гонадотропінів	День МЦ		Група пацієнток			
			КТПБ, n=106	ІА, n 58	ІБ, n= 48	К, n=30
ЛГ/ФСГ	Е ₂ , пмоль/л	до лікування	1,33±0,03 ^к	1,32±0,05 ^к	1,36±0,04 ^к	1,08±0,04
		після лікування	1,27±0,03	1,22±0,05	1,26±0,05	1,08±0,04
	П, нмоль/л	до лікування	3,63±0,07	3,79±0,15	3,60±0,10	3,76±0,16
		після лікування	3,66±0,06	3,70±0,11	3,57±0,09	3,76±0,16
	Тв, нг/мл	до лікування	1,80±0,05	1,70±0,08	1,78±0,07	1,92±0,08
		після лікування	1,89±0,05	1,87±0,09	1,81±0,07	1,92±0,08

Примітки:

- ^к, ІА, ІБ, – статистично вірогідна різниця відносно показників груп К, ІА, ІБ, $p < 0,05$;
- ^д – вірогідна різниця між показниками до та через 3 міс після початку лікування ($p < 0,05$).

Таким чином, застосування розробленої комплексної системи реабілітації порівняно з традиційною приводить до того, що через три місяці після початку лікування здійснюються *вірогідні зміни гонадотропінів* в сироватці периферичної крові (у пацієнток групи ІА на 5-й день МЦ вміст ЛГ нижчий у 1,1 ($p < 0,0001$), на 14-й день МЦ – вміст ФСГ і ЛГ більший відповідно у 1,2 ($p < 0,003$) і 1,1 рази ($p < 0,04$), а у жінок групи ІБ на 5-й день МЦ рівень ЛГ нижчий у 1,1 рази ($p < 0,02$) і на 14-й більший – у 1,2 ($p < 0,0001$)); а також *статевих стероїдів* (у пацієнток групи ІА на 5-й день МЦ вміст Е₂ вищий у 1,1 ($p < 0,0001$), на 21-й день вміст П більший у 1,3 ($p < 0,0001$), концентрація Т нижче у 1,2 ($p < 0,03$) рази, у жінок групи ІБ – на 5-й день МЦ вміст Е₂ вірогідно менший у 1,1 ($p < 0,003$), а на 21-й день рівень Е₂ більший у 1,1 ($p < 0,02$) і П – у 1,2 рази ($p < 0,0001$)).

7.3 Динаміка імунної реактивності периферичної крові в залежності від методу реабілітації

Нами була вивчена динаміка деяких показників імунної реактивності у жінок з трубно-перитонеальним фактором безпліддя та контузією в анамнезі в залежності від методу реабілітації.

При оцінці динаміки субпопуляційного складу лімфоцитів периферичної крові виявлено, що у пацієток з контузією в анамнезі 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. 7.4).

Таблиця 7.4

Динаміка субпопуляційного складу лімфоцитів периферичної крові в залежності від методу реабілітації, $M \pm m$ (%)

Субпопуляційний склад лімфоцитів	Час відносно початку лікування	Група пацієток			
		ЖзБ, n=211	ІА, n=106	ІБ, n=105	К, n=30
CD3+	до лікування	65,26±0,45 ^к	63,66±0,97 ^{к,ІБ}	63,98±0,99 ^{к,ІА}	72,59±1,07
	після лікування	68,03±0,44 ^{к,д}	69,08±0,55 ^{к,ІБ,д}	65,89±0,71 ^{к,ІА}	
CD4+	до лікування	29,27±0,30 ^к	27,70±0,49 ^{к,ІБ}	28,02±0,57 ^{к,ІА}	36,45±0,68
	після лікування	33,58±0,33 ^{к,д}	34,83±0,62 ^{ІБ,д}	32,02±0,55 ^{к,ІА,д}	
CD8+	до лікування	19,12±0,18 ^к	18,29±0,39 ^{к,ІБ}	18,70±0,37 ^{к,ІА}	21,45±0,41
	після лікування	20,27±0,18 ^{к,д}	20,67±0,40 ^{ІБ,д}	19,56±0,30 ^{к,ІА}	
CD22+	до лікування	12,06±0,15 ^к	11,97±0,27 ^к	11,81±0,29 ^к	13,86±0,44
	після лікування	12,99±0,17 ^{к,д}	13,12±0,27 ^{ІБ,д}	12,20±0,29 ^{к,ІА}	

Субпопуляційний склад лімфоцитів	Час відносно початку лікування	Група пацієток			
		ЖзБ, n=211	ІА, n=106	ІБ, n=105	К, n=30
CD16+	до лікування	11,88±0,15 ^к	11,15±0,26 ^{к,ІБ}	11,38±0,26 ^{к,ІА}	14,86±0,56
	після лікування	13,59±0,17 ^д	14,43±0,32 ^{ІБ,д}	13,15±0,36 ^{к,ІА,д}	
CD25+	до лікування	20,66±0,33 ^к	22,65±0,84 ^{к,ІБ}	21,39±0,60 ^{к,ІА}	16,41±0,48
	після лікування	18,46±0,29 ^{к,д}	18,50±0,63 ^{к,д,ІБ}	20,12±0,50 ^{к,ІА}	

Примітки:

1. ^{к, ІА, ІБ} – статистично вірогідна різниця відносно показників груп К, ІА, ІБ, $p < 0,05$;
2. ^д – вірогідна різниця між показниками до та через 3 міс після початку лікування ($p < 0,05$).

Як видно з таблиці 7.4, у пацієток в групі ІБ привело через 3 місяця до вірогідного підвищення рівня CD4+ – на 14,28% ($p_d < 0,0001$) і CD16+ – на 15,55% ($p_d < 0,0001$), тоді як у групі ІА після проведення комплексної реабілітації через 3 місяця вірогідно збільшився вміст усіх досліджуваних субпопуляцій лімфоцитів: CD3+ – на 8,51% ($p_d < 0,0001$), CD4+ – на 25,74% ($p_d < 0,0001$), CD8+ – на 13,01% ($p_d < 0,0001$), CD16+ – на 29,42% ($p_d < 0,0001$), CD22+ – на 9,61% ($p_d < 0,01$), зменшився вміст CD25+ – на 18,32% ($p_d < 0,0001$). При цьому вміст CD3+ у групі ІА перевищував аналогічний у групі ІБ – на 4,84% ($p_{CO-CP} < 0,0005$), CD4+ – на 8,84% ($p_{CO-CP} < 0,0007$), CD8+ – на 5,67% ($p_{CO-CP} < 0,03$), CD22+ – на 7,01% ($p_{CO-CP} < 0,01$), CD16+ – на 9,73% ($p_{CO-CP} < 0,01$), а вміст CD25+ був менший на 8,05% ($p_{CO-CP} < 0,05$).

У жінок з трубно-перитонеальним фактором безпліддя та контузіїєю в анамнезі через 3 місяці підвищився вміст Ig G – на 16,27% ($p_d < 0,003$), знизився рівень Ig A – на 12,40% ($p_d < 0,01$) і Ig M – на 8,22% ($p_d < 0,002$) (табл. 7.5).

Динаміка вмісту сироваткових імуноглобулінів в залежності від методу реабілітації, $M \pm m$

Динаміка вмісту сироваткових імуноглобулінів	Час відносно початку лікування	Група пацієнток					
		ЖзБ, n=382	I, n=211	IA, n=106	IB, n=105	II, n=171	K, n=30
Ig G, г/л	до лікування	8,42± 0,12 ^к	7,60± 0,16 ^{к,II}	7,69± 0,24 ^{к,II}	7,51± 0,21 ^{к,II}	9,46± 0,15 ^{к,I}	10,82± 0,29
	після лікування	9,79± 0,13 ^{к,д}	9,34± 0,14 ^{к,II,д}	10,06± 0,17 ^{к,IB,д}	8,60± 0,21 ^{к,IA,II,д}	10,36± 0,23 ^{I,д}	
Ig A, г/л	до лікування	2,42± 0,05 ^к	2,63± 0,06 ^{к,II}	2,69± 0,08 ^{к,II}	2,56± 0,09 ^{к,II}	2,15± 0,06 ^{к,I}	1,83± 0,09
	після лікування	2,12± 0,06 ^{к,д}	2,20± 0,08 ^{к,II,д}	1,97± 0,07 ^{IB,д}	2,43± 0,13 ^{к,IA}	2,01± 0,10 ^I	
Ig M, г/л	до лікування	1,46± 0,03 ^к	1,58± 0,04 ^{к,II}	1,62± 0,06 ^{к,II}	1,54± 0,05 ^{к,II}	1,32± 0,04 ^{к,I}	1,18± 0,04
	після лікування	1,34± 0,03 ^{к,д}	1,38± 0,05 ^{к,II,д}	1,27± 0,06 ^{IB,д}	1,50± 0,06 ^{к,IA}	1,29± 0,05 ^I	

Примітки:

1. ^{к, IA, IB,} – статистично вірогідна різниця відносно показників груп K, IA, IB, $p < 0,05$;
2. ^д – вірогідна різниця між показниками до та через 3 міс після початку лікування ($p < 0,05$).

Як видно з таблиці 7.5, у пацієнток в групі IB привело через 3 місяця до вірогідного підвищення тільки рівня Ig G – на 22,89% ($p_d < 0,0003$), тоді як у групі IA після проведення комплексної реабілітації через 3 місяця вірогідно змінився вміст усіх досліджуваних імуноглобулінів: Ig G – на 30,82% ($p_d < 0,0001$), знизився рівень Ig A – на 26,77% ($p_d < 0,0001$) і Ig M – на 21,60% ($p_d < 0,0001$). При цьому вміст Ig G у групі IA перевищував аналогічний у групі IB – на 16,98% ($p_{CO-CP} < 0,0001$), рівень Ig A був менший на 18,93% ($p_{CO-CP} < 0,003$) і Ig M – на 15,33% ($p_{CO-CP} < 0,008$).

У жінок з трубно-перитонеальним фактором безпліддя та контузією в анамнезі через 3 місяці в сироватці периферичної крові знизився рівень ЦК в 1,4 ($p_d < 0,0001$) і підвищився вміст комплементу в 1,2 рази ($p_d < 0,0001$) (табл. 7.6).

Таблиця 7.6

**Динаміка вмісту ЦК та комплементу у сироватці периферичної крові
у ЖКА в залежності від методу реабілітації, $M \pm m$**

Динаміка вмісту ЦК та комплементу	Час відносно початку лікування	Група пацієнок					
		ЖзБ, n=382	I, n=211	IA, n=106	IB, n=105	II, n=171	K, n=30
ЦК, ум. од. оптичної щільності	до лікування	94,05± 1,73 ^к	102,88± 2,31 ^{к,II}	103,47± 3,47 ^{к,II}	102,28± 3,06 ^{к,II}	82,80± 2,35 ^{к,I}	48,45± 2,26
	після лікування	67,46± 1,40 ^{к,д}	67,45± 1,45 ^{к,II,д}	62,91± 2,24 ^{к,IB,д}	72,17± 1,69 ^{к,IA,д}	67,46± 2,59 ^{к,I,д}	
Комплемент, ум. од. за 50% гемолізом	до лікування	38,22± 0,60 ^к	36,20± 0,71 ^{к,II}	35,65± 1,08 ^{к,IB}	36,77± 0,90 ^{к,IA}	40,79± 0,98 ^{к,I}	49,83± 1,74
	після лікування	44,09± 0,78 ^{к,д}	42,59± 0,75 ^{к,II,д}	45,31± 1,05 ^{к,IB,д}	39,76± 1,00 ^{к,IA,д}	46,01± 1,49 ^{I,д}	

Примітки:

1. ^{к, IA, IB,} – статистично вірогідна різниця відносно показників груп K, IA, IB, $p < 0,05$;
2. ^д – вірогідна різниця між показниками до та через 3 міс після початку лікування ($p < 0,05$).

Як видно з таблиці 7.6, у пацієнок через 3 місяця як у групі IA, так й у групі IB знизився рівень ЦК відповідно у 1,6 ($p_d < 0,0001$) і у 1,4 ($p_d < 0,0001$) рази, підвищився вміст комплементу у 1,3 ($p_d < 0,0001$) і у 1,1 ($p_d < 0,03$). При цьому вміст ЦК у групі IA був нижчий за аналогічний у групі IB у 1,2 рази ($p_{CO-CP} < 0,001$), а комплементу був вищий у 1,1 рази ($p_{CO-CP} < 0,0002$).

У жінок з трубно-перитонеальним фактором безпліддя та контузією в анамнезі через 3 місяці у сироватці периферичної крові знизилися рівні прозапальних цитокінів: ІЛ-1 β – у 1,8 ($p_d < 0,0001$) рази, ІЛ-2 – у 1,1 ($p_d < 0,0001$), ІФН- γ – у 1,3 ($p_d < 0,01$), ФНП- α – у 1,6 ($p_d < 0,0001$) (табл. 7.7).

**Динаміка рівнів прозапальних цитокінів у сироватці периферичної крові
в залежності від методу реабілітації, М±m**

Динаміка рівнів прозапальних цитокінів	Час відносно початку лікування	Група пацієнток					
		ЖзБ, n=382	I, n=211	IA, n=106	IB, n=105	II, n=171	K, n=30
ІЛ-1β, пг/мл	до лікування	418,12± 5,02 ^к	478,92± 5,01 ^{к,II}	475,65± 7,07 ^{к,II}	482,31± 7,13 ^{к,II}	340,67± 5,07 ^{к,I}	43,31± 2,31
	після лікування	225,43± 2,78 ^{к,д}	236,92± 3,36 ^{к,II,д}	189,60± 0,84 ^{к,IB,II,д}	286,04± 0,96 ^{к,IA,II,д}	210,80± 4,41 ^{к,I,д}	
ІЛ-2, МО/мл	до лікування	14,52± 0,18 ^к	15,34± 0,19 ^{к,II}	15,50± 0,30 ^{к,II}	15,18± 0,25 ^{к,II}	13,46± 0,32 ^{к,I}	10,66± 0,23
	після лікування	13,38± 0,24 ^{к,д}	14,15± 0,20 ^{к,II,д}	13,45± 0,30 ^{к,IB,д}	14,87± 0,25 ^{к,IA}	12,39± 0,47 ^{к,I,д}	
ІФН-γ, пг/мл	до лікування	48,47± 3,07 ^к	54,99± 4,67 ^{к,II}	53,98± 6,66 ^{к,II,д}	56,04± 6,59 ^{к,II}	40,17± 3,55 ^{к,I}	25,87± 1,53
	після лікування	38,21± 2,47 ^{к,д}	42,18± 3,73 ^{к,II}	34,25± 4,42 ^{к,IB,д}	50,42± 5,99 ^{к,IA,II}	33,15± 2,94 ^I	
ФНП-α, пг/мл	до лікування	238,91± 7,39 ^к	258,28± 9,96 ^{к,II}	260,73± 13,84 ^{к,II}	255,73± 14,42 ^{к,II}	214,25± 10,77 ^{к,I}	18,86± 1,97
	після лікування	149,16± 2,36 ^{к,д}	167,31± 2,39 ^{к,II,д}	147,83± 2,69 ^{к,IB,II,д}	187,53± 2,89 ^{к,IA,II,д}	126,04± 3,72 ^{к,I,д}	

Примітки:

- ^{к, IA, IB} – статистично вірогідна різниця відносно показників груп К, ІА, ІБ, $p < 0,05$;
- ^д – вірогідна різниця між показниками до та через 3 міс після початку лікування ($p < 0,05$).

Як видно з таблиці 7.7, у пацієнток у групі ІБ привело через 3 місяця до вірогідного зниження рівня ІЛ-1β – у 1,7 ($p_d < 0,0001$) і ФНП-α – у 1,4 ($p_d < 0,0001$) рази, тоді як у групі ІА після проведення комплексної реабілітації через 3 місяця вірогідно знизився вміст усіх досліджуваних прозапальних цитокінів: ІЛ-1β – у 2,5 рази ($p_d < 0,0001$), ІЛ-2 – у 1,2 ($p_d < 0,0001$), ІФН-γ – у 1,6 ($p_d < 0,01$), ФНП-α – у 1,8 ($p_d < 0,0001$). При цьому вміст ІЛ-1β у групі ІА був менший за аналогічний у групі ІБ – у 1,5 ($p_{CO-CP} < 0,0001$) рази, ІЛ-2 – у 1,1 ($p_{CO-CP} < 0,0003$), ІФН-γ – у 1,5 ($p_{CO-CP} < 0,03$), ФНП-α – у 1,3 рази ($p_{CO-CP} < 0,0001$).

У жінок з трубно-перитонеальним фактором безпліддя та контузіїєю в анамнезі через 3 місяці у сироватці периферичної крові знизилися рівні протизапальних цитокінів: ІЛ-4 – у 1,5 ($p_d < 0,0001$) рази, ІЛ-10 – у 1,5 ($p_d < 0,0001$), ТФР- β – у 1,4 рази ($p_d < 0,0001$) (табл. 7.8).

Таблиця 7.8

Динаміка рівнів протизапальних цитокінів у сироватці периферичної крові в залежності від методу реабілітації, $M \pm m$

Динаміка рівнів прозапальних цитокінів	Час відносно початку лікування	Група пацієнок					
		ЖзБ, n=382	I, n=211	IA, n=106	IB, n=105	II, n=171	K, n=30
ІЛ-4, пг/мл	до лікування	221,24 \pm 1,48 ^к	229,88 \pm 2,01 ^{к,II}	231,77 \pm 3,86 ^{к,II}	227,93 \pm 0,90 ^{к,II}	210,22 \pm 1,87 ^{к,I}	29,21 \pm 1,72
	після лікування	152,11 \pm 1,37 ^{к,д}	157,82 \pm 0,99 ^{к,II,д}	147,26 \pm 0,99 ^{к,IB,II,д}	168,79 \pm 0,87 ^{к,IA,II,д}	144,82 \pm 2,75 ^{к,I,д}	
ІЛ-10, пг/мл	до лікування	186,79 \pm 4,56 ^к	195,29 \pm 5,90 ^{к,II}	191,60 \pm 7,76 ^{к,II}	199,12 \pm 8,95 ^{к,II}	175,95 \pm 7,08 ^{к,I}	13,86 \pm 0,87
	після лікування	128,53 \pm 4,66 ^{к,д}	138,46 \pm 5,99 ^{к,II,д}	110,12 \pm 7,32 ^{к,IB,II,д}	167,88 \pm 8,69 ^{к,IA,II,д}	115,88 \pm 7,25 ^{к,I,д}	
ТФР- β , пг/мл	до лікування	30,63 \pm 0,36 ^к	32,53 \pm 0,40 ^{к,II}	32,87 \pm 0,54 ^{к,II}	32,18 \pm 0,60 ^{к,II}	28,21 \pm 0,59 ^{к,I}	1,90 \pm 0,05
	після лікування	22,07 \pm 0,37 ^{к,д}	24,88 \pm 0,37 ^{к,II,д}	23,75 \pm 0,46 ^{к,IB,II,д}	26,07 \pm 0,55 ^{к,IA,II,д}	18,49 \pm 0,58 ^{к,I,д}	

Примітки:

- ^{к, IA, IB} – статистично вірогідна різниця відносно показників груп K, IA, IB, $p < 0,05$;
- ^д – вірогідна різниця між показниками до та через 3 міс після початку лікування ($p < 0,05$).

Як видно з таблиці 7.8, у пацієнок у групі IA та у групі IB через 3 місяця вірогідно знизився рівень усіх досліджуваних протизапальних цитокінів: ІЛ-4 – відповідно у 1,6 ($p_d < 0,0001$) і у 1,4 ($p_d < 0,0001$) рази, ІЛ-10 – у 1,7 ($p_d < 0,0001$) і у 1,2 ($p_d < 0,01$), ТФР- β – у 1,4 ($p_d < 0,0001$) і у 1,2 ($p_d < 0,0001$). При цьому вміст ІЛ-4 у групі IA був менший за аналогічний у групі IB – у 1,2 ($p_{CO-CP} < 0,0001$) рази, ІЛ-10 – у 1,5 ($p_{CO-CP} < 0,0001$), ТФР- β – у 1,1 рази ($p_{CO-CP} < 0,001$).

У пацієток репродуктивного віку, з контузією в анамнезі через 3 місяці у сироватці периферичної крові знизився рівень фібронектину у 3,0 рази ($p_d < 0,0001$), а також активність NAT у сечі у 1,1 рази ($p_d < 0,0001$) (табл. 7.9).

Таблиця 7.9

Динаміку вмісту фібронектину у сироватці периферичної крові жінок та активності NAT у сечі в жінок репродуктивного віку, які брали участь у бойових діях та зазнали контузії в залежності від методу реабілітації, $M \pm m$

Динаміка вмісту фібронектину	Час відносно початку лікування	Група пацієток					
		ЖЗБ, n=382	I, n=211	IA, n=106	IB, n=105	II, n=171	K, n=30
Фібронектин, пг/мл	до лікування	2078,42±38,50 ^к	2271,49±51,70 ^{к,II}	2250,22±65,45 ^{к,II}	2293,56±80,80 ^{к,II}	1832,50±51,9546 ^{к,I}	324±14,00
	після лікування	676,80±17,18 ^{к,д}	721,35±22,95 ^{к,II,д}	461,79±22,37 ^{к,IB,II,д}	990,79±24,34 ^{к,IA,II,д}	620,06±25,32 ^{к,I,д}	
NAT, %	до лікування	75,54±0,61 ^к	78,02±0,77 ^{к,II}	77,92±1,11 ^{к,II}	78,12±1,07 ^{к,II}	72,38±0,92 ^{к,I}	67,52±1,27

Примітки:

- ^{к, IA, IB} – статистично вірогідна різниця відносно показників груп K, IA, IB, $p < 0,05$;
- ^д – вірогідна різниця між показниками до та через 3 міс після початку лікування ($p < 0,05$).

Як видно з таблиці 7.9, у пацієток у групі IA та у групі IB через 3 місяця вірогідно знизився рівень фібронектину відповідно у 4,9 ($p_d < 0,0001$) і у 2,3 рази ($p_d < 0,0001$), а також активність ферменту NAT у сечі – у 1,1 ($p_d < 0,0001$) і у 1,1 рази ($p_d < 0,02$). При цьому вміст фібронектину у групі IA був менший за аналогічний у групі IB – у 2,2 ($p_{CO-CP} < 0,0001$) рази, активність ферменту NAT – у 1,1 ($p_{CO-CP} < 0,007$).

Таким чином, застосування розробленої комплексної системи реабілітації порівняно з традиційною приводить до того, що через 3 місяці лікування у пацієток групи IB: підвищується вміст CD3+ на 4,84% ($p < 0,0005$), CD4+ – на 8,84% ($p < 0,0007$), CD8+ – на 5,67% ($p < 0,03$), CD22+ – на 7,01% ($p < 0,01$), CD16+ – на 9,73% ($p < 0,01$), Ig G – на 16,98% ($p < 0,0001$), комплементу – у 1,1 ($p < 0,0002$) рази, знижується рівень CD25+ на 8,05% ($p < 0,05$), Ig A – на

18,93% ($p < 0,003$), Ig M – на 15,33% ($p < 0,008$), ЦК – у 1,2 рази ($p < 0,001$), ІЛ-1 β – у 1,5 ($p < 0,0001$), ІЛ-2 – у 1,1 ($p < 0,0003$), ІФН- γ – у 1,5 ($p < 0,03$), ФНП- α – у 1,3 ($p < 0,0001$), ІЛ-4 – у 1,2 ($p < 0,0001$), ІЛ-10 – у 1,5 ($p < 0,0001$), ТФР- β – у 1,1 ($p < 0,001$), фібрoneктину – у 2,2 ($p < 0,0001$), активності ферменту NAT – у 1,1 рази ($p < 0,007$). Застосування розробленої комплексної системи реабілітації приводить до того, що через 3 місяці після початку лікування в жінок групи ІА збільшується вміст CD3+ на 5,51% ($p < 0,01$), CD4+ – на 6,62% ($p < 0,008$), CD8+ – на 6,05% ($p < 0,002$), CD22+ – на 9,40% ($p < 0,03$), Ig G – на 8,88% ($p < 0,002$), комплементу – у 1,2 ($p < 0,03$) рази; знижується рівень CD25+ на 8,88% ($p < 0,05$), ЦК – у 1,3 рази ($p < 0,0001$), ІЛ-1 β – у 1,7 ($p < 0,01$), ІЛ-2 – у 1,2 ($p < 0,008$), ІФН- γ – у 1,5 ($p < 0,002$), ФНП- α – у 1,3 ($p < 0,03$), ІЛ-4 – у 1,2 ($p < 0,0001$), ІЛ-10 – у 1,7 ($p < 0,0001$), ТФР- β – у 1,4 ($p < 0,0001$), фібрoneктину – у 2,2 рази ($p < 0,0001$).

7.4 Динаміка деяких показників вільнорадикального окислення, антиоксидантного захисту й ендогенної інтоксикації у периферичній крові жінок репродуктивного віку в залежності від методу реабілітації

Був проведений аналіз динаміки деяких показників вільнорадикального окислення, антиоксидантного захисту та ендогенної інтоксикації у периферичній крові в групах ІА та ІБ в залежності від методу реабілітації.

Так, у пацієток контузіїю в анамнезі через 3 місяці після початку лікування у периферичній крові знижувалося накопичення продуктів вільнорадикального окислення – концентрації дієнових кон'югат ненасичених жирних кислот у плазмі у 1,1 ($p_d < 0,0001$) рази і рівня малонового діальдегіду в еритроцитах – у 1,4 рази ($p_d < 0,0001$) (табл. 7.10).

Як видно з таблиці 7.10, у пацієток групи ІА та групи ІБ через 3 місяця вірогідно знизився рівень усіх досліджуваних продуктів вільнорадикального окислення: дієнових кон'югат – відповідно у 1,2 ($p_d < 0,0001$) і у 1,1 ($p_d < 0,0001$) рази, малонового діальдегіду – у 1,6 ($p_d < 0,0001$) і у 1,3 ($p_d < 0,0001$). При цьому вміст дієнових кон'югат у групі ІА був менший за аналогічний у групі ІБ – у 1,1 рази ($p_{CO-CP} < 0,0001$), малонового діальдегіду – у 1,2 ($p_{CO-CP} < 0,0001$).

Таблиця 7.10

**Динаміка накопичення деяких продуктів вільнорадикального окислення
у периферичній крові в ЖЗБ в залежності від методу реабілітації, $M \pm m$**

Динаміка накопичення деяких продуктів вільнорадикального окислення	Час відносно початку лікування	Група пацієнток					
		ЖЗБ, n=382	I, n=211	IA, n=106	IB, n=105	II, n=171	K, n=30
Дієнові кон'югати, Од/мл	до лікування	2,69± 0,02 ^к	2,90± 0,02 ^{к,II}	2,88± 0,03 ^{к,II}	2,91± 0,04 ^{к,II}	2,42± 0,02 ^{к,I}	2,03± 0,03
	після лікування	2,39± 0,02 ^{к,д}	2,54± 0,03 ^{к,II,д}	2,42± 0,04 ^{к,IB,II,д}	2,66± 0,04 ^{к,IA,II,д}	2,21± 0,03 ^{к,I,д}	
Малоновий діальдегід, мкмоль/г білка	до лікування	11,69± 0,14 ^к	13,06± 0,15 ^{к,II}	13,12± 0,21 ^{к,II}	13,00± 0,21 ^{к,II}	9,94± 0,20 ^{к,I}	6,25± 0,11
	після лікування	8,57± 0,10 ^{к,д}	9,07± 0,13 ^{к,II,д}	8,45± 0,16 ^{к,IB,II,д}	9,71± 0,17 ^{к,IA,II,д}	7,93± 0,14 ^{к,I,д}	

Примітки:

- ^{к, IA, IB,} – статистично вірогідна різниця відносно показників груп K, IA, IB, $p < 0,05$;
- ^д – вірогідна різниця між показниками до та через 3 міс після початку лікування ($p < 0,05$).

У пацієнток групи IB відмічалось вірогідне зниження у периферичній крові в динаміці після операції усіх досліджуваних продуктів вільнорадикального окислення: дієнових кон'югат – відповідно у 1,1 ($p_d < 0,0001$), малонового діальдегіду – у 1,3 ($p_d < 0,0001$), тоді як у групі IB – тільки малонового діальдегіду у 1,2 ($p_d < 0,0001$) (див. табл. 7.10).

У пацієнток з контузією в анамнезі через 3 місяці після початку лікування у сироватці периферичної крові підвищилась активність антиоксидантів: каталази – у 1,1 ($p_d < 0,004$) рази, супероксиддисмутази – у 1,2 ($p_d < 0,0001$), токоферолу- α – у 1,0 ($p_d < 0,0001$) (табл. 7.11). У пацієнток групи IA й у групі IB через 3 місяця вірогідно підвищився рівень тільки супероксиддисмутази – у 1,2 рази ($p_d < 0,001$), тоді як у групі IA – каталази у 1,1 ($p_d < 0,0001$), супероксиддисмутази – у 1,3 ($p_d < 0,0001$), токоферолу- α – у 1,1 ($p_d < 0,0009$). При цьому

активність каталази у групі ІА була вища за аналогічну у групі ІБ – у 1,1 рази ($p_{CO-CP} < 0,03$), супероксиддисмутази – у 1,1 ($p_{CO-CP} < 0,04$), токоферолу- α – у 1,1 ($p_{CO-CP} < 0,0003$).

Таблиця 7.11

**Динаміка активності деяких ферментних і вітамінних антиоксидантів
в залежності від методу реабілітації, $M \pm m$**

Динаміка активності деяких ферментних і вітамінних антиоксидантів	Час відносно початку лікування	Група пацієнток					
		ЖзБ, n=382	I, n=211	ІА, n=106	ІБ, n=105	ІІ, n=171	К, n=30
Каталаза, мкат/л	до лікування	15,17± 0,19 ^к	14,36± 0,29 ^{к,ІІ}	14,19± 0,38 ^{к,ІІ}	14,54± 0,43 ^{к,ІІ}	16,21± 0,19 ^І	16,17± 0,38
	після лікування	15,89± 0,15 ^д	15,62± 0,23 ^д	16,11± 0,31 ^{ІБ,д}	15,13± 0,33 ^{к,ІА,д}	16,22± 0,20	
Супероксид- дисмутаза, Од/мг білка	до лікування	0,088± 0,002 ^к	0,081± 0,002 ^{к,ІІ}	0,080± 0,003 ^{к,ІІ}	0,083± 0,0041 ^{к,ІІ}	0,097± 0,002 ^{к,І}	0,113± 0,004
	після лікування	0,104± 0,001 ^д	0,102± 0,002 ^{к,ІІ,д}	0,106± 0,003 ^{ІБ,д}	0,098± 0,003 ^{к,ІА,д}	0,106± 0,002 ^{І,д}	
Токоферол- α , мкмоль/л	до лікування	6,08± 0,04 ^к	5,95± 0,05 ^{к,ІІ}	6,01± 0,08 ^{к,ІІ}	5,88± 0,07 ^{к,ІІ}	6,26± 0,05 ^І	6,50± 0,10
	після лікування	6,30± 0,03 ^д	6,18± 0,05 ^{к,ІІ,д}	6,34± 0,06 ^{ІБ,д}	6,02± 0,06 ^{к,ІА,ІІ}	6,46± 0,04 ^{І,д}	

Примітки:

- ^{к, ІА, ІБ} – статистично вірогідна різниця відносно показників груп К, ІА, ІБ, $p < 0,05$;
- ^д – вірогідна різниця між показниками до та через 3 міс після початку лікування ($p < 0,05$).

У досліджуваних пацієнток через 3 місяці у сироватці периферичної крові знизилися рівні таких показників ендогенної інтоксикації як МСМ 238 нм – у 1,2 рази ($p_d < 0,0001$), МСМ 254 нм – у 1,2 ($p_d < 0,0001$), МСМ 260 – у 1,1 ($p_d < 0,0001$), МСМ 280 – у 1,3 рази ($p_d < 0,0001$) (табл. 7.12).

Динаміка показників ендогенної інтоксикації в залежності від методу реабілітації, $M \pm m$ (ОД/мл)

Динаміка показників ендогенної інтоксикації	Час відносно початку лікування	Група пацієнток						
		ЖзБ, n=382	I, n=211	IA, n=106	IB, n=105	II, n=171	K, n=30	
МСМ 238 нм	до лікування	0,840± 0,007 ^к	0,872± 0,008 ^{к,II}	0,877± 0,012 ^{к,IA}	0,866± 0,012 ^{к,II}	0,800± 0,010 ^{к,I}	0,689± 0,006	
	після лікування	0,730± 0,005 ^{к,д}	0,747± 0,007 ^{к,II,д}	0,710± 0,008 ^{к,IB,д}	0,786± 0,009 ^{к,IA,II,д}	0,709± 0,007 ^{к,I,д}		
МСМ 254 нм	до лікування	0,268± 0,003 ^к	0,275± 0,004 ^{к,II}	0,276± 0,006 ^{к,II}	0,274± 0,006 ^{к,II}	0,259± 0,003 ^{к,I}	0,205± 0,004	
	після лікування	0,233± 0,002 ^{к,д}	0,237± 0,003 ^{к,II,д}	0,222± 0,004 ^{к,IB,II,д}	0,254± 0,006 ^{к,IA,II,д}	0,228± 0,002 ^{к,I,д}		
МСМ 260 нм	до лікування	0,231± 0,002 ^к	0,243± 0,003 ^{к,II}	0,241± 0,005 ^{к,II}	0,246± 0,003 ^{к,II}	0,216± 0,003 ^{к,I}	0,200± 0,005	
	після лікування	0,209± 0,002 ^{к,д}	0,212± 0,002 ^{к,II,д}	0,200± 0,003 ^{IB,д}	0,225± 0,003 ^{к,IA,II,д}	0,206± 0,002 ^{I,д}		
МСМ 280 нм	до лікування	0,298± 0,003 ^к	0,306± 0,003 ^{к,II}	0,305± 0,005 ^{к,IA}	0,307± 0,004 ^{к,II}	0,287± 0,004 ^{к,I}	0,218± 0,005	
	після лікування	0,234± 0,002 ^{к,д}	0,241± 0,003 ^{к,II,д}	0,219± 0,003 ^{IB,д}	0,265± 0,004 ^{к,IA,II,д}	0,226± 0,003 ^{I,д}		

Примітки:

- ^{к, IA, IB} – статистично вірогідна різниця відносно показників груп К, IA, IB, $p < 0,05$;
- ^д – вірогідна різниця між показниками до та через 3 міс після початку лікування ($p < 0,05$).

Як видно з табл. 7.12, у пацієнток груп IA та IB через 3 місяця після операції вірогідно знизився рівень усіх досліджуваних молекул середньої маси: МСМ 238 нм – відповідно у 1,2 ($p_d < 0,0001$) і у 1,1 ($p_d < 0,0001$) рази, МСМ 254 нм – у 1,2 ($p_d < 0,0001$) і у 1,1 ($p_d < 0,02$), МСМ 260 нм – у 1,2 ($p_d < 0,0001$) і у 1,1 ($p_d < 0,0001$), МСМ 280 нм – у 1,4 ($p_d < 0,0001$) і у 1,2 ($p_d < 0,0001$). При цьому

вміст МСМ 238 нм у групі ІА був менший за аналогічний у групі ІБ – у 1,1 ($p_{\text{CO-СП}} < 0,0001$) рази, МСМ 254 нм – у 1,1 ($p_{\text{CO-СП}} < 0,0001$), МСМ 260 нм – у 1,1 ($p_{\text{CO-СП}} < 0,001$), МСМ 280 нм – у 1,2 рази ($p_{\text{CO-СП}} < 0,0001$).

Таким чином, аналіз динаміки деяких показників вільнорадикального окислення, антиоксидантного захисту та ендогенної інтоксикації у периферичній крові у досліджуваних жінок в залежності від методу реабілітації показав, що застосування розробленої комплексної системи реабілітації порівняно з традиційною приводить до того, що через 3 місяці після початку лікування у пацієнток групи ІА знижується вміст дієнових кон'югат ненасичених жирних кислот у 1,1 ($p < 0,0001$) рази, малонового діальдегіду – у 1,2 ($p < 0,0001$), МСМ 238 нм – у 1,1 ($p < 0,0001$) рази, МСМ 254 нм – у 1,1 ($p < 0,0001$), МСМ 260 нм – у 1,1 ($p < 0,001$), МСМ 280 нм – у 1,2 ($p < 0,0001$); підвищується активність каталази – у 1,1 ($p < 0,03$) рази, супероксиддисмутази – у 1,1 ($p < 0,04$), токоферолу- α – у 1,1 ($p < 0,0003$).

7.5 Співвідношення показників потенційної імплантаційної здатності ендометрія

Під час дослідження динаміки формування піноподій та мікрворсинок в період вікна імплантації в досліджуваних жінок з безпліддям та контузією в анамнезі на L+7 день через 3 місяці після початку лікування (табл. 7.13, рис. 7.1) було виявлено вірогідне зменшення кількості піноподій, що розвиваються: в групі ІА – на 42,85 % ($p_{\text{д}} < 0,0001$) рази і ІБ – на 63,16% ($p_{\text{д}} < 0,0001$), проте збільшилося число розвинутих піноподій – відповідно на 42,85% ($p_{\text{д}} < 0,01$) і на 31,58% ($p_{\text{д}} < 0,008$). По закінченню трьохмісячного лікування на сьому добу лютеїнової фази змінився і нормалізувався спектр піноподій за розмірами: кількість дрібних піноподій зменшилася в групі ІА на 71,43% ($p_{\text{д}} < 0,0001$), середніх розмірів – на 47,62% ($p_{\text{д}} < 0,0006$), а число піноподій великих за розмірами стало більше на 47,62% ($p_{\text{д}} < 0,006$); в групі ІБ – відповідно на 73,68% ($p_{\text{д}} < 0,0001$), 31,58% ($p_{\text{д}} < 0,04$), 31,58% ($p_{\text{д}} < 0,04$).

Таблиця 7.13

**Динаміка формування піноподій та мікрворсинок в ендометрії
в залежності від наявності постконтузійного синдрому (абс., %)**

Показник	Група ІА, n=21				Група ІБ, n=19				Контрольна група, n=10	
	до початку лікування		після початку лікування		до початку лікування		після початку лікування			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Піноподії										
Ділянки відсутності	12	57,14	7	33,33	7	36,84	3	15,79	0	0,00
Такі, що розвиваються	20	95,24	3	14,29	12	63,16	0	0,00	1	10,00
Розвинуті	4	19,05	13	61,90	13	68,42	19	100	9	90,00
Такі, що регресують	4	19,05	6	28,57	2	10,53	0	0,00	0	0,00
Дрібних розмірів	17	80,95	2	9,52	14	73,68	0	0,00	0	0,00
Середніх розмірів	15	71,43	5	23,81	9	47,37	3	15,79	2	20,00
Великих розмірів	4	19,05	14	66,67	10	52,63	16	84,21	8	80,00
Різна форма	14	66,67	10	47,62	12	63,16	9	47,37	0	0,00
Різні розміри	14	66,67	9	42,86	13	68,42	10	52,63	0	0,00
Мікрворсинки										
Рясні	13	61,90	7	33,33	2	10,53	0	0,00	0	0,00
Помірна кількість	5	23,81	6	28,57	11	57,89	7	36,84	1	10,00
Мала кількість	3	14,29	10	47,62	6	31,58	9	47,37	9	90,00

Примітки:

- ^{к, ІА, ІБ} – статистично вірогідна різниця відносно показників груп К, ІА, ІБ, $p < 0,05$;
- ^Δ – вірогідна різниця між показниками до та через 3 міс після початку лікування ($p < 0,05$).

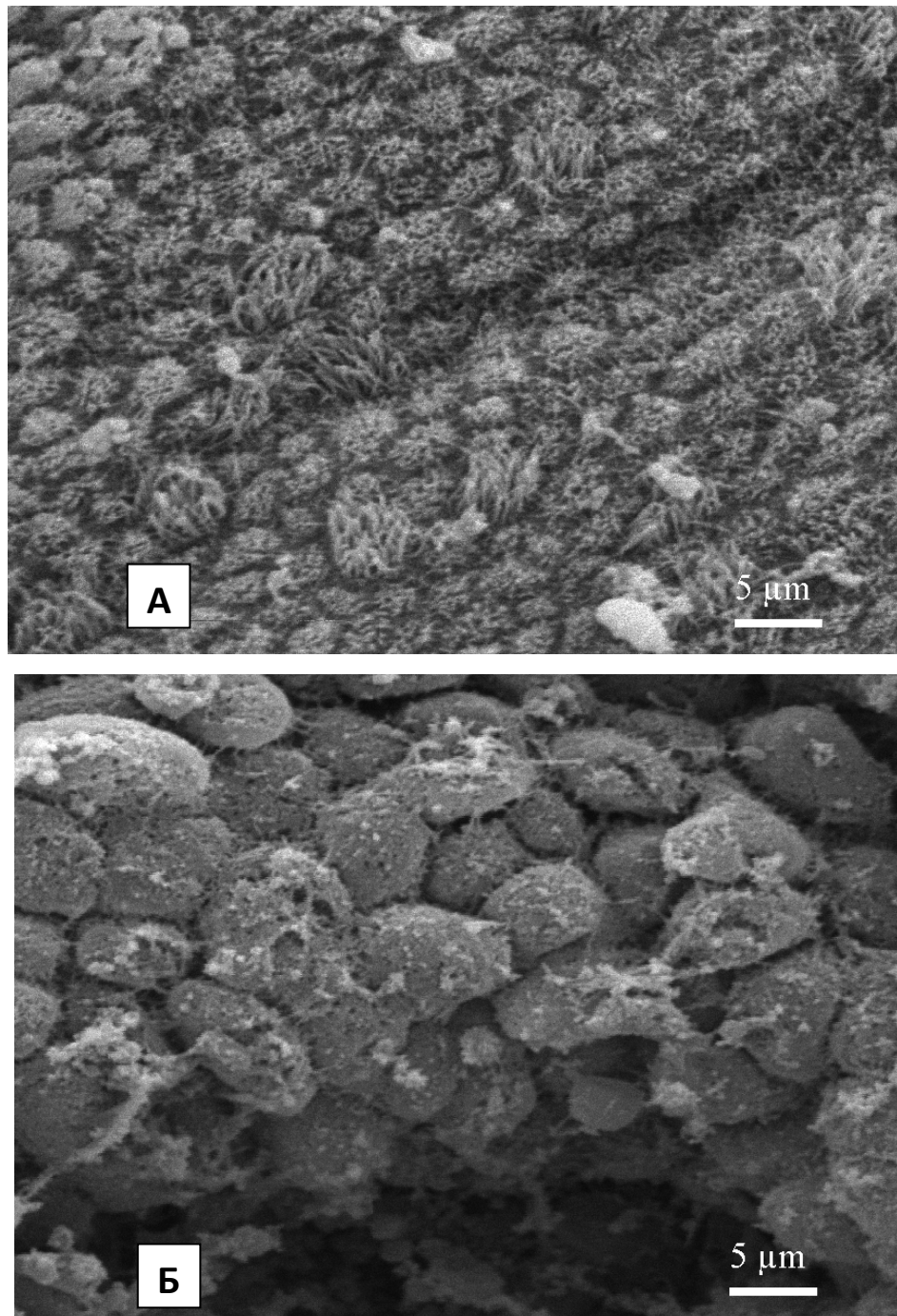


Рис. 7.1 Скануюча електронна мікроскопія. Динаміка стану рецептивності ендометрія у пацієнтки з контузією в анамнезі під впливом проведеного лікування: А – на L+7 день до операції – різні за формою і розміром піноподії переважно дрібних розмірів, рясні товсті та короткі мікрворсинки, зустрічаються ціліарні клітини, ділянки відсутності піноподій; Б – на L+7 день через 3 місяці після операції і проведення комплексної реабілітації – різні за формою піноподії переважно великих розмірів, мала кількість мікрворсинок зустрічаються ціліарні клітини. Зб. $\times 2000$.

На L+7 день через 3 місяці у пацієток групи ІА відбувалося вірогідне зменшення кількості пацієток 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 вірогідної динаміки в спектрі мікрворсинок за розмірами та кількістю не реєструвалося.

Після проведення комплексної реабілітації у пацієток, які брали участь у бойових діях та зазнали контузії змінилася імунореактивність стероїдних рецепторів в період вікна імплантації (табл. 7.14, рис. 7.2): в групі ІА зменшився IRS рецепторів естрогенів- α в залозах в 1,4 рази ($p_d < 0,008$), збільшився IRS рецепторів прогестерону в стромальній частині в 1,5 ($p_d < 0,0001$) і Hscore рецепторів андрогенів в стромі в 2,1 ($p_d < 0,0001$) рази; в групі ІБ зменшився IRS рецепторів естрогенів- α в залозах в 1,9 рази ($p_d < 0,0001$), збільшився IRS рецепторів П в стромі в 1,5 ($p_d < 0,001$) та Hscore рецепторів андрогенів в залозах в 1,6 ($p_d < 0,0002$) і в стромі – в 2,1 рази ($p_d < 0,0001$).

Таблиця 7.14

Динаміка імунореактивності стероїдних рецепторів (в ум.од.) в ендометрії в період вікна імплантації в залежності від наявності постконтузійного синдрому, $M \pm m$

Динаміка імунореактивності стероїдних рецепторів	Час		Група пацієток			
			ІА, n=106	ІБ, n=105	К, n=30	
			абс.	абс.		абс.
IRS естрогенів- α	до лікування	залози	67,74± 4,65 ^{к, ІБ}	87,99± 6,01 ^{к, ІА}	залози	42,73± 0,92
		строма	67,64± 4,56 ^к	77,24± 5,26		
	після лікування	залози	50,13± 4,65 ^д	46,91± 3,60 ^д	строма	65,43± 1,86
		строма	69,46± 4,34	67,15± 5,04		

Динаміка імунореактивності стероїдних рецепторів	Час		Група пацієнок			
			ІА, n=106	ІБ, n=105	К, n=30	
			абс.	абс.		абс.
IRS прогестерону	до лікування	залози	87,46± 4,95 ^{ІБ}	103,17± 5,72 ^{к,ІА}	залози	85,50± 2,14
		строма	87,01± 4,17 ^к	94,23± 5,07 ^к		
	після лікування	залози	92,01± 4,95	88,66± 5,72	строма	155,96± 2,31
		строма	127,34± 4,17 ^{к,ІБ,д}	141,16± 5,07 ^{к,ІА,д}		
Hscore андрогенів	до лікування	залози	0,172± 0,018 ^к	,179± 0,020 ^к	залози	0,30± 0,00
		строма	0,546± 0,039 ^к	0,603± 0,039 ^к		
	після лікування	залози	0,221± 0,018 ^{к,ІБ}	0,284± 0,020 ^{к,ІА,д}	строма	1,31± 0,01
		строма	1,165± 0,083 ^д	1,251± 0,081 ^д		

Примітки:

- ^{к, ІА, ІБ} – статистично вірогідна різниця відносно показників груп К, ІА, ІБ, $p < 0,05$;
- ^д – вірогідна різниця між показниками до та через 3 міс після початку лікування ($p < 0,05$).

Як видно з табл. 7.14, вірогідних змін в динаміці експресії в ендометрії естрогенів- α в стромі, IRS рецепторів П в залозах як в групі ІА, так і в групі ІБ після проведення комплексної реабілітації не реєструвалося.

Проведення комплексної реабілітації у пацієнок, які брали участь у бойових діях та зазнали контузії привело до підвищення імунореактивності $\alpha V\beta_3$ -інтегринів в ендометрії в період вікна імплантації через 3 місяці після початку лікування (табл. 7.15, рис. 7.3): в групі ІА – в 1,1 рази ($p_d < 0,0001$), ІБ – в 1,1 ($p_d < 0,0008$).

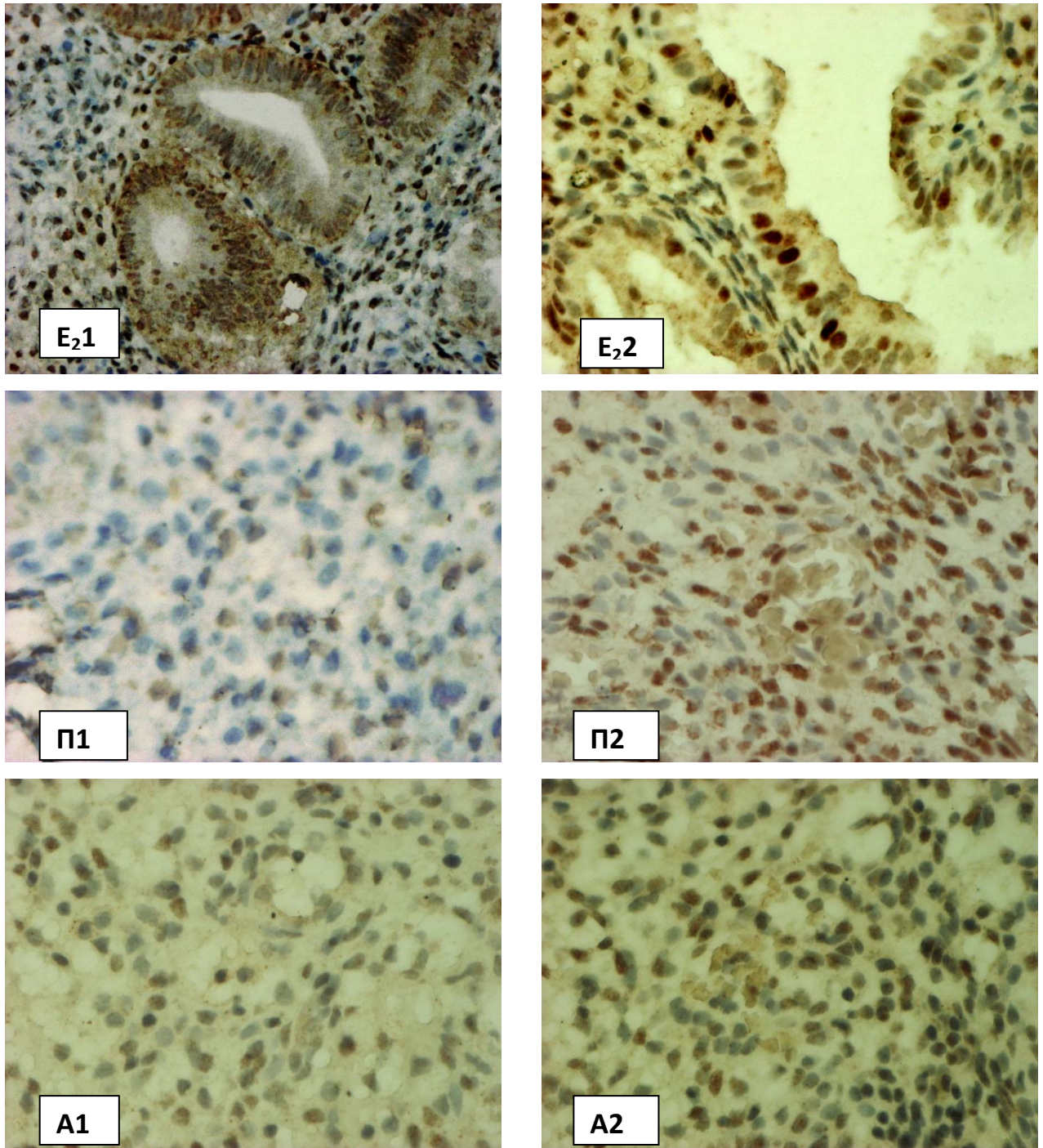


Рис. 7.2 Динаміка експресії стероїдних рецепторів в ендометрії під час вікна імплантації у пацієнтки з контузією в анамнезі під впливом проведеного лікування: експресія до початку лікування – E₂1 (рецепторів E₂ в стромі і залозах), П1 (рецепторів П в стромі), А1 (рецепторів А в стромі); експресія через 3 місяці після операції – E₂2 (рецепторів E₂ в стромі і залозах), П2 (рецепторів П в стромі), А2 (рецепторів А в стромі). ІГХ-забарвлення відповідними МАТ до рецепторів. Зб. ×150.

**Динаміка імунореактивності $\alpha V\beta_3$ -інтегринів (%) в ендометрії
у досліджуваних пацієнток в період вікна імплантації в залежності
від постконтузійного синдрому, $M \pm m$**

Динаміка імунореактивності $\alpha V\beta_3$ -інтегринів (%)	Час	Група пацієнток		
		IA, n=106	IB, n=105	K, n=30
Hscore $\alpha V\beta_3$ -інтегринів	до лікування	258,34± 1,53 ^{к,ІБ}	281,90± 1,43 ^{к,ІА}	295,92± 2,78
	після лікування	282,85± 1,53 ^{к,ІБ,д}	290,51± 2,06 ^{ІА,д}	

Примітки:

- ^{к, ІА, ІБ} – статистично вірогідна різниця відносно показників груп К, ІА, ІБ, $p < 0,05$;
- ^д – вірогідна різниця між показниками до та через 3 міс після початку лікування ($p < 0,05$).

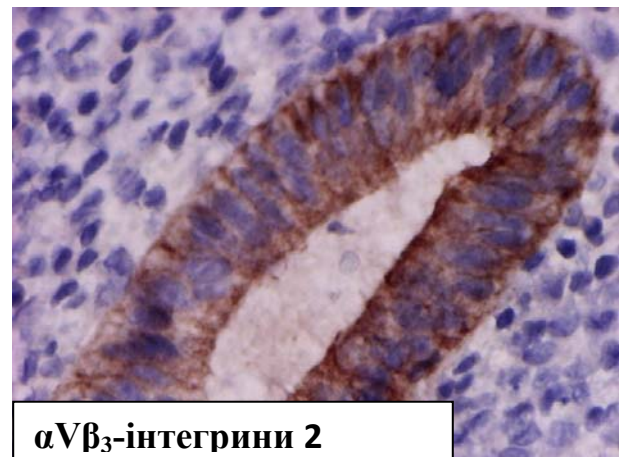
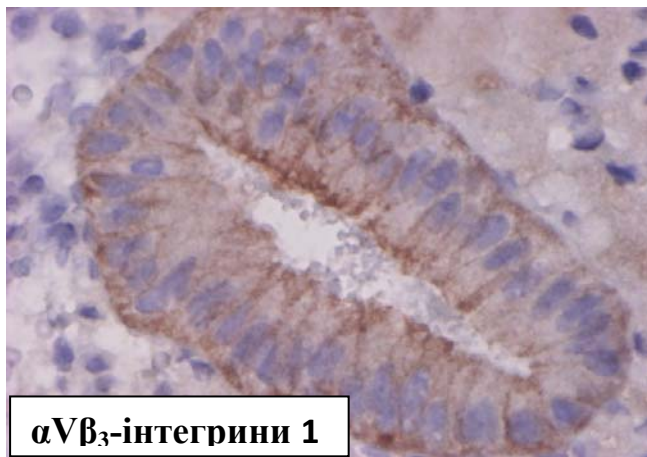


Рис. 7.3 Динаміка експресії $\alpha V\beta_3$ -інтегринів в епітелії залоз ендометрія під час вікна імплантації у досліджуваних під впливом проведеного лікування: I1 – знижена експресія $\alpha V\beta_3$ -інтегринів до операції; I2 – нормальна експресія $\alpha V\beta_3$ -інтегринів через 4 місяці. ІГХ-зabarвлення з МАТ до $\alpha V\beta_3$ -інтегринів. Зб. $\times 300$.

Проведення комплексної реабілітації у пацієнток з контузією в анамнезі привело до підвищення імунореактивності ЛІФ в ендометрії в період вікна імплантації через 3 місяці (табл. 7.16, рис. 7.4): в групі ІА – в 1,1 рази ($p_d < 0,0001$), ІА – в 1,0 ($p_d < 0,004$).

Динаміка імунореактивності ЛІФ (%) в ендометрії у жінок з контузією в анамнезі в період вікна імплантації в залежності від наявності постконтузійного синдрому, $M \pm m$

Динаміка імунореактивності ЛІФ (%)	Час	Група пацієток		
		ІА, n=106	ІБ, n=84	К, n=30
Hscore ЛІФ	до лікування	241,29± 1,75 ^{к,ІБ}	266,94± 1,71 ^{к,ІА}	276,79± 3,60
	після лікування	264,42± 1,75 ^{к,ІБ,д}	274,05± 1,71 ^{ІА,д}	

Примітки:

- ^{к, ІА, ІБ} – статистично вірогідна різниця відносно показників груп К, ІА, ІБ, $p < 0,05$;
- ^д – вірогідна різниця між показниками до та через 3 міс після початку лікування ($p < 0,05$).

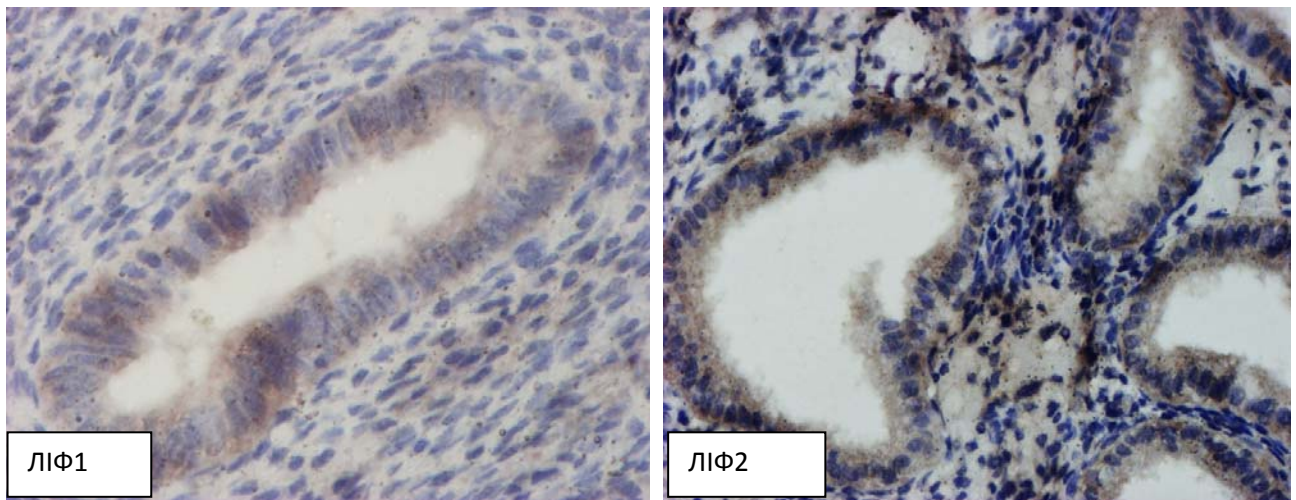


Рис. 7.4 Динаміка експресії ЛІФ в епітелії залоз ендометрія під час вікна імплантації у досліджуваних під впливом проведеного лікування: Л1 – знижена експресія ЛІФ до початку лікування; Л2 – нормальна експресія ЛІФ через 3 місяці. ІГХ-забарвлення з МАТ до ЛІФ. Зб. $\times 300$.

Секреція глікоделіну в ендометрії в період вікна імплантації через 3 місяці після проведення комплексної реабілітації у досліджуваних також підвищилася (табл. 7.17, рис. 7.5): в групі ІА – в 1,1 рази ($p_d < 0,0001$), ІБ – в 1,1 ($p_d < 0,0001$).

Динаміка імунореактивності глікоделіну (%) в ендометрії у досліджуваних в період вікна імплантації в залежності від наявності постконтузійного синдрому, $M \pm m$

Динаміка імунореактивності глікоделіну (%)	Час	Група пацієнток		
		IA, n=106	IB, n=105	K, n=30
Hscore глікоделіну	до лікування	220,09± 2,16 ^{к,IIA}	240,28± 2,17 ^{к,IA}	261,87± 2,46
	після лікування	248,62± 2,16 ^{к,IIA,д}	257,79± 2,17 ^{IA,д}	

Примітки:

1. ^{к, IA, IB} – статистично вірогідна різниця відносно показників груп K, IA, IB, $p < 0,05$;
2. ^д – вірогідна різниця між показниками до та через 3 міс після початку лікування ($p < 0,05$).

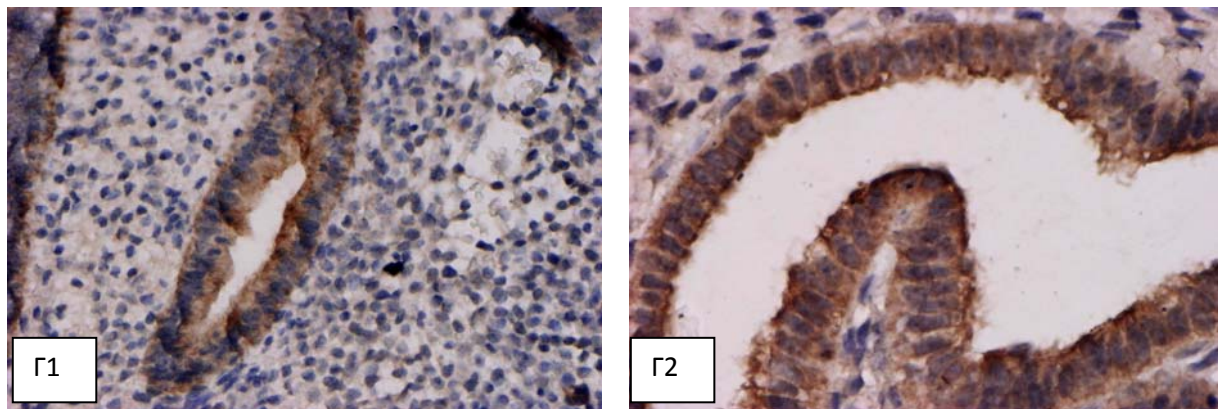


Рис. 7.5 Динаміка експресії глікоделіну в епітелії залоз ендометрія під час вікна імплантації у пацієнтки репродуктивного віку, яка брала участь у бойових діях та зазнала контузії під впливом проведеного лікування: Г1 – знижена та нерівномірна експресія глікоделіну до операції; Г2 – нормальна експресія глікоделіну через 3 місяці. ІГХ-забарвлення з МАТ до глікоделіну. Зб. $\times 150$ (ліворуч), $\times 300$ (праворуч).

Проведення комплексної реабілітації у пацієнток з контузією в анамнезі привело через 3 місяці після початку лікування до зниження вмісту МНК-клітин в ендометрії в період вікна імплантації (табл. 7.18, рис. 7.6): CD56+ – в групі IA в 1,2 рази ($p_d < 0,02$), CD16+ – в групі IA в 2,9 ($p_d < 0,0001$) і IB – в 2,2 ($p_d < 0,0001$).

**Динаміка спектру МНК-клітин в стромі ендометрія на 21-й день МЦ
у досліджуваних пацієнток**

Динаміка спектру МНК-клітин	Час	Група пацієнток		
		IA, n=106	IB, n=84	K, n=30
CD56+, P±p, %	до лікування	9,97± 0,45 ^{к,ІБ}	7,09± 0,61 ^{ІА}	7,72± 0,55
	після лікування	8,50± 0,45 ^д	7,15± 0,61	
CD16+, P±p, %	до лікування	4,90± 0,22 ^{к,ІБ}	2,78± 0,17 ^{к,ІА}	0,88± 0,15
	після лікування	1,68± 0,08 ^{к,ІБ,д}	1,27± 0,06 ^{к,ІА,д}	

Примітки:

- ^{к, ІА, ІБ} – статистично вірогідна різниця відносно показників груп К, ІА, ІБ, p<0,05;
- ^д – вірогідна різниця між показниками до та через 3 міс після початку лікування (p<0,05).

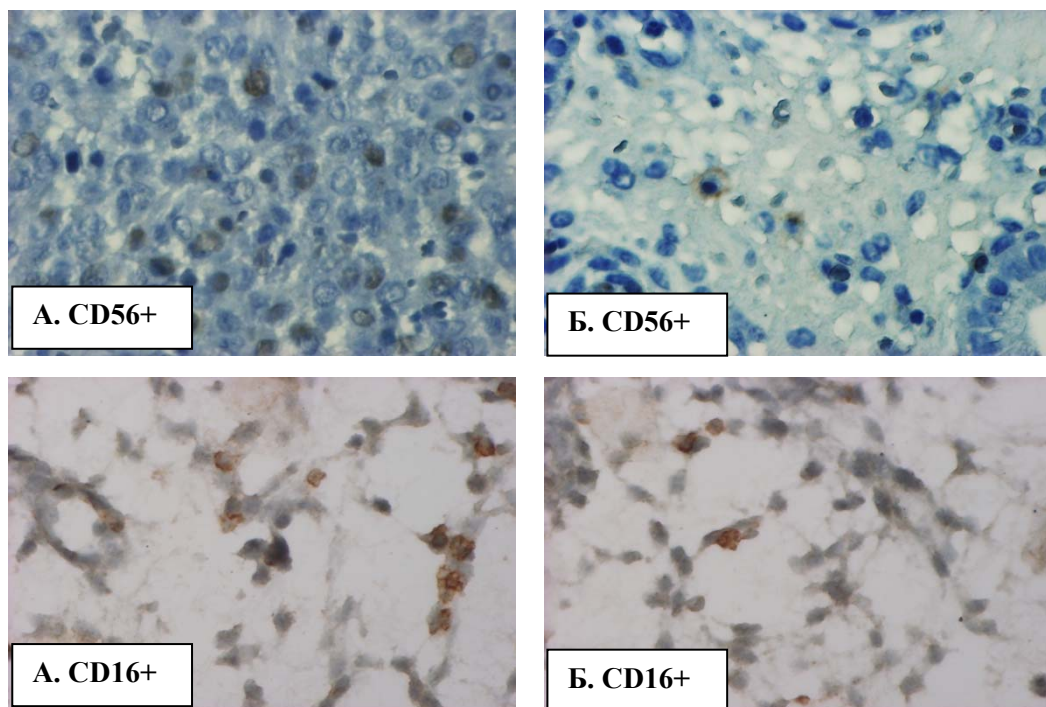


Рис. 7.6 Динаміка вмісту МНК-клітин в ендометрії під час вікна імплантації у пацієнтки репродуктивного віку, яка брала участь у бойових діях та зазнала контузії під впливом проведеного лікування: А. CD56+ А. CD16+ – підвищена кількість до операції; Б. CD56+ і Б. CD16+ – нормальний вміст через 3 місяці після операції. ІГХ-забарвлення з МАТ до CD56+ і CD16+. Зб. ×150 (зверху), ×300 (знизу).

Проведення комплексної реабілітації у досліджуваних пацієток привело через 3 місяці після початку лікування до зниження в ендометрії кількості імунопозитивних клітин при ІГХ-забарвленні МАТ до Кі-67 в групі ІА в стромі в 8,1 рази ($p_d < 0,0001$), в залозах – в 61,8 ($p_d < 0,0001$), в групі ІБ – в стромі в 8,1 рази ($p_d < 0,0001$), в залозах – в 126,4 ($p_d < 0,0001$); зниження числа апоптозних клітин під час застосування TUNEL-методу 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 ($p_d < 0,0001$), в залозах в групі ІБ – в 3,6 ($p_d < 0,0001$); зменшення Hscore до bcl-2 в групі ІА в 1,8 рази ($p_d < 0,0001$) (табл. 7.19, рис. 7.7).

Таблиця 7.19

Динаміка кількості імунопозитивних клітин ендометрія в стані проліферації та апоптозу в період вікна імплантації (P±p, %)

Динаміка кількості імунопозитивних клітин ендометрія	Час		Група пацієток					
			ІА, n=106		ІБ, n=84		К, n=30	
			абс.		абс.		абс.	
Кількість імунопозитивних клітин при ІГХ-забарвленні МАТ до Кі-67	до лікування	строма	7,39±0,30 ^{к,ІБ}	3,32±0,16 ^{к,ІА}	строма	0,26±0,07		
		залози	9,27±0,94 ^{к,ІБ}	6,32±0,71 ^{к,ІА}				
	після лікування	строма	0,91±0,05 ^{к,ІБ,д}	0,41±0,03 ^{к,ІА,д}	залози	0,03±0,02		
		залози	0,15±0,03 ^{к,ІБ,д}	0,05±0,02 ^{ІА,д}				
Кількість клітин в стані апоптозу при застосуванні TUNEL-методу	до лікування	строма	7,30±0,58 ^{к,ІБ}	3,41±0,43 ^{к,ІА}	строма	4,67±0,27		
		залози	0,45±0,10 ^к	0,71±0,14 ^к				
	після лікування	строма	5,11±0,09 ^д	4,70±0,16 ^д	залози	2,46±0,24		
		залози	2,03±0,13 ^д	2,56±0,42 ^д				
Hscore до bcl-2 в ендометрії	до лікування		147,92±4,13 ^{к,ІБ}	77,32±3,83 ^{ІА}	76,64±1,55			
	після лікування		82,01±1,38 ^{к,д}	76,93±3,36				

Примітки:

1. ^{к, ІА, ІБ} – статистично вірогідна різниця відносно показників груп К, ІА, ІБ, $p < 0,05$;
2. ^д – вірогідна різниця між показниками до та через 3 міс після початку лікування ($p < 0,05$).

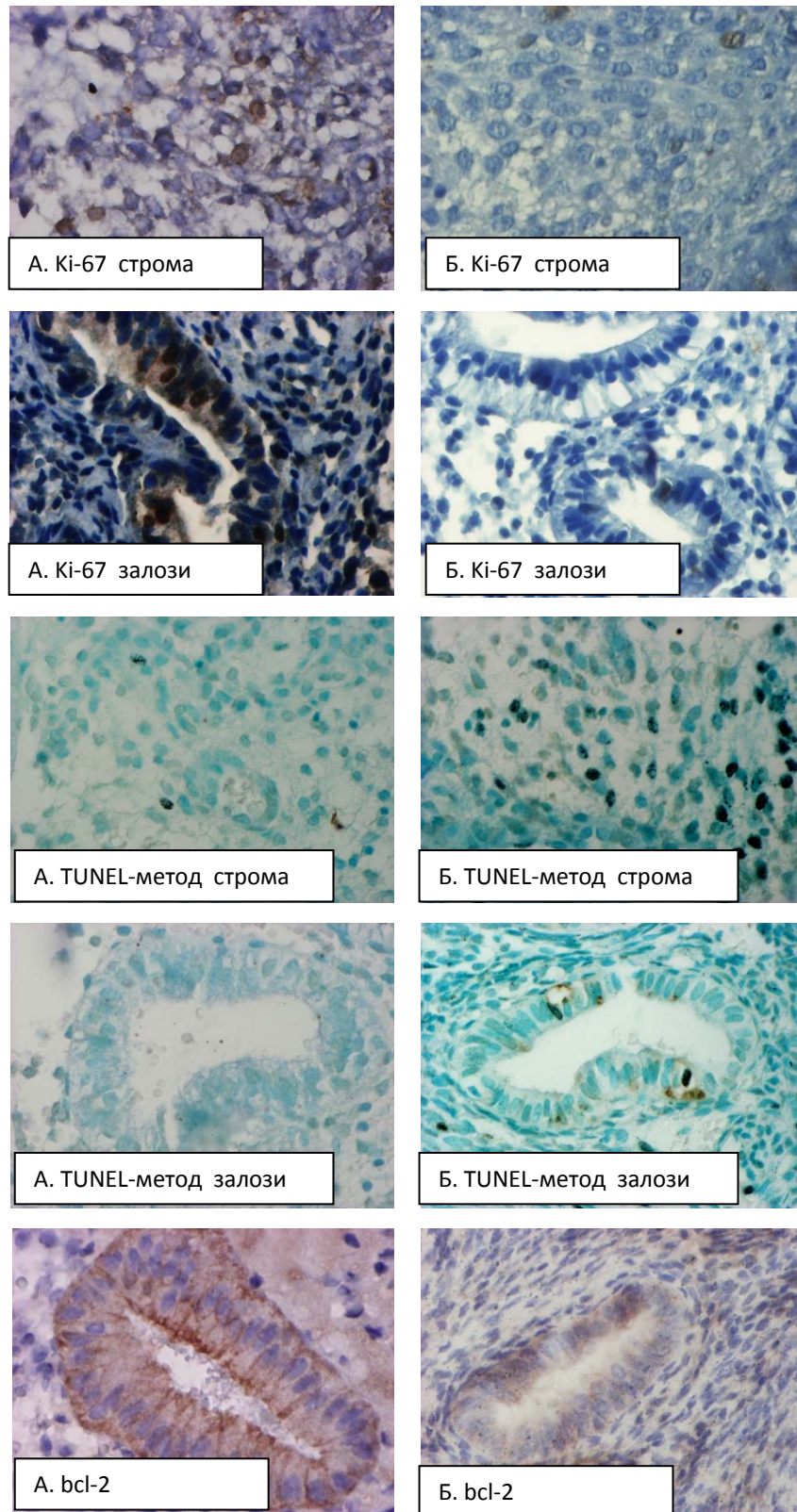


Рис. 7.7 Динаміка вмісту Ki-67, чисельності клітин в стані апоптозу, експресії bcl-2 в ендометрії під час вікна імплантації у пацієнтки репродуктивного віку, яка брала участь у бойових діях та зазнала контузії під впливом проведеного лікування: А. – до операції; Б. – через 3 місяці. ІГХ-зabarвлення з МАТ до Ki-67, bcl-2, TUNEL-метод. Зб. $\times 225$.

Для оцінки впливу проведеної комплексної системи реабілітації на вміст в ендометрії потенційних маркерів імплантації було вивчено динаміку вмісту ЛПФ і глікоделіну в маткових змивах у обстежених пацієнок з контузією в анамнезі на 21-й день МЦ до початку лікування та через 3 місяці після лікування (табл. 7.20).

Таблиця 7.20

Динаміка вмісту ЛПФ і глікоделіну в маткових змивах у обстежених на 21 добу mensis в залежності від методу післяопераційної реабілітації, М±m

Динаміка вмісту ЛПФ і глікоделіну в маткових змивах	Час	Група пацієнок				
		ЖзБ, n=321	I, n=211	IA, n=106	IB, n=105	K, n=30
Глікоделін, нг/мл	до лікування	2435,31± 65,32 ^к	1795,89± 55,87 ^{к,І}	1776,25± 70,35 ^{к,ІБ}	1816,28± 87,67 ^{к,ІА}	4399,48± 201,54
	після лікування	3418,13± 76,40 ^{к,д}	3101,90± 56,40 ^{к,д}	3214,25± 70,35 ^{к,ІБ,д}	2985,28± 87,67 ^{к,ІА,д}	
ЛПФ, нг/мл	до лікування	148,76± 4,50 ^к	94,22± 2,20 ^к	93,61± 2,99 ^{к,ІБ}	94,86± 3,26 ^{к,ІА}	633,03±2 7,90
	після лікування	331,18± 6,88 ^{к,д}	294,02± 7,43 ^{к,д}	334,18± 10,66 ^{к,ІА,ІБ,д}	252,32± 8,67 ^{к,ІБ, ІА,д}	

Примітки:

- ^{к, ІА, ІБ,} – статистично вірогідна різниця відносно показників груп К, ІА, ІБ, $p < 0,05$;
- ^д – вірогідна різниця між показниками до та через 3 міс після початку лікування ($p < 0,05$).

У групі ІА через 3 місяці після початку лікування в маткових змивах вміст глікоделіну збільшився в 1,7 рази ($p_d < 0,0001$), ЛПФ – 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 ($p_{CO-CP} < 0,04$) рази; концентрація ЛПФ в групі ІА перевищувала таку в групі ІБ в 1,3 ($p_{CO-CP} < 0,0001$) рази.

Таким чином, проведення лікування за розробленою комплексною системою реабілітації з диференційованим підходом щодо відновлення рецептивності ендометрія приводить до відновлення своєчасного формування піноподій в ендометрії.

метрії під час вікна імплантації: зменшується кількість піноподій, що розвиваються: у пацієток групи ІА – на 42,85 % ($p < 0,0001$) і у жінок групи ІБ – на 63,16% ($p < 0,0001$), збільшується число розвинутих піноподій – відповідно на 42,85% ($p < 0,01$) і на 31,58% ($p < 0,008$), зменшується кількість дрібних піноподій на 71,43% ($p < 0,0001$) і на 73,68% ($p < 0,0001$), середніх розмірів – на 47,62% ($p < 0,0006$) і на 31,58% ($p < 0,04$), число піноподій великих розмірів стає більше на 47,62% ($p < 0,006$) і на 31,58% ($p < 0,04$). На L+7 день через 3 місяці після початку лікування у пацієток групи ІА відбувається вірогідне зменшення кількості пацієток з рясними мікрворсинками в ендометрії на 28,57% ($p < 0,05$) і збільшення жінок з малою кількістю мікрворсинок – на 33,33% ($p < 0,03$).

Після проведення комплексної реабілітації у досліджуваних пацієток змінилася імунореактивність стероїдних рецепторів в період вікна імплантації: у пацієток групи ІА зменшується IRS рецепторів естрогенів- α в залозах в 1,4 рази ($p < 0,008$), збільшується IRS рецепторів II в стромі в 1,5 ($p < 0,0001$) і Hscore рецепторів андрогенів в стромі в 2,1 ($p < 0,0001$) рази; у жінок групи ІБ зменшується IRS рецепторів естрогенів- α в залозах в 1,9 рази ($p < 0,0001$), збільшується IRS рецепторів II в стромі в 1,5 ($p < 0,001$) та Hscore рецепторів андрогенів в залозах в 1,6 ($p < 0,0002$) і в стромі – в 2,1 ($p < 0,0001$) рази.

Проведення комплексної реабілітації у досліджуваних пацієток призводить до підвищення імунореактивності $\alpha V\beta_3$ -інтегринів в ендометрії в період вікна імплантації через 3 місяці після початку лікування у пацієток групи ІА – в 1,1 рази ($p < 0,0001$), у жінок групи ІБ – в 1,0 ($p < 0,0008$); ЛПФ – відповідно в 1,1 рази ($p < 0,0001$) і в 1,0 ($p < 0,004$); глікоделіну – в 1,1 рази ($p < 0,0001$) і в 1,1 ($p < 0,0001$); зниження вмісту CD16+МНК-клітин – в 2,9 ($p < 0,0001$) і в 2,2 ($p < 0,0001$); зменшення вмісту Ki-67 – у пацієток групи ІА в стромі в 8,1 рази ($p < 0,0001$), в залозах – в 61,8 ($p < 0,0001$), у жінок групи ІБ – у 8,1 рази ($p < 0,0001$) і у 126,4 ($p < 0,0001$); зниження числа клітин в стані апоптозу при застосуванні TUNEL-методу в стромі у пацієток групи ІА в 1,4 рази ($p < 0,003$); збільшення числа клітин в стані апоптозу в стромі у жінок групи ІБ – в 1,4 ($p < 0,006$), в залозах у жінок групи ІА – в 4,5 рази ($p < 0,0001$) і у жінок групи ІБ – в 3,6 ($p < 0,0001$); зменшення Hscore bcl-2 у жінок групи ІА в 1,8 рази ($p < 0,0001$).

Застосування розробленого комплексу лікування приводить до того, що через 3 місяці після початку лікування у пацієток з групи ІА в маткових змивах вміст глікоделіну збільшується в 1,7 рази ($p < 0,0001$), ЛФ – в 3,1 ($p < 0,0001$), у жінок групи ІБ – відповідно в 1,2 ($p < 0,0001$) і 1,7 ($p < 0,0001$) рази. При цьому проведення комплексної реабілітації з урахуванням стану ендометрія порівняно з традиційною реабілітацією приводить до збільшення експресії маркерів потенційної імплантації на 21-й день МЦ в ендометрії: концентрації глікоделіну в маткових змивах у пацієток групи ІА в 1,1 ($p < 0,04$) рази, у жінок групи ІБ – в 1,2 ($p < 0,01$); концентрація ЛФ – відповідно в 1,3 рази ($p < 0,0001$) і 1,1 рази ($p < 0,04$).

7.6 Клінічні результати впровадження комплексної системи реабілітації пацієток з диференційованим підходом до відновлення рецептивності ендометрія

Впровадження комплексної системи реабілітації з диференційованим підходом до відновлення рецептивності ендометрія привело до того, що у пацієток групи ІА. Після проведення 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 невірогідно, частота мимовільних абортів в 1,9 рази ($p > 0,05$) (табл. 7.21).

Впровадження комплексної системи реабілітації пацієток з безпліддям та контузією в анамнезі з диференційованим підходом до відновлення рецептивності ендометрія привело до того, що у пацієток групи ІА 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 невірогідно, частота мимовільних абортів в 2,0 рази ($p > 0,05$) і позаматкових вагітностей – в 2,0 ($p > 0,05$) (див. табл. 7.21).

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

Показники	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

Таким чином, застосування комплексної системи реабілітації у досліджуваних пацієнток з диференційованим підходом до відновлення рецептивності ендометрія порівняно з традиційною післяопераційною реабілітацією призводить у пацієнток групи IA після проведення ДРТ до збільшення частоти настання вагітності в 1,55 рази ($p < 0,01$) та пологів в 2,0 ($p < 0,0006$), а у пацієнток групи IB відповідно – в 1,7 ($p < 0,0001$) та в 2,2 рази ($p < 0,0001$).

Матеріали розділу відображені в друкованих працях:

1. 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>

2. 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](https://doi.org/10.52705/2788-6190-2023-01-05)

РОЗДІЛ 8

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Безпліддя завжди було суттєвою проблемою гінекології та репродуктології в мирний час (до 2014 року), а в період військової агресії росії стало катастрофічною.

Кілька міжнародних угод визнають репродуктивне здоров'я глобальним пріоритетом. Принаймні три з восьми цілей тисячолітнього розвитку (ЦТР) ООН торкаються питань репродуктивного здоров'я. Цілі 3, 5 і 6 ставлять завдання сприяти гендерній рівності і більшим повноваженням жінок, покращувати материнське здоров'я, а також боротися із хворобами, які безпосередньо пов'язані з репродуктивним здоров'ям [11, 13, 16]. Здійснювати вищезазначені цілі пропонується через утілення чотирьох основних стратегій, що включають застосування комунікативних технологій та просвітницьких заходів щодо здорового способу життя, покращення структур охорони здоров'я, проведення досліджень статусу репродуктивного здоров'я у Європі та здійснення відповідних публікацій. Україна вже розпочала реалізацію Регіональної стратегії ВООЗ із репродуктивного здоров'я, використовуючи при цьому як інструмент Національну програму «Репродуктивне здоров'я нації», яка спрямовує свої зусилля у стратегічних напрямках, визначених ВООЗ, на гарантування умов для безпечного материнства, формування репродуктивного здоров'я серед молоді, удосконалення системи планування сім'ї в Україні, збереження репродуктивного здоров'я населення [1,4-8, 16, 19].

Репродуктивне здоров'я – система психологічних і фізіологічних механізмів, що об'єднані для реалізації задач репродукції, до якої входить: зачаття, виношування, народження дитини, піклування про неї та виховання. За визначенням ВООЗ, під репродуктивним здоров'ям розуміють стан повного фізичного розумового та соціального добробуту, а не лише відсутність хвороб або недуги в усіх аспектах, що мають відношення до репродуктивної системи, її функції і процесів [2, 7, 17]. Особливої уваги потребує ситуація з репродуктивним

здоров'ям, яке є невід'ємною частиною загального здоров'я нації в цілому, разом з тим є стратегічно важливим для сталого розвитку суспільства.

Україна зробила великий крок до забезпечення рівних можливостей жінок і чоловіків на військовій службі завдяки останнім законодавчим змінам. Після військової служби труднощі інтеграції до цивільного життя (психосоціальна дезадаптація) ветеранів (жінок та чоловік), наслідки отриманих травм та поранень (психосоматичні та соматопсихічні захворювання) приводять до значного порушення (погіршують) репродуктивне здоров'я (запальні, ендокринні та соматичні захворювання). Держава має використовувати потенціал збільшення народжуваності за рахунок найбільш вразливого та чутливого до підтримки сегменту населення [2-11, 7, 18].

На фоні стресу та ПТСР у жінок виникають зміни гормонального фону, морфофункціональні зміни ендометрія, що в свою чергу негативно впливають та репродуктивне здоров'я жінок. Дане дослідження доводить необхідність підвищення ефективності діагностики та лікування патології ендометрія, вивчення проліферативної активності ендометрія в період вікна імплантації у жінок фертильного віку, що брали участь у воєнних діях в Україні та отримали акубаротравму.

Посттравматичний стресовий розлад – це відстрочена або пролонгована реакція на одиничні або тривалі стресові переживання, надзвичайно загрозливого, іноді катастрофічного характеру. Даний розлад розвивається у людей з травмою в анамнезі, наприклад, після катастроф будь-якого генезу, обстрілів, бомбардувань та інших загроз життю під час воєнних дій, сексуального або фізичного насилля, ДТП, тортур тощо, які безпосередньо можуть вплинути на загрозу для власного життя (або іншої людини).

Серед жінок-учасниць бойових дій є такі, що зазнали контузії, втім продовжують військову службу, або, звільнившись з неї, ведуть активну діяльність у суспільстві. При цьому слід зазначити, що контузія (струс та забій головного мозку легкого ступеня) у 73% травмованих супроводжується психічними відхиленнями «передхворобливого» рівня (астенічною симптоматикою, вестибуляр-

ною та вегетативною дисфункцією, тривожно-депресивними включеннями), в 27% спостерігається більш виражена психопатологічна симптоматика [3]. Надмірна активність мигдалини мозку та суміжних структур, які відповідають за стрес, зумовлює подальшу активацію симпатичної нервової й ендокринної гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової систем [19, 22, 25].

Після перенесеного стресу та травми в анамнезі у жінки виникають зміни гормонального фону – підвищення рівнів гормонів стресу та морфофункціональні зміни ендометрія, що в свою чергу негативно впливають та репродуктивне здоров'я досліджуваних жінок з акубаротравмою в анамнезі [10, 23, 26].

Тривала дія симпатичної нервової системи та гормонів стресу призводить до низки змін в основних системах організму, насамперед, впливу зазнає серцево-судинна система, наслідком чого є підвищення частоти серцевих скорочень, артеріального тиску, хвилинного об'єму крові й ударного об'єму серця. Імунна система реагує на стрес підвищенням рівнів прозапальних цитокінів, таких як інтерлекіни 1 та 6, фактор некрозу пухлини та С-реактивний білок [3, 6, 9, 21]. Вплив на метаболізм головним чином полягає в підвищенні рівня глюкози в крові (гормони надниркових залоз є контрінсулярними), зростанні швидкості обміну жирів і білків, у результаті чого збільшується енергетичний запас клітин [24].

Після стресу головного мозку часто формуються непрямі (опосередковані) наслідки, зумовлені з часом розвитком низки коморбідних патологій, які зазвичай виникають через виснаження мозкових структур і реакцій організму на стрес. Найчастіше розвиваються такі супутні патологічні порушення: депресивний розлад (50-70% випадків); тривожні розлади; алкогольна/наркотична залежність; ожиріння та метаболічний синдром; синдром хронічного болю; серцево-судинні захворювання; зниження критики до власного стану здоров'я.

Варто зазначити, що стан гіперактивності нервової системи прямо корелює з часом дії стресового чинника. Пацієнти з такими симптомами часто описують уповільнення процесів мислення. Ці симптоми, як правило, незначні та їх важко виявити під час рутинного тестування. Симптоми зменшуються в перші 2-4 тижні

після травми, однак у невеликого відсотка пацієнтів можуть проявлятися протягом тривалого періоду [1, 5, 7, 8].

Поведінкові симптоми, які можуть виникнути після легкої ЧМТ, включають дратівливість, порушення настрою, розлади сну, швидку втомлюваність, денну сонливість, емоційну лабільність. Особи з тривогою або депресією, пост-травматичним стресовим розладом, а також особи, що зловживають алкоголем або наркотичними речовинами, мають набагато вищий ризик розвитку даних симптомів [4, 12, 13, 27].

Водночас, проблема здоров'я жінок-ветеранок та віськовослужбовиць є не лише медичною, але і соціальною, оскільки від фізичного, психічного та соціального благополуччя цієї частини народу України залежить не лише обороноздатність держави, а і демографічна, соціально-політична та суспільна стабільність в країні. Тому метою роботи стало підвищення ефективності відновлення репродуктивної функції у жінок з контузією в анамнезі шляхом розробки та впровадження системи діагностики порушень морфофункціонального стану ендометрія та комплексної системи реабілітації з урахуванням стану гормонального гомеостазу та рецептивності ендометрія.

Для вирішення поставленої мети були використані загальноклінічні, бактеріологічні, імунорадіометричні, імуноферментні, фотометричні, спектроскопічні, ультразвукові, гістероскопічні, морфологічні, імуногістохімічні дослідження, дослідження скануючої електронної мікроскопії та статистичні методи.

Первинний етап роботи полягав у проведенні аналізу ретроспективного характеру амбулаторних карток за період 2016-2020 рр. 542 пацієнток репродуктивного віку з травмуючими подіями в анамнезі (жінки-військово-службовці, ветеранки, волонтери, переселенці з деокупованих територій), які звернулися для проведення планування вагітності та, за необхідності, використання ДРТ. Всі жінки були розділені на дві групи: група А – 362 жінки, яким під час планування вагітності або при підготовці до ЕКЗ/ПЕ було проведено дослідження 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: групі А – $30,15 \pm 0,17$ років; В – $30,47 \pm 0,28$ років. Вік більшості обстежених жінок становив 31-35 років. Вірогідних відмінностей у розподілі по віковим групам не виявлено, тобто досліджувані групи були гомогенними за соціальним складом, антропометричними даними, характером менструальної, овуляторної і репродуктивної функції, гінекологічним, соматичним і інфекційним захворюванням.

Усім пацієнткам 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 фази менструального циклу жінки.

При застосуванні методів допоміжних репродуктивних технологій у групі А (у 49,18% жінок) морфофункціональні порушення ендометрія піддалися комплексній корекції та призвели до настання вагітності та пологами, 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 в період 2021-2023 рр., що включало 487 жінок репродуктивного віку. Контролем слугували 30 умовно здорових жінок без будь-яких епізодів травми в анамнезі. 457 жінок, яким було діагностовано безпліддя, що були поділені на дві групи: група І – 211 жінок, які були учасниками бойових дій та зазнали травми; групу ІІ – 246 жінок без травмуючої події в анамнезі.

Вікові міжгрупові коливання практично не відрізнялись та в усіх обстежених пацієнток були в середньому від 20 до 39 років: у групі жінок з епізодом контузії в анамнезі – $30,55 \pm 0,20$ років; група I – $30,50 \pm 0,28$; IA – $30,89 \pm 0,39$; IB – $30,10 \pm 0,39$; група II – $30,59 \pm 0,29$, у групі K – $31,14 \pm 0,68$. Більшість пацієнток перебувала у віковій категорії 31-35 років.

106 жінкам групи IA під час гістероскопії із біопсією ендометрія для дослідження тканини ендометрія (гістологічно) в періоді після операції було проведено відповідну комплексну схему реабілітації, 105 пацієнток групи IB 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 традиційною схемою.

Досліджувані групи IA і IB не відрізнялись 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.

Пацієнтки з контузією в анамнезі та тубно-перитонеальним фактором безпліддя частіше скаржилися на болісні менструації, ніж пацієнтки без контузії в анамнезі (у групі IA проти IB – у 1,4 рази, $p < 0,0001$). Кількість жінок з рясними менструаціями за наявності контузії в анамнезі після перенесеної контузії в анамнезі перевищувала таку за відсутності травмуючої події у групі IA проти групи IB – у 1,6 разів, $p < 0,003$. Статистично вірогідної різниці між групами IA та IB за вираженістю больового синдрому під час менструації та менструальною крововтратою не було.

Аналіз репродуктивного анамнезу виявив, що серед обстежених жінок групи з контузією в анамнезі первинне безпліддя спостерігалось у 48,46% випадків, вторинне – у 51,54%. Вірогідних відмінностей між обстеженими групами за розподілом первинного та вторинного безпліддя не виявлено. Тривалість безпліддя склала в середньому в жінок, що зазнали контузії під час бойових дій $5,36 \pm 0,13$ 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 ($p < 0,0001$). Статистично вірогідної різниці

між групами I та II за тривалістю безпліддя не було. Серед пацієток групи I переважною когортою були жінки з тривалістю безпліддя від 4 до 10 років (40,19%), тоді як серед пацієток групи II з однаковою частотою зустрічалася тривалість безпліддя до трьох, від чотирьох до п'яти, шісто-десять років. Аналіз репродуктивного анамнезу пацієток, які мали травму в анамнезі після участі в бойових діях значно відрізнялись від контрольної групи жінок наявністю в анамнезі в 1,8 рази ($p < 0,05$) частіше штучного переривання вагітності – у 41,19% пацієток. В досліджуваній групі жінок з акубаротравмою в анамнезі пологи мала кожна шоста пацієнтка.

Середня кількість пологів в групі жінок з контузією в анамнезі ($0,18 \pm 0,02$) була менше за таку у жінок групи контролю ($1,45 \pm 0,09$) у 8,1 рази ($p < 0,0001$), а штучних абортів – більше в 1,7 рази ($0,56 \pm 0,04$ проти $0,34 \pm 0,12$; $p < 0,05$). Усього в жінок з контузією в анамнезі було виконано 233 штучних переривання вагітності, з яких 31 (13,30%) ускладнилися. Кількість і спектр ускладнених штучних переривань вагітності, кількість патологічних пологів між групами вірогідно не розрізнялася. Статистично вірогідної різниці між групами I та II за середнім числом вагітностей, штучних абортів, пологів та її ускладнень не було.

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 урогенітального мікробіоценозу показав, що у групі жінок з контузією в анамнезі раніше були інфіковані 293 (69,27%) жінки – у групі I – 159 (74,30%), у групі II – 134 (64,11%) ($p > 0,05$), інфекції урогенітального тракту спостерігались у 41,61%. Всі інфіковані пацієнтки були сановані за місцем диспансерного нагляду або перед проведенням оперативного втручання.

Гінекологічні захворювання за своїм спектром частотою в обстежених групах жінок з контузією в анамнезі статистично не відрізнялися. Лікування з приводу хронічного аднекситу отримували лише 47,20% пацієток групи I та 50,48% пацієток групи II ($p > 0,05$).

За даними аналізу соматичної захворюваності і перенесених дитячих інфекцій та вірусного гепатиту, вірогідних даних за наявності розходжень в спектрі і частоті захворювань між групами жінок з контузією в анамнезі не виявлено.

Середній показник за опитувальником К.Д. Цицерон (1995, Mild Traumatic Brain Injury (mTBI) Stud) в групі I становив $38,85 \pm 3,67$ балів, що підтверджує вплив перенесеної контузії на фізичний та психо-емоційний стан у віддаленому періоді.

За Шкалою самооцінки ПТСР PCL-M (військова версія): середнє значення з 396 опитаних становить 56,92 бали (при 50 балах, що свідчать про межі норми), що свідчить про високу травматизацію опитаних. За рівнем дистонії жінки з контузією в анамнезі мають більш високі показники ніж група контролю ($41,6 \pm 3,21$ балів проти $29,19 \pm 7,23$ в контрольній ($p < 0,05$), що свідчить про високий рівень вегетативної дисфункції. Статистично достовірні показники вегетативних розладів відмічаються 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 тривоги був 2,8%. Середній показник рівня тривоги у жінок з контузією в анамнезі виявлено у 38,9%, у жінок з групи контролю він склав 11,1%. Найвищий показник відсоткового значення, що вказував на легкий рівень тривоги був у досліджуваних жінок у контрольній групі і становив 33,3%, найменший – в основній групі – 5,6%.

За результатами сонографічного зображення розміри матки в досліджуваних групах жінок, які мають травму в анамнезі не мали суттєвих змін. Але Товщина М-ехо в групі досліджуваних пацієнток з contusio була більшою за показники товщини в контрольній групі на 5-й день МЦ відповідно в 1,3 рази

($p < 0,0001$), 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%) ($p > 0,05$) випадках. Тому була проаналізована товщина ендометрія у пацієнток обстежених груп без наявності гіперпластичних процесів

У пацієнток з акубаротравмою в анамнезі без гіперплазії ендометрія на п'ятий день МЦ за товщиною не відрізнялося, тоді як на двадцять перший 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 з контузією в анамнезі 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. В групі контролю у всіх пацієнток М-ехо був посиленої ехогенності, що вказувало на адекватність його секреторної трансформації.

У 24,35% пацієнток з контузією в анамнезі 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 uterus* 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 сінехії на тлі хронічного ендометриту сформувалися у 10,87% пацієнток з контузією в анамнезі і мали різне ехогра-

фічне 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 з контузією в анамнезі 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 з контузією в анамнезі не виявлено.

У всіх обстежених пацієнток з контузією в анамнезі 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 ($p < 0,0001$), SO – в 1,1 ($p < 0,04$); ширина DO – в 1,2 ($p < 0,0001$), SO – в 1,1 рази ($p < 0,0001$). У пацієнток з contusio в історії 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 1,0 ($p < 0,003$); товщина DO – в 1,1 ($p < 0,0005$), SO – в 1,1 ($p < 0,0001$); ширина DO – в 1,1 ($p < 0,01$), SO – в 1,1 ($p < 0,002$). 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 більше, 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, що отримали травму під час воєнних дій, він у середньому склав $16,65 \pm 0,08$ мм і був менше за такий

в групі К в 1,1 рази ($p < 0,0001$). У пацієток групи I dmax corpus luteum на 21-й день циклу становив $16,08 \pm 0,09$ мм і мав значно менші показники у жінок групи II ($17,23 \pm 0,11$ мм) у 1,1 рази ($p < 0,0001$).

При кольоровому доплерівському картуванні в групі К в жовтому тілі виявляли багато кольорових локусів. Максимальна систолічна швидкість в артеріях жовтого тіла перевищувала $12,00$ 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 з акубаротравмою відмічалось пониження васкуляризації corpus luteum, що було більш вираженим у порівнянні з групою II. Вивчення при спектральній доплерометрії кривих швидкостей кровоплину в артеріях жовтого тіла виявило позитивний ріст показників індексу резистентності більше ніж $0,5$ та негативне зростання МСШ кровоплину порівняно з контрольною групою. Індекс резистентності кровоплину в жовтому тілі у досліджуваних жінок зі снарядним шоком був вище за такий в контролі в 1,3 рази ($p < 0,0001$), а в групі I перевищував такий в групі II в 1,1 рази ($p < 0,01$), МСШ у досліджуваних групах жінок з акубаротравмою в історії їхньої хвороби 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 встановлена кореляційно-статистичний взаємозв'язок між рівнями сироваткового П на двадцять перший день та індексом резистентності кровоплину в корпус лютеум на 21-й день – $r = -0,76$; $p < 0,05$ та максимальною систолічною швидкістю кровоплину – $r = 0,70$; $p < 0,05$.

Гістероскопія була виконана у 106 пацієток з травмою після участі у бойових діях на 21-й день МЦ. З обстежених 106 пацієток з вищевказаної групи жінок тільки у 16,11% випадків ендометрій не мав будь-якої патології і на 21-й день МЦ відповідав фазі секреції. У 83,89% пацієток була виявлена внутрішньоматкова патологія.

У пацієток групи I в 1,7 рази ($p < 0,002$) частіше спостерігалася невідповідність ендометрія фазі МЦ, в 3,1 ($p < 0,0003$) – внутрішньоматкові сінехії, ПНГЕ – у 2,0 рази ($p < 0,01$). За частотою хронічного ендометриту і поліпів

обстежені групи II статистично не відрізнялися. У пацієток з невідповідністю фазі секреції ендометрій був нерівномірної товщини, судинний рисунок не візуалювався, тільки на окремих ділянках визначалися складки слизової матки. Хронічний ендометрит характеризувався нерівномірною товщиною слизової оболонки матки, нерівномірним кольором, вираженим судинним рисунком. При ПНГЕ ендометрій утворював складки різної форми різної висоти і розташування, був блідо-рожевого кольору і пухкий. При ПНГЕ при зміні плинину рідини в порожнині матки відмічали хвильоподібний рух ендометрія. Товщина ендометрія була нерівномірною. У більшості випадків був виражений судинний рисунок. Поліпи візуалювалися у вигляді утворень округлої, овальної і продовгуватої форми, неправильної форми, блідо-рожевого, блідо-жовтого і сірувато-рожевого кольору, у деяких випадках з верхівкою синюшного кольору. Відмінною рисою поліпів були мінливість їх форми при зміні швидкості подачі рідини в порожнину матки. Поліпи при збільшенні тиску сплющувалися. Збільшувалися у діаметрі, при зменшенні тиску витягувалися, робили коливальні рухи. Фіброзні поліпи мали щільну структуру, блідий колір. Залозисто-кістозні поліпи мали судинний рисунок на поверхні. У 4 пацієток поліпи були множинними.

Внутрішньоматкові сінехії у обстеженої когорти хворих за розповсюдженістю та ступенем залучення порожнини матки були I ступеня, тобто у процес було залучено менше чверті порожнини матки, спайки були тонкими, дно та устя макових труб – вільними. Досить часто вони розташовувалися безпосередньо після виходу з цервікального каналу, що створювало труднощі при входженні в маткову порожнину.

Було проведено вивчення гормонального профілю сироватки периферичної крові 457 жінок, з них 211 пацієток з безпліддям, що приймали участь у бойових діях та зазнали контузії, 246 пацієток з безпліддям без травмуючої події в анамнезі і 30 жінок контрольної групи.

При аналізі вмісту гонадотропних гормонів виявлено, що у пацієток травмою у фазу 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 – вірогідно 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 – вірогідно не відрізнявся; у середню лютеїнову фазу МЦ концентрації ФСГ, ЛГ і ПРЛ не мали вірогідних розходжень з відповідними показниками контролю.

У пацієток групи I встановлені вище зміни в гормональному профілі сироватки периферичної крові мали більш виражений характер, ніж в жінок групи II. Так, у пацієток групи I першу фазу менструального циклу показник рівня ФСГ був вищий відносно групи K в 1,2 рази ($p_K < 0,0001$), відповідно групи II – в 1,1 ($p_K > 0,05$, $p_{C-T} < 0,01$), 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 пацієток 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 в 1,2 ($p_K < 0,0001$, $p_{I-II} < 0,03$).

Проводячи динамічний аналіз щодо порівняння рівнів коефіцієнту відношення ЛГ до ФСГ в жінок з акубаротравмою в анамнезі і досліджуваних в контрольній групі, результати показали, що відхилення ймовірні були зареєстровані тільки першу фазу менструального циклу – у групі досліджуваних з травмою даний показник був більшим у 1,2 рази, порівняно з групою K ($p < 0,0001$), у групі I – в 1,2 ($p_K < 0,0001$), у групі II – в 1,2 ($p_K < 0,001$, $p_{I-II} > 0,05$).

За результатами динамічного спостереження значної різниці в статистичних даних між рівнями ПРЛ у групах не було зафіксовано.

У жінок, які приймали участь у бойових діях та зазнали контузії зафіксовані відхилення вироблення гормонів, які продукують статеві залози, порівнюючи з групою контролю, де попередні виражені більше у середню фазу (лютеїнову). Середнє значення рівня E_2 у сироватці крові жінок з травмою в історії на п'ятий 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 двадцять перший 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 двадцять перший день МЦ мали менші показники за такі ж в групі К у 1,5 рази ($p_K < 0,0001$), у групі I – в 1,6 ($p_K < 0,0001$), у групі II – в 1,4 ($p_K < 0,0001$, $p_{I-II} < 0,01$). Коефіцієнт, що вказує на відношення E_2 до Т у дослідних групах з акубаротравмою, на 5-й день був менший за такий в контролі у 1,2 рази ($p_K > 0,05$), у групі I – в 1,0 ($p_K > 0,05$), у групі II – в 1,4 ($p_K > 0,05$, $p_{I-II} < 0,0006$); на 21й 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 ($p_K < 0,0001$, $p_{I-II} < 0,02$). Показники Тв у групі пацієток з акубаротравмуючим фактором та відповідно надалі травмою в анамнезі в анамнезі був більшим за показники такого ж у групі Контр. у 1,4 рази ($p_K < 0,0001$), у групі I – в 1,5 ($p_K < 0,0001$), у групі II – в 1,3 ($p_K < 0,003$, $p_{I-II} < 0,01$).

Проаналізувавши профіль сироватки периферійної крові жінок, які мали у своєму анамнезі контузію за її лейкоцитарними показниками, було зафіксоване очевидне 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 с/я нейтрофілів, зниження кількості моноцитів та лімфоцитів крові, більш помітне за наявності травми в анамнезі жінок, ніж у жінок, що мали досвід бойових дій та впливу попередніх на власний організм у вигляді контузії без подальшого розвитку постконтузійного синдрому. Так, в групі досліджуваних з певним травматичним досвідом внаслідок воєнних дій, а саме з подальшим отриманням акубаротравми, 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, що приймали участь у бойових діях та зазнали контузії була виявлена загальна тенденція щодо зміщення відносного вмісту субпопуляцій лімфоцитів у бік зниження відносно показників контролю: зрілих Т-лімфоцитів CD3+ в групі пацієток з контузією в анамнезі 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 травмуючою обставиною в анамнезі 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 з травмою, перенесеною внаслідок бойових дій, 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 їхньою імунорегуляторною хелперно-індукторною субпопуляцією – в групі жінок після контузії 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 контузією в анамнезі 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 контузією в анамнезі 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, що приймали участь у бойових діях та зазнали контузії 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% ($p_k < 0,0001$, $p_{I-II} < 0,0001$).

Як видно з отриманих даних, зниження рівнів субпопуляцій лімфоцитів, таких як Т-лімфоцитів CD3+, імунорегуляторної хелперної/індукторної субпопуляції Т-лімфоцитів CD4+, супресорної/цитотоксичної субпопуляції Т-лімфоцитів CD8+, натуральних кілерних клітин CD16+ і підвищення долі активованих Т-лімфоцитів CD25+ в групі I з постконтузійним синдромом було вірогідно більш вираженим, ніж в групі II без постконтузійного синдрому. Не

виявлено вірогідної кореляційної залежності між вмістом натуральних кілерних клітин в сироватці периферичної крові і в ендометрії.

Зменшення відносного вмісту зрілих В-лімфоцитів CD22+ приводило до дисімуноглобулінемії зі зменшенням концентрації IgG і збільшенням рівнів IgA та IgM. Вміст IgG був зменшений в групі пацієток з контузією в анамнезі на 20,43% ($p < 0,0001$), групі I – на 29,76% ($p_k < 0,0001$), групі II – на 10,91% ($p_k < 0,0006$, $p_{C-T} < 0,0001$); IgA підвищений в групі жінок, що брали участь у воєнному конфлікті та отримали травму на 30,05% ($p < 0,0001$), групі I – на 43,72% ($p_k < 0,0001$), групі II – на 15,85% ($p_k < 0,005$, $p_{I-II} < 0,0001$); IgM підвищений в групі жінок, що приймали участь у бойових діях та зазнали контузії на 23,73% ($p < 0,0001$), групі I – на 33,90% ($p_k < 0,0001$), групі II – на 13,56% ($p_k < 0,007$, $p_{I-II} < 0,0001$).

Характерним для жінок, що приймали участь у бойових діях та зазнали контузії 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 ($p_k < 0,02$, $p_{I-II} < 0,0001$).

У пацієток, що приймали участь у бойових діях та зазнали контузії, в сироватці периферичної крові були підвищені рівні прозапальних цитокінів: ІЛ-1 β в групі жінок з контузією в анамнезі – у 9,5 рази ($p < 0,0001$), групі I – у 11,1 ($p_k < 0,0001$), групі II – у 7,9 ($p_k < 0,0001$, $p_{I-II} < 0,0001$); ІЛ-2 – в групі жінок з контузією в анамнезі 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- γ – в групі жінок з контузією в анамнезі 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- α – в групі жінок з контузією в анамнезі 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 протизапальних цитокінів: ІЛ-4 в групі жінок з контузією в анамнезі – 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 контузією в анамнезі 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- β – в групі жінок з контузією в анамнезі у 16,0 разів ($p < 0,0001$), групі I – у 17,1 ($p_k < 0,0001$), групі II – у 14,9 ($p_k < 0,0001$, $p_{I-II} < 0,0001$).

У пацієнток з жінок, що приймали участь у бойових діях та зазнали контузії були підвищені рівні ферментів, які відіграють значну роль в аномальному розвитку сполучної тканини в черевній порожнині: фібронектину в групі жінок з контузією в анамнезі – 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 контузією в анамнезі 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, що приймали участь у бойових діях та зазнали контузії 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 1,62 ($p_k < 0,0001$, $p_{I-II} < 0,0001$). 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 потконтузійним синдромом, ніж без таких.

Аналіз дослідження показників антиоксидантного захисту показав, що у жінок, що приймали участь у бойових діях та зазнали контузії був знижений рівень деяких антиоксидантів. Зниження активності каталази плазми крові відносно показників контролю спостерігалось у групі жінок з контузією в анамнезі в 1,1 рази ($p < 0,03$) і у групі I – в 1,1 ($p_k < 0,0003$), тоді як у групі II вірогідних розходжень порівняно з контролем не відмічалось ($p_{I-II} < 0,0001$). Зменшення активності супероксиддисмутази плазми крові у групі жінок, що приймали участь у бойових діях та зазнали контузії 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- α в групі жінок, що приймали участь у бойових діях та зазнали контузії 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- α у групах I і K не було ($p > 0,05$).

Отримавши результати жінок, які мали досвід участі у воєнних діях та отримали травму, зафіксована значна інтоксикація з ендogenousним 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 контузією в анамнезі 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 контузією в анамнезі 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 контузією в анамнезі 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 контузією в анамнезі 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 по вивченню піноподій в ендометрії проходило у 40 жінок групи жінок, що брали безпосередню участь у військовому конфлікті з подальшим розвитком травми, яким у другу фазу циклу була проведена гістерорезектоскопія із подальшою гістологічною перевіркою тканини ендометрія і скануючою електронною мікроскопією. З усіх жінок даної групи 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.И. Топчиевой 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 зазначеними вище критеріями підходив по усіх характеристиках середньої секреторної фази і L+7 дню МЦ, у 7 (17,50%) реєструвався хронічний ендометрит.

Вірогідними особливостями ендометрія жінок, що мали травматичний досвід участі у воєнних діях та з наступним досвідом травми в анамнезі були:

наявність ділянок, на яких мало місце відсутності піноподій у 47,50% випадків ($p < 0,006$), піноподії знайдені в своєму найменшому розмірі – в 77,50% ($p < 0,01$) і рясних мікроросинок – в 37,50% ($p < 0,02$); 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 мікроросинок – в 4,0 ($p < 0,0001$); значно вищі показники піноподій їхнього середнього розміру у 3,0 рази ($p < 0,02$), мікроросинок 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 пацієнток контрольної групи на L+7 день мікроросинки були практично відсутні і спостерігалася максимальне випинання епітеліальних мембран, внаслідок чого піноподії були переважно великих розмірів.

У жінок, що приймали участь у бойових діях та зазнали контузії в ендометрії, який відповідав фазі і дню МЦ, також спостерігалися піноподії великих розмірів, але в переважній кількості випадків вони були з рясними мікроросинками або мікроросинками в помірній кількості. У 15,00% випадків спостерігалися піноподії, що регресують, представлені зменшеними та зморщеними клітинами. В ендометрії жінок, що приймали участь у бойових діях та зазнали контузії, який не відповідав фазі і дню МЦ, спостерігалася затримка розвитку піноподій. Вони були дрібними, вкриті рясно або помірно короткими та товстими мікроросинками. Спостерігалися ділянки відсутності піноподій.

У жінок з ендометрієм, відповідним середньої фазі 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 мікроросинки, які відрізнялися від контрольної групи. Піноподії були варіабельними за формою і розмірами, вкриті товстими, короткими та довгими або тонкими мікроросинками. Спостерігалися ділянки відсутності піноподій.

Виявлені вірогідні відмінності при проведенні порівняльної характеристики ендометріальних піноподій в жінок з постконтузійним синдромом і у пацієнок без постконтузійного синдрому: пацієнтки з постконтузійним синдромом 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 кількості випадків помірної кількості мікрворсинок – у 2,4 ($p < 0,03$).

При гістологічному дослідженні зразків ендометрія від 211 жінок, що приймали участь у бойових діях та зазнали контузії та без травмуючої події в анамнезі (106 групи ІА і 105 групи ІБ) встановлено, що у 30,37% пацієнок М-ехо за критеріями О.І. Топчієвої і R.W. Noyes не мав відповідностей з фазою та днем меснтурального циклу на другу фазу циклу, у проліферативній фазі (14,95%) та фазі ранньої секреції (15,42%). Зі 149 (69,63%) дослідних жінок, у яких М-ехо за критеріями, що вказані вище відповідав 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.

При вивченні експресії стероїдних рецепторів в групі контролю встановлено, що під час вікна імплантації в залозах IRS рецепторів естрогенів- α складав $42,73 \pm 0,92$ ум.од., рецепторів П – $85,50 \pm 2,14$ 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, що приймали участь у бойових діях та зазнали контузії була суттєво змінена. Так в залозах ендометрія пацієнок з контузиею в анамнезі спостерігалось підвищення експресії рецепторів естрогенів- α і зниження продукції рецепторів андрогенів на фоні нормальної кількості рецепторів до П: IRS рецепторів естрогенів- α був $73,96 \pm 3,56$ ум.од., П – $92,91 \pm 3,54$ 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 з контузією в анамнезі реєструвалося виражене зниження експресії рецепторів П і андрогенів на фоні невірогідного незначного підвищення кількості рецепторів до естрогенів- α : IRS рецепторів естрогенів- α був $70,97 \pm 3,23$ ум.од., П – $91,42 \pm 3,1$ 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 $43,56\%$ ($p < 0,0001$).

Різний морфофункціональний стан внутрішньої слизової оболонки тіла матки в імплантаційний період так званого «вікна» характеризувався різною експресією стероїдних рецепторів як в самих залозах, так само і в стромі внутрішньої слизової оболонки.

Ендометрій з *недостатністю лютеїнової фази і невідповідністю фази і дню МЦ* характеризувався підвищенням експресії рецепторів естрогенів- α в залозах і стромі й рецепторів П в залозах на фоні зниження рецепторів до П в стромі і рецепторів андрогенів: в залозах IRS рецепторів естрогенів- α 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 $44,59\%$ ($p < 0,0001$).

Ендометрій у жінок, що приймали участь у бойових діях та зазнали контузії, в якому спостерігалася *відповідність середній фазі секреції* і були відсутні явища хронічного ендометриту, поліпів і гіперплазії ендометрія, мав зміни в рецептивності до П та андрогенів в залозах і стромі: в залозах IRS рецепторів П складав від аналогічних показників контролю $92,54\%$ ($p < 0,0001$), Hscore рецепторів андрогенів – $39,56\%$ ($p < 0,009$), а в стромі – $68,52\%$ ($p < 0,0001$) і $31,83\%$ ($p < 0,0001$).

Для стану М-ехо з хронічним запаленням в анамнезі, була характерною підвищена експресія рецепторів естрогенів- α в залозах і знижена в стромі, знижена продукція рецепторів П і андрогенів. В залозах IRS рецепторів естрогенів- α склав від аналогічних показників контролю $165,42\%$ ($p < 0,0003$), IRS рецепторів П – $80,62\%$ ($p < 0,02$), 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- α і П. IRS рецепторів П в стромі склав від аналогічних показників контролю 9,57% ($p < 0,0001$). Рівень рецепторів до андрогенів у пацієток зі склерозуючим ендометритом склав порівняно з контролем в залозах 76,67% ($p > 0,05$), в стромі – 61,32% ($p > 0,05$).

При ПНГЕ відмічалася підвищена експресія рецепторів естрогенів- α в залозах і знижена в стромі, знижена продукція рецепторів П й андрогенів. У залозах показник IRS рецепторів естрогенів- α мав такі відсотки, порівняно з аналогічними показниками групи К, – 158,11% ($p < 0,03$), IRS рецепторів П – 81,73% ($p < 0,05$) і Hscore рецепторів андрогенів – 42,87% ($p < 0,0001$), у стромі ендометрія – відповідно 71,44% ($p < 0,04$), 55,72% ($p < 0,0001$) і 30,15% ($p < 0,0001$). В ендометрії пацієток з ПНГЕ реєструвалася нерівномірна рецепторна експресія відповідно до статевих стероїдів як у різних ж, так і в різних залозах і в різних ділянках стромі, як в різних залозах, так і в межах однієї залози, тобто для ПНГЕ зафіксована певна експресії рецепторів до стероїдних гормонів мозаїчного характеру, маючи відносно варіабельний характер, в залежності від відсутності слідів забарвлення, аж до його високих підвищень.

В залежності від експресії стероїдних рецепторів естрогенів- α в залозах ендометрія при ПНГЕ можна було виділити 3 підгрупи пацієток: у 34,29% випадків спостерігалася знижена продукція рецепторів естрогенів- α , у 28,57% – помірною, у 37,14% – інтенсивною. В підгрупі з вірогідно зниженою експресією рецепторів естрогенів- α в залозах IRS рецепторів естрогенів- α та, порівнюючи з показниками групи К, склав 22,74% ($p < 0,0001$), IRS рецепторів П – 32,84% ($p < 0,0001$) і Hscore рецепторів андрогенів – 27,78% ($p < 0,0001$), в стромі ендометрія – відповідно 12,14% ($p < 0,0001$), 43,67% ($p < 0,0001$) і 23,60% ($p < 0,0001$). В підгрупі з помірною експресією рецепторів естрогенів- α в залозах IRS рецепторів естрогенів- α склав від аналогічних показників контрольної групи 98,27% ($p > 0,05$), IRS рецепторів П – 69,01% ($p < 0,0003$) і Hscore рецепторів

андрогенів – 38,67% ($p < 0,0004$), відповідно в стромі ендометрія – 34,24% ($p < 0,0001$), 24,19% ($p < 0,0001$) і 33,97% ($p < 0,0001$). В підгрупі з інтенсивною експресією рецепторів естрогенів- α в залозах IRS рецепторів естрогенів- α склав від аналогічних показників контролю 324,92% ($p < 0,0001$), IRS рецепторів П – 135,24% ($p < 0,0001$) і Hscore рецепторів андрогенів – 63,33% ($p < 0,004$), в стромі ендометрія – відповідно 152,44% ($p < 0,04$), 91,35% ($p > 0,05$) і 35,58% ($p < 0,0001$).

При *поліпах ендометрія* реєструвалося підвищення експресії рецепторів естрогенів- α і зниження рецепторів андрогенів в залозах, а в стромі – зменшення кількості продукції рецепторів П й андрогенів. В залозах IRS рецепторів естрогенів- α склав від аналогічних показників контрольної групи 211,96% ($p < 0,0003$), IRS рецепторів П – 106,60% ($p > 0,05$) і Hscore рецепторів андрогенів – 57,58% ($p < 0,0004$), відповідно в стромі ендометрія – 120,46% ($p > 0,05$), 60,68% ($p < 0,0001$) і 42,56% ($p < 0,0001$).

При аналізі впливу стероїдних гормонів на ендометрій своєю імунною реактивністю у жінок, що приймали участь у бойових діях та зазнали контузії в імплантаційний період залежно від вираженості деструктивних змін в маткових трубах встановлено, що вірогідні відмінності існували лише у групі з відповідністю ендометрія на двадцять перший день ранньої фази секреції і у групі з поліпами ендометрія. При відповідності ендометрія на двадцять перший день менструації в саму ранню секреторну фазу IRS рецепторів естрогенів- α в стромі ендометрія у групі II перевищував такий у групі I у 1,2 рази ($p < 0,01$). При поліпах ендометрія IRS рецепторів естрогенів- α 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 групи жінок, що приймали участь у бойових діях та зазнали контузії була нижче за таку в контролі в 1,1 рази ($p < 0,0001$) і

склала $270,65 \pm 1,63\%$. У пацієток з контузією в анамнезі і 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 фазі проліферації – на $13,30\%$ ($p < 0,0001$), при відповідності ранній фазі секреції – на $6,81\%$ ($p < 0,0001$); відповідністю ендометрія середній фазі – на $4,48\%$ ($p < 0,0001$); хронічному ендометриті – на $10,11\%$ ($p < 0,004$); при поліпах – на $13,24\%$ ($p < 0,0001$); ПНГЕ – на $7,73\%$ ($p < 0,0001$).

Аналіз імунореактивності $\alpha V\beta_3$ -інтегринів в ендометрії у пацієток, що приймали участь у бойових діях та зазнали контузії в період вікна імплантації в залежності від наявності постконтузійного синдрому показав, що при всіх досліджуваних морфофункціональних станах ендометрія рівень експресії $\alpha V\beta_3$ -інтегринів в ендометрії у жінок з постконтузійним синдромом був менший за такий у пацієток без постконтузійного синдрому: у ендометрії, який відповідає фазі проліферації – у $1,1$ рази ($p < 0,0001$); в ендометрії, який відповідає фазі ранній секреції – $1,1$ ($p < 0,0001$); 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 $1,1$ ($p < 0,0001$). Як видно з отриманих даних, найбільш суттєві відмінності імунореактивності $\alpha V\beta_3$ -інтегринів в ендометрії відмічалися між групами I і II при хронічному ендометриті ($252,44 \pm 3,61\%$ проти $285,03 \pm 3,49\%$) і при ПНГЕ ($248,90 \pm 3,40\%$ проти $274,48 \pm 2,03\%$).

При оцінці експресії ЛІФ в ендометрії пацієток 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 пацієток групи з контузією в анамнезі ($254,92 \pm 1,54\%$) була нижче за таку в контролі в $1,1$ рази ($p < 0,0001$), у тому числі, при відповідності ендометрія фазі проліферації – в $1,2$ ($p < 0,0001$); при відповідності ранній фазі секреції експресія – в $1,1$ рази ($p < 0,03$); при хронічному ендометриті – в $1,1$ рази ($p < 0,03$); при ПНГЕ – в $1,1$ рази ($p < 0,03$); при поліпах ендометрія – в $1,1$ рази ($p < 0,03$).

метриті – 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 ЛПФ в ендометрії у жінок, що приймали участь у бойових діях та зазнали контузії в період вікна імплантації в залежності від наявності постконтузійного синдрому показав, що при всіх досліджуваних морфофункціональних станах ендометрія рівень експресії ЛПФ в ендометрії у жінок з постконтузійним синдромом був менший за такий у пацієток без постконтузійного синдрому: у ендометрії, який відповідає фазі проліферації – у 1,1 рази ($p < 0,0001$), у ендометрії, який відповідає фазі ранній секреції – 1,2 ($p < 0,0001$), у 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 ($p < 0,0001$). Найбільш суттєві відмінності імунореактивності ЛПФ в ендометрії відмічалися між групами I і II при невідповідності морфофункціонального стану ендометрія дню і фазі МЦ: в ендометрії, який відповідає фазі проліферації ($222,45 \pm 2,86$ проти $253,68 \pm 1,32\%$) і в ендометрії, який відповідає фазі ранній секреції ($245,85 \pm 3,49\%$ проти $283,83 \pm 4,73\%$).

При оцінці експресії *глікоделіну* в ендометрії пацієток 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 пацієток групи жінок, що приймали участь у бойових діях та зазнали контузії ($231,21 \pm 1,67\%$) 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 ($p < 0,02$).

Аналіз імунореактивності глікоделіну в ендометрії у жінок, що приймали участь у бойових діях та зазнали контузії в період вікна імплантації в залеж-

ності від наявності постконтузійного синдрому показав, що при всіх досліджуваних морфофункціональних станах ендометрія рівень експресії глікоделіну в ендометрії у жінок з постконтузійним синдромом був менший за такий у пацієнток без постконтузійного синдрому: у ендометрії, який відповідає фазі проліферації – у 1,1 рази ($p < 0,0001$), в ендометрії, який відповідає фазі ранньої секреції, – 1,2 ($p < 0,0001$), у 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 ($p < 0,0001$). Найбільш суттєві відмінності імунореактивності глікоделіну в ендометрії відмічалися між групами I і II при відповідності ендометрія на 21-й день МЦ фазі ранньої секреції ($208,53 \pm 2,96\%$ проти $240,74 \pm 4,01\%$) і при хронічному ендометриті ($197,37 \pm 2,82\%$ проти $222,85 \pm 2,73\%$).

Проведено аналіз вмісту ЛПФ і глікоделіну в маткових змивах 420 пацієнток з безпліддям і 30 жінок контрольної групи на 21-й день МЦ. При аналізі вмісту ЛПФ і глікоделіну в маткових змивах виявлено, що на 21-й день МЦ рівень ЛПФ був знижений у пацієнток відносно такого в контрольній 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 1,38 ($p < 0,0001$). Тобто, у пацієнток з контузією в анамнезі експресія молекул потенційної імплантації була значно зниженою порівняно з жінками, без епізодів травми в анамнезі: концентрація ЛПФ була нижче в 2,4 рази ($p < 0,0001$), глікоделіну – 1,8 рази ($p < 0,0001$). Виявлено, що існує вірогідна кореляційна залежність між вмістом ЛПФ 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 вірогідна кореляційна залежність між Hscore ЛПФ в зразках ендометрія на 21-й день МЦ і: Hscore глікоделіну в зразках ендометрія ($r = 0,70$; $p < 0,0001$), рівнем П ($r = 0,37$; $p < 0,0001$), E₂ ($r = 0,21$, $p < 0,002$) в сироватці крові на 21-й день, а також між Hscore глікоделіну і: рівнем П ($r = 0,54$; $p < 0,0001$), E₂ ($r = 0,36$; $p < 0,002$) 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 одиноких дифузнозмінених 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 ЖЗБ, в 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 ($p < 0,002$). 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 ($p < 0,001$), відповідним ранній фазі секреції – в 3,1 ($p < 0,002$).

У зразках ендометрія без явищ запалення та гіперплазії з відповідністю фазі і дню МЦ від жінок, що брали безпосередню участь у воєнних діях та отримали при цьому акубаротравму 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, що 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±0,70%) і CD16+ МНК-клітин (5,14±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±0,39%) і CD16+ (6,53±0,31%) імунопозитивних клітин був теж досить високим, а співвідношення CD16+/CD56+ було найбільшим, склало 0,81±0,05 і перевищувало таке в контролі в 5,8 рази ($p<0,001$). Таким чином, більшість МНК-клітин при поліпах ендометрія у жінок 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±0,27%) при даній патології був найменшим серед вивчаємих груп і нижчим за контрольні показники в 1,7 рази ($p<0,001$). Однак, співвідношення CD16+/CD56+ було лише трохи нижче, ніж при поліпах ендометрія і дорівнювало 0,75±0,03, отже і в цій категорії зразків ендометрія переважна більшість МНК-клітин були цитотоксичними CD16+ лімфоцитами (6,53±0,31%).

Аналіз діапазону МНК-клітин в стромі ендометрія у жінок, що приймали участь у бойових діях та зазнали контузії в імплантаційний період (так зване «вікно») показав, що при всіх досліджуваних морфофункціональних станах ендометрія вміст CD56+ і CD16+ клітин у стромі ендометрії в жінок групи I був більший за такий у пацієток групи II: у ендометрії, який відповідає фазі проліферації – у 1,5 ($p<0,0001$) і у 1,6 рази ($p<0,0001$); в ендометрії, який відповідає фазі ранньої секреції, – у 1,9 ($p<0,0001$) і у 2,2 ($p<0,0001$); в ендометрії, який відповідає середній фазі секреції, – у 1,6 ($p<0,0001$) і у 3,4 ($p<0,0001$); при хронічному ендометриті – у 1,9 ($p<0,0001$) і у 1,9 ($p<0,0001$); при ПНГЕ – у 1,8 ($p<0,0001$) і у 1,5 ($p<0,0001$); при поліпах ендометрія – у 1,6 ($p<0,0001$) і у 1,6 ($p<0,0001$). Найбільш суттєві відмінності спектру МНК-клітин в стромі ендометрія відмічались між групами I і II при відповідності ендометрія на 21-й день МЦ фази ранньої секреції (CD56+ дорівнював 7,21±0,24% проти 3,74±0,32%, CD16+ –

2,87±0,18% проти 1,29±0,16%) і при хронічному ендометриті (CD56+ дорівнював 16,08±0,79% проти 8,36±0,32%, CD16+ – 6,78±0,25% проти 3,50±0,18%).

При оцінці клітинної проліферації в контрольній групі шляхом визначення ядерного антигену Ki-67 виявлено наявність проліферації як в стромі (0,26 ± 0,07%), так і залозах ендометрія (0,03 ± 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±0,27%) перевищувала таку в залозах (2,46±0,24%) у 1,90 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±1,55%. ІГХ забарвлення клітин МАТ до bcl-2 було виключно цитоплазматичним і спостерігалось в період імплантаційного вікна в клітинах залозистого епітелію, в фібробластах стромі і, особливо, в лімфоїдних фолікулах.

У жінок, що приймали участь у бойових діях та зазнали контузії 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 50,3 ($p < 0,001$), 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, що приймали участь у бойових діях та зазнали контузії 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 К 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, що за життя

брали участь у конфліктах військового характеру та акубаротравмою в анамнезі з морфофункціональною відповідністю ендометрія середньої фази секреції вірогідними 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 паталогічних 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 паталогічному стані апоптозу при використанні TUNEL-методу і Hscore до bcl-2 не мали вірогідних відмінностей з контрольними показниками.

У жінок, у яких ендометрій відповідав середній фазі секреції, виявлено активну проліферацію клітин в стромі (у 26,9 разів вище, ніж в контролі, $p < 0,0001$) 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 ($p < 0,0001$). Аналогічно чисельність клітин в стані апоптозу в стромі перевищувала таку в залозах в 16,7 рази ($p < 0,0001$). Порівняно з контролем рівень апоптозу в стромі був більше в 1,5 рази ($p < 0,0001$), а в залозах – менше в 5,9 ($p < 0,0001$). Hscore до bcl-2 в ендометрії перевищував аналогічний в контролі в 1,5 рази ($p < 0,0001$).

Ендометрій, який оточував поліпи, характеризувався підвищенням кількості клітини з імунопозитивним характером до Ki-67 в стромі в 19,0 рази, в залозах – в 249,7 рази ($p < 0,0001$), а також числа паталогічних клітин в стадії апоптозу в стромі в 1,6 рази ($p < 0,0001$). Відмінною рисою стану залоз ендометрія, які оточували поліп, було зниження кількості клітин в стані апоптозу порівняно з контролем в 4,0 рази ($p < 0,0001$). Відповідно Hscore до bcl-2 в ендометрії, який оточував поліп, був підвищений в 2,1 рази ($p < 0,0001$).

В ендометрії в середню фазу секреції з явищами ПНГЕ в стромі кількість клітин в стані апоптозу в 1,4 рази ($p < 0,0001$) перевищувала таку в стані проліферації, а в залозах, навпаки, чисельність клітин в стані проліферації в 5,8 рази перевищувала таку в стані апоптозу ($p < 0,0001$). Порівняно з групою К кількість імунопозитивних клітин до Ki-67 в стромі була вище в 21,0 рази ($p < 0,0001$),

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 ($p < 0,0001$). Зниження процесів апоптозу в залозах при ПНГЕ супроводжувалося підвищенням експресії bcl-2 в залозах порівняно зі стромою, а деяких випадках наявністю експресії bcl-2 тільки в залозах.

Аналіз кількості імунопозитивних клітин ендометрія в стані проліферації та апоптозу у жінок, з безпліддям в період вікна імплантації в залежності від наявності контузії в анамнезі показав, що 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: у ендометрії, який відповідає фазі проліферації – відповідно у 1,4 ($p < 0,0001$) і у 1,6 рази ($p < 0,0001$), у ендометрії, який відповідає фазі ранній секреції, – у 1,5 ($p < 0,0001$) і у 1,9 ($p < 0,0001$), у ендометрії, який відповідає середній фазі секреції, – у 1,8 ($p < 0,0001$) і у 1,6 ($p < 0,04$), при хронічному ендометриті – у 3,1 ($p < 0,0001$) і у 2,8 ($p < 0,0001$), при ПНГЕ – у 3,7 ($p < 0,0001$) і у 1,5 ($p < 0,0001$), при поліпах ендометрія – у 2,2 ($p < 0,0001$) і у 2,4 ($p < 0,0001$). Також в жінок з постконтузійним синдромом частіше реєструвалися імунопозитивні до Ki-67 клітини в залозах ендометрія, який відповідав фазі проліферації – у 1,7 рази ($p < 0,0001$) і в ендометрії, який відповідав фазі ранній секреції, – у 1,5 рази ($p < 0,0001$).

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 ($p < 0,0003$), при ПНГЕ – у 2,0 ($p < 0,0001$), при поліпах ендометрія – у 3,2 ($p < 0,0001$). Найбільш суттєві відмінності кількості імунопозитивних клітин ендометрія в стані проліферації та апоптозу відмічалися між групами I та II при хронічному ендометриті і ПНГЕ.

Таким чином, у жінок, що приймали участь у бойових діях та зазнали контузії має місце 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 протизапальних цитокінів, накопичення продуктів вільнорадикального окислення, зниження рівнів ферментних і неферментних антиоксидантів, розвитку ендогенної інтоксикації. Внаслідок в ендометрії порушується експресія стероїдних рецепторів, накопичуються високоцитотоксичні CD16+CD56+НК-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. 8.1).

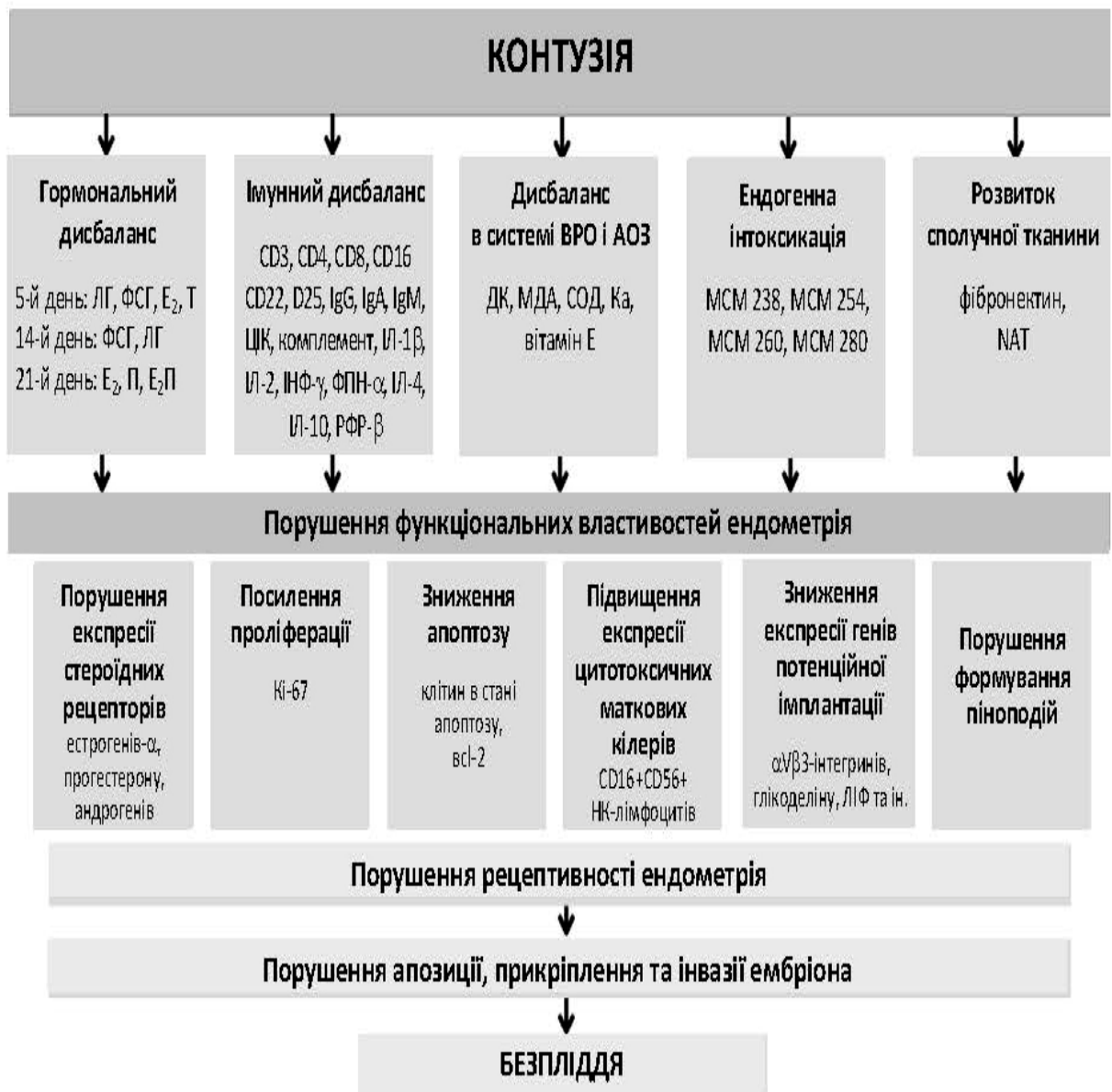


Рис. 8.1 Патогенез порушень рецептивності ендометрія у ЖКА.

На третьому етапі дослідження була розроблена та впроваджена система комплексної диференційованої реабілітації жінок, що приймали участь у бойових діях та зазнали контузії з урахуванням стану рецептивності ендометрія.

Пацієнтки груп порівняння отримували лікування за стандартними схемами відповідно до наказів 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"». Малоінвазивне втручання (гістероскопію) проводили в тих випадках, де дані ультразвукової діагностики фіксували наявність поліпів або гіперпластичних процесів ендометрія, сінехії порожнини матки. На етапі обстеження всім жінкам з безпліддям було проведено метросальпінгографію і визначено наявність або відсутність трубно-перитонеального фактору безпліддя.

В групі ІБ (105 жінок), яким призначали традиційне лікування, 25 представницям з простою неатиповою гіперплазією ендометрія проводили лікування дідрогестероном з п'ятої доби mensis до 21-го дня по 10 мг 2 рази на день протягом трьох циклів та було рекомендовано вагітніти протягом трьох місяців після лікування (57 пацієнткам) методами ДРТ, з них 48 пацієнткам з трубно-перитонеальним фактором безпліддя.

Пацієнткам групи ІА (106 жінок) була проведена гістероскопія, призначена розроблена нами елімінаційна дієта, антиоксиданта терапія, що включала вітамінокорекцію, загальнозміцнюючу-імуностимулюючу терапію та гормонкорекцію. При гістероскопічному втручанні роз'єднувались сінехій порожнини матки, проводили видаляли поліпи з біопсією ендометрія з обох боків місця видалення, кюретаж холодною петлею та біопсією ендометрія. Весь матеріал направлявся на патолого-гістологічне дослідження (рис. 8.2).

Комплексна диференційована система профілактики та реабілітації з метою прегравідарної підготовки у пацієнок, що зазнали контузії в залежності від стану рецептивності ендометрія включає:

<p>Попередження утворення сінехій та склерозу тканин ендометрія</p>	<p>Пригнічення цитотоксичних CD16+CD56+НК-клітин в ендометрії</p>	<p>При порушенні експресії стероїдних рецепторів в ендометрії: при підвищенні</p>
<p>Ін'єкційний скретчинг PRP + ЗГТ;</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Протефлазід • Лімфоміазот • Supra SOD 	<p>Агоніст ГнРГ тріпторелін 3,75 мг тричі</p>
<p>При зниженні експресії стероїдних рецепторів</p>	<p>При нормальній експресії стероїдних рецепторів</p>	<p>При гіперплазії ендометрія</p>
<p>ЗГТ 3 міс.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Метаболічна терапія • Вітамінотерапія • Рекомендації планування вагітності 	<p>Тримісячний курс агоністів ГнРГ</p>
<p>При невідповідності ендометрія фазі mensis</p>	<p>Метаболічна терапія</p>	<p>Для корекції імунної та оксидантної реактивності</p>
<p>Циклічно на 3 місяці ЗГТ</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Елімінаційна дієти • Гепатопротектор • Бетаргін 	<p>Supra SOD 1 капс 1 раз на добу 10 днів;</p>
<p>Вітамінотерапія</p>		
<ul style="list-style-type: none"> • Вітамін Д 5000 ОД в поєднанні з 1 капсулою омега 3 (1000мг) • Метилфолат 800 мкг • Магне В6 2 таблетки тричі на добу. 		

Рис. 8.2 Схеми диференційованої комплексної реабілітації пацієнок, що приймали участь у бойових діях та зазнали контузії з урахуванням стану рецептивності ендометрія.

З першого дня після операції з метою попередження утворення синехій та хронічного ендометриту використовували фізіопроцедури з Лідазою по 64 ОД. Починаючи з одинадцятого чи дванадцятого дня по закінченню операції, одразу після припинення кров'янистих виділень, були призначені супозиторії *per rectum*, котрі в складі містять 15 000 МО стрептокінази і 1 250 МО стрептодорнази («Дістрептаза», Біомед Сера енд Вассіненс Продакшн Лтд. Люблін, Польща) за схемою: 3 дні – по 1 супозиторію тричі на добу, 3 дні – по 1 супозиторію 2 рази на добу, 3 дні – по 1 супозиторію 1 раз на добу, містить кон'югат високоочищеного ферменту гіалуронідази й високомолекулярного імуномодулятора поліоксидонію, має високу ферментативну активність з виразними розсмоктувальними, протифіброзними, детоксикаційними, протизапальними й антиоксидантними властивостями. Широта фармакологічних властивостей обумовлена хімічним зв'язком ферменту гіалуронідази з поліоксидонієм, який проявляє власну фармакологічну активність – антиоксидантну, знижуючи ендогенну інтоксикацію. Сполучення з поліоксидонієм значно збільшує стійкість фермента до дії інгібіторів. Сприяє не тільки попередженню розвитку спайок, але й пригніченню розростання сполучної тканини в разі її надлишкового утворення. Експериментальні доклінічні дослідження показали зниження алергізуючого, ембріотоксичного, тератогенного та канцерогенного ефектів. Таким чином, «Лонгідаза» здатна корегувати складний комплекс авторегуляторних реакцій з'єднувальної тканини [284]. В свою чергу Стрептокіназа є найсильнішим з відомих на даний момент активаторів протеолітичної системи крові людини: активує проензим плазміногену. Ензиматично неактивний плазміноген перетворюється на плазмін. Плазмін розчиняє фібринові плівки, зсідки крові; усуває сладж-синдром, поліпшує мікроциркуляцію у вогнищі запалення, зменшує набряк і підвищує концентрацію макрофагів. Стрептодорназа розчиняє «містки» нуклеопротеїнів мертвих клітин у зоні відторгнення струпу, полегшує резорбцію мертвих клітин й олігопротеїнів, активізує фагоцитоз, не впливає на структуру та функцію живих здорових клітин. Унікальний дует активних компонентів препарату забезпечує у жінок із ТПБ швидкий лізис лейкоци-

тарних мас і зсідків крові, покращує кровообіг і мікроциркуляцію в оперованих тканинах маткових труб й ендометрія, швидко ліквідує інфільтрацію, набряк тканин і попереджає розвиток спайкового процесу [289].

З метою пригнічення високоцитотоксичних CD16+CD56+NK-клітин в ендометрії після закінчення курсу плазмаферезу призначали імуномодулятор по 15 крапель 3 рази на день натще протягом трьох місяців та анти-ексудативний препарат з імунокорегуючою та протизапальною дією по 10 крапель 3 рази на день протягом одного місяця та SupraSOD 1 капс 1 раз на добу відповідно. Препарат сприяє тривалій стимуляції синтезу інтерферону в місці локалізації інфекційного агента та дозволяє уникнути небажаних системних ефектів, які відзначають при післяопераційному внутрішньоматковому введенні препаратів; впливає на функціонально-метаболічну активність макрофагів, що призводить до відновлення антиген-представляючої та регулюючої функції; зниження рівня аутоагресії, відновлення функції Т-лімфоцитів; стимулює мікробіцидну активність нейтрофільних гранулоцитів, підсилюючи фагоцитоз та підвищуючи неспецифічну резистентність організму до інфекцій, а також здійснює протимікробний захист; при різних судинних порушеннях підсилює продукуючу функцію макрофагів, посилюючи утворення оксидів азоту (NO, NO₂, NO₃), активуючи цГМФ-синтетази в тканинах, що сприяє фізіологічній ділятатції судин; сприяє вивільненню активатора плазміногену ендотеліоцитами, запобігаючи тромбоутворенню. Все це сприяє поліпшенню мікроциркуляції, запобігає розвитку гіпоксії тканин ендометрія [290].

При підвищеній експресії стероїдних рецепторів в ендометрії призначали агоніст ГнРГ тріпторелін по 3,75 мг 1 раз в 28 днів 3 ін'єкції. При зниженій експресії стероїдних рецепторів призначалася фазова гормональна терапія протягом 3 місяців: естрадіол у вигляді екстрадіол гемігідрат по 1 г на шкіру нижньої частини передньої стінки живота або естрадіол валеріат по 1 драже per os, не розжовуючи 1 раз на добу з 5-го по 15-й день МЦ з додаванням препаратів мікронізованого прогестерону по 1 капсулі 200 мг 2 рази на день інтравагінально з 16-го по 25-й день МЦ. При нормальній експресії стероїдних рецеп-

торів пацієнтки отримували 3 місяці низькодозовані КОК з високим антипроліферативним індексом.

При наявності у прооперованих жінок ПНГЕ призначалися низькодозовані КОК з високим антипроліферативним індексом (регулон) 3 курси або курси агоністів ГнРГ (діферелін, декапептил, золадекс, люкрін) протягом трьох місяців у сукупності з препаратами інділен-3-карбінолу по 200 мг 2 рази на добу три місяці. У випадку рішення пацієнток повернутись у зону бойових дій встановлювали підшкірний імплант з етанолгестрелом або ВМС.

У пацієнток з контузією анамнезі з невідповідністю морфофункціональних змін ендометрія фазі МЦ проводилася циклічна гормональна терапія три місяці за вищевказаним прописом.

Метаболічна терапія включала розроблення елімінаційної дієти (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 (сніданок 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). Також призначали гепатопротектор по 1 капсулі 2 рази на добу між прийомами їжі протягом двох місяців, а також vitamin E 268 mg по 1 капсулі 1 раз на день протягом місяця, біологічно активні речовини аргініну та бетаїну 1 саше 2 рази на добу. Лікувальний ефект біологічно активних речовин (аргініну цитрат та бетаїну) полягає в наступному: відбувається елімінація з русла крові продуктів метаболізму токсично-шкідливих речовин, аутоантитіл разом з імунними комплексами; збільшується активність та відбувається повна заміна життєдіяльності кровотворних клітин, стромальних клітин та імунокомпетентних клітин; відбувається покращення мікроциркуляції; збільшується чутливість до усіх ендогенних та медикаментозних речовин.

В нашому дослідженні було встановлено, що у всіх досліджуваних жінок рівень ТТГ підвищувався в період вікна імплантації, тому проводився контроль та корекція рівня ТТГ в межах до 2,5 мкОд/мл на 21-24-й день МЦ.

Дослідження здатності рецепторів взаємодіяти зі статевими гормонами в ендометрії показало, що у більшості пацієток фертильного віку з бойовим досвідом та травмою в анамнезі спостерігається їх порушення. Головний недолік існуючих схем реабілітації пацієток, які брали участь у дослідженні – відсутність диференціації у етапному підході до покращення функцій та роботи репродуктивної системи в цілому та морфофункціонального стану ендометрія, включаючи його рецептивну здатність, – одна з основних гінекологічних патологій при контузії та її наслідках. За розробленим способом, в разі високої експресії стероїдних рецепторів у внутрішній слизовій оболонці матки призначаються агоністи ГнРГ, та навпаки – при низькій експресії цих рецепторів – призначають циклічне гормонзалежне лікування впродовж трьох місяців, а вже при відносно нормальній експресії – три місяці комбінованих оральних контрацептивів в низьких дозах з високим антипроліферативним.

При наявності у жінок гіперплазії ендометрія призначали агоністи ГнРГ впродовж трьох місяців з додатковим прийомом препаратів індол-3-карбінолу. Основна антипроліферативна дія індол-3-карбінолу полягає в тому, що засіб регулює метаболізм естрогенів в печінці, нормалізуючи виробку в ній співвідношення активних і неактивних в проліферативному відношенні естрогенів. В нормі естрогени під впливом P450 1A1 і P4501A2 метаболізуються в 2-ОН-естрон та під впливом P450 1B1 – в 16 α -ОН-естрон. 2-ОН-естрон володіє фізіологічною активністю, має слабку естрогенну дію, не викликає проліферації естрогензалежних клітин. 16 α -ОН-естрон складає 79% активності естрадіолу, проникаючи в клітину та її ядро, з'єднується з естрогеновими рецепторами, запускає проліферацію та сприяє трансформації клітин. 16 α -ОН-естрон має сильнішу дію: здатний діяти в нижчих концентраціях, має виразнішу проліферативну активність. Тобто, метаболіти 2-ОН-естрон і 16 α -ОН-естрон володіють абсолютно протилежними біологічними ефектами: 2-ОН-естрон не впливає на проліфера-

цію клітин, у той час як 16α -ОН-естрон, навпаки, стимулює рост клітин і є агоністом естрогену. Індол-3-карбінол блокує надлишкове утворення 16α -ОН-естрону в печінці, тим самим відновлює правильне співвідношення метаболітів естрадіолу, запобігаючи таким чином проліферації в естроген-чутливих тканинах. Індол-3-карбінол здатний вибірково індукувати апоптоз пухлинних клітин, регулюючи баланс про- й антиапоптотичних факторів як на рівні транскрипції генів, так і за допомогою блокади активності зрілих білків. Індол-3-карбінол також проявляє прямий апоптотичний ефект, підсилюючи експресію природних пухлинних супресорів, які є інгібіторами циклінзалежної кінази – основного стимулятора пухлинного клітинного циклу. Індол-3-карбінол впливає на різні сигнальні шляхи проліферативних каскадів, забезпечуючи різнобічний вплив на ключові молекулярні механізми розвитку гіперпластичних процесів едометрія [251].

На четвертому етапі дослідження були оцінені результати впровадження системи комплексної диференційованої реабілітації пацієток в періоді їхнього фертильного віку, що безпосередньо брали участь у воєнних діях та отримали травму з безпліддям трубно-перитонеального генезу, враховуючи стан рецептивності ендометрія.

Була вивчена динаміка деяких показників гормонального профілю периферичної крові пролікованих 106 жінок через 3 місяці. Решта пацієток з контузєю в анамнезі та безпліддям іншого генезу з прохідними матковими трубами планували вагітність в природньому циклі. З них 33 пацієток групи ІА і 23 групи ІБ завагітніли протягом 4 місяців після комплексної системи реабілітації.

При аналізі динаміки вмісту гонадотропінів було виявлено, що застосування комплексної системи реабілітації фертильних жінок з бойовим досвідом та контузєю, за анамнестичними даними, привело до нормалізації рівня ФСГ в групі ІА і ІБ на 5-й ($p_d < 0,01$) і 14-й день ($p_d < 0,0001$) МЦ і зниження рівня ЛГ в 1,2 рази ($p_d < 0,0001$, $p_k < 0,0001$) на 5-й день МЦ і підвищення рівня ЛГ в 1,1 рази ($p_d < 0,0001$, $p_k < 0,0001$) на 14-й день МЦ.

У пацієток групи ІА та групи ІБ привело лише до вірогідного зниження рівня ЛГ в 1,2 рази ($p_d < 0,0001$) на 5-й день МЦ і до його підвищення в 1,1

($p_d < 0,003$) 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 1,16 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 вірогідно 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 у 1,1 рази ($p_{IA-IB} < 0,0001$). У пацієток групи ІБ вірогідних змін гонадотропінів в динаміці після стандартного лікування не відбувалося. У групі ІА вірогідно підвищився рівень ФСГ на 14-й день МЦ у 1,1 рази ($p_d < 0,003$), знизився вміст ЛГ на 5-й у 1,2 ($p_d < 0,03$) і підвищився у 1,2 ($p_d < 0,0001$) на 14-й день МЦ. Проведення реабілітаційної терапії привело до того, що рівень ЛГ у групі ІА порівняно з аналогічним показником у групі ІБ був нижче у 1,2 рази ($p_{IA-IB} < 0,02$) на 5-й день МЦ і більше у 1,2 ($p_{IA-IB} < 0,0001$) на 14-й день.

Співвідношення ЛГ/ФСГ через три місяці після комплексного обстеження всіх групах досліджуваних жінок з акубаротравмами в анамнезі вірогідно не відрізнялося від контрольних показників. Вірогідна динаміка відмічалася у групі ІА на 5-й день – величина ЛГ/ФСГ у пацієток групи ІА знизилася у 1,1 рази ($p_d < 0,05$) и нормалізувалася на 5-й день МЦ. У групі ІА коефіцієнт ЛГ/ФСГ вірогідно збільшився на 14-й день МЦ у 1,1 рази ($p_d < 0,02$).

Як у пацієток групи ІА, так і у пацієток групи ІБ через 3 місяці після обстеження та комплексної реабілітації відмічалася вірогідна динаміка змін усіх статевих стероїдів.

У групі ІА рівень E_2 на 5-й день знизився у 1,2 рази ($p_d < 0,0001$), на 21-й підвищився у 1,2 ($p_d < 0,0001$), вміст П підвищився на 21-й день у 1,3 рази ($p_d < 0,0001$), рівень Т знизився у 1,4 ($p_d < 0,0001$). Між групами ІА і ІБ через три місяці відмічалася наступна різниця: вміст E_2 на 5-й день МЦ вірогідно 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 рази ($p_{IA-IB} < 0,0001$), концентрація Т у групі ІА була нижче за таку у ІБ у 1,2 рази ($p_{IA-IB} < 0,03$).

При оцінці динаміки субпопуляційного складу лімфоцитів периферичної крові виявлено, що у досліджуваних пацієток з *contusio* в їхньому відповідно

анамнезі 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% ($p_d < 0,0001$).

У пацієток групи ІА та групи ІБ привело через 3 місяця до вірогідного підвищення рівня CD4+ – на 14,28% ($p_d < 0,0001$) і CD16+ – на 15,55% ($p_d < 0,0001$), тоді як у групі ІА проведення комплексної реабілітації через три місяця вірогідно збільшився вміст усіх досліджуваних субпопуляцій лімфоцитів: CD3+ – на 8,51% ($p_d < 0,0001$), CD4+ – на 25,74% ($p_d < 0,0001$), CD8+ – на 13,01% ($p_d < 0,0001$), CD16+ – на 29,42% ($p_d < 0,0001$), CD22+ – на 9,61% ($p_d < 0,01$), зменшився вміст CD25+ – на 18,32% ($p_d < 0,0001$). При цьому вміст CD3+ у групі ІА перевищував аналогічний у групі ІБ – на 4,84% ($p_{ІА-ІБ} < 0,0005$), CD4+ – на 8,84% ($p_{ІА-ІБ} < 0,0007$), CD8+ – на 5,67% ($p_{ІА-ІБ} < 0,03$), CD22+ – на 7,01% ($p_{ІА-ІБ} < 0,01$), CD16+ – на 9,73% ($p_{ІА-ІБ} < 0,01$), а вміст CD25+ був менший на 8,05% ($p_{ІА-ІБ} < 0,05$).

У пацієток груп ІА та ІБ привело через 3 місяця до вірогідного підвищення тільки рівня Ig G – на 22,89% ($p_d < 0,0003$), тоді як у групі ІБ вірогідно змінився вміст усіх досліджуваних імуноглобулінів: Ig G – на 30,82% ($p_d < 0,0001$), знизився рівень Ig A – на 26,77% ($p_d < 0,0001$) і Ig M – на 21,60% ($p_d < 0,0001$). При цьому вміст Ig G у групі ІА перевищував аналогічний у групі ІБ – на 16,98% ($p_{ІА-ІБ} < 0,0001$), рівень Ig A був менший на 18,93% ($p_{ІА-ІБ} < 0,003$) і Ig M – на 15,33% ($p_{ІА-ІБ} < 0,008$).

У пацієток груп ІА та ІБ знизився рівень ЦК відповідно у 1,6 ($p_d < 0,0001$) і у 1,4 рази ($p_d < 0,0001$), підвищився вміст комплекменту у 1,3 ($p_d < 0,0001$) і у 1,1 ($p_d < 0,03$). При цьому вміст ЦК у групі ІА був нижчий за аналогічний у групі ІБ у 1,2 рази ($p_{ІА-ІБ} < 0,001$), а комплекменту був вищий у 1,1 ($p_{ІА-ІБ} < 0,0002$).

У пацієток досліджуваних груп привело через три місяця до вірогідного зниження рівня ІЛ-1 β – у 1,7 ($p_d < 0,0001$) і ФНП- α – у 1,4 рази ($p_d < 0,0001$), тоді як у групі ІА вірогідно знизився вміст усіх досліджуваних прозапальних цитокінів: ІЛ-1 β – у 2,5 рази ($p_d < 0,0001$), ІЛ-2 – у 1,2 ($p_d < 0,0001$), ІФН- γ – у 1,6 рази ($p_d < 0,01$), ФНП- α – у 1,8 ($p_d < 0,0001$). При цьому вміст ІЛ-1 β у групі ІА був

менший за аналогічний у групі ІБ – у 1,5 рази ($p_{IA-IB} < 0,0001$), ІЛ-2 – у 1,1 рази ($p_{IA-IB} < 0,0003$), ІФН- γ – у 1,5 ($p_{IA-IB} < 0,03$), ФНП- α – у 1,3 ($p_{IA-IB} < 0,0001$).

У пацієток обстежуваних груп через три місяця вірогідно знизився рівень усіх досліджуваних протизапальних цитокінів: ІЛ-4 – відповідно у 1,6 ($p_d < 0,0001$) і у 1,4 рази ($p_d < 0,0001$), ІЛ-10 – у 1,7 ($p_d < 0,0001$) і у 1,2 ($p_d < 0,01$), ТФР- β – у 1,4 ($p_d < 0,0001$) і у 1,2 ($p_d < 0,0001$). При цьому вміст ІЛ-4 у групі ІА був менший за аналогічний у групі ІБ – у 1,2 раз ($p_{IA-IB} < 0,0001$) и, ІЛ-10 – у 1,5 ($p_{IA-IB} < 0,0001$), ТФР- β – у 1,1 ($p_{IA-IB} < 0,001$).

У пацієток досліджуваних груп через три місяця вірогідно знизився рівень фібронектину відповідно у 4,9 ($p_d < 0,0001$) і у 2,3 рази ($p_d < 0,0001$), а також активність ферменту НАТ у сечі – у 1,1 ($p_d < 0,0001$) і у 1,1 рази ($p_d < 0,02$). При цьому вміст фібронектину у групі ІА був менший за аналогічний у групі ІБ – у 2,2 рази ($p_{IA-IB} < 0,0001$), активність ферменту НАТ – у 1,1 ($p_{IA-IB} < 0,007$).

У пацієток досліджуваних груп через три місяця вірогідно знизився також рівень усіх досліджуваних продуктів вільнорадикального окислення: дієнових кон'югат – відповідно у 1,2 ($p_d < 0,0001$) і у 1,09 рази ($p_d < 0,0001$), малонового діальдегіду – у 1,6 ($p_d < 0,0001$) і у 1,3 ($p_d < 0,0001$). При цьому вміст дієнових кон'югат у групі ІА був менший за аналогічний у групі ІБ – у 1,10 рази ($p_{IA-IB} < 0,0001$), малонового діальдегіду – у 1,15 ($p_{IA-IB} < 0,0001$).

У пацієток досліджуваних груп через три місяця вірогідно підвищився рівень тільки супероксиддисмутази – у 1,2 рази ($p_d < 0,001$), тоді як у групі ІА – каталази у 1,1 рази ($p_d < 0,0001$), супероксиддисмутази – у 1,3 ($p_d < 0,0001$), токоферолу- α – у 1,1 ($p_d < 0,0009$). При цьому активність каталази у групі ІА була вища за аналогічну у групі ІБ – у 1,1 рази ($p_{IA-IB} < 0,03$), супероксиддисмутази – у 1,1 ($p_{IA-IB} < 0,04$), токоферолу- α – у 1,1 ($p_{IA-IB} < 0,0003$).

У пацієток досліджуваних груп через три місяця вірогідно знизився рівень усіх досліджуваних молекул середньої маси: МСМ 238 нм – відповідно у 1,2 ($p_d < 0,001$) і у 1,1 рази ($p_d < 0,0001$), МСМ 254 нм – у 1,2 ($p_d < 0,001$) і у 1,1 ($p_d < 0,002$), МСМ 260 нм – у 1,2 ($p_d < 0,001$) і у 1,1 ($p_d < 0,001$), МСМ 280 нм – у 1,4 ($p_d < 0,001$) і у 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 рази ($p_{\text{ІА-ІБ}} < 0,001$), МСМ 254 нм – у 1,1 ($p_{\text{ІА-ІБ}} < 0,001$), МСМ 260 нм – у 1,1 ($p_{\text{ІА-ІБ}} < 0,001$), МСМ 280 нм – у 1,2 ($p_{\text{ІА-ІБ}} < 0,001$).

Під час дослідження з питань формування піноподій та мікроросинок в слизовій оболонці матки, зазнали контузії під час воєнних дій на L+7 день через 3 місяці було виявлено, що в досліджуваних групах вірогідно зменшилася кількість піноподій, що розвиваються: в групі ІА – на 42,85 % рази ($p_{\text{д}} < 0,0001$) і ІБ – на 63,16% ($p_{\text{д}} < 0,0001$), проте збільшилося число розвинутих піноподій – відповідно на 42,85% ($p_{\text{д}} < 0,01$) і на 31,58% ($p_{\text{д}} < 0,018$). На L+7 день через три місяці змінився і нормалізувався спектр піноподій за розмірами: кількість дрібних піноподій зменшилася в групі ІА на 71,43% ($p_{\text{д}} < 0,0001$), середніх розмірів – на 47,62% ($p_{\text{д}} < 0,0006$), а число піноподій великих за розмірами стало більше на 47,62% ($p_{\text{д}} < 0,006$); в групі ІБ – відповідно на 73,68% ($p_{\text{д}} < 0,0001$), 31,58% ($p_{\text{д}} < 0,04$), 31,58% ($p_{\text{д}} < 0,04$).

Після проведення розробленої комплексної реабілітації у пацієток з контузією в анамнезі змінилася імунореактивність стероїдних рецепторів в період вікна імплантації: в групі ІА зменшились показники рівня IRS рецепторів естрогенів фракції α в 1,4 рази ($p_{\text{д}} < 0,008$), відповідно підвищились показники рівнів IRS- рецепторів II в стромі в 1,5 ($p_{\text{д}} < 0,001$) і Hscore рецепторів андрогенів в стромі в 2,1 рази ($p_{\text{д}} < 0,001$); в групі ІБ суттєво впали показники рівня IRS рецепторів естрогенів фракції α в залозах в 1,9 рази ($p_{\text{д}} < 0,001$), збільшився IRS рецепторів II в стромі в 1,5 ($p_{\text{д}} < 0,001$) та Hscore рецепторів андрогенів в залозах в 1,6 ($p_{\text{д}} < 0,002$) і в стромі – в 2,1 рази ($p_{\text{д}} < 0,001$).

Проведення комплексної реабілітації у пацієток з контузією в анамнезі привело до підвищення імунореактивності $\alpha V\beta_3$ -інтегринів в ендометрії в період вікна імплантації через 3 місяці: в групі ІА – в 1,1 рази ($p_{\text{д}} < 0,001$), ІБ – в 1,0 ($p_{\text{д}} < 0,008$); ЛФ – в групі ІА в 1,1 рази ($p_{\text{д}} < 0,001$), ІБ – в 1,0 ($p_{\text{д}} < 0,004$); глікоделіну – в групі ІА в 1,1 рази ($p_{\text{д}} < 0,001$), ІБ – в 1,1 ($p_{\text{д}} < 0,001$).

Проведення комплексної реабілітації у пацієток з контузією в анамнезі привело через три місяці до зниження в ендометрії кількості імунопозитивних клітин до Ki-67 в період вікна імплантації в групі ІА 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 СО в 1,8 рази ($p_d < 0,001$).

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

Впровадження комплексної системи реабілітації пацієнток з контузією в анамнезі з диференційованим підходом до відновлення рецептивності ендометрія привело до того, що у пацієнток з контузією в анамнезі після проведення 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 невірогідно, частота мимовільних абортів в 1,9 рази ($p > 0,05$).

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

ВИСНОВКИ

У дисертації 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.

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 4 до 10 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 разів ($p < 0,001$); 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 ($p < 0,001$). Існує кореляційна залежність між рівнем сироваткового прогестерону на 21-й день і 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 у обстежених пацієнток, що зазнали контузії під час бойових дій, в 1,7 рази ($p<0,002$) частіше спостерігалася невідповідність ендометрія фазі МЦ, в 3,1 рази ($p<0,003$) – внутрішньоматкові сінехії, 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 ($p<0,01$), зменшуються в 1,1 рази, $E_2/П$ підвищується 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 зниження 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- 1β у 11,1 рази ($p<0,001$), ІЛ-2 у 1,4 рази ($p<0,001$), ІФН- γ у 2,1 рази ($p<0,004$), ФНП- α 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- β 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 дієновихкон'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- α у 1,1 рази ($p < 0,009$), що призводить до вираженого ендogenous 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- α в залозах, хоча вона варіювала від відсутності і поодиноких в імуногістохімічному аналізі у пацієток з 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 ($p < 0,006$), дрібні розміри піноподій в 78,0% ($p < 0,01$) множинні мікрворсинки 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 з 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, ЛПФ, глікоделіну в 1,1 рази, причому їх рівень у пацієток з контузією в анамнезі 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 достовірно знижений рівень ЛПФ – в 4,0 рази ($p < 0,001$), глікоделіну – в 1,8 рази ($p < 0,001$); концентрації ЛПФ ($r = 0,29$; $p < 0,001$) та глікоделіну ($r = 0,34$; $p < 0,001$) в маткових змивах корелювали з такими в тка-

нині ендометрія і можуть слугувати маркером для діагностики і контролю лікування.

9. На тлі перенесеної контузії в анамнезі у пацієнок спостерігалася місцева імунна дисфункція, яка й призводить до інфертильності: у всіх пацієнок в ендометрії в період вікна імплантації серед МНК-клітин підвищена питома вага високо цитотоксичних CD16+CD56+НК-лімфоцитів, найбільше при поліпах ендометрія, гіперплазії і 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 ранній 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 лімфогістіоплазмоцитарних інфільтратах. Вміст у стромі ендометрія імунопозитивних до Ki-67 клітин і bcl-2 в ендометрії у пацієнок з контузією в анамнезі достовірно більший: в ендометрії, який відповідає фазі проліферації – в 1,4 рази; в ендометрії, який відповідає фазі ранній 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 пацієнок з контузією в анамнезі: спостерігалася 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+НК-лімфоцити, посилюється проліфе-

рація, 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 пацієнок 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 вільно-радикального 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 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 ($p < 0,0001$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Комплексна система реабілітації репродуктивного здоров'я у пацієнток, що зазнали контузії під час бойових дій повинна включати заходи щодо профілактики морфрфункціональних патологічних змін в ендометрії та збереження й відновлення рецептивної здатності ендометрія (проведення скануючої електронної мікроскопії і оцінки формування піноподій; імуногістохімічного визначення молекул імплантації ($\alpha V\beta_3$ -інтегринів, ЛІФ, глікоделіну), CD16+CD56+ НК-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 низкодозованих КОК на 6-12 місяців;*
- *для корекції імунної та оксидантної реактивності – та SupraSOD 1 капс 1 раз на добу;*
- *з метою попередження утворення сінехій 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 1 супозиторію 3 рази на день, 3 дні – по 1 супозиторію двічі на добу, 3 дні – по 1 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 тріпторелін в дозуванні 3,75 мг 1 ін'єкція кожні 28 днів тричі; *при зниженні* – замісна гормональна терапія впродовж трьох місяців: естрадіол призначався 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 1 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 1 капсулі 200 мг 2 рази на день в піхву; *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 (тріпторелін 3,75). У випадку рішення пацієнок повернутись у зону бойових дій встановлювали підшкірний імплант з етанолгестрелом або ВМС з левоноргістрелом;
- *при невідповідності ендометрія фазі *mensis**– циклічно на 3 місяці гормональнотерапія з рекомендованим режимом прийому від виробника;
- *метаболична терапія* – елімінаційна дієти (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 (сніданок 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 1 капсулі 2 рази на добу між прийомами їжі протягом 2 місяців, а також

vitamin E 268 mg по 1 капсулі 1 раз на день протягом місяця. Біологічно активні речовини: аргініну та бетаїну 1 саше 2 рази на добу;

- *вітамінотерапія* – вітамін Д 5000 ОД в поєднанні з 1 капсулою Омега 3 (1000 мг), метилфолат 800 мкг, магне-В6 2 таблетки тричі на добу.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Алтанець ОМ, Медведєв МВ. Діагностична значимість імуногістологічних досліджень ендометрія при безплідді у жінок з легкими формами ендометріоза. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. 2018;1:15–9.
2. Андрієць ОА, Юзько ОМ, Цисар ЮВ. Асоціація генного поліморфізму з менорагіями, поєднаними з тиреоїдною патологією. Репродуктивна ендокринологія. 2020;6:73–4.
3. Бенюк ВО, Гончаренко ВМ, Кравченко ЮВ. Сучасний алгоритм діагностики гіперпластичних процесів ендометрія. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. 2018;2(42):25–9.
4. Бенюк ВО, Кравченко ЮВ, Ковалюк ТВ, Бенюк СВ, Усевич ІА. Сучасне лікування локальних гіперпластичних процесів ендометрія з позиції патогенетичного підходу. Репродуктивна ендокринологія. 2020;2:28–31.
5. Бенюк ВО, Курочка ВВ, Бенюк СВ, Алтібаєва ДМ. Менструальна функція у жінок з аденоміозом у поєднанні з гіперпластичними процесами ендометрія на тлі гормонотерапії. Здоров'я жінки. 2017;4:115–7.
6. Бикова НА. Оцінка факторів ризику розвитку простої та комплексної неатипової гіперплазії ендометрія. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2020;24(4):584–8.
7. Бігун РВ, Генік НІ, Крижанівська АЄ, Дзьомбак ВБ, Гаврилюк ГМ, Островська ОМ. Фармакологічна корекція імунометаболічних порушень у пацієнток ендометріомою на тлі хронічних запальних процесів репродуктивної сфери. Репродуктивне здоров'я жінки. 2022;2(57):21–8. DOI: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.2.2022.261802>
8. Бобрик МІ, Тутченко ТМ, Сідорова ІВ, Сербенюк АВ, Бурка ОА, Кротік ОІ, Інсулінорезистентність У ХХІ сторіччі: мультимодальний підхід до оцінювання причин та ефективною корекції. Репродуктивна ендокринологія. 2021;6(62):97–103.

9. Бойчук АВ, Шадріна ВС, Верещагіна ТВ. Гіперплазія ендометрія – сучасний системно-патогенетичний погляд на проблему. Огляд літератури. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології 2019;(1):67–72.
10. Бойчук АВ, Шадріна ВС, Верещагіна ТВ. Діагностика та корекція психоемоційних станів та розладів у жінок з гіперпластичними процесами ендометрія. Збірник наукових праць Асоціації акушерів гінекологів України. 2018;1(41):31–4.
11. Бойчук АВ, Шадріна ВС, Верещагіна ТВ. Оцінка психосоматичного стану в жінок із гіперпластичними процесами ендометрія. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2018;1:48–51.
12. Бойчук АВ, Романенко ПЮ. Деякі показники гуморального імунітету та стан мікробіоценозу репродуктивних шляхів жінок – внутрішньо переміщених осіб із загрозою переривання вагітності. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2020;2:56–63.
13. Бойчук ОГ, Бойчук-Товста ОГ, Кишакевич ІТ, Римарчук МІ. Стан судинного гомеостазу в жінок із непліддям після використання допоміжних репродуктивних технологій. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2017;1:29–32.
14. Вдовиченко ЮП, Гаврюшов ДН. Клінічне значення анамнестичних особливостей при гіперпластичних процесах ендометрія. Здоров'я жінки. 2014;3:114–8.
15. Веропотвелян ПН, Радченко ВВ, Гужевська ІВ, Цехмістренко ІС, Жабицька ЛА, Яручик СП, Горук ПС. Особливості гіперплазії ендометрія в різні вікові періоди. Медичні аспекти здоров'я жінки. 2017;1:54–62.
16. Весіч ТЛ, Качайло ІА. Диференційні підходи до вибору лікувальної тактики у хворих на гіперпластичні процеси ендометрія. Міжнародний медичний журнал. 2019;2:32–6.
17. Весіч ТЛ, Тучкіна Ю, Гузь ІА, Благовещенський РС. Біомолекулярні маркери у патогенезі розвитку гіперпластичних процесів ендометрія. Міжнародний медичний журнал. 2019;1:52–7.

18. Візір КП, Дубініна ВГ, Носенко ОМ, Кошик ОО. Вираженість проліферації в слизовій оболонці матки у пацієнок репродуктивного віку з неатиповою гіперплазією ендометрія. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. 2017;2:51–6.

19. Вовк ІБ, Горбань НЄ, Борисюк ОЮ. Гіперплазія ендометрія: клінічна лекція. Здоров'я жінки. 2016;5:10–8.

20. Вовк ІБ, Горбань НЄ, Лисяна ТО, Нетреба НІ, Пономарьова ІГ. Роль запального фактора в генезі гіперпластичних змін ендометрія у жінок репродуктивного віку. Акушерство та гінекологія. 2019;1:73–80.

21. Вовк ІБ, Корнацька АГ, Лисяна ТО, Горбань НЄ, Пономарьова ІГ. Особливості аеробної мікрофлори у жінок з гіперпроліферативними захворюваннями матки та ендометрія. Здоров'я жінки. 2016;2:102–6.

22. Волошинович НС. Оптимізація лікувально-профілактичних заходів у жінок з поліпом тіла матки. Український журнал медицини, біології та спорту. 2018;5:121–6.

23. Волошинович НС. Особенности лечебно-профилактических мероприятий у женщин с бесплодием при полипах тела матки. Scientific Discussion. 2018;1:39–44.

24. Волошинович НС. Особливості гістероскопічного лікування поліпів тіла матки. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2016;25:5(1):111–3.

25. Волошинович НС. Підвищення відновлення репродуктивної функції у жінок з поліпом тіла матки після гістерорезектоскопії. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2017;26(5,2):98–101.

26. Гібсон ОО, Макачук ОМ, Римарчук МІ, Островська ОМ. Репродуктивний потенціал жінок із матковим фактором безплідності. Здоров'я жінки. 2019;5:45–8.

27. Горбань НЄ, Вовк ІБ, Гойда НГ, Линчак ОВ. Порушення менструальної функції: ситуація в світі і в Україні – у жінок репродуктивного віку та з неатиповою гіперпроліферативною патологією ендометрія. Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. 2019;3:77–83.

28. Горбань НЄ, Кондратюк ВК, Ракша П. Оцінка ехографічних показників у жінок з гіперпроліферативною патологією ендометрію. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2019;2:32–8.

29. Горбань НЄ. Поліп і гіперплазія ендометрія – етіопатогенетичні аспекти раціонального підходу до проблеми. Вісник наукових досліджень. 2017;4:67–72.

30. Горбатюк ОГ, Шатковська АС, Григоренко АП, Бінковська АМ, Онишко ВЮ. Метод відновлення рецептивності ендометрія при ендометріальній формі непліддя. Медичні аспекти здоров'я жінки. 2017;6:42–4.

31. Грек ЛП. Патогенетичні аспекти терапії синдрому хронічного тазового болю у пацієток з генітальним ендометріозом у поєднанні з «проліферативним синдромом» геніталій. Медичні перспективи. 2018;2:97–103.

32. Громова АМ, Громова ОЛ, Тарасенко КВ, Мартиненко ВБ, Нестеренко ЛА, Литвиненко ОВ. Особливості матково-яєчникового кровотоку при проліферативних процесах матки. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. 2017;2:101–4.

33. Гуменецький ІЄ. Стан порожнини матки та ендометрія у жінок з невдалими спробами застосування допоміжних репродуктивних технологій. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2016;1:57–9.

34. Гусейнова ЗС. Порушення репродуктивної функції при доброякісній патології матки. Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2018;18(3):307–13.

35. Донська ЮВ, Лоскутова ТО, Сімонова НВ, Петулько АП. Оптимізація лікування жінок з хронічним ендометритом як резерв підвищення фертильності. World Science. 2018;10(38):28–32.

36. Дубик ЛВ, Юзько ОМ, Никифор ЛВ. Аналіз акушерсько-гінекологічного анамнезу у жінок із загрозливим абортom на фоні ендотеліальної дисфункції. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2018;4:54–9.

37. Дубоссарская ЗМ, Грек ЛП. Роль про- и противовоспалительных цитокинов в возникновении синдрома хронической тазовой боли у пациенток с вос-

палительними процесами органів малого таза. Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. 2016;6(3):322–30.

38. Дубоссарська ЗМ, Грек ЛП. Патологічні підходи до лікування пацієнок з хронічним тазовим болем та запальними захворюваннями органів малого таза. Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. 2018;1:58–62.

39. Закордонець РМ. Ультразвукові особливості матки та субендометріального кровотоку у хворих із поліпами ендометрію. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. 2017;1:59–62.

40. 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.

41. 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.

42. Камінський ВВ, Суслікова 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.

43. 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.

44. Кишакевич ІТ, Коцабін НВ, Радченко ВВ. Ендометрій у фокусі уваги гінеколога: роль гістероскопії та імуногістохімії в діагностиці хронічного ендометриту, вибір лікування. Репродуктивна ендокринологія. 2017;2:24–7.

45. Кондратюк ВК, Дзись НП, Горбань НЕ, Нарольская АИ, Коблош НД. Оптимізація ведення пацієнок с дисплазией епітелія шийки матки на фоні гиперпролиферативних захворювань тела матки. Медичні аспекти здоров'я жінки. 2018;1:46–51.

46. Корниенко СМ. Личностный аспект качества жизни фертильных и бесплодных женщин позднего репродуктивного возраста с патологией эндометрия. Охрана материнства и детства. 2017;1:40–6.

47. Корнієнко СМ. Вегетативні порушення на фоні патології ендометрія в пізньому і пременопаузальному періоді. Вісник наукових досліджень. 2017;2:118–23.

48. Корнієнко СМ. Гіперпластичні процеси ендометрія у жінок в пізньому репродуктивному і пременопаузальному періоді: що впливає на рецидиви. Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. 2017;(2):39–47.

49. Корнієнко СМ. Оптимізація лікування гіперпластичних процесів ендометрія в пізньому репродуктивному періоді за допомогою гістероскопічної техніки «холодної петлі». Репродуктивна ендокринологія. 2017;3:44–9.

50. Корнієнко СМ. Патологія ендометрію та репродуктивний профіль жінок у пізньому репродуктивному та пременопаузальному віці. ScienceRise. Medical science. 2017;6:37–42.

51. Корнієнко СМ. Соматичний статус пацієнок з різними формами патології ендометрія в пізньому репродуктивному періоді та періоді пременопаузи. Здоров'я жінки. 2017;3:98–102.

52. Корнієнко СМ. Ультрасонографічні критерії в диференційній діагностиці поліпів ендометрія та хронічного ендометриту. Вісник Вінницького національного університету. 2017;1(1):49–54.

53. Корнієнко СМ. Фактори ризику рецидива гіперплазії ендометрія у жінок пізнього репродуктивного і пременопаузального віку. Репродуктивна ендокринологія. 2017;(34):28–31.

54. Косей НВ, Занько ОВ, Регеда СІ, Єфіменко ОО. Місце ендокринно-обмінних порушень у генезі розвитку патології ендометрія в жінок у клімактерії. Репродуктивна ендокринологія. 2019;49(5):8–11.

55. Косей НВ, Регеда СІ, Западенко АІ. Гіперпроліферативна патологія жіночої репродуктивної системи: роль агоністів гонадотропін-релізинг гормона. Медичні аспекти здоров'я жінки. 2018;3:24–31.

56. Кузик ЮІ, Чорненька ГМ. Гіперпластичні процеси ендометрія у жінок із безплідністю: зіставлення результатів ультрасонографічних та патоморфологічних досліджень ендометрія. Здоров'я жінки. 2018;(7):129–33.

57. Лазуренко ВВ, Меліхова ТВ. Роль ультразвукової еластографії зсувної хвилі в діагностиці аденоміозу та/або гіперпластичних процесів ендометрію. Український журнал медицини, біології та спорту. 2020;5(6):129–35.

58. Латій КВ. 90-річний досвід застосування гістероскопії у клінічній практиці: досягнення та перспективи. Одеський медичний журнал. 2017;5:63–70.

59. Лисиця В. Ведення пацієток із запальними захворюваннями органів малого таза. Огляд рекомендацій Британської асоціації сексуального здоров'я та ВІЛ. Медичні аспекти здоров'я жінки. 2018;3:17–23.

60. Лісова КМ, Каліновська ІВ, Юзько ОМ. Генетичні аспекти невиношування вагітності. Лікарська справа. 2019;5–6:71–6.

61. Макарчук ОМ, Островська ОМ, Вакалюк ЛМ, Римарчук МІ, Гібсон ОО. Особливості «антенатального портрета» та спадкового анамнезу у жінок із гіпоменструальним синдромом. Основні чинники зниження репродуктивного потенціалу. Здоров'я жінки. 2018;2(128):90–3.

62. Макарчук ОМ, Островська ОМ, Гібсон ОО, Оріщак ІК, Чередарчук АР. Стан ендометрія в жінок з матковим фактором безпліддя на етапі прекоцепційної підготовки за даними сонографії та доплерометрії. Медичні перспективи. 2020;25(4):114–21.

63. Макарчук ОМ, Якимчук НВ, Римарчук МІ, Гаврилюк ГМ, Дзьомбак ВБ, Кишакевич ІТ. Особливості психологічної адаптації організму після прегравідарної підготовки у пацієток з непліддям на тлі зовнішнього генітального ендометріозу. Вісник морської медицини. 2022;1:83–91.

64. Маркін ЛБ, Фартушок ТВ, Коритко ОО. Інструментальні методи обстеження гінекологічних хворих. Львів: ЗУКЦ, 2017. 392 с.

65. Наказ МОЗ України від 05.05.2021 № 869 «Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги "Гіперплазія ендометрія"» <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-05052021--869-pro-zatverdzhennja-unifikovanogo-klinichnogo-protokolu-pervinnoi-vtorinnoi-specializovanoi-tretinnoi-visokospecializovanoi-medichnoi-dopomogi-giperplazija-endometrija>

66. Нікітіна ІМ, Микитин КВ, Калашник НВ, Бабар ТВ, Іконописцева НА, Копиця ТВ. Поліпи ендометрія у жінок репродуктивного віку – сучасний етіопатогенетичний погляд на проблему. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2020;2:111–8.

67. Носенко ОМ, Юрченко СВ. Особливості гормонального гомеостазу у безплідних жінок з неатиповою гіперплазією ендометрія в залежності від маси тіла. *Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України*. 2021;2:56–64.

68. Онисько ОВ, Корчинська ОО, Андрашчікова С, Жултакова С, Шлосерова А. Хронічний ендометрит як фактор невдалих спроб у допоміжних репродуктивних технологіях. *Лікарська справа*. 2019;7–8:13–21.

69. Оріщак ІК, Макарчук ОМ, Дзьомбак ВБ, Гаврилюк ГМ, Островська ОМ, Остафійчук СО. Молекулярно-біологічні маркери та сонографічні ознаки хронічної запальної реакції у пацієток з гіперплазією ендометрію, асоційованою із генітальним ендометріозом. *Вісник морської медицини*. 2022;1:71–82. DOI: 10.5281/zenodo.6414044

70. Оріщак ІК, Макарчук ОМ, Римарчук МІ, Островська ОМ. Комплексна реабілітаційна терапія генітального ендометріозу у жінок з ендометріоз-асоційованою безплідністю. *Здоров'я жінки*. 2019;6:84–6.

71. Оріщак ІК, Макарчук ОМ. Характеристика мікробіоти слизової репродуктивного тракту у пацієток з гіперплазією ендометрію у поєднанні з хронічним ендометритом та оптимізована програма реабілітаційної терапії та прекоцепційної підготовки. *Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики*. 2022;2(2):47–61. DOI: 10.52705/2788-6190- 2022-02-8C

72. Оріщак ІК. Наслідки програми допоміжних репродуктивних технологій у жінок з гіперпластичними процесами ендометрію. *Art of Medicine*. 2022;1:73–8. DOI: 10.21802/artm.2022.1.21.73

73. Оріщак ІК. Патологія щитоподібної залози у пацієток з репродуктивними втратами та гіперплазією ендометрія. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2021;2:98–105.

74. Оріщак ІК. Прогностичні предиктори ризику гіперпластичних процесів ендометрію у жінок зі зниженим репродуктивним потенціалом. Клінічна та експериментальна патологія. 2022;21(1):31–8. DOI:10.24061/1727-4338.

75. Паньків ВІ. Вплив дисфункції щитоподібної залози на репродуктивну систему жінки. Сучасні можливості фітотерапії. Репродуктивна ендокринологія. 2016;1:52–7.

76. Паньків ВІ. Частота аутоімунного тиреоїдиту у жінок на тлі гіповітамінозу D. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2017;14(5):32–5.

77. Полякова ЄМ, Луценко НС, Гайдай НВ. Діагностика гіперплазії ендометрія у рутинній гінекологічній практиці. Запорізький медичний журнал. 2019;(1):95–9.

78. Потапов ВО, Хасхачіх ДА, Кукіна ГО. Диференційований підхід до лікування гіперплазії ендометрія без атипії у жінок репродуктивного віку. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2019;2:149–55.

79. Проданчук МГ, Татарчук ТФ, Гуньков СВ, Жмілько ПГ, Регеда СІ, Римарчук МІ. Роль макро- та мікроелементів у патогенезі полікістозу яєчників. Репродуктивна ендокринологія. 2019;4:22–5.

80. Прудніков ПМ. Поєднання аденоміозу і гіперпластичних процесів матки: удосконалена тактика діагностики та лікування. Здоров'я жінки. 2017;7:132–4.

81. Сенчук АЯ, Закордонець РМ. Лечение сочетанной патологии эндо- и миометрия у пациенток перименопаузального периода с экстрагенитальной патологией. Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. 2018;8(2):169–74.

82. Сенчук АЯ, Закордонець РМ, Чермак ІІ. Органозберігаюча терапія патології матки у хворих з екстрагенітальною патологією. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2018;2:77–81.

83. 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

84. 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: 10.18370/2309-4117.2023.68.8-15

85. Сербенюк АВ. Особливості результатів гістероскопії у жінок-ветеранок, що зазнали контузії, під час бойових дій. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики. 2023;3(2):79–87. DOI: 10.52705/2788-6190-2023-02-10

86. 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: 10.30841/2708-8731.6.2022.267681

87. 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. 2023;3(1):44–51. DOI: 10.52705/2788-6190-2023-01-05

88. 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.

89. 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.

90. Татарчук ТФ, Герман ДГ. Поліпи ендометрія: нові стратегії ефективного лікування. Репродуктивна ендокринологія. 2017;4:14–21.

91. Татарчук ТФ, Калугина ЛВ, Тутченко ТН. Гіперпластичні процеси ендометрія: що нового? Репродуктивна ендокринологія. 2015;5:7–13.

92. Тронько МД, Коваленко АЄ, Таращенко ЮМ, Остафійчук МВ. Хірургічні аспекти тиреотоксикозу та хронічного аутоімунного тиреоїдиту. Огляд літератури та власних досліджень. Журнал НАНМ України. 2018;24;3-4;258–67.

93. Хасхачих ДА, Потапов ВО. Вплив експресії рецепторів естрогенів та прогестерону на ефективність лікування гіперплазії ендометрію без атиpii. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. 2018;2:2037.

94. Хміль СВ, Чудійович НЯ. Хронічний ендометрит як один із факторів невдалих спроб імплантації ембріонів у програмах допоміжних репродуктивних технологій. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2019;2:111–7.

95. Цубанова НА, Барская АВ, Губченко ТД. Гіперпластичні процеси ендометрія. Можливості корекції натуропатичними препаратами. Здоров'я жінки. 2017;4:47–52.

96. Чайка ГВ, Яремчук ЛВ, Каретна АО. Оптимізація лікування та реабілітації репродуктивної функції у жінок з гіперплазією ендометрія на тлі запальних захворювань органів малого таза. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2017;21(1,2):302–6.

97. Чайка КВ, Лавренюк ЮВ, Суслікова ЛВ, Сербенюк АВ, Баришнікова ОП. Якість життя жінок після нехірургічної корекції початкових проявів генітальних пролапсів. RS Global World Science. 2021;1(62):34–8.

98. Чорненька ГМ, Корда ІВ, Боднар ЯЯ. Особливості екстрагенітальної соматичної патології та структурної трансформації ендометрія в жінок репродуктивного віку із первинним і вторинним непліддям. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2017;2:8892.

99. Чорненька ГМ, Логаш МВ. Морфологічні особливості ендометрію у жінок репродуктивного віку: аналіз морфометричних показників. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2018;3:146–50.

100. Чумак ЗВ, Зелінський ОО, Шаповал МВ. Взаємозв'язок розвитку гіперпластичних процесів ендометрія з віком жінки. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. 2018;1:166–70.

101. Чумак ЗВ. Частота виявлення гіперпластичних процесів ендометрія і циркадний ритм. Вісник морської медицини. 2017;3:67–70.

102. Шулятицька СМ. Вплив дисфункції щитоподібної залози та стан репродуктивного здоров'я дівчат-підлітків. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2018;31(2):137–42.

103. Щербина НА, Весич ТЛ, Щербина ІН, Таравнех ДШ. Стан рецепторів ендометрія при гіперпластичних процесах у жінок в перименопаузі. Міжнародний медичний журнал. 2017;2:37–40.

104. Юзько ВО, Юзько ОМ. Порівняльна характеристика пацієнток із безпліддям при застосуванні мелатоніну в комплексній підготовці до програм допоміжних репродуктивних технологій. Буковинський медичний вісник. 2021; 25(3):149–56.

105. Юзько ОМ. Порушення функції щитоподібної залози в жінок із безпліддям та аномальними матковими кровотечами. Клінічна та експериментальна патологія. 2018;17(3):109–12.

106. Ярмак ВС. Патоморфологічні особливості поліпозу ендометрія у віковому аспекті. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. 2017;2:317–22.

107. Яроцький МЄ, Семенюк ЛМ, Литвак ОО, Наустинна ЛС, ГирявенкоЕЯ. Структурно-метаболичні особливості будови ендометрія у жінок пізнього репродуктивного віку з доброякісними тиреопатіями. Ендокринологія. 2016; 21(1):51–6.

108. Abu Hashim H, Ghayaty E, El Rakhawy M. Levonorgestrel-releasing intrauterine system vs oral progestins for non-atypical endometrial hyperplasia: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213:469–78.

109. Adamson GD, de Mouzon J, Chambers GM, Zegers-Hochschild F, Mansour R, Ishihara O, Banker M, et al. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology: world report on assisted reproductive technology. *Fertil Steril.* 2018;110(6):1067–80.

110. Al Chami A, Saridogan E. Endometrial Polyps and Subfertility. *J Obstet Gynaecol India.* 2017;67(1):9–14.

111. Al-Sharaky DR. HIF-1 α and GLUT-1 Expression in Atypical Endometrial Hyperplasia, Type I and II Endometrial Carcinoma: A Potential Role in Pathogenesis. *J Clin Diagn Res.* 2016;10(5):20–7.

112. Anastasi E, Fuggetta E, De Vito C, Migliara G, Viggiani V, Manganaro L, Granato T, et al. Low levels of 25-OH vitamin D in women with endometriosis and associated pelvic pain. *Clin Chem Lab Med*. 2017;55(12):282–4.
113. Anioł M, Dec G, Wojda K, Sieroszewski P. Usefulness of saline infusion sonohysterography and feeding artery imaging in endometrial polyp diagnosis. *Ginekol Pol*. 2017;88(6):285–8.
114. Aranaga C, Pantoja LD, Martínez EA, Falco A. Phage Therapy in the Era of Multidrug Resistance in Bacteria: A Systematic Review. *Int J Mol Sci*. 2022;23(9):45–77.
115. Auclair MH, Yong PJ, Salvador S, Thurston J, Colgan TTJ, Sebastianelli A, Guideline N. Classification and Management of Endometrial Hyperplasia. *J Obstet Gynaecol Can*. 2019;41(12):1789–1800.
116. Bacanakgil BH, Kaban I, Unal F, Guven R, Sahin E, Yildirim S. Predictive Value of Hematological Inflammatory Markers in Endometrial Neoplasia. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2018;19(6):1529–32.
117. Bahrami A, Bahrami-Taghanaki H, Afkhamizadeh M, Avan A, Khorasani ZM, Esmaeili H. Menstrual disorders and premenstrual symptoms in adolescents: prevalence and relationship to serum calcium and vitamin D concentrations. *J Obstet Gynaecol*. 2018;38(7):989–95.
118. Bakir B, Sanli S, Bakir VL. Role of diffusion weighted MRI in the differential diagnosis of endometrial cancer, polyp, hyperplasia, and physiological thickening. *Clin Imaging*. 2017;41:86–94.
119. Bashiri A, Halper KI, Orvieto R. Recurrent Implantation Failure update overview on etiology, diagnosis, treatment and future directions. *Reprod Biol Endocrinol*. 2018;16:121.
120. Berbets A, Koval H, Barbe A, Albota O, Yuzko O. Melatonin decreases and cytokines increase in women with placental insufficiency. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2021;34(3):373–8.
121. Biondi B, Kahaly GJ, Robertson RP. Thyroid Dysfunction and Diabetes Mellitus: Two Closely Associated Disorders. *Endocrine reviews*. 2019;40(3):789–824.

122. Bittencourt CA, Simoes RS, Bernardo WM, Fuchs LP, Soares Junior JM, Pastore AR, Baracat EC. Accuracy of saline contrast sonohysterography in detection of endometrial polyps and submucosal leiomyomas in women of reproductive age with abnormal uterine bleeding: systematic review and metaanalysis. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2017;50:1:32–9.

123. Blaustein A, Kurman RJ, Ellenson LH, Ronnett BM, Springer N. *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract.* Cham: Springer. 2019:41821.

124. Boychuk AG, Boychuk-Tovsta OH, Kyshakevych IT, Rymarchuk MI. The state of vascular homeostasis in women with infertility after the use of assisted reproductive technologies. *Pediatr, Obstet Gynecol.* 2017;1:29–32.

125. Capmas P, Pourcelot AG, Giral E, Fedida D, Fernandez HJ. The pathogenesis of endometrial polyps: A systematic semi-quantitative review. *Obstet Biol Reprod (Paris).* 2016;45(5):445–50.

126. Chang FW, Hsu RJ, Liu SH. Characteristics of patients with endometrial hyperplasia under different air quality index conditions. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2019;58(2):282–7.

127. Chen J, Shil R, Wu J. Management Strategy Change of Endometrial Hyperplasia. *WJGWH.* 2018;45:2641–7.

128. Chen Y, Fang R, Luo Y, Luo C. Analysis of the diagnostic value of CD138 for chronic endometritis, the risk factors for the pathogenesis of chronic endometritis and the effect of chronic endometritis on pregnancy: a cohort study. *BMC Womens. Health.* 2016;16(1):60.

129. Cicerone K. Persistent postconcussion syndrome. *Journal of Head Trauma Rehabilitation.* 1995;7:1-17.

130. Cicinelli E, Bettocchi S, De Ziegler D. Chronic endometritis: a common disease hidden behind endometrial polyps in premenopausal women. First evidence from a case control study. *J Min Invas Gynecol.* 2019;26(7):1346–50.

131. Cicinelli E, Vitagliano A, Kumar A, Lasmar RB, Bettocchi S, Haimovich S. Unified diagnostic criteria for chronic endometritis at fluid hysteroscopy: proposal and reliability evaluation through an international randomized controlled observer study. *Fertil Steril.* 2019;112:162–73.

132. Clark TJ, Stevenson H. Endometrial Polyps and Abnormal Uterine Bleeding (AUB-P): What is the relationship, how are they diagnosed and how are they treated? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2016;40:89–104.
133. De Silva PM, Gallos ID. Predicting risk of relapse in endometrial hyperplasia. *BJOG.* 2019;126(7):944.
134. Dellino M, Silvestris E, Loizzi V, Paradiso A, Loiacono R, Minoia C, Daniele A, Cormio G. Germinal ovarian tumors in reproductive age women: Fertility – sparing and outcome. *Medicine.* 2020;99(39):22146.
135. Diwakar RK. Endometrial polip: short review of literature & tryatment options. Is every polip malignant? *Int J Available.* 2015;4(1):8–11.
136. Doherty MT, Sanni OB, Coleman H, Cardwell CR, McCluggage WG, Quinn D, Wylie J. Concurrent and future risk of endometrial cancer in women with endometrial hyperplasia: A systematic review and metaanalysis. *PloS One [Internet].* 2020;15(4). Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0232231>
137. Doroshenko-Kravchyk MV. Newest approaches to the diagnosis of hyperplastic processes in gynecology. *Світ медицини та біології.* 2020;2:48–52.
138. Dyakiv I, Kryzhanivska A. Morphometric Characteristics and Features of Metachronous Breast Cancer. *Arch Clin Med.* 2019;25(1):E201919.
139. Dziobek K, Oplawski M, Grabarek BO. Changes in the Expression Profile of VEGF-A, VEGF-B, VEGFR-1, VEGFR-2 in Different Grades of Endometrial Cancer. *Curr Pharm Biotechnol.* 2019;20(11):955–63.
140. Dziombak VB, Makarchuk OM. Characteristic features of puberty in adolescent girls from the Precarpathian region and the main factors of reproductive potential decline. *Health Woman.* 2017;7:77–80.
141. Edgell TA, Evans J, Lazzaro L, Boyes K, Sridhar M, Catt S, Rombauts L, et al. Assessment of potential biomarkers of pre-receptive and receptive endometrium in uterine fluid and a functional evaluation of the potential role of CSF3 in fertility. *Cytokine.* 2018;111:222–9.
142. El-Toukhy T, Campo R, Khalaf Y, Tabanelli C, Gianaroli L, Gordts S, Gordts S, et al. Hysteroscopy in recurrent in-vitro fertilisation failure (TROPHY): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;387:2614–21.

143. Elhussein OG, Ahmed MA, Suliman SO, Yahya, LI, Adam I. Epidemiology of infertility and characteristics of infertile couples requesting assisted reproduction in a lowresource setting in Africa, Sudan. *Fertil Res. and Pract.* [Internet]. 2019;5(7). Available from: <https://doi.org/10.1186/s40738-019-0060-1>
144. Elkilani OA, Soliman MA. Angiogenesis mediators in women with idiopathic heavy menstrual bleeding. *Int J Gynaecol Obstet.* 2017;136(3):280–4.
145. Erdem B, Aşıcıoğlu O, Seyhan NA, Peker N, Ülkera V, Akbayır Ö. Can concurrent high-risk endometrial carcinoma occur with atypical endometrial hyperplasia? *Int J Surg.* 2018;53:350–3.
146. Erdemoglu E, Guney M, Giray SG, Take G, Mungan T. Effects of metformin on mammalian target of rapamycin in a mouse model of endometrial hyperplasia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009;145:195–9.
147. Ethier JL, Desautels DN, Templeton AJ, Oza A, Amir E, Lheureux S. Is the neutrophil-to-lymphocyte ratio prognostic of survival outcomes in gynecologic cancers? A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol.* 2017;145:584–94.
148. Fadl SA, Sabry AS, Hippe DS, Al-Obaidli A. Diagnosing Polyps on Transvaginal Sonography: Is Sonohysterography Always Necessary? *Ultrasound Q.* 2018;34(4):272–7.
149. Fardousi F, Sultana SS, Kaizer N. Study of ER, PR and Ki-67 Expression in Different Histopathological Pattern of Endometrial Hyperplasia. *Bangladesh Academy of Pathology.* 2018;2(2):74–84.
150. Farquhar C, Marjoribanks J. Assisted reproductive technology: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; 2018(8):Cd010537.
151. Fernandez Montoli ME, Sabadell J, Martinez-Garcia JM. Fertility sparing treatment for atypical endometrial hyperplasia and endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;2018(8):CD013111
152. Friedenreich CM. Associations of insulin resistance and inflammatory biomarkers with endometrial cancer survival: The Alberta endometrial cancer cohort study. *Cancer medicine.* 2022;11(7):1701–11. DOI: 10.1002/cam4.4584

153. Furfaro LL, Payne MS, Chang BJ. Bacteriophage Therapy: Clinical Trials and Regulatory Hurdles. *Front Cell Infect Microbiol.* 2018;8:376.

154. Garuti G, Angioni S, Mereu L. Hysteroscopic view with targeted biopsy in the assessment of endometrial carcinoma. What is the rate of underestimated diagnosis? The results of a multicenter Italian trial. *Gynecol Surg.* 2020;3:17.

155. Giampaolino P, Di Spiezio Sardo A, Mollo A. Hysteroscopic Endometrial Focal Resection followed by Levonorgestrel Intrauterine Device Insertion as a Fertility-Sparing Treatment of Atypical Endometrial Hyperplasia and Early Endometrial Cancer: A Retrospective Study. *J Min Inv Gynecol.* 2019;26(4):648–56.

156. Goodman NF, Cobin RH, Futterweit W, Glueck JS, Legro RS, Carmina E. American Association of Clinical Endocrinologists (AACE); American College of Endocrinology (ACE); Androgen Excess and PCOS Society (AES). American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Androgen Excess and PCOS Society Disease State Clinical Review: Guide to the Best Practices in the Evaluation and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome – Part. *Endocr Pract.* 2015 Nov;21(11):1291–300. doi: 10.4158/EP15748.DSC.

157. Gorban NY, Zadorozhna TD, Vovk IB. Morphological features of uterine polyps in females of reproductive age. *Вісник наукових досліджень.* 2019;(2):47–52.

158. Gordts S, Grimbizis G, Campo R. Symptoms and classification of uterine adenomyosis, including the place of hysteroscopy in diagnosis. *Fertil Steril.* 2018;109(3):380–8.

159. Green-top Guideline No. 67 RCOG/BSGE Joint Guideline | February 2016 Management of Endometrial Hyperplasia. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. [Internet]. Available from: <https://www.rcog.org.uk/guidance/browse-all-guidance/green-top-guidelines/management-of-endometrial-hyperplasia-green-top-guideline-no-67/>

160. Grund S, Grümmer R. Direct Cell–Cell Interactions in the Endometrium and in Endometrial Pathophysiology. *Int J Mol Sci.* 2018;19(8):2227–36.

161. Guillon S, Popescu N, Phelippeau J. A systematic review and metaanalysis of prognostic factors for remission in fertility-sparing management of endometrial atypical hyperplasia and adenocarcinoma. *Int J Gynaecol Obstet.* 2019;146(3):277–88.
162. Guo H, Kong W, Zhang L, Han J, Clark LH, Yin Y, Fang Z, et al. Reversal of obesity-driven aggressiveness of endometrial cancer by metformin. *Am J Cancer Res.* 2019;9(10):2170-2193.
163. Han K, Seo SK, Kim MD, Kim GM, Kwon JH, Kim HJ, Won JY. Catheter- directed Sclerotherapy for Ovarian Endometrioma: Short-term Outcomes. *Radiology.* 2018;289(3):854-859. doi: 10.1148/radiol.2018180606
164. Harrison RF, He W, Fu S. National patterns of care and fertility outcomes for reproductive-aged women with endometrial cancer or atypical 361 hyperplasia. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;221(5):474.e1-1.
165. Hassan WA, Ibrahim R. Expression of CD117, CD34, and VEGF proteins in progression from endometrial hyperplasia to endometrioid carcinoma. *Int J Clin Exp Pathol.* 2020;13(8):2115–22.
166. Hefler-Frischmuth K, Hirtl-Goergl E, Unterrichter V, Lafleur J, Brunnmayr-Petkin G, Moinfar F, Hefler L. One-stop clinical assessment of risk for endometrial hyperplasia (OSCAR-Endo): a fast-track protocol for evaluating endometrial pathologies. *Arch Gynecol Obstet.* 2017;295(4):95–64.
167. Hetta WM, Samy A, Romeih M, Salah A. Role of transvaginal ultrasound in detection of endometrial changes in breast cancer patients under hormonal therapy. *Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine.* 2019;50(18):156–72.
168. Horban NY, Vovk IB, Lysiana TO, Ponomariova IH, Zhulkevych IV. Peculiarities of uterine cavity biocenosis in patients with different types of endometrial hyperproliferative pathology. *J Med Life.* 2019;12:3:266–70.
169. Hutt S, Tailor A, Ellis P, Michael A, Butler-Manuel S, Chatterjee J. The role of biomarkers in endometrial cancer and hyperplasia: a literature review. *Acta Oncol.* 2019;58(3):342–52.
170. Iglesias DA, Zhang Q, Celestino J, Sun CC, Yates MS, Schmandt RE. Weight and Metformin Are Insufficient to Prevent Endometrial Hyperplasia in Mice Harboring Inactivating Mutations in PTEN. *Oncology.* 2017;92(2):109–14.

171. Imanaka S, Maruyama S, Kimura M, Nagayasu M, Kobayashi H. Towards an understanding of the molecular mechanisms of endometriosis-associated symptoms (Review). *World Acad Sci J.* 2020;2(12):2–14.

172. Inal ZO, Inal HA, Kucukosmanoglu I. Assessment of endometrial sampling and histopatological results: analisis of 4,247 cases. *Eurasian J Med.* 2017;49(1):44–7.

173. Inda PD, Lopez VB, Garriga AN. Morphometric resource for the diagnosis of complex endometrial hyperplasia, and endometrial adenocarcinoma. *Revista Medica Electronica.* 2018;40(3):671–9.

174. Indraccolo U, Di Iorio R, Matteo M, Corona G, Greco P. The pathogenesis of endometrial polyps: a systematic semi-quantitative review. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2013;34(1):5–22.

175. Kamath MS, Bosteels J, D’Hooghe TM, Seshadri S, Weyers S, Mol BWJ, Broekmans FJ, et al. Screening hysteroscopy in subfertile women and women undergoing assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;4:CD012856.

176. Kaminskiy VV, Serbeniuk AV, Kumpanenko YO. Aproaches towards menstrual cycle disorder therapy in reproductive-aged women with long Covid. *Reprod Endocrinol.* 2022;2-3(68):44–7. DOI: 10.18370/2309-4117.2023.68.44-47

177. Kaminskyy VV, Suslikova LV, Serbeniuk AV, Dercach AD. Thyroid dysfunction in women of reproductive age who participated in hostilities and suffered contusions. *RS Global Science Science.* 2020;8(35):41–7.

178. Kaya S, Kaya B, Keskin HL, Tetik BK, Yavuz FA. Is there any relationship between benign endometrial pathologies and metabolic status? *J Obstet Gynaecol.* 2019;39(2):176–83.

179. Khan KN, Fujishita A, Masumoto H, Muto H, Kitajima M, Masuzaki H, Kitawaki J. Molecular detection of intrauterine microbial colonization in women with endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016;199:69–75.

180. Khmil M, Khmil S, Marushchak M. Hormone Imbalance in Women with Infertility Caused by Polycystic Ovary Syndrome: Is There a Connection with Body Mass Index? *Open Access Macedon J Med Sci.* 2020;8:731–7.

181. Kimura F, Takebayashi A, Ishida M, Nakamura A, Kitazawa J, Morimune A, Hirata K, et al. Chronic endometritis and its effect on reproduction: Review. *J Obstet Gynaecol Res.* 2019;45:951–60.
182. Kitaya K, Takeuchi T, Mizuta S, Matsubayashi H, Ishikawa T. Endometritis: new time, new concepts. *Fertil Steril.* 2018;110(3):344–50.
183. Leov Q, Yang B, Ning C. Hypoxia is involved in the reduction of HtrA3 in patients with endometrial hyperplasia and cancer. *Biochem Biophys Res Commun.* 2018;503(4):2918—23.
184. Lee D, Kim SK, Lee JR, Jee BC. Management of endometriosis-related infertility: Considerations and treatment options. *Clin Exp Reprod Med.* 2020;47(1):1–11.
185. Lee TY, Martinez-Outschoorn UE, Schilder RJ. Metformin as a Therapeutic Target in Endometrial Cancers. *Front Oncology.* 2018;28;8:341.
186. Levakov SA, Blinova EV, Lukianova IS. The Impact of Endometrial Hyperplasia without Atypia on in Vitro Fertilization Outcome. *J Gynecol Oncol.* 2019;2(3):1019.
187. Mak JN, Imran A, Burnet S. Office hysteroscopy: back to the future! *Climacteric.* 2020;23(4):350–4.
188. Manchanda S, Vora Z, Sharma R, Hari S, Das CJ, Kumar S, Kachhawa G, et al. Quantitative Sonoelastographic Assessment of the Normal Uterus Using Shear Wave Elastography: An Initial Experience. *J Ultrasound Med.* 2019;38(12):3183–9.
189. Matsuzaki T, Iwasa T, Kawakita T, Yamamoto, Y Abe A, Hayashi A, Yano K, et al. Pregnancy outcomes of women who received conservative therapy for endometrial carcinoma or atypical endometrial hyperplasia. *Reprod Med Biol.* 2018;17(3):325–8.
190. Maybin JA, Murray AA, Saunders PTK, Hirani N. Hypoxia and hypoxia inducible factors-1 α are required for normal endometrial repair during menstruation. *Nat Commun.* 2018;9(1):295.
191. Meireles CG, Pereira SA, Valadares LP, Rego D, Simeoni L, Guerr E, Lofrano-Porto A. Effects of metformin on endometrial cancer: Systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol.* 2017;147(1):167–80.

192. Merritt MA, Strickler HD, Einstein MH. Insulin/IGF and sex hormone axes in human endometrium and associations with endometrial cancer risk factors. *Cancer Causes Control*. 2016;27:737–48.

193. Mir A, Gwin K. Physiologic and exogenous hormone effects on the endometrium: important aspects for the surgical pathologist. *Gynaecol Pathol*. 2017;23(7):285–91.

194. Missaoui N, Boukhari N, Limam S, Hmissa S, Mokn M. Utility of the immunohistochemical analysis of DNA mismatch-repair proteins in endometrial hyperplasia. *Acta Histochem*. 2020;122(3):151505.

195. Mitsuhashi A, Habu Y, Kobayashi T, Kawarai Y, Ishikawa H, Usui H, Shozu M. Long-term outcomes of progestin plus metformin as a fertility-sparing treatment for atypical endometrial hyperplasia and endometrial cancer patients. *J Gynecol Oncol*. 2019;30(6):e90.

196. Mitsuhashi A, Uehara T, Hanawa S, Shozu M. Prospective evaluation of abnormal glucose metabolism and insulin resistance in patients with atypical endometrial hyperplasia and endometrial cancer. *Support Care Cancer*. 2017;25(5):1495–501.

197. Moldogazieva NT, Mokhosoev IV, Terentiev AA. Pregnancy-Specific β 1-Glycoproteins: Combined Biomarker Roles, Structure/Function Relationships and Implications for Drug Design. *Curr Med Chem*. 2017;24(3):245–62.

198. Moreno I, Simon C. Deciphering the effect of reproductive tract microbiota on human reproduction. *Reprod Med Biol*. 2019;18:40–50.

199. Mu N, Xu T, Gao M, Dong M, Tang Q, Hao L, Wang G, et al. Therapeutic effect of metformin in the treatment of endometrial cancer. *Oncol Lett*. 2020;20(5):156.

200. Namazov A, Gemer O, Bart O, Cohen O, Vaisbuch E, Kapustian V, Ben-Arie A. Effect of Menopausal Status on the Diagnosis of Endometrial Polyp. *J Obstet Gynaecol Can*. 2019;41(7):926–9.

201. Nieuwenhuis LL, Hermans FJ, Bij de Vaate AJM. Three-dimensional saline infusion sonography compared to two-dimensional saline infusion sonography for the diagnosis of focal intracavitary lesions. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;5:CD011126

202. Nijkang NP, Anderson L, Markham R, Manconi F. Endometrial polyps: Pathogenesis, sequelae and treatment. *SAGE Open Med.* 2019;7:2050312119848247.
203. Nishiyama W. Endometrial polyps with increased plasma cells are associated with chronic endometritis in infertility patients: Hysteroscopic findings and post-polypectomy pregnancy rates. *Reprod Med Biol.* 2021;27(4):494–504.
204. Noyes RW, Hertig AT, Rock J. Reprint of Dating the Endometrial Biopsy. *Fertil Steril.* 2019 Oct;112(4 Suppl1):e93-e115.
205. Okohue JE. Overview of Hysteroscopy. *West Afr J Med.* 2020;37(2):178–82.
206. Okoloch Onieka Gibson, Makarchuk OM, Rimarchuk MI, Ostrovska OM, Vakaliuk LM. Role of vascular growth factors as a regulator of angiogenesis processes at the stage of implantation potential formation in women with uterine factor infertility. *Health of woman.* 2019;6(142):27–33.
207. Orishchak IK, Makarchuk OM, Henyk NI, Ostrovska OM, Havryliuk HM. Sonoelastography evaluation in the diagnosis of endometrial pathology combined with chronic endometritis in infertile women. *J Med Life.* 2022;15(3):397–404. DOI: 10.25122/jml-2021-0358.
208. Ozelci R, Dilbaz B, Akpınar F, Kınay T, Baser E, Aldemir O, Altınbas SK. The significance of sonographically thickened endometrium in asymptomatic postmenopausal women. *Obstet Gynecol Sci.* 2019;62(4):273–7.
209. Pakharenko LV, Kyshakevych IT, Vorobii VD. Impact of polycystic ovary syndrome on quality of life of women in early reproductive age. *World of Medicine and Biology.* 2018;4(66):110–3.
210. Palomba S, Piltonen TT, Giudice LC. Endometrial function in women with polycystic ovary syndrome: a comprehensive review. *Human reproduction update.* 2021;27(3):584–618.
211. Parry JP, Isaacson KB. Hysteroscopy and why macroscopic uterine factors matter for fertility. *Fertil Steril.* 2019;112(2):203–10.
212. Pergialiotis V, Prodromidou A, Siotos C, Frountzas M, Perrea D, Vlachos DG. Systemic hypertension and diabetes mellitus as predictors of malignancy among

women with endometrial polyps: a meta-analysis of observational studies. *Menopause*. 2016;23(6):691–7.

213. Poppe K. Management of endocrine disease: Thyroid and female infertility: more questions than answers? *European journal of endocrinology*. 2021;184(4):123–35.

214. PTSD: National Center for PTSD. [Internet]. Available from: <https://www.ptsd.va.gov>

215. Raffone A, Travaglino A, Saccone G, Mollo A, De Placido G, Insabato L, Zullo F. Should progesterone and estrogen receptors be assessed for predicting the response to conservative treatment of endometrial hyperplasia and cancer? A systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2019;98(8):976–87.

216. Ren B, Zhu YA. New Perspective on Thyroid Hormones: Crosstalk with Reproductive Hormones in Females. *International journal of molecular sciences*. 2022;23(5):2708. DOI: 10.3390/ijms23052708

217. Resta L, Cicinelli E, Lettini T, Montrone T1, Mitola PC, Crupano FM, Marinaccio M, et al. Possible Inflammatory Origin of Endometrial Polyps. *Arch Reprod Med Sexual Health*. 2018;1:8–16.

218. Rymarchuk MI, Cheredarchuk AR, Okoloch Onieca Gibson. On the issue of pathogenesis of placental dysfunction in women with miscarriage. *Health of Woman*. 2019;2:46–8.

219. Safdar NS, Giannico GA, Desouki MM. Utility of a standardized protocol for submitting clinically suspected endometrial polyps to the pathology laboratory. *Annals of diagnostic pathology*. 2016;23:29–31.

220. Sanderson PA, Critchley HOD, Williams ARW, Arends MJ, Saunders PTK. New concepts for an old problem: the diagnosis of endometrial hyperplasia. *Hum Reprod Update*. 2017;23(2):232–54.

221. Selen S, Kilic F, Comert GK, Unsal M, Kilic C. Can preoperative inflammatory markers differentiate endometrial cancer from complex atypical hyperplasia/endometrial intraepithelial neoplasia? *The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2020;46(7):1148–56.

222. Serbeniuk AV. Research of lipid metabolism disorders in female combatants. *FAMILY MEDICINE. EUROPEAN PRACTICES*. 2022;3(101):12–5. DOI: 10.30841/2786-720X.3.2022.273906

223. 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: 10.31435/rsglobal_ws/30032023/7958

224. Serbeniuk A., Kaminsky 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

225. 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

226. Sfakianoudis K, Simopoulou M, Nikas Y. Efficient treatment of chronic endometritis through a novel approach of intrauterine antibiotic infusion: a caseseries. *BMC Womens Health*. 2018;18(197):2–8.

227. Shanthala S, Subramanya H. Immunohistochemical Study of Hormonal Receptors in Endometrium of Women with Dysfunctional Uterine Bleeding: A Two Year Experience of a Tertiary Care Center. *Arch Med*. 2018;10(6):2.

228. Shurpyak SO. The substantiation of differentiated therapy of the combined disgormonal pathology of reproductive organs in women of reproductive age with comorbid conditions. *Reproductive health of woman*. 2020;2(42):5–10.

229. Simon C. Introduction: Do microbes in the female reproductive function matter? *Fertil Steril*. 2018;110(3):325–6.

230. Siristatidis CS, Sertedaki E, Vaidakis D, Varounis C, Trivella M. Metabolomics for improving pregnancy outcomes in women undergoing assisted reproductive technologies. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;3:CD011872.

231. Sklyarova V, Kyshakevych I, Volosovsky P, Sklyarov P, Kupchak I. Epidemiological features of chronic endometritis in reproductive age women with disorders of reproductive health. *Georgian medical news*. 2020;304-305:27–32.

232. Sletten ET, Arnes M, Lyså LM, Larsen M. Significance of progesterone receptors (PR-A and PR-B) expression as predictors for relapse after successful therapy of endometrial hyperplasia: a retrospective cohort study. *BJOG*. 2019;126(7):936–43/
233. Sletten ET, Arnes M, Lysa LM, Moe B, Straume B, Orbo A. Prediction of Relapse After Therapy Withdrawal in Women with Endometrial Hyperplasia: A Long-term Follow-up Study. *Anticancer Res*. 2017;37(5):2529–36.
234. Sobczuk K, Sobczuk A. New classification system of endometrial hyperplasia WHO 2014 and its clinical implications. *Przegląd Menopauzalny*. 2017;16(3):107–11.
235. Suslikova LV, Kaminskiy VV, Serbeniuk AV, Chayka KV, Kaminskiy 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.
236. Tanos V, Berry KE, Seikkula J, Abi Raad E, Stavroulis A, Sleiman Z, Campo R, Gordts S. The management of polyps in female reproductive organ. *Int J Surg* 2017;43:7–16.
237. Timmerman D, Planchamp F, Bourne T, Landolfo C, du Bois A, Chiva L, Cibula D, et al. Esgo/isuog/iota/esge Consensus Statement on pre-operative diagnosis of ovarian tumors. *International journal of gynecological cancer: official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2021;31(7):961–82.
238. Travaglino A, Raffone A, Saccone G, Insabato L, Mollo A. Immunohistochemical predictive markers of response to conservative treatment of endometrial hyperplasia and early endometrial cancer: A systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2019;98(9):1086–99.
239. Travaglino A, Raffone A, Saccone G, Mollo A, De Placido G. Endometrial hyperplasia and the risk of coexistent cancer: WHO versus EIN criteria. *Histopathology*. 2019;74(5):676–87.
240. Van der Meer JWM, Vandenbroucke-Grauls CMJE. Bacteriofagen in de strijd tegen multiresistente bacteriën [Bacteriophages in the battle against multidrug resistant bacteria]. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2018;162:2433.

241. Vein AM. *Vehetatyvnye rasstroistva: Klynyka, lechenye, dyahnostyka*. Krakov: Medytsynskoe ynformatsyonnoe ahentstvo; 2000. 752 c.
242. Venturella R, Miele G, Cefali K, Lico D. Subcutaneous Progesterone for Endometrial Polyps in Premenopausal Women: A Preliminary Retrospective Analysis. *J Minim Invasive Gynecol*. 2019;26(1):143–7.
243. Vereshchahina T, Boychuk A, Sopel V, Behosh B, Onyskiv B. The Effectiveness of Antiviral Therapy in Patients with Hyperplastic Processes of the Endometrium of Childbearing Age. *Letters in Applied NanoBioScience*. 2020;9(4):1494–1501.
244. Vereshchahina TV, Boychuk AV, Yakymchuk YB, Nikitina IM, Datsko TV. Morphological Changes of the Endometrium in Hyperplastic Process in Women of Reproductive Age. *Wiad Lek*. 2021;74(3 cz 1):388–94.
245. Volodarsky P, Badeghiesh A, Shrem G, Steiner N, Tulandi T. Chronic Endometritis in Fertile and Infertile Women Who Underwent Hysteroscopic Polypectomy. *J Minim Invasive Gynecol*. 2020;27:1112–8.
246. Wang Y, Nisenblat V, Tao L, Zhang XY, Hongzhen Li, Caihong Ma. Combined estrogen-progestin pill is a safe and effective option for endometrial hyperplasia without atypia: a three-year single center experience. *J Gynecol Oncol*. 2019;30(3):49.
247. Wise MR, Jordan V, Lagas A, Showell M, Wong N, Lensen S, Farquhar CM. Obesity and endometrial hyperplasia and cancer in premenopausal women: A systematic review. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214(6):6.
248. Wong M, Crnobrnja B, Liberale V, Dharmarajah K. The natural history of endometrial polyps. *Hum Reprod*. 2017;32(2):340-345.
249. Yang B, Xie L, Zhang H, Zhu Q, Du Y, Luo X, Chen X. Insulin resistance and overweight prolonged fertility-sparing treatment duration in endometrial atypical hyperplasia patients. *J Gynecol Oncol*. 2018;29(3):35.
250. Yao Y, Lv W, Xie X, Cheng X. The value of hysteroscopy and transvaginal ultrasonography in the diagnosis of endometrial hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. *Transl Cancer Res*. 2019;8(4):1179–87.

251. Yoon G, Koh CW, Yoon N, Kim JY, Kim HS. Stromal p16 expression is significantly increased in endometrial carcinoma. *Oncotarget*. 2017;8:3:4826–36.
252. Yuk JS, Shin JY, Moon HS, Lee JH. The incidence of unexpected uterine malignancy in women undergoing hysteroscopic myomectomy or polypectomy: A national population-based study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018;(224):12–6.
253. Yusupov K, Nedopekina E, Vikharova O. Use of elastography and gynecologic practice. *Obstet Gynecol*. 2016;11:22–7.
254. Yuzko O. Reproductive health of parents: Literature review . *Reproductive endocrinology*. 2021;60:72–6.
255. Zhao D, Qu Q, Dai H, Liu Y, Jiang L, Huang X, Hao C. Effects of hypoxia-inducible factor-1 α on endometrial receptivity of women with polycystic ovary syndrome. *Mol Med Rep*. 2018;17(1):414–21.

ДОДАТКИ

Додаток А

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 XXI 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 *(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 І 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. Kaminsky 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 annual congress (2020 Dec 6-7, online).

24. Kaminsky 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. Kaminsky VV, Kaminsky AV, Serbenyk AV. The peculiarities of the menstrual cycle at female military personnel that suffered contusion in hostilities. In: 27th European Congress «Women's health beyond boundaries» European board of Obstetrics and Gynaecology (EBCOG) (2021 Sep 2-4, Athens, Greece).

Основні положення дисертаційної роботи та результати проведених досліджень доповідались на:

- I Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Вибрані питання медицини сектору державної безпеки та оборони» (2020 Лист 19–20, Київ–Харків), тема «Функціональні зв'язки порушень соматичного здоров'я, вегетативної регуляції та гормонального гомеостазу жінок-військовослужбовців» (доповідь, тези);

- 29 annual congress of International Society for Gynecologic Endoscopy, (2020 Dec 6-7, online), topic «Complex Approach in Managing the Patients with Endometriosis in Ukraine: Role and Place of the Drug Therapy» (report, theses);

- 19 annual congress of International Society for Gynecologic Endocrinology (ISGE), (2020 Dec 2-5, Florence, Italy), topic «Distinctions of endocrine regulation in view of post-contusion syndrome» (report, theses);

- 27th European Congress «Women's health beyond boundaries» European board of Obstetrics and Gynaecology (EBCOG) (2021 Sep 2-4, Athens, Greece), topic «The peculiarities of the menstrual cycle at female military personnel that suffered contusion in hostilities» (report, theses);

- 28th European Congress of Obstetrics and Gynaecology EBCOG (2023 May 18-20, Krakow, Poland), topic «Women's reproductive health in ukraine during the full-scale military invasion» (report);

- XXIV FIGO World Congress of Gynecology and Obstetrics (2023 Oct 9–12, Paris, France), topic «The status of receptors for sex hormones in the endometrium of women of reproductive age who participated in combat operations and suffered a contusion during the period of the implantation» (report);

- XXIV FIGO World Congress of Gynecology and Obstetrics (2023 Oct 9–12, Paris, France), topic «The impact of the war in Ukraine on the reproductive health of female military personnel» (report).