

ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ



ХАНЧА ФЕДІР ОЛЕКСАНДРОВИЧ

УДК 618-089.888.11-055.2-053.85:618.3-06-084

**ВАГІТНІСТЬ, ІНДУКОВАНА У ПРОГРАМАХ ДОПОМІЖНИХ
РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ, В ЖІНОК ПІЗЬОГО
РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ: ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ, ПАТОГЕНЕЗ,
ПРОГНОЗУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКА АКУШЕРСЬКИХ І
ПЕРИНАТАЛЬНИХ УСКЛАДНЕНЬ**

14.01.01 – Акушерство та гінекологія

222 – Медицина

**Реферат дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук**

Одеса - 2026

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Одеському національному медичному університеті Міністерства охорони здоров'я України

Офіційні опоненти: член-кореспондент Національної академії медичних наук України, доктор медичних наук, професор
МАРКІН ЛЕОНІД БОРИСОВИЧ,
Державне некомерційне товариство «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького» МОЗ України,
професор кафедри акушерства, гінекології та репродуктивної медицини,
м. Львів

докторка медичних наук, професорка
ЖУК СВІТЛАНА ІВАНІВНА,
Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України, завідувачка кафедри акушерства, гінекології та медицини плода, м. Київ

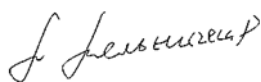
докторка медичних наук, професорка
БОЙЧУК АЛЛА ВОЛОДИМИРІВНА,
Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, завідувачка кафедри акушерства та гінекології факультету післядипломної освіти, м. Тернопіль

Захист дисертації відбудеться «21» квітня 2026 р. о 12-й годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 41.600.02 при Одеському національному медичному університеті МОЗ України (65029, м. Одеса, вул. Ольгієвська, 13).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Одеського національного медичного університету МОЗ України (65026, м. Одеса, пров. Валіховський, 3).

Реферат оприлюднено «20» березня 2026 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої
ради Д 41.600.02,
д.мед.н., професорка



Марина МЕЛЬНИЧЕНКО

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. В останні десятиліття все більше жінок у всьому світі розглядають свій оптимальний репродуктивний вік як період найбільшої соціальної активності та кар'єрного зростання, відкладають материнство на більш пізній час, після 35 років (Coticchio G. et al., 2021). Але на початку 30-х років поступово починається зниження жіночої фертильності і значно прискорюється у віці 40 років. Шанс завагітніти для 40-річної жінки становить менше 5 % на місяць. Чоловіча фертильність також має аналогічні тенденції (Steiner A. Z., Jukic A. M., 2016).

Якість і кількість ооцитів значно знижуються з віком жінки, що призводить до зниження фертильності (Broekmans F. J. et al., 2007; American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice and Practice Committee, 2014; Hipp H. et al., 2017; Bortoletto P, et al., 2021). Останні дані показують, що з віком жінки використовують донорські ооцити (ДО) для фертильності та дітонародження. За оцінками, понад 75 % усіх живонароджених серед жінок старше 40 років є результатом відтворення третьої сторони (Fritz R., Jindal S., 2018).

Методи допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) мають здатність обходити обмеження, накладені біологічним годинником, таким чином пропонуючи людям можливість завагітніти (Sadeghi M. R., 2023). Однак, ряд дослідників називають «пізню вагітність та пологи» ключовою репродуктивною проблемою сучасного акушерства (Dyer S. et al., 2016; Wang X. et al., 2023).

Медичний портрет вагітних у віці ≥ 35 років характеризується переважанням жінок з ускладненим соматичним та акушерсько-гінекологічним анамнезом (Семенюк А., 2025; Brown H. K. et al., 2022). Лідирують в старшій віковій групі артеріальна гіпертензія, ожиріння і цукровий діабет. Наявність подібної коморбідної соматичної патології багато в чому визначає перебіг вагітності і результат пологів. Жінки пізнього репродуктивного віку частіше схильні до розвитку захворювань, пов'язаних з вагітністю, таких як гестаційна гіпертензія, гестаційний цукровий діабет і перинатальні розлади, зокрема перинатальна смертність, передчасні пологи і низька вага дитини при народженні. Серйозними ускладненнями «пізньої вагітності» є преєклампсія, загроза переривання, переносена вагітність, аномалії пологової діяльності, акушерські кровотечі, фетоплацентарна дисфункція. Появу останньої дослідники пов'язують з неповноцінним формуванням фетоплацентарної системи в жінок у пізньому репродуктивному віці (Carolan M., 2013; Barbuscia A. et al., 2020; Saccone G. et al., 2022; Machado-Gédéon A. et al., 2023).

Кілька досліджень показали, що вік матері та батька негативно впливають на неонатальні результати природної вагітності (Glick I. et al., 2021; du Fossé N. A. et al., 2020; Zhang C. Et al., 2022). Однак незрозуміло, чи можна застосувати ці висновки до жінок, які проходять ДРТ. Теоретично старший вік у поєднанні з ДРТ може мати більшу ймовірність поганих наслідків пологів, насамперед, таких, як низька вага дітей при народженні або передчасні пологи (Kamath M. S. et al., 2018; Berntsen S. et al., 2019). Таким чином, надзвичайно важливо дослідити, чи впливає вік матері на результати вагітності та пологів після запліднення у циклах ДРТ. Крім того, відомо, що «пізня вагітність» найбільш загрозлива по високій частоті аномалій і вад розвитку плоду, хоча слід визнати відсутність єдиної думки з даного питання (Goetzinger K. R. et al., 2017).

Не сходяться автори і в питанні щодо вибору методу розродження жінок старше за 35-40 років. Відомо, що відсоток операцій кесаревого розтину в цій групі перевищує 40 % (Sugai S. et al., 2023).

Безумовно, в даний час уточнення особливостей перебігу вагітності, пологів та післяпологового періоду у жінок пізнього репродуктивного віку після проведення ДРТ є одним з актуальних практичних і наукових напрямків сучасного акушерства. Важливим є уточнення зв'язку пізнього репродуктивного віку і психологічного статусу вагітної, її особистого ставлення до методу розродження, визначення найбільш частих ускладнень «пізньої» індукованої вагітності і наступних пологів, виявлення впливу «віку» матки, ендометрія та яєчників на перебіг гестації та пологового акту, подальший розвиток дітей, народжених пацієнтками пізнього репродуктивного віку (Tinelli A. et al., 2023).

Існуючі дані суперечливі, а по деяких аспектах недостатні. На жаль, надання ефективної допомоги вагітним цієї групи ускладнено внаслідок відсутності єдиної думки з низки ключових питань. Отримані у запропонованому дослідженні дані дозволять не тільки уточнити спірні питання, але й оптимізувати алгоритм ведення «пізньої» індукованої в циклах ДРТ вагітності і наступних пологів з урахуванням всіх особливостей жіночого організму в цьому віці, що може знизити відсоток акушерських ускладнень, оперативного розродження і поліпшити перинатальні наслідки.

Зв'язок роботи з науковими планами, програмами, темами. Обраний напрямок дослідження тісно пов'язаний з плановою науково-дослідною темою кафедри акушерства та гінекології Одеського національного медичного університету (ОНМедУ) МОЗУ «Вдосконалення методів профілактики, діагностики та лікування захворювань репродуктивної системи жінки із застосуванням новітніх медичних та молекулярно-генетичних технологій» (№ д/р 0117U007494) та «Новітні лікувально-діагностичні та профілактичні підходи при захворюваннях репродуктивної системи жінки та вагітності високого ризику» (№ д/р 0122U201370).

Мета роботи – знизити відсоток акушерських і перинатальних ускладнень у жінок пізнього репродуктивного віку при веденні вагітності, індукованої в програмах допоміжних репродуктивних технологій, на основі розробки комплексної лікувально-профілактичної методики ведення гестаційного періоду шляхом вивчення мікробіоти цервіко-вагінального компартменту, гормонального, цитокінового, нутрієнтного, соматичного і психоемоційного статусу вагітних, морфофункціональних особливостей ендотеліальної системи, фетоплацентарного комплексу, стану новонароджених.

Завдання дослідження:

1. На підставі ретроспективного аналізу медичної документації проаналізувати результативність програм допоміжних репродуктивних технологій та вплив штучного запліднення з аутологічними ооцитами на перебіг вагітності, пологів і стан новонароджених у жінок пізнього репродуктивного віку.

2. Ретроспективно встановити роль товщини ендометрія в день тригера овуляції під час проведення програм допоміжних репродуктивних технологій та вплив проведення штучного запліднення з донорськими ооцитами на результати вагітності в жінок пізнього репродуктивного віку

3. Дослідити особливості мікробіоти цервіко-вагінального компартменту у жінок пізнього репродуктивного віку з індукованою вагітністю у програмах допоміжних репродуктивних технологій.

4. Вивчити особливості гормонального та цитокінового статусу в динаміці вагітності у жінок пізнього репродуктивного віку з індукованою вагітністю у програмах допоміжних репродуктивних технологій.

5. Визначити сироваткові та еритроцитарні рівні магнію і забезпеченість мікронутрієнтами у жінок пізнього репродуктивного віку з індукованою вагітністю у програмах допоміжних репродуктивних технологій.

6. Встановити особливості метаболізму системи вітаміну D у вагітних пізнього репродуктивного віку з індукованою вагітністю у програмах допоміжних репродуктивних технологій.

7. Дослідити рівні омега-3 поліненасичених жирних кислот у вагітних пізнього репродуктивного віку з індукованою вагітністю у програмах допоміжних репродуктивних технологій.

8. Визначити функціональні особливості ендотеліальної системи під час вагітності, індукованої в програмах допоміжних репродуктивних технологій у жінок пізнього репродуктивного віку.

9. Оцінити фето-матково-плацентарний кровоток впродовж вагітності, індукованої у програмах допоміжних репродуктивних технологій у жінок пізнього репродуктивного віку.

10. Проаналізувати психологічний компонент гестаційної домінанти та якість життя під час вагітності, індукованої в програмах допоміжних репродуктивних технологій у жінок пізнього репродуктивного віку.

11. Виявити морфофункціональні особливості плацент від породіль пізнього репродуктивного віку з одноплідною вагітністю, індукованою в програмах допоміжних репродуктивних технологій.

12. Розробити комплексну лікувально-профілактичну методику ведення вагітності, індукованої в циклах допоміжних репродуктивних технологій, у жінок пізнього репродуктивного віку і оцінити ефективність її застосування.

Об'єкт дослідження: вагітність, індукована в циклах допоміжних репродуктивних технологій, у жінок пізнього репродуктивного віку.

Предмет дослідження: клініко-анамнестичні дані, фактори ризику, частота і структура ускладнень гестації та пологів, мікробіота цервіко-вагінального компартменту, рівень гормонів і цитокінів, С-реактивного білку, альбуміну, мікронутрієнтний статус, фето-матково-плацентарний кровоплин, функціональні особливості ендотеліальної системи, психологічний компонент гестаційної домінанти, якість життя, морфофункціональні особливості послідів, результати застосування комплексної лікувально-профілактичної методики ведення вагітності, індукованої в циклах ДРТ у жінок пізнього репродуктивного віку.

Методи дослідження: клініко-анамнестичні, антропометричні, загальні клініко-лабораторні, внутрішнє та зовнішнє акушерське обстеження, імунохімічні, спектрофотометричні, мікробіологічні, інструментальні, психометричні, морфологічні та імуногістохімічні, статистичні.

Наукова новизна. У роботі на сучасному методологічному рівні приведені нові рішення актуальної проблеми сучасної медицини, а саме акушерства щодо зниження відсотку акушерських і перинатальних ускладнень у жінок пізнього репродуктивного віку при веденні вагітності, індукованої в програмах ДРТ. На підставі ретроспективного аналізу медичної документації доповнені дані щодо результативності програм ДРТ у жінок пізнього репродуктивного віку. Вперше проаналізований вплив штучного запліднення з аутологічними ооцитами на перебіг вагітності, пологів і стан новонароджених у жінок пізнього репродуктивного віку. Вперше висвітлена роль товщини ендометрія в день тригера овуляції під час проведення програм ДРТ та вплив проведення штучного запліднення з донорськими ооцитами на результати вагітності у жінок пізнього репродуктивного віку. Вперше досліджені особливості мікробіоти цервіко-вагінального компартменту у жінок пізнього репродуктивного віку з індукованою вагітністю в програмах ДРТ. Уточнені особливості гормонального профілю периферичної крові та вперше представлені характерні риси цитокінового статусу в динаміці гестації у жінок ≥ 35 років з індукованою вагітністю в програмах ДРТ. Вперше визначені особливості забезпеченості магнієм, мікронутрієнтами, $\omega 3$ поліненасиченими жирними кислотами та статусу вітаміну D у вагітних пізнього репродуктивного віку з індукованою вагітністю. Вперше визначені функціональні особливості ендотеліальної системи та фето-матково-плацентарного кровотоку під час вагітності у жінок пізнього репродуктивного віку, індукованої в програмах ДРТ. Вперше проаналізований психологічний компонент гестаційної домінанти та якість життя під час вагітності, індукованої в програмах ДРТ, у жінок пізнього репродуктивного віку. Вперше виявлені морфофункціональні особливості плацент від породіль пізнього репродуктивного віку з одноплідною вагітністю, індукованою в програмах ДРТ, та морфофункціональні властивості плацент від породіль пізнього репродуктивного віку з вагітністю, індукованою в програмах ДРТ з використанням донорських та аутологічних ооцитів. Вперше сформована концепція доцільності розробки та застосування комплексної лікувально-профілактичної методики ведення вагітності, індукованої в програмах ДРТ у жінок пізнього репродуктивного віку. Вперше оцінена ефективність розробленої та застосованої комплексної лікувально-профілактичної методики ведення вагітності, індукованої в програмах ДРТ, у жінок пізнього репродуктивного віку.

Практичне значення. Для лікарів акушерів-гінекологів запропонована комплексна лікувально-профілактична методика ведення вагітності, індукованої в програмах ДРТ у жінок пізнього репродуктивного віку.

Впровадження результатів дослідження. Запропонована комплексна лікувально-профілактична методика ведення вагітності, індукованої в циклах ДРТ, у жінок пізнього репродуктивного віку впроваджена в клінічну практику Центру перинатальної допомоги КНП «Міська клінічна лікарня № 10» Одеської міської ради, ТОВ «Клініка репродуктивної медицини «Надія-Одеса»» м. Одеси, ТОВ «АІРМЕД» м. Одеси.

Теоретичні та практичні положення дисертаційної роботи використовуються у навчальному процесі на кафедрі акушерства та гінекології Одеського національного медичного університету охорони МОЗ України.

Особистий внесок здобувача. Автору належить вибір теми, визначення об'єкта, мети та завдань дослідження, аналіз використаних джерел, розробка методології та дизайну дослідження. Відповідно з метою та завданнями обрано методи обстеження жінок, проведено збирання матеріалу, викопіювання первинної документації, відбір пацієнок, їх рандомізація та стратифікація на групи. Самостійно здійснено ретроспективний аналіз медичної документації щодо визначення частоти та характеру ускладнень під час ведення індукованої вагітності в жінок пізнього репродуктивного віку. Проведений набір матеріалу для лабораторних та патогістологічних досліджень. Автором науково обґрунтована і впроваджена в практику охорони здоров'я комплексна лікувально-профілактична методика ведення вагітності, індукованої в циклах допоміжних репродуктивних технологій, у жінок пізнього репродуктивного віку і оцінена ефективність її застосування. Дисертантом особисто виконувалася статистична обробка даних, інтерпретація отриманих результатів дослідження, зроблені теоретичні висновки та розроблені практичні рекомендації. У роботах, виконаних у співавторстві, здобувачу належали вибір напрямку досліджень, виконання клініко-лабораторного та інструментального обстеження жінок, збір даних, опрацювання та аналіз результатів, оформлення статей. Дисертант не використовував результати та ідеї співавторів.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи були докладені на: Всеукраїнській міждисциплінарній науково-практичній конференції з міжнародною участю «Жіноче здоров'я: імплементація сучасних протоколів в клінічну практику» (Тернопіль, 2020); Всеукраїнській міждисциплінарній науково-практичній конференції з міжнародною участю «УМСА – століття інноваційних напрямків та наукових досягнень (до 100-річчя від заснування УМСА)», присвяченій 100-річчю заснування Української медичної стоматологічної академії (Полтава, 2021); XV з'їзді акушерів-гінекологів України «Акушерство, гінекологія, репродуктологія: актуальні та дискусійні питання» (Київ, 2021); Міжнародній науково-практичній конференції «Нове у медицині світу» (Львів, 2021); Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Новітні технології в акушерстві, гінекології та перинатології» (Запоріжжя, 2022); 2-й міждисциплінарній науково-практичній конференції з міжнародною участю «Читання ім. професора Олександра Зелінського. Перинатальна і репродуктивна медицина в фокусі «4П» концепції системи охорони здоров'я» (Одеса, 2023); 3rd International Scientific Conference «Theoretical Hypotheses and Empirical results» (Oslo, Norway, 2023); 3rd International Scientific Conference «Modern Scientific Method» (Vienna, Austria, 2023); Пленумі Асоціації акушерів-гінекологів України та Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Акушерство, гінекологія, репродуктологія: сьогодні та перспективи» (Ужгород, 2023); Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Осінні фахові читання імені професора А. Ю. Франчука» (Тернопіль, 2023); Науково-практичній конференції з міжнародною участю „Актуальні питання збереження соматичного та репродуктивного здоров'я жінок” (Київ, 2024); III міждисциплінарній науково-практичній конференції з міжнародною участю «Читання ім. професора О. О. Зелінського. Від інновацій в акушерстві і гінекології до персоналізованої медицини» (Одеса, 2024); Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання сучасного акушерства та гінекології»

(Тернопіль, 2025); Пленумі Асоціації акушерів-гінекологів України та Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Акушерство, гінекологія, репродуктологія: сьогодення та перспективи» (Ужгород, 2025).

Публікації. За результатами дисертації опубліковано 29 робіт, з яких 24 статті: 19 – у фахових виданнях України (4 – у виданнях SCOPUS, 15 – у журналах категорії Б), 5 – в закордонних фахових виданнях країн ЄС (1 – у виданні SCOPUS), 5 тез.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 422 сторінках комп'ютерного тексту (основний обсяг становить 296 сторінок) й складається з анотацій, списку публікацій здобувача, основної частини (вступу, огляду літератури, опису матеріалу та методів дослідження, 5 розділів досліджень, розділу аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій), списку використаних джерел, який включає 595 бібліографічних описів (50 – кирилицею, 545 – латиницею), додатків. Робота ілюстрована 21 таблицями, 73 рисунками, які займають 3 цілі сторінки.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріал та методи дослідження. Дизайн дослідження складався з чотирьох етапів (рис. 1).

У обстежених вагітних були визначені масо-ростові дані, зібрані скарги, гінекологічний, акушерський, соматичний та інфекційний анамнез. Проведене загальне та акушерське обстеження.

Рівень СРБ визначали за допомогою методу латексної аглютинації за допомогою «СРБ-латекс-тесту» (Лабораторія Гранум, Україна). Рівень альбуміну визначався методом колориметричного аналізу на автоматичному гематологічному аналізаторі НТІ (США) за допомогою тест-систем Roche Diagnostics (Швейцарія).

Рівні Mg, Cu, Se, Zn в сироватці крові вивчали методом спектрометрії за допомогою LabLine028 (model 4304) (Mfg. For West Medica Productions – und Perchtoldsdorf, Австрія) та тест-систем Agilent GTA 120; Recipe (США). Mg еритроцитів крові – фотоелектричним методом на фотоелектроколориметрі КФК-2.

Рівні 25(ОН)D у сироватці крові визначали імуноферментним методом за допомогою тест систем та аналізатора «Multiskan EX» "(Thermo Labsystems (Shanghai) Co., Ltd.", Китай): рівні 25(ОН)D у сироватці крові за допомогою тест систем EUROIMMUN (Німеччина), VDBP – за допомогою тест систем ALPCO (США) згідно з інструкціями фірм-виробників.

Рівні $\omega 3$ ПНЖК у периферичній крові вивчали спектрофотометричним методом за допомогою аналізатора LabLine028 (model 4304) (Mfg. For West Medica Productions – und Perchtoldsdorf, Австрія) та тест-систем Ulab 101 (Китай) у терміні гестації 18-20 тижнів.

Для оцінки функції жовтого тіла вагітності, хоріону і плаценти проводили визначення у терміні 7-8, 11-12, 17-18 і 31-32 тижня вагітності таких гормонів сироватки периферичної крові, як плацентарного лактогену методом імуноферментного аналізу за допомогою аналізатора LabLine028 (model 4304) (Mfg. For West Medica Productions – und Perchtoldsdorf, Австрія) та тест-систем ELISA, IBL (Німеччина); β -ХГЛ і P4 – за допомогою тест-систем Roche Diagnostics (Швейцарія); ЕЗв і PAPP-A – за допомогою тест-систем Immulite 2000 (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., США).

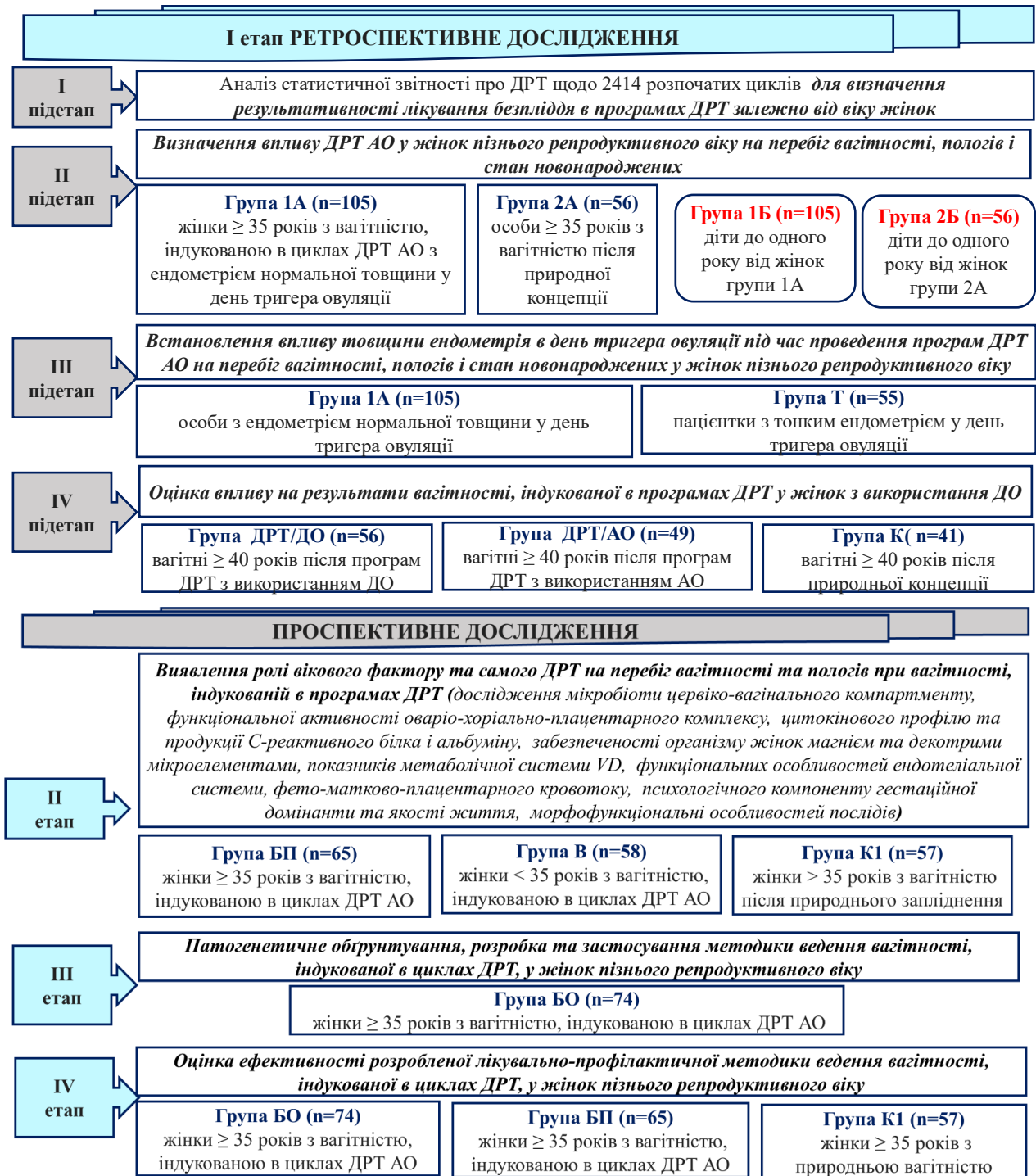


Рис. 1. Дизайн дослідження

У всіх вагітних у терміні 7-8, 11-12, 17-18 і 31-32 тижня вагітності визначали рівні цитокінів у периферичній крові: IL-2, IFN- γ , TNF- α , IL-4, IL-6, IL-10 за допомогою аналізатора LabLine028 (model 4304) (Mfg. For West Medica Productions – und Perchtoldsdorf, Австрія) з використанням тест-систем BD Cytometric Bead Array (BD, США).

Вміст вільного L-аргініну в сироватці крові визначали класичним методом Сакагучі. Концентрацію сумарних нітрит- та нітрат-аніонів (NOx) визначали з використанням реакції з реактивом Грися-Ілосвая

Стан біоценозу піхви оцінювали за вмістом наявності патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів, з кількісним їх визначенням методом мікроскопії урогенітальних виділень, урогенітального бактеріологічного посіву. Обстеження на облігатні урогенітальні інфекції (хламідіоз, мікоплазмоз, трихомоніаз, уреоплазмоз, гонорея) проводили з використанням методу полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Проведення рН-метрії урогенітальних виділень здійснювали за допомогою «Тест-смужки Citolab рН для визначення рН вагінального середовища» ТОВ "НВК "ФАРМАСКО", Україна).

Вагітність була підтверджена трансвагінальним ультразвуковим дослідженням (УЗД) на терміні 6-8 тижнів лікарем репродуктологом. Усім вагітним проводили трансвагінальну ультразвукову цервікометрію на 12-ому, 14-16-ому та 18-20-ому тижнях гестації відповідно до вимог FMF. Ультразвуковий пренатальний скринінг виконували у терміні 11⁺⁰-13⁺⁶, 18-22, 28-32 і 36-37 тижнів вагітності, доплерівську велосиметрію маткових судин – у терміні 11⁺⁰-13⁺⁶ тижнів вагітності, маткових судин, пупкової артерії та середньої мозкової артерії – у терміні 28-32 і 36-37 тижнів вагітності з визначенням пульсативного індексу (PI) у досліджуваних судинах. Вимірювання проводилися в рамках комплексної клінічної оцінки, а не для єдиної мети наукового дослідження.

Усі жінки були консультовані психологом і/або психотерапевтом. Оцінювали психологічний компонент гестаційної домінанти (ПКГД) за допомогою опитувальника І. В. Добрякова «Тест відношень вагітної». Опитувальник для оцінки якості життя "SF-36 Health Status Survey" (SF-36) використовували для оцінки загального стану здоров'я

Морфологічні дослідження проводилося на матеріалі послідів. Зрізи забарвлювали Н&Е і проводили світлову мікроскопію. Імуногістохімічне (ІГХ) дослідження виконували за інструкціями фірм-виробників з мишачими моноклональними антитілами (МАТ) до ендотеліальної синтази оксиду азоту (eNOS) (Novocastra, клон RN5, титр 1:40), до CD34 (Dako, клон QVEnd-10, титр 1:25, Данія), до фактору-1 α , індукованого гіпоксією (HIF-1 α) (Abcam, клон H1alpha67, 1:50).

Вибіркові дані оцінювалися за кількісною, номінальною та ранжируваною шкалами. Одержані результати обробляли на ЕОМ типу IBM PC із застосуванням пакету програми Microsoft Excel 2019, методів аналітичної і варіаційної статистики. При визначенні відношення шансів (ВШ) розраховували 95% довірчий інтервал (ДІ), отримані дані представляли як ВШ [95% ДІ].

Результати дослідження та їх обговорення. *На першому підетані I етапу ретроспективного дослідження* проведено аналіз статистичної звітності про ДРТ за 6 років роботи відділення репродукції Університетської клініки № 1 «Центр відновної та реконструктивної медицини» ОНМедУ. Серед 2414 розпочатих циклів 56,30 % склали жінки < 35 років і 43,70 % – пацієнтки \geq 35 років. Результативність лікування безпліддя методом штучного запліднення в програмах ДРТ залежала від віку жінок – клінічна вагітність у осіб \geq 35 років наставала у 2,03 раза рідше (32,98 % проти 67,02%; ВШ 1,92 [1,60-2,30]). Настання клінічної вагітності на розпочатий цикл ДРТ серед жінок пізнього репродуктивного віку було статистично значимо рідше порівняно з пацієнтками активного репродуктивного віку в 1,58 раза (23,51 % проти 37,09 %; ВШ 0,52 [0,44-0,62]), на пункцію – в 1,51 раза (25,0 5% проти 37,72 %; ВШ

0,55 [0,46-0,66]) і на перенос – в 1,50 раза (27,16 % проти 40,84 %; ВШ 0,54 [0,45-0,65]).

На другому підетані I етапу ретроспективного дослідження для визначення впливу ДРТ з аутологічними ооцитами (АО) на перебіг вагітності, пологів і стан новонароджених у жінок пізнього репродуктивного віку проведений аналіз медичної документації 105 жінок ≥ 35 років з вагітністю, індукованою в циклах ДРТ, групи 1А, і 56 здорових осіб ≥ 35 років з вагітністю після природної концепції групи 2А; вивчений стан новонароджених і показники здоров'я дітей 105 дітей до одного року групи 1Б від жінок групи 1А і 56 дітей до одного року групи 2Б від жінок групи 2А.

Середній вік жінок групи 1А на час пологів складав $(38,08 \pm 0,25)$ років, групи 2А – $(39,42 \pm 0,47)$ років ($p > 0,05$), а ІМТ – $(24,10 \pm 0,32)$ кг/м² проти $(23,41 \pm 0,55)$ кг/м² ($p > 0,05$).

Жінки групи 1А порівняно з особами групи А2 частіше мали в анамнезі гінекологічну патологію у вигляді хронічного сальпінгооофориту (48,57 % проти 9,43 %, ВШ 9,07 [3,34-24,58]), хронічного ендометриту (59,05 % проти 1,89 %, ВШ 74,98 [9,98-563,30]), генітального ендометріозу (20,95 % проти 3,77 %, ВШ 6,76 [1,53-29,80]), лейоміоми матки (15,24 % проти 1,89 %, ВШ 9,35 [1,21-72,56]), гіперпластичних процесів ендометрію (27,62 % проти 3,77 %, ВШ 9,73 [2,22-42,58]), СПКЯ (33,33 % проти 1,89 %, ВШ 26,00 [3,45-195,98]), інфекцій, що передаються статевим шляхом (31,43 % проти 7,65 %, (ВШ 5,62 [1,87-16,86]), що в подальшому відбивається на настанні і перебігу вагітності.

При аналізі коморбідної екстрагенітальної патології встановлено, що у осіб групи 1А порівняно з особами групи А2 частіше виявлялися порушення ліпідного обміну (64,76 % проти 35,85 %, ВШ 3,29 [1,65-6,55]), нейроциркуляторна дистонія (17,14 % проти 5,66 %, ВШ 3,45 [1,00-12,29]), хвороби ендокринної системи (19,05 % проти 3,77 %, ВШ 6,00 [1,35-26,74]), шлунково-кишкового тракту (33,33 % проти 7,55 %, ВШ 6,13 [2,05-18,35]), сечовидільної системи (23,81 % проти 3,77 %, ВШ 7,97 [1,81-35,09]), варикозна хвороба нижніх кінцівок (20,00 % проти 5,66 %, ВШ 4,17 [1,18-14,68]).

Серед жінок пізнього репродуктивного віку у осіб із заплідненням після ДРТ порівняно з особами після природної концепції вагітність частіше ускладнювалася загрозою викидня – 30,48 % проти 5,66 % (ВШ 7,74 [2,25-26,63]), загрозою передчасних пологів – 15,24 % проти 3,57 % (ВШ 4,85 [1,07-21,94]), плацентарною дисфункцією – 21,90 % проти 5,36 % (ВШ 4,68 [1,42-17,33]), гестаційним пієлонефритом – 9,52 % проти 0,00% ($p < 0,02$), а пологи були частіше передчасними (16,19 % проти 3,37 %, ВШ 5,22 [1,16-23,47]) і оперативними шляхом операції кесарів розтин (77,14 % проти 16,07 %, ВШ 17,63 [7,56-41,08]).

При аналізі захворюваності дітей в ранньому неонатальному періоді встановлено, що доношені діти, які народилися від матерів пізнього репродуктивного віку після програм ДРТ, характеризувалися високою частотою перинатальних уражень центральної нервової системи (ЦНС) (29,55 %), кон'югаційної жовтяниці (20,45 %), синдрому затримки моторного розвитку (10,23 %), а недоношені діти відрізнялися від доношених високою питомою вагою перинатальних уражень ЦНС (82,35 %, ВШ 11,13 [2,95-42,01]), помірної та важкої асфіксії (47,06 %, ВШ 25,19 [5,65-

112,23]), респіраторного дистрес-синдрому і стійкого фетального кровообігу (по 35,29 %, $p < 0,01$), внутрішньоутробної пневмонії (23,53 %, $p < 0,01$).

Рівень загальної захворюваності на першому році життя дітей, народжених після ДРТ, вищий, ніж народжених після природньої концепції за рахунок більш високої частоти наслідків перинатального ураження ЦНС (65,71 % проти 37,50 %, ВШ 3,19 [1,63-6,27]) переважно у вигляді синдрому доброякісної внутрішньочерепної гіпертензії ($p < 0,01$) і синдрому затримки моторного розвитку ($p < 0,01$); захворювань органів дихання (59,05 % проти 35,71 %, ВШ 2,60 [1,33-5,08]); захворювань травної системи (14,29 % проти 3,57 %, ВШ 4,85 [1,07-21,94]). За показниками фізичного і нервово-психічного розвитку діти групи 1Б та групи 2Б на першому році життя статистично значимих відмінностей не мали. Встановлена пряма кореляційна залежність питомої ваги сполучень неврологічних синдромів наслідків перинатальних уражень ЦНС і ступеня затримки нейропсихічного розвитку дітей ($r = 0,43$, $p < 0,04$).

Отримані дані свідчать про те, що жінки з вагітністю, індукованою в програмах ДРТ, потребують з перших днів вагітності проведення профілактичних заходів щодо попередження перинатальних ускладнень та зниження ранньої дитячої захворюваності.

На третьому підетані ретроспективного дослідження для оцінки впливу товщини ендометрія в день тригера овуляції під час проведення програм ДРТ АО на перебіг вагітності, пологів і стан новонароджених у жінок пізнього репродуктивного віку проведено вивчення медичної документації 160 жінок після ДРТ АО і настання вагітності, з яких у день введення тригера овуляції 55 пацієток групи Т були з тонким ендометрієм та 105 осіб групи 1А з ендометрієм нормальної товщини.

Жінок групи Т від пацієток групи контролю відрізняла більша частота гестаційного пієлонефриту (10,91 % проти 0,00 %, $p < 0,01$), загрози викидня (52,73 % проти 5,36 %, ВШ 19,71 [5,49-70,73]) та передчасних пологів (32,73 % проти 3,57 %, ВШ 13,14 [2,87-60,03]), плацентарної дисфункції (38,18 % проти 5,36 %, ВШ 10,91 [3,02-39,41]), гестаційних набряків – (23,64 % проти 3,57 %, ВШ 8,36 [1,79-39,08]). У вагітних групи Т з вихідним тонким ендометрієм порівняно з вагітними з вихідним ендометрієм нормальної товщини була характерна більша частота прееклампсії (12,73 % проти 3,81 %, ВШ 3,68 [1,03-13,19]), загрози викидня (52,73 % проти 30,48 %, ВШ 2,54 [1,30-4,99]), та передчасних пологів (32,73 % проти 15,24 %, ВШ 2,71 [1,25-5,87]), плацентарної дисфункції (38,18 % проти 21,90 %, ВШ 2,20 [1,08-4,50]), синдрому затримки росту плода (СЗРП) (12,73 % проти 3,81 %, ВШ 3,68 [1,03-13,19]). Під час пологів породіль групи Т від породіль групи 1А відрізняла більша частота прееклампсії у пологах (12,73 % проти 3,81 %, ВШ 3,68 [1,03-13,19]), інтранатального дистресу плода (34,55 % проти 14,14 %, ВШ 3,43 [1,56-7,57]), менша вага плода при народженні ((3 148±101) г проти (3 321±71) г, $p < 0,01$) і менша оцінка по шкалі Апгар на 1-й хв. ((7,11±0,10) бала проти (7,39±0,10) бала, $p < 0,01$). У породіль групи Т порівняно з породілями після природньої концепції був менший середній термін гестації на момент пологів ((37,67±0,32) тижня проти (38,89±0,21) тижня, $p < 0,01$), менша частота пологів у термін (76,36 % проти 96,43 %, ВШ 0,12 [0,03-0,56]) і частота нормальних пологів (20,00 % проти 51,79 %, ВШ 0,23 [0,10-0,54]), більша частота передчасних пологів (23,64 % проти 3,57 %, ВШ 8,36 [1,79-39,08]), ускладнених

пологів (80,00 % проти 48,21 %, ВШ 4,30 [1,85-9,99]), кесаревого розтину (81,82 % проти 25,00 %, ВШ 23,50 [8,74-63,18]), інтранатального дистресу плода (34,55 % проти 3,57 %, ВШ 14,25 [3,13-64,95]), менша маса плода при народженні ((3 148±101) г проти (3 511±66) г, $p < 0,01$) і менша оцінка по шкалі Апгар на 1-й хв. ((7,11±0,10) бала проти (7,80±0,11) бала, $p < 0,01$).

На четвертому підетані ретроспективного дослідження проведено порівняння результатів вагітності, індукованої в програмах ДРТ з використанням ДО та АО в жінок пізнього репродуктивного віку. Під спостереженням знаходилося 105 жінок у віці ≥ 40 років з вилікуваним в циклах ДРТ безпліддям, з яких 56 вагітних групи ДРТ/ДО лікувались у програмах ДРТ з використанням ДО, 49 вагітних групи ДРТ/АО – у програмах ДРТ з використанням АО. Контрольну групу К склала 41 вагітна у віці ≥ 40 років після природної концепції. Маса плода при народженні була найменшою у групі ДРТ/ДО – (3 137±93) г проти (3 372±76) г у групі ДРТ/АО. Встановлена вірогідна різниця між групами ДРТ/ДО і ДРТ/АО за частотою розвитку під час вагітності істміко-цервікальної недостатності (ІЦН) (8,93 % проти 26,53 %, ВШ 0,27 [0,09-0,83]) та середньою масою плода при народженні ((3 137±93) г проти (3 596±102) г, $p < 0,05$). Середня вага посліду при пологах була у групі ДРТ/ДО (692,99±15,52) г більша, ніж у групі ДРТ/АО – (649,12±13,60) г.

На другому етапі дослідження проспективно оцінена роль вікового фактору та самого ДРТ на перебіг вагітності та пологів при вагітності, індукованій в програмах ДРТ. Проведено комплексне проспективне обстеження 123 жінок з вагітністю, індукованою в циклах ДРТ, в динаміці гестації, серед яких 65 жінок групи БП були у віці ≥ 35 років і 58 осіб у віці < 35 років групи В, а також 57 жінок групи К1 з вагітністю після природної концепції.

Визначений стан цервіко-вагінального здоров'я наприкінці першого триместру вагітності. Проведення рН-метрії вагінального середовища у 12-13 тижнів вагітності показало, що у жінок з вагітністю після ДРТ віком ≥ 35 років $pH > 4,4$ зустрічалося рідше, ніж у вагітних після ДРТ віком < 35 років – 38,46 % проти 56,90 % випадків (ВШ 0,47 [0,23-0,97]), тоді як від жінок ≥ 35 років з природною концепцією вірогідно не відрізнялося (31,58 %). Кількість вагітних з підвищеною кількістю лейкоцитів у виділеннях з цервікального каналу у жінок групи БП зустрічалася у 26,15 % випадках проти 50,00 % у вагітних групи В і проти 22,81 % у групі К1, при дослідженні вагінальних виділень відповідно – 24,62 %, 39,66 % і 24,56%. Підвищена кількість епітеліальних клітин в мазках вагінальних виділень внаслідок надлишкового злущення дистрофічно змінених епітеліоцитів у вагітних групи БП спостерігалася у 89,22 % випадках, у групі В – у 82,76 % проти 59,65 % у осіб групи К1. При мікроскопії цервіко-вагінальних виділень у групі БП і групі В частіше, ніж у вагітних групи К1 переважала паличкова мікрофлора – 84,62 % і 86,1% проти 63,16 % випадків. При проведенні культурального дослідження урогенітальних виділень встановлено, що вагітних групи БП від вагітних групи В відрізняла більша частота наявності *Enterococcus faecium* (29,23 % проти 3,51 %), *Enterococcus faecalis* (29,23 % проти 12,28 %), *Staphylococcus haemolyticus* (9,23 % проти 0,00 %).

У жінок ≥ 35 років після ДРТ з першого триместру гестації починала формуватися плацентарна дисфункція, яка проявлялася вірогідним зниженням сироваткових рівнів маркерів оваріально-хоріально-плацентарного комплексу, таких

як Р4, ЕЗв, PLGF, β -ХГЛ, РАРР-А, АФП (рис. 2) та підвищенням рівнів прозапальних цитокінів (IL-1 β , TNF- α , INF- γ , IL-2, IL-4, IL-6), СРБ на тлі зниження протизапального цитокіну IL-10 та альбуміну (рис. 3). Наявність вірогідної статистичної різниці між вказаними показниками оваріально-хоріально-плацентарного комплексу у вагітних групи БП порівняно з групою В і К1 вказує на те, що як вікові зміни жіночого організму, так і процедура ДРТ відповідні за відмінності функціонування оваріально-хоріально-плацентарного комплексу і формування з перших тижнів вагітності дисфункції плаценти.

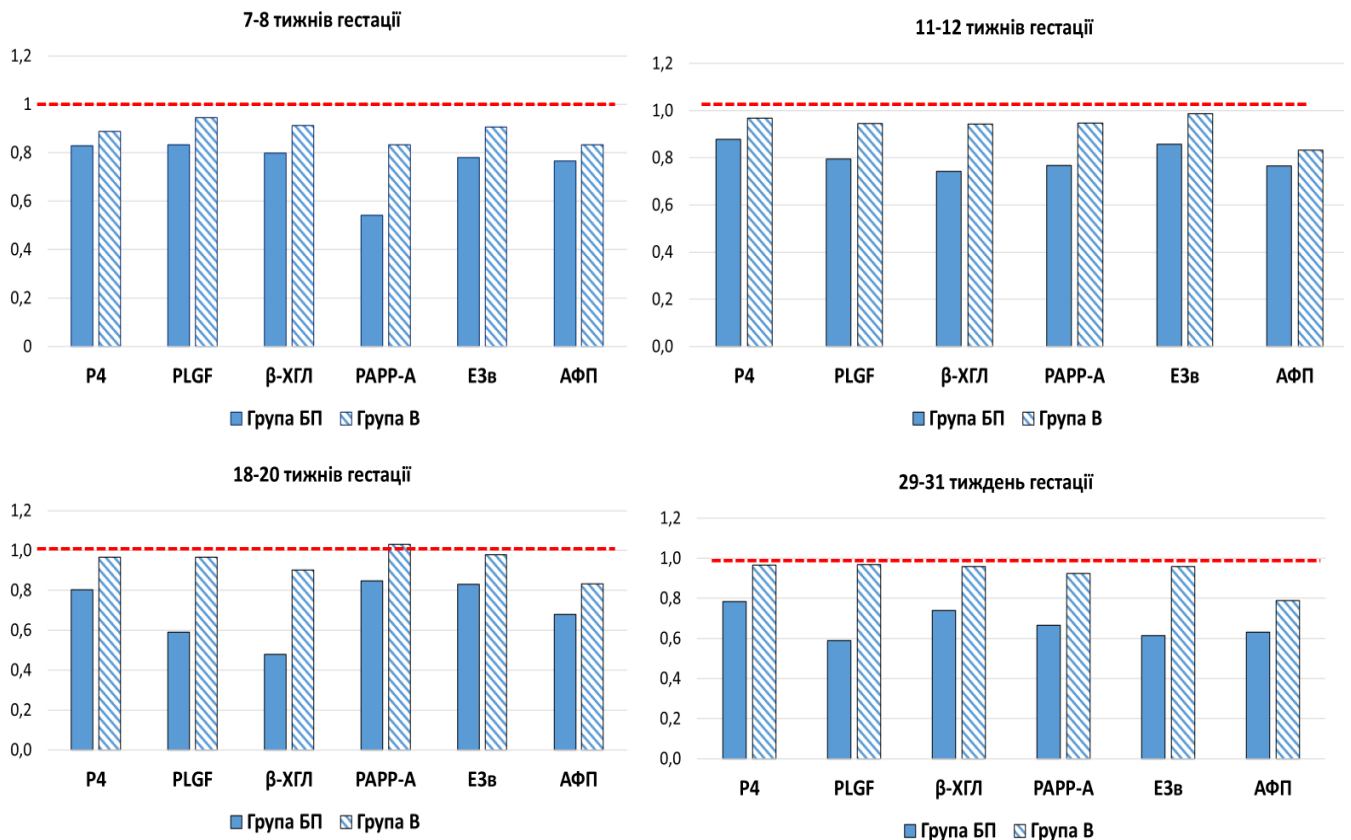


Рис. 2. Зміщення сироваткових рівнів маркерів оваріо-хоріально-плацентарного комплексу в динаміці вагітності у групах БП і В відносно аналогічних показників групи К1, прийнятих за одиницю (---)

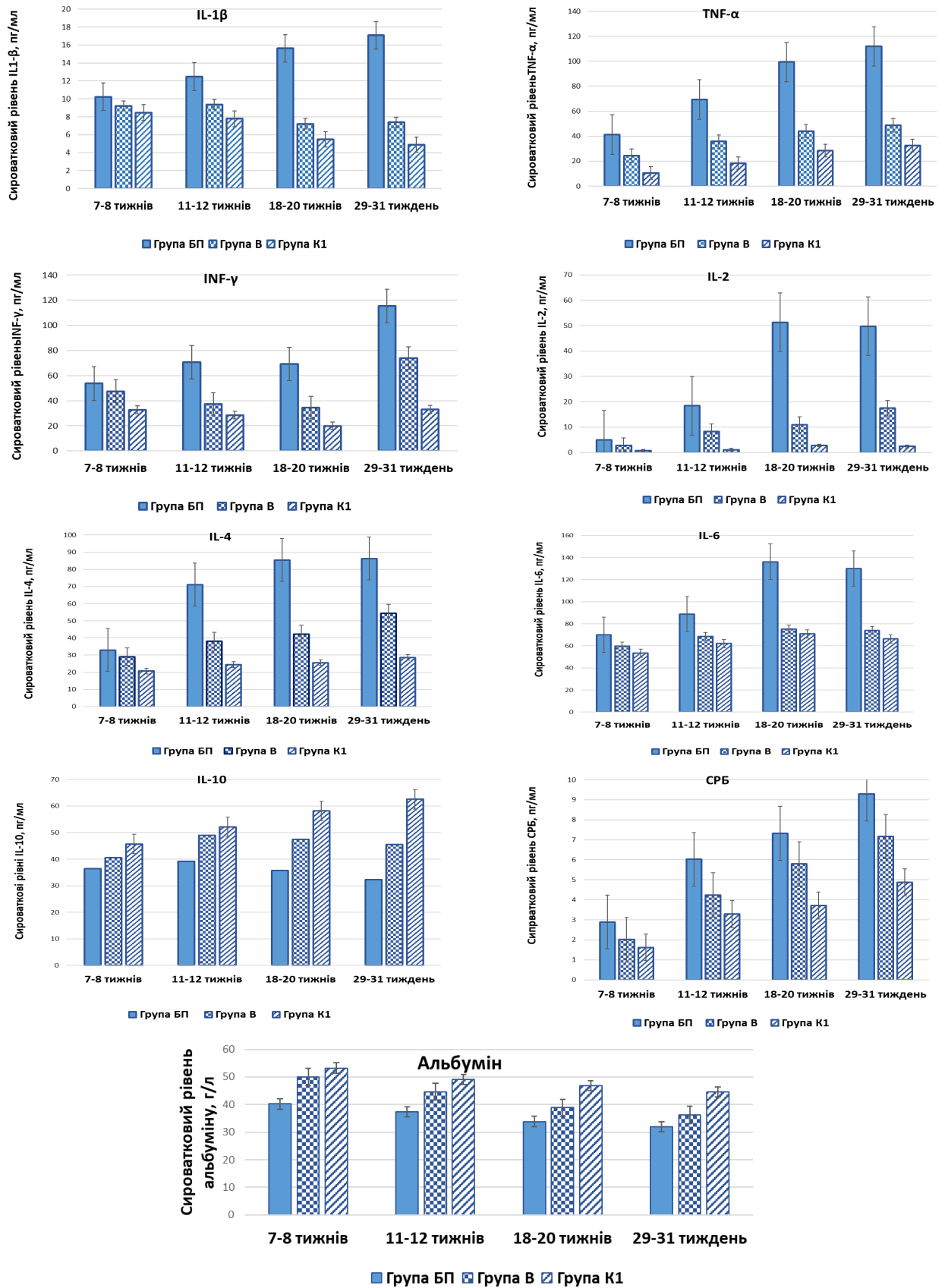


Рис. 3. Сироваткові рівні цитокінів, СРБ та альбуміну в динаміці гестаційного процесу

При аналізі нутритивного статусу встановлено, що рівні Mg були зниженими у групі БП у сироватці крові починаючи з 18-20 тижнів і до післяпологового періоду включно, а в еритроцитах крові – починаючи з 11-12 тижнів вагітності увесь гестаційний період (рис. 4).

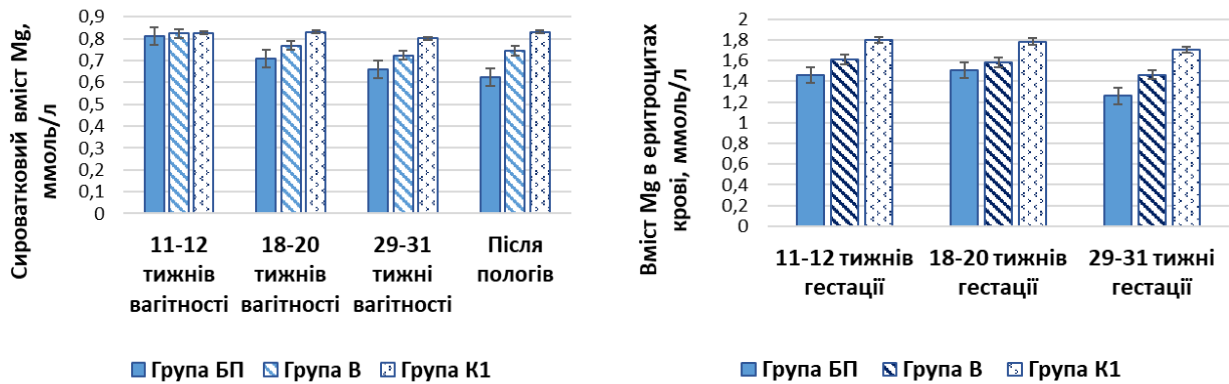


Рис. 4. Забезпеченість обстежених вагітних Mg

Виявлено зниження сироваткових рівнів Cu, Zn та Se впродовж вагітності та після пологів порівняно з групою В та контролем (рис. 5).

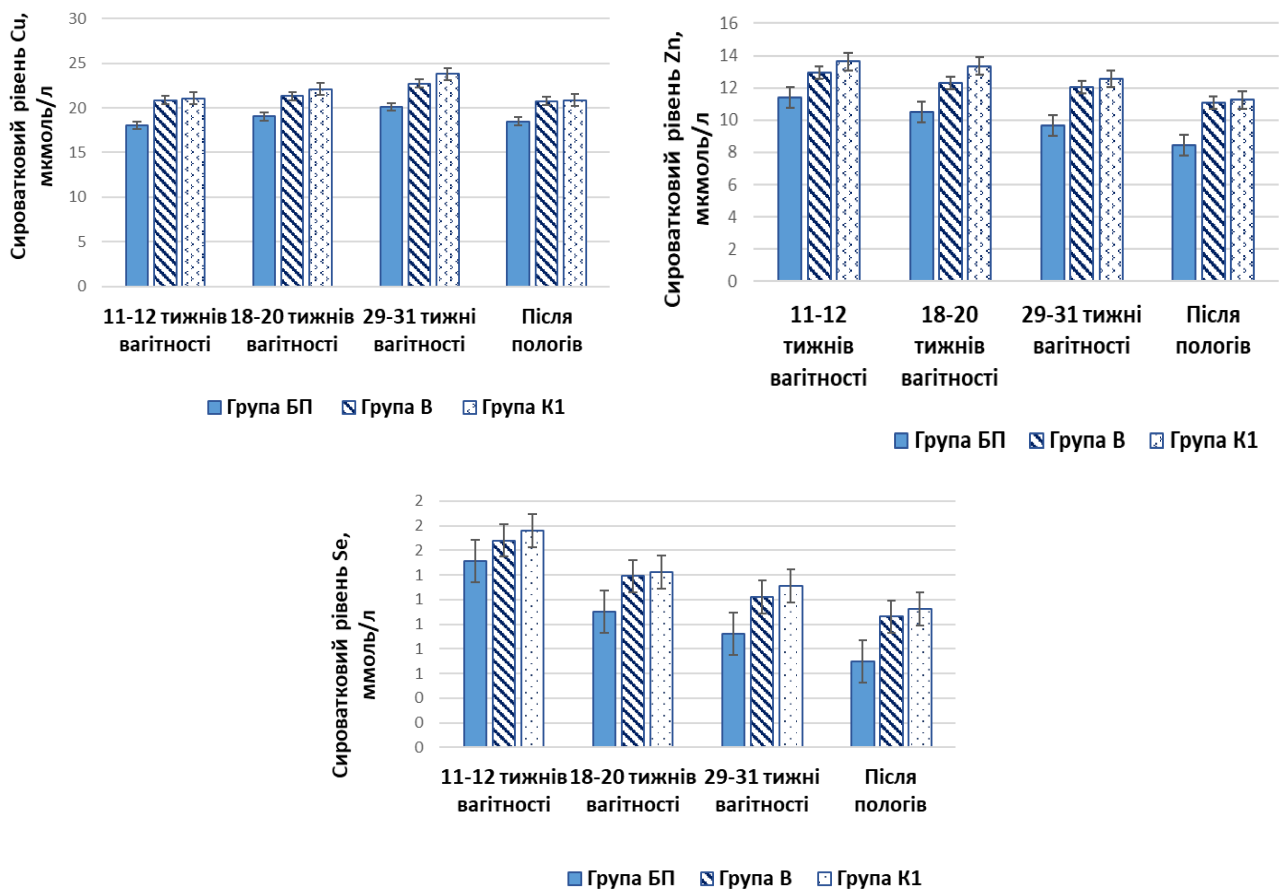


Рис. 5. Вміст Cu, Zn та Se у периферичній крові у обстежених жінок впродовж вагітності та після пологів

У обстежених жінок визначали рівень загального 25(OH)D, вільного 25(OH)D, біодоступного 25(OH)D в сироватці крові та сироватковий вміст VDBP (табл.1).

Таблиця 1.

Показники ендокринної системи вітаміну D у жінок досліджуваних груп у першому триместрі вагітності, М±SEM

Показник	Група БП (n=65)	Група В (n=58)	Група К1 (n=57)
Загальний 25(OH)D, нг/мл	29,74±0,97	30,16±1,37	28,56±1,76
Альбумін, г/л	37,29±0,41 ^{к,в}	44,62±0,75 ^{к,бп}	49,01±0,42
VDBP, мкг/мл	423,25±8,41 ^к	422,36±8,54 ^к	498,73±9,24
Вільний 25(OH)D, пг/мл	5,90±0,20 ^{к,в}	6,23±0,17 ^{к,бп}	4,70±0,14
Біодоступний 25(OH)D, нг/мл	2,77±0,10 ^{к,в}	2,57±0,10 ^{к,бп}	1,96±0,06

Примітка. ^{к, бп, в} – статистично значима різниця з групами К, БП, В (p<0,05).

Ступінчаста регресія з використанням віку, ІМТ, загального 25(OH)D, альбуміну в моделі показала, що тільки альбумін був предиктором рівня VDBP (β -коефіцієнт = 0,32; p<0,01). Рівні загального 25(OH)D (r=-0,35; p<0,05) та VDBP (r=-0,21; p<0,05) зворотньо корелювали з ІМТ. Більш старший вік матері корелював з нижчим VDBP (r=-0,32, p<0,01) і вищими концентраціями вільного та біодоступного 25(OH)D (r=0,31, p<0,05 та r=0,35, p<0,05 відповідно).

У 18-20 тижнів вагітності виявлено, що рівні ω 3 ПНЖК у периферичній крові обстежених вагітних після ДРТ були нижчими за аналогічні в групі вагітних після природного запліднення. При цьому загальна сума досліджуваних ω 3 ПНЖК у периферичній крові вагітних групи БП ((78,67±0,89) мг/л) була нижча за таку у групі В ((105,38±0,48) мг/л) і у групі К1 ((108,40±1,91) мг/л) (рис. 6).

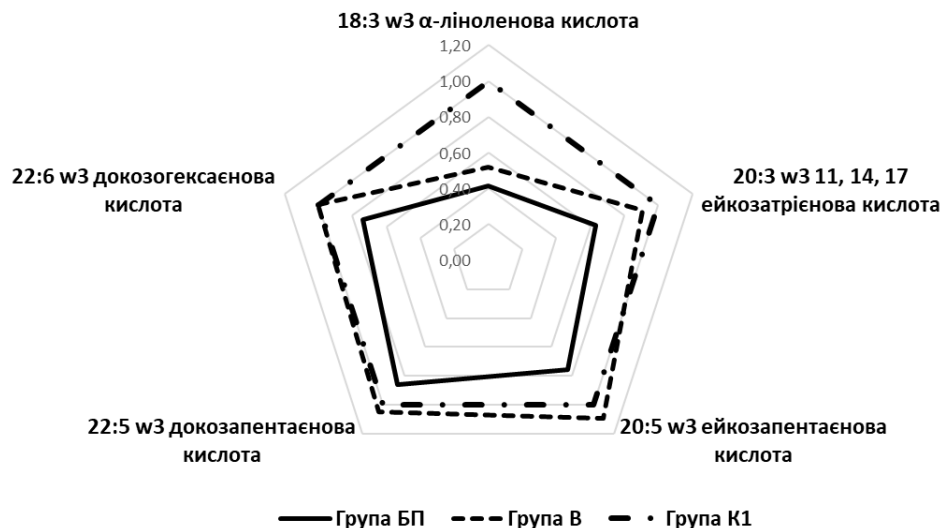


Рис. 6. Вміст ω 3 ПНЖК у периферичній крові вагітних груп БП і В відносно аналогічних показників у групі К1, прийнятих за одиницю

При дослідженні показників функціонального стану ендотеліальної системи за допомогою показників нітрозативного обміну, таких як сироваткового вмісту

попередника NO вільного L-аргініну та концентрації сумарних нітріт- та нітрат-аніонів (NOx), зареєстровано поступове збільшення з 7-8 тижнів продукції вільного L-аргініну і NOx у всіх досліджуваних групах. Але у терміні 7-8 тижнів вагітності сироватковий вміст вільного L-аргініну у групі БП був меншим, ніж у групі В і у групі К1 – (28,55±0,52) мг/л проти (30,81±0,50) мг/л і (34,99±0,27) мг/л; у 11-12 тижнів – (30,63±0,52) мг/л проти (33,66±0,51) мг/л і (38,38±0,27) мг/л; у 18-20 тижнів – (40,44±0,31) мг/л проти (45,21±0,58) мг/л і (48,07±0,26) мг/л. У терміні 7-8 тижнів вагітності рівень NOx у групі БП був нижчим, ніж у групі В і у групі К1 – (19,20±0,32) мкмоль/л проти (21,81±0,39) мкмоль/л і (26,53±0,20) мкмоль/л; у 11-12 тижнів – (20,28±0,42) мкмоль/л проти (24,71±0,51) мкмоль/л і (28,64±0,20) мкмоль/л; у 18-20 тижнів – (20,92±0,17) мкмоль/л проти (26,64±0,63) мкмоль/л і (29,45±0,17) мкмоль/л. Отримані дані свідчать, що показники нітрозативного обміну знижуються з віком вагітної та при проведенні програм ДРТ, недостатність функціональної активності ендотеліальної системи може бути чинником плацентаасоційованих захворювань вагітності.

Гемодинамічні процеси в системі мати-плацента-плід є віддзеркаленням перебігу вагітності та стану плода. Визначення маткової перфузії у 11-13 тижнів вагітності показало зниження середнього ІІ правої маткової артерії у групі БП і у групі В порівняно з контролем ((1,33±0,08) і (1,42±0,08) проти (1,88±0,05), середнього ІІ лівої маткової артерії у групі БП і у групі В порівняно з контролем ((1,50±0,06) і (1,47±0,07) проти (1,91±0,06). У 29-31 тиждень вагітності у групі БП середній ІІ у правій матковій артерії дорівнював (0,66±0,02) проти (0,64±0,03) у групі В і (0,76±0,02) у групі К1, у лівій матковій артерії був відповідно (0,68±0,03) проти (0,72±0,04) у групі В і (0,78±0,03) у групі К1; у пупковій артерії – (0,97±0,02) проти (0,99±0,02) і (1,04±0,04); у середній мозковій артерії – (2,20±0,07) проти (2,40±0,07) і (1,79±0,05). У 36-37 тижнів вагітності у групі БП середній ІІ у правій матковій артерії був (0,69±0,03) проти (0,70±0,02) у групі В і (0,83±0,03) у групі К1, у лівій матковій артерії склав відповідно (0,75±0,04) проти (0,72±0,04) у групі В і (0,81±0,03) у групі К1; у пупковій артерії – (0,85±0,03) проти (0,87±0,02) і (0,92±0,03); у середній мозковій артерії – (2,02±0,06) проти (1,96±0,07) і (1,69±0,04). Таким чином, серед жінок з індукованою у програмах ДРТ вагітністю відсутня різниця показників кровотоку у ФМПК в залежності від віку, але запліднення за допомогою ДРТ вірогідно впливає на кровоток ФМПК у жінок пізнього репродуктивного віку порівняно з природньою вагітністю.

Психометричні обстеження встановили, що поруч із яскраво вираженим у поведінці обстежених жінок прагненням до зачаття і народження дитини їхнє ставлення до материнства не було однозначно прийнятним. У кожній жінки спостерігали комбінацію різних типів ПКГД. Під час вагітності, індукованої в програмах ДРТ, ПКГД у жінок пізнього репродуктивного віку відрізнявся від аналогічного у осіб активного репродуктивного віку більшою частотою переважання рис оптимального типу у 2,68 раза (36,92 % проти 13,79 %; ВШ 3,66 [1,49-9,00] і гіпогестогнозичного типу у 2,98 раза (30,77 % проти 10,34 %; ВШ 3,85 [1,42-10,43]), меншою зустрічальністю переважання ейфорійного типу у 4,97 раза (10,07 % проти 50,00 %; ВШ 0,27 [0,12-0,58]). У пізньому репродуктивному віці ПКГД в жінок з вагітністю, індукованою в програмах ДРТ, відрізнявся від ПКГД у осіб після

природної концепції більшою частотою переважання рис гіпогестогнозичного типу – 30,77 % проти 10,53 %.

Встановлено, що за всіма шкалами SF-36 пацієнтки групи БП мали статистично вірогідно нижчі оцінки: за шкалою фізичного здоров'я ((68,63±1,33) бала проти (75,22±2,43) бала у групі В і (93,95±0,77) бала у групі К1), рольового фізичного функціонування ((62,48±1,72) бала проти (70,71±2,51) бала і (87,72±2,43) бала), болі ((74,08±2,27) бала проти (79,10±2,96) бала і (89,54±1,65) бала), загального здоров'я ((62,80±1,96) бала проти (70,10±2,62) бала і (88,39±0,85) бала), життєздатності ((46,85±2,26) бала проти (56,79±2,69) бала і (75,00±1,68) бала), соціального функціонування ((62,96±1,94) бала проти (70,22±2,49) бала і (87,00±2,09) бала), рольового емоційного функціонування ((52,40±1,46) бала проти (66,50±2,88) бала і (88,99±2,24) бала), психологічного здоров'я ((57,29±1,86) бала проти (66,00±2,23) бала і (81,47±0,79) бала).

Зростаюча кількість досліджень підтримує гіпотезу про те, що різні несприятливі наслідки вагітності, які спостерігаються після ДРТ, відбуваються через неоптимальну плацентацию, викликану аномальною функцією трофобласту. Проведене поглиблене гістопатологічне дослідження та імунофенотипування 65 послідів від породіль групи БП, з яких у 46,15 % випадків вагітність була першою і у 53,85 % вагітність була повторною, а також 30 послідів від породіль групи контролю, серед яких у 30,00 % випадків вагітність була першою і у 70,00 % осіб вагітність була повторною.

У групі контролю термінальний тип будови вільозного дерева реєстрували у 76,67 % плацентах, у групі БП – у 69,23 % ($p > 0,05$). Серед плацент групи БП спостерігали тенденцію до збільшення відсотку термінального типу будови вільозного дерева з наявністю питомої ваги термінальних ворсин до 40-50 % у групі з вилікуваним первинним безпліддям і тенденцію до їх зниження у підгрупі з вилікуваним вторинним безпліддям. У всіх групах відзначався невеликий відсоток термінальних ворсин хоріона, які мали більш дрібні розміри та знижене число капілярів, цей показник був практично однаковим у всіх групах і становив у групі БП 9,23 %, у підгрупі з вилікуваним первинним безпліддям – 9,09 %, у підгрупі з вилікуваним вторинним безпліддям – 9,38 %, у контролі – 6,67 %.

Гіпоплазія термінальних ворсин хоріону, яка характеризується зниженням кількості термінальних ворсин нижче 40 % та зменшенням їх розмірів, найчастіше визначалася у підгрупі з вилікуваним вторинним безпліддям – 40,63 % плацент, а в підгрупі з вилікуваним первинним безпліддям цей показник не мав вірогідних відмінностей від аналогічного показника у контролі – 18,18 % проти 16,67 %.

У підгрупі з вилікуваним первинним безпліддям у 3,03 % випадків визначалася гіперплазія термінальних ворсин хоріону та звуження міжворсинчастого простору, у підгрупі з вилікуваним вторинним безпліддям таких випадків не реєстрували, у контролі спостерігали у 6,67 % плацент. Цей стан свідчить про гіперпластичні процеси та значну напругу компенсаторно-приспосувальних реакцій плаценти, що може призвести до формування хронічної плацентарної дисфункції.

Серед генерації проміжних зрілих ворсин також реєстрували переважання питомої ваги даного виду ворсин, характерного для доношеного терміну вагітності – приблизно 30 %. У підгрупі з вилікуваним первинним безпліддям така чисельність

проміжних зрілих ворсин спостерігалася у 81,82 % плацентах, у підгрупі з вилікуваним вторинним безпліддям – у 65,63 %, у контролі – у 70,00 % випадків. Строма зрілих проміжних ворсин була представлена дезорієнтованими тонкими пучками сполучнотканинних волокон. Покривний хоріальний епітелій мав дворядну будову, оскільки зберігався шар цитотрофобласта, при цьому не відбувалося утворення синцитіо-капілярних мембран та синцитіальних бруньок. Поява великої кількості проміжних зрілих ворсин (понад 30 %) у плацентах свідчить за порушення диференціювання та формування термінальних ворсин хоріону: гіперплазію проміжних зрілих ворсин відмічали у 18,18 % випадків у підгрупі з первинним безпліддям, у 21,88 % – у підгрупі з вторинним безпліддям та у 23,33 % випадків у контролі. Зниження кількості проміжних зрілих ворсин спостерігали лише у підгрупі з вторинним безпліддям та контролі – відповідно у 12,50 % і 6,67 % плацентах. Персистенцію проміжних незрілих ворсин хоріону спостерігали тільки у підгрупі з первинним безпліддям та в контролі – 6,06 % та 3,33 % плацент відповідно. Їх відмінною особливістю була наявність ретикулярної строми, в якій знаходилися множинні круглі порожнини – стромальні канали, у просвіті яких знаходилися плацентарні макрофаги. Тільки у підгрупі з вторинним безпліддям відзначали вогнищеве підвищення числа стовбурових ворсин у 3,13 % плацент.

Зміни у мікроциркуляторному руслі ворсин хоріону мали різний ступінь вираженості від слабких та помірних, що, як звісно, притаманно для нормального перебігу пологів, до виражених змін, які можуть супроводжувати різні види патологічних змін під час пологів або залежати від компенсаторно-приспосувальних можливостей посліду.

Повноцінний матково-плацентарний кровообіг, необхідний для безперервного надходження в інтервільозний простір достатнього кількості материнської крові, забезпечує нормальне структурно-функціональний стан плаценти. Результати гістологічного дослідження змін у мікроциркуляторному руслі ворсин хоріона показали, що помірний ступінь їх вираженості зустрічався у більшості випадків у всіх групах: у підгрупі з первинним безпліддям – у 54,55 %, у підгрупі з вторинним безпліддям – у 68,75 % та у контролі – у 73,33 %. При цьому відмічали помірну ектазію та повнокровність мікроциркуляторного русла ворсин, вогнищеву повнокровність міжворсинчастого та субхоріального простору. Виражені циркуляторні зміни в плацентах у групі БП спостерігалися у 18,46 % випадках, тоді як у контролі – лише у 3,33 %. При вилікуваному первинному безплідді виражені циркуляторні зміни реєстрували у 24,24 % плацент, при вилікуваному вторинному безплідді – у 12,50 %.

Циркуляторні зміни проявлялися вираженою ектазією з застійним повнокров'ям судин ворсин хоріону, крововиливами в строму та значною гіперваскуляризацією ворсин. У досліджуваних плацентах групи БП часто спостерігали інволюційно-дистрофічні явища, такі як старі білі інфаркти з некротизованими, позбавленими синцитію, склеєними між собою рясним відкладенням фібриноїду вторинними ворсинами, синцитіокапілярні мембрани в термінальних ворсинах хоріона, відкладення фібриноїду в інтравільозному просторі та солей кальцію в масах фібриноїду.

Визначальним фактором морфогенезу ворсинчастого хоріону є взаємини матково-плацентарної та фето-плацентарної систем кровообігу, при порушеннях яких виникає хронічна плацентарна дисфункція – один з найпоширеніших клініко-морфологічних проявів патології плаценти. Плацентарна дисфункція була зареєстрована у групі БП у 38,46 % випадках проти 16,67 % у контролі. При цьому вона зустрічалася у підгрупі з вилікуваним вторинним безпліддям у 51,52 % випадків, у підгрупі з вилікуваним первинним безпліддям – у 25,00 %.

Серед форм хронічної плацентарної дисфункції найчастіше зустрічалася дисоційована форма з вогнищевим переважаанням проміжних ворсин зрілого та незрілого типів, що свідчило про часткову затримку формування окремих котиледонів та нерівномірне дозрівання ворсин. Спостерігали збільшення числа синцитіальних бруньок, як прояв місцевої гіпоксії.

Серед випадків хронічної плацентарної дисфункції у підгрупі з вилікуваним первинним безпліддям частота дисоційованої хронічної плацентарної дисфункції сягала 62,50 % випадків, у підгрупі з вилікуваним вторинним безпліддям – 94,12 %, у групі контролю – 80,00 %.

Гіпопластична форма хронічної плацентарної дисфункції з гіпоплазією та гіпотрофією ворсин хоріону, з ущільненням їх строми та зниженням кількості капілярів, збільшенням частки зрілих та незрілих проміжних форм ворсин реєструвалася лише у 11,76 % жінок з вилікуваним вторинним безпліддям. Такий стан відображає ранній варіант порушення диференціювання ворсинчастого хоріону. При цьому відбулося зниження маси плаценти, розвинулася хронічна внутрішньоутробна гіпоксія, гіпотрофія та затримка росту плода.

Серед випадків хронічної плацентарної дисфункції гіперпластична форма у підгрупі з первинним безпліддям реєструвалася у 37,50 % випадків і у контролі – у 20,00 %: відмічали гіперплазію, гіпертрофію, гіперваскуляризацію та агрегацію термінальних ворсин хоріону, що супроводжувалося збільшенням маси плаценти та підвищенням плодово-плацентарного кровотоку.

За ступенем вираженості компенсаторно-приспосувальних процесів компенсована стадія хронічної плацентарної дисфункції переважала у всіх досліджуваних випадках: при вилікуваному первинному безплідді та у контролі у 100,0 % і у 100,0 % випадках відповідно та у 88,24 % – при вилікуваному вторинному безплідді. Субкомпенсована стадія хронічної плацентарної дисфункції зустрічалася у 11,76 % випадках у підгрупі з вилікуваним вторинним безпліддям.

Дослідження експресії маркера гіпоксії HIF-1 α у ворсинчастому хоріоні плацент групи БП показало збільшення площі імунозabarвлення до (5,38 \pm 0,11) % відносно (2,96 \pm 0,05) % в контролі ($p < 0,01$), при цьому її розміри при вилікуваному первинному безплідді перевищували аналогічні у пацієнток з вилікуваним вторинним безпліддям – (5,97 \pm 0,12) % проти (4,81 \pm 0,10) % ($p < 0,01$).

У плацентах групи БП реєструвалося підвищення оптичної щільності імунозabarвлення HIF-1 α ((0,23 \pm 0,01) ум.од.) при зіставленні з групою контролю (0,16 \pm 0,01 ум.од., $p < 0,01$), в підгрупі плацент від жінок з вилікуваним первинним безпліддям ((0,23 \pm 0,01) ум.од.) – при зіставленні з такою в підгрупі з вилікуваним вторинним безпліддям ((0,20 \pm 0,01) ум.од.), що можна пояснити тим, що в умовах

гіпоксії спостерігається надлишкове накопичення HIF-1 α не тільки в цитоплазмі клітин, але й в їх ядрах.

Одним з важливих параметрів функціональної активності плаценти є васкуляризація ворсинчастого хоріона, яка оцінюється за характером експресії ендотеліального маркера CD34. Позитивне імнотаблювання МАТ до CD34 спостерігали у всіх препаратах плацент в ендотелії ворсинчастого хоріона.

Встановлено, що ендотелій капілярів ворсинчастого хоріона у плацентах групи БП був менш залучений в експресію CD34, ніж в контролі.

Найбільша площа експресії CD34 у ворсинчастому хоріоні плацент спостерігалася у групі контролю і склала (9,49 \pm 0,47) % проти (8,51 \pm 0,17) % у групі з вилікуваним первинним безпліддям і (7,34 \pm 0,15) % у групі з вилікуваним вторинним безпліддям.

Найбільша оптична щільність експресії CD34 у ворсинчастому хоріоні плацент відмічалася в жінок групи з вилікуваним первинним безпліддям – (0,22 \pm 0,01) ум. од., яка перевищувала аналогічну у групі з вилікуваним вторинним безпліддям ((0,19 \pm 0,01) ум. од.) і в контролі ((0,20 \pm 0,01) ум.од.).

Статистично значуще зниження площі експресії маркера CD34 в обох підгрупах при співставленні з групою контролю, найімовірніше, демонструє порушення процесів васкуляризації ворсинчастого хоріона і зниження функціональної активності плаценти при індукованій в циклах ДРТ вагітності.

Виявлена виражена ІГХ-експресія eNOS у нормальних клітинах синцитіотрофобласту та у клітинах трофобласта екстраворсинок плацент групи контролю. Площа експресії eNOS у плацентах групи БП була достовірно нижчою ((8,08 \pm 0,15) %) при порівнянні з групою контролю. При оцінці експресії eNOS в плацентах групи БП спостерігалася достовірне її зниження у групі з вилікуваним вторинним безпліддям ((2,65 \pm 0,19) %) при порівнянні з групою з вилікуваним первинним безпліддям ((3,78 \pm 0,27) %). В групі БП в обох підгрупах відзначалося підвищення оптичної щільності eNOS ((0,16 \pm 0,01) ум.од. та (0,13 \pm 0,02) ум.од.), порівняно з групою контролю ((0,10 \pm 0,01) ум.од.), що є проявом компенсаторно-приспосувальної реакції плаценти на зменшення площі експресії даного маркера, внаслідок чого відбувається його більш інтенсивне накопичення.

Проведено порівняльне дослідження плацент від 56 породіль, вагітність яких настала в циклах ДРТ/ДО (група ДРТ/ДО), від 49 породіль групи ДРТ/АО, вагітність у яких настала у програмах ДРТ/АО. У плацентах групи ДРТ/ДО у порівнянні з плацентами групи ДРТ/АО реєстрували збільшення синцитіальних вузлів – 75,00 % випадків проти 34,69 %, у тому числі, серед породіль з передчасними пологами – 87,50 % проти 50,00 %, серед породіль з терміновими пологами – 72,92 % проти 32,56 %. Усі випадки з проявами гестаційної гіпертензії або преєклампсії в обох групах ДРТ продемонстрували надмірну кількість синцитіальних вузлів для гестаційного віку – 21,43 % і 10,20 %. У групі ДРТ/ДО у послідах у 5,47 раза частіше, ніж у групі ДРТ/АО відмічали явища хронічного децидуїту – 44,64 % проти 8,16 %. Спостережуваний хронічний децидуїт у випадках ДРТ/ДО дифузно вражав базальну пластинку плацент на відміну від вогнищового розподілу в плацентах ДРТ/АО. У той же час у групі ДРТ/ДО лише у 4,00 % випадків хронічний децидуїт був пов'язаний з закріплюючими ворсинками, вбудованими в базальну пластинку, з прилеглими термінальними

ворсинками, тоді як у 75,00 % випадках хронічного децидуїту у групі ДРТ/АО спостерігали базальний вілліт.

Важливою відмінністю плацент у групі ДРТ/ДО при хронічному децидуїті у 88,00 % випадків було щільне відкладення фібриноїду в базальній пластинці, яке не спостерігалось в базальних пластинках плацент у жінок після ДРТ/АО.

Усі випадки, які продемонстрували щільне відкладення фібриноїду на базальній пластинці, мали надмірну кількість синцитіальних вузлів для гестаційного віку. Відкладення фібриноїду було обмежено базальною пластинкою і не викликало некрозу ворсинок. Хронічний вілліт невідомої етіології з наявністю запальних клітин, найчастіше лімфоцитів і макрофагів, які інфільтрували кінцеву строму ворсинок за відсутності гістологічних доказів інфекційної причини, був виявлений у 5,36 % плацентах у групі ДРТ/ДО і 6,12 % плацентах групи ДРТ/АО.

Виявлені ураження паренхіми у плацентах від жінок з вагітністю після ДРТ являли собою міжворсинчастий тромб та інфаркт. Міжворсинчастий тромб був діагностований у 17,86 % плацент у групі ДРТ/ДО і у 8,16 % плацент у групі ДРТ/АО. Жодна з плацент у групі ДРТ/ДО не мала інфарктів, але він був виявлений у 14,29 % плацент у групі ДРТ/АО.

На III етапі дослідження була розроблена схема патогенезу несприятливого перебігу індукованої у програмах ДРТ вагітності у жінок пізнього репродуктивного віку (рис. 7) та лікувально-профілактична методика ведення такої вагітності, яка була застосована у вагітних групи БО.



Рис. 7. Схема патогенезу акушерських та перинатальних ускладнень індукованої у програмах ДРТ вагітності в жінок пізнього репродуктивного віку

На IV етапі проведена оцінка ефективності застосування розробленої лікувально-профілактичної методики ведення вагітності, індукованої в циклах ДРТ, у жінок пізнього репродуктивного віку. Проведений порівняльний аналіз лабораторно-інструментальних даних обстеження та клінічних результатів ведення гестації та пологів у 139 жінок пізнього репродуктивного віку з індукованою в програмах ДРТ вагітністю групи Б, з яких 74 жінки групи БО велися за розробленою методикою, і 65

осіб групи БП велися за існуючими стандартами, а також 57 вагітних після природнього запліднення групи К1.

При оцінці активності оваріо-хоріально-плацентарного комплексу встановлено, що сироватковий рівень Р4 у групі БО був більшим, ніж аналогічний вміст у групі БП у 11-12 тижнів вагітності – $(31,32 \pm 0,34)$ нг/мл і $(28,91 \pm 0,62)$ нг/мл; у 18-20 тижнів – $(42,62 \pm 0,59)$ нг/мл проти $(36,37 \pm 0,063)$; у 29-31 тижнів – $(109,02 \pm 0,59)$ нг/мл проти $(90,96 \pm 2,40)$ нг/мл. Сироватковий рівень PLGF у 11-12 тижнів вагітності перевищував аналогічний у групі БП – $(0,655 \pm 0,007)$ мг/л проти $(0,576 \pm 0,007)$ мг/л; у 18-20 тижнів – $(2,722 \pm 0,047)$ мг/л проти $(1,756 \pm 0,068)$ мг/л; у 29-31 тижнів – $(5,988 \pm 0,104)$ мг/л проти $(3,863 \pm 0,150)$ мг/л. Сироватковий рівень β -ХГЛ у 11-12 тижнів гестації у групі БО був вищий за такий у групі БП – $(32,80 \pm 1,95)$ нг/мл проти $(27,28 \pm 1,07)$ нг/мл; у 18-20 тижнів – $(6,73 \pm 0,30)$ нг/мл проти $(4,21 \pm 0,27)$ нг/мл; у 29-31 тижнів – $(140,37 \pm 4,39)$ нг/мл проти $(122,63 \pm 4,04)$ нг/мл. Сироваткова концентрація RAPP-A у 11-12 тижнів у групі БО перевищував аналогічний у групі БП – $(2,30 \pm 0,02)$ мМО/мл проти $(2,02 \pm 0,04)$ мМО/мл; у 18-20 тижнів – $(7,62 \pm 0,23)$ мМО/мл проти $(6,79 \pm 0,23)$ мМО/мл; у 29-31 тижнів – $(10,05 \pm 0,30)$ мМО/мл і $(8,28 \pm 0,28)$ мМО/мл. Сироваткова концентрація ЕЗв у 11-12 тижнів гестації у групі БО і у групі БП статистично вірогідно не відрізнялася – $(6,20 \pm 1,18)$ нг/мл проти $(5,66 \pm 0,25)$ нг/мл; у 18-20 тижнів у групі БО вірогідно перевищувала аналогічну у групі БП – $(14,48 \pm 0,42)$ нг/мл проти $(12,79 \pm 0,30)$ нг/мл; у 29-31 тижнів гестації – $(17,26 \pm 0,34)$ нг/мл проти $(11,70 \pm 0,48)$ нг/мл. Сироватковий рівень АФП у 11-12 тижнів вірогідно у групах БО і БП не відрізнявся; у 18-20 тижнів гестації у групі БО перевищував аналогічний у групі БП – $(53,19 \pm 2,33)$ нг/мл проти $(42,52 \pm 1,64)$ нг/мл; у 29-31 тижнів – $(109,78 \pm 6,72)$ нг/мл проти $(88,01 \pm 4,38)$ нг/мл.

Застосування розробленої методики привело до зниження сироваткового вмісту IL-1 β у 11-12 тижнів у групі БО порівняно з аналогічним у групі БП – $(8,16 \pm 0,10)$ пг/мл проти $(12,47 \pm 1,68)$ пг/мл; у 18-20 тижнів – $(6,14 \pm 0,14)$ пг/мл проти $(15,62 \pm 2,34)$ пг/мл; у 29-31 тижнів – $(6,12 \pm 0,17)$ пг/мл проти $(17,08 \pm 2,63)$ пг/мл. Вміст TNF- α у 11-12 тижнів у жінок групи БО був нижчим за такий у групі БП – $(56,94 \pm 0,93)$ пг/мл проти $(69,32 \pm 2,20)$ пг/мл; у 18-20 тижнів – $(73,35 \pm 1,43)$ пг/мл проти $(99,27 \pm 3,28)$ пг/мл; у 29-31 тижнів – $(73,34 \pm 1,86)$ пг/мл проти $(111,75 \pm 3,69)$ пг/мл. Сироватковий рівень IFN- γ у жінок груп БО у терміні 11-12 тижнів був менший за такий у групі БП – $(54,41 \pm 3,64)$ пг/мл проти $(70,64 \pm 1,64)$ пг/мл; у терміні 18-20 тижнів – $(45,53 \pm 1,26)$ пг/мл проти $(69,17 \pm 1,92)$ пг/мл; у 29-31 тижнів – $(99,57 \pm 3,53)$ пг/мл проти $(115,34 \pm 3,56)$ пг/мл. Сироватковий вміст IL-2 у терміні 11-12 тижнів був менший, ніж у групі БО – $(16,19 \pm 0,30)$ пг/мл проти $(18,45 \pm 0,24)$ пг/мл; у терміні 18-20 тижнів – $(20,08 \pm 0,38)$ пг/мл проти $(51,34 \pm 1,00)$ пг/мл; у 29-31 тижнів – $(18,80 \pm 0,70)$ пг/мл проти $(49,70 \pm 1,88)$ пг/мл. Вміст IL-6 у сироватці крові вагітних групи БО був нижчий за такий у групі БП – $(76,22 \pm 1,28)$ пг/мл проти $(88,81 \pm 5,43)$ пг/мл; у терміні 18-20 тижнів – $(96,05 \pm 2,56)$ пг/мл проти $(136,20 \pm 2,72)$ пг/мл; у 29-31 тижнів – $(108,76 \pm 3,76)$ пг/мл проти $(130,09 \pm 4,38)$ пг/мл. Сироваткові рівні IL-4 у терміні 11-12 тижнів у групі БО був менше, ніж у групі БП – $(55,36 \pm 3,38)$ пг/мл проти $(71,04 \pm 4,15)$ пг/мл; у терміні 18-20 тижнів – $(64,58 \pm 3,87)$ пг/мл проти $(85,46 \pm 5,06)$ пг/мл; у 29-31 тижнів – $(68,40 \pm 3,16)$ пг/мл проти $(86,32 \pm 5,20)$ пг/мл. Концентрація сироваткового IL-10 у терміні 11-12 тижнів у групах БО і БП не мала вірогідної різниці; у терміні

18-20 тижнів сироватковий вміст ІЛ-10 у вагітних групи БО перевищував аналогічний у групі БП – $(43,24 \pm 1,38)$ пг/мл проти $(35,77 \pm 1,06)$ пг/мл; у 29-31 тиждень сироваткова концентрація ІЛ-10 у групі БО була більше, ніж у групі БП – $(44,72 \pm 0,90)$ пг/мл проти $(32,25 \pm 0,72)$ пг/мл.

Сироваткові рівні СРБ у терміні 11-12 тижнів у групі БО був нижче, ніж у групі БП – $(5,06 \pm 0,13)$ мг/л проти $(6,02 \pm 0,19)$ мг/л; у терміні 18-20 тижнів – $(6,47 \pm 0,19)$ мг/л проти $(7,32 \pm 0,24)$ мг/л; у 29-31 тиждень – $(8,11 \pm 0,24)$ мг/л проти $(9,29 \pm 0,30)$ мг/л. Сироваткова концентрація альбуміну у терміні 11–12 тижнів вагітності не мала вірогідних відмінностей між групами БО і БП; у терміні 18-20 тижнів рівень альбуміну у групі БО був вищий, ніж у групі БП – $(36,51 \pm 0,63)$ г/л проти $(33,86 \pm 0,44)$ г/л; у терміні 31-32 тижня – $(34,92 \pm 0,57)$ г/л проти $(31,90 \pm 0,44)$ г/л.

Проаналізована забезпеченість організму жінок пізнього репродуктивного віку Mg, Cu, Zn та Se впродовж гестаційного періоду та після пологів в залежності від методики ведення вагітності. Застосування запропонованої методики ведення індукованої вагітності у жінок пізнього репродуктивного віку привело до підвищення сироваткового вмісту сироваткового Mg у групі БО у 18-20 тижнів відносно аналогічного у групі БП – $(0,785 \pm 0,006)$ ммоль/л проти $(0,709 \pm 0,011)$ ммоль/л; у терміні 29-31 тижні – $(0,753 \pm 0,008)$ ммоль/л проти $(0,661 \pm 0,010)$ ммоль/л; після пологів – $(0,751 \pm 0,009)$ ммоль/л проти $(0,625 \pm 0,44)$ ммоль/л. Вміст Mg в еритроцитах крові у терміні 18-20 тижнів у групі БО був більший, ніж у групі БП – $(1,60 \pm 0,03)$ ммоль/л проти $(1,51 \pm 0,03)$ ммоль/л; у терміні 29-31 тиждень – $(1,61 \pm 0,03)$ ммоль/л проти $(1,26 \pm 0,03)$ ммоль/л. Середній сироватковий рівень Cu у групі БО був більший за таку у групі БП – $(20,62 \pm 0,38)$ мкмоль/л проти $(19,04 \pm 0,32)$ мкмоль/л; у 29-31 тижні – $(21,36 \pm 0,45)$ мкмоль/л проти $(20,12 \pm 0,37)$ мкмоль/л; після пологів – $(19,92 \pm 0,35)$ мкмоль/л проти $(18,48 \pm 0,37)$ мкмоль/л. Рівень Zn у сироватці крові у 18-20 тижнів гестації у групі БО перевищував аналогічний у групі БП – $(11,85 \pm 0,17)$ мкмоль/л проти $(10,52 \pm 0,21)$ мкмоль/л; у 29-31 тижні – $(11,53 \pm 0,17)$ мкмоль/л проти $(9,65 \pm 0,21)$ мкмоль/л; після пологів – $(10,76 \pm 0,17)$ мкмоль/л проти $(8,42 \pm 0,21)$ мкмоль/л. У терміні вагітності 18-20 тижнів середній сироватковий вміст Se у групі БО перевищував аналогічний у групі БП – $(1,34 \pm 0,02)$ ммоль/л проти $(1,10 \pm 0,02)$ ммоль/л; у 29-31 тижні – $(1,28 \pm 0,02)$ ммоль/л проти $(0,92 \pm 0,02)$ ммоль/л проти $(1,31 \pm 0,01)$; після пологів – $(0,95 \pm 0,01)$ ммоль/л проти $(0,70 \pm 0,02)$ ммоль/л.

При оцінці впливу розробленої методики ведення вагітності на систему VD встановлено, що у 18-20 тижнів рівень загального 25(OH)D у групі БО перевищував аналогічний у групі БП – $(34,66 \pm 1,03)$ нг/мл проти $(30,13 \pm 0,81)$ нг/мл; у 29-30 тижнів – $(42,08 \pm 1,03)$ нг/мл проти $(34,39 \pm 0,95)$ нг/мл.

Використання запропонованої методики ведення вагітності привело до покращення метаболізму $\omega 3$ ПНЖК в динаміці гестаційного процесу. Так, застосування препаратів $\omega 3$ ПНЖК з моменту звернення до лікаря з приводу вагітності у групі БО привело до того, що рівень 18:3 $\omega 3$ α -ліноленової кислоти у 18-20 тижнів перевищував аналогічний у групі БП – $(8,31 \pm 0,05)$ мг/л проти $(4,21 \pm 0,05)$ мг/л; у 29-30 тижнів вміст 18:3 $\omega 3$ α -ліноленової кислоти у вагітних групи БО був більший за такий у групі БП – $(10,49 \pm 0,39)$ мг/л проти $(6,96 \pm 0,05)$ мг/мл. Вміст 20:3 $\omega 3$ 11, 14, 17 ейкозатрієнової кислоти у групі БО у 18-20 тижнів гестації перевищував аналогічний у групі БП – $(3,50 \pm 0,02)$ мг/л проти $(2,36 \pm 0,02)$ мг/л; у 29-30 тижнів –

(3,92±0,04) мг/л проти (2,48±0,02) мг/мл. Концентрація 20:5 ω3 ЕПК у 18-20 тижнів була вища за таку у групі БП – (14,34±0,14) мг/л проти (11,76±0,15) мг/л; у 29-30 тижнів – (19,53±0,20) мг/л проти (11,92±0,19) мг/мл. Рівень 22:5 ω3 докозапентаєнової кислоти у групі БО у 18-20 тижнів перевищував аналогічний у групі БП – (16,92±0,14) мг/л проти (14,89±0,15) мг/л; у 29-30 тижнів – (19,37±0,21) мг/л проти (15,10±0,20) мг/мл. Вміст 22:6 ω3 ДГК у групі БО у 18-20 тижнів перевищував аналогічний у групі БП – (58,31±0,49) мг/л проти (45,44±0,52) мг/л; у 29-30 тижнів – (70,00±0,49) мг/л проти (55,61±0,52) мг/мл. Загальний рівень ω3 ПНЖК у групі БО у 18-20 тижнів гестації перевищував аналогічний у групі БП – (101,88±0,84) мг/л проти (78,67±0,89) мг/л; у 29-30 тижнів – (121,31±0,97) мг/л проти (92,06±0,90) мг/л.

При аналізі впливу розробленої методики ведення індукованої вагітності у жінок пізнього репродуктивного віку на функціональні особливості ендотеліальної системи виявлено статистично значиме збільшення продукції вільного L-аргініну і NOx. У терміні вагітності 11-12 тижнів рівень L-аргініну у групі БО перевищував аналогічний у групі БП – (37,21±0,38) мг/л проти (30,63±0,52) мг/л; у 18-20 тижнів – (48,08±0,31) мг/л проти (40,44±0,31) мг/л. Рівень сумарних NOx у 11-12 тижнів у групі БО перевищувала таку у групі БП – (27,68±0,23) мкмоль/л проти (20,28±0,42) мкмоль/л; у 18-20 тижнів – (29,74±0,30) мкмоль/л проти (20,92±0,17) мкмоль/л.

Розкриття внутрішнього вічка при цервікометрії у 18-20 тижнів гестації виявлено у 13,51 % вагітних групи БО і у 27,69 % жінок групи БП. Серед жінок з ІЦН у 18-20 тижнів гестації діаметр внутрішнього вічка у групі БО був менший за такий у групі БП – (4,05±0,17) мм проти (7,27±0,39) мм, глибина розкриття внутрішнього вічка менша – (7,34±0,40) мм проти (11,51±0,47) мм. Т-подібну форму внутрішнього вічка у 18-20 тижнів вагітності мали 86,49 % жінок групи БО, 72,31 % жінок групи БП, V-подібну – 13,51 % проти 20,00 % жінок, U-подібну лише 7,69 % вагітних групи БП.

Доплерометричне дослідження маткової перфузії у 11-13 тижнів вагітності показало відсутність статистично значимих відмінностей середнього ІІ правої маткової артерії у групі БО і у групі БП; середній ІІ лівої маткової артерії у 11-13 тижнів вагітності у групі БО був менший за такий у групі БП – (1,37±0,04) проти (1,55±0,06). У 29-31 тижнів вагітності середній ІІ у правій матковій артерії у групі БО був менший за аналогічний показник у групі БП – (0,62±0,02) проти (0,70±0,02) проти, а у лівій матковій артерії – (0,64±0,02) проти (0,75±0,02). У 36-37 тижнів вагітності не зареєстровано статистично значимих відмінностей середнього ІІ правої маткової артерії у групі БО і у групі БП – (0,66±0,03) проти (0,74±0,03), тоді як середній ІІ лівої маткової артерії у групі БО був менший за такий у групі БП – (0,67±0,02) проти (0,90±0,04). У 29-31 тижнів вагітності середній ІІ у пупковій артерії плода у групі БО не мав вірогідних відмінностей з аналогічним показником у групі БП – (0,95±0,02) проти (1,00±0,02), як і у 36-37 тижнів вагітності – (0,84±0,02) проти (0,87±0,03) у групі БП. У 29-31 тижнів вагітності середній ІІ у середній мозковій артерії плода між групами БО і БП не мав вірогідних відмінностей – (2,23±0,06) проти (2,24±0,07), як і у 36-37 тижнів вагітності – (2,00±0,04) проти (1,99±0,06).

Встановлено, що за всіма шкалами SF-36 вагітні у терміні гестації 36 тижнів групи БО мали статистично вірогідно вищі оцінки якості життя, ніж у групі БП: у

групі БО оцінка за шкалою фізичного здоров'я дорівнювала (76,15±1,55) бала проти (68,15±2,31) бала у групі БП і (89,95±1,35) бала у групі К1; рольового фізичного функціонування – (85,59±2,18) бала проти (66,39±2,23) бала і (85,58±2,40) бала; болу – (75,72±2,73) бала проти (73,36±3,22) бала і (84,25±2,19) бала; загального здоров'я – (72,44±1,84) бала проти (54,07±1,64) бала і (85,49±1,19) бала; життєздатності – (58,16±2,22) бала проти (47,63±2,16) бала і (72,93±1,48) бала); соціального функціонування – (72,22±2,10) бала проти (61,26±2,20) бала і (81,56±1,97) бала; рольового емоційного функціонування – (66,24±1,80) бала проти (53,56±2,04) бала і (77,00±2,27) бала; психологічного здоров'я – (69,47±1,82) бала проти (53,42±2,31) бала і (68,39±2,07) бала.

Аналіз результатів вагітності у групах в залежності від методики ведення показав ефективність застосованої розробленої методики (табл. 2).

Таблиця 2.

Результати вагітності у жінок досліджуваних груп

Показник	Група БО, n=74	Група БП, n=65	Група К1, n=57
Загроза викидня, n (%)	7 (9,46) ^{к,бп}	20 (30,77) ^{бо}	13 (22,81)
Загроза передчасних пологів, (%)	5 (6,76) ^{бп}	18 (27,69) ^{бо}	3 (5,26)
Ретрохоріальна гематома, n (%)	10 (13,51) ^{бп}	19 (29,23) ^{к,бо}	7 (12,28)
Крайове передлежання хоріону, n (%)	22 (29,73) ^{к,бп}	31 (47,69) ^{к,бо}	6 (10,53)
Ретроплацентарна гематома, n (%)	0 (0,00) ^{бп}	7 (10,77) ^{к,бо}	0 (0,00)
Дисфункція плаценти, n (%)	6 (8,11) ^{к,бп}	18 (27,69) ^{бо}	13 (22,81)
Залізодефіцитна анемія, n (%)	2 (2,70) ^{к,бп}	8 (13,11) ^{бо}	7 (12,28)
ІЦН, n (%)	10 (13,51) ^{к,бп}	18 (27,69) ^{к,бо}	3 (5,26)
Термін гестації під час пологів, M±SEM, тижні	38,53±0,22 ^{бп}	37,65±0,18 ^{к,бо}	38,74±0,23
Термінові пологи, n (%)	69 (93,24) ^{бп}	52 (80,00) ^{к,бо}	53 (92,08)
Передчасні пологи, n (%)	5 (6,76) ^{бп}	13 (20,00) ^{к,бо}	4 (7,02)
Пологи через природні статеві шляхи, n (%)	25 (33,78) ^к	22 (33,85) ^к	41 (71,93)
Кесарів розтин, n (%)	49 (66,22) ^к	43 (66,15) ^к	16 (28,07)
СЗРП, n (%)	1 (1,35) ^{бп}	8 (12,31) ^{бо}	5 (8,77)
Зріст новонародженого, M±SEM, см	53,27±0,55 ^{бп}	51,55±0,45 ^{к,бо}	53,84±0,48
Маса новонародженого, M±SEM, г	3 510±76 ^{бп}	3 412±70 ^{бо}	3 448±74
Оцінка за шкалою Апгар на 1-й хв., M±SEM, бали	7,85±0,06 ^{бп}	7,58±0,06 ^{к,бо}	7,88±0,07

Примітка. ^{к, бо, бп} – статистично вірогідна різниця з показниками груп К1, БО, БП (p<0,05).

Таким чином, проведені дослідження показали ефективність запропонованої методики ведення жінок пізнього репродуктивного віку з вагітністю, індукованою в програмах ДРТ, що є підґрунтям до її застосування у широкій клінічній практиці.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі приведені нові рішення актуальної проблеми медицини, а саме акушерства, щодо зниження акушерських і перинатальних ускладнень у жінок пізнього репродуктивного віку при веденні вагітності, індукованої в циклах ДРТ.

1. Настання клінічної вагітності на розпочатий цикл ДРТ серед жінок пізнього репродуктивного віку статистично значимо рідше порівняно з пацієнтками активного репродуктивного віку – 32,98 % проти 67,02 % (ВШ 0,52 [0,44-0,62]), на пункцію – 25,05 % проти 37,72 % (ВШ 0,55 [0,46-0,66]) і на перенос – 27,16 % проти 40,84 % (ВШ 0,49 [0,41-0,59]). Серед жінок пізнього репродуктивного віку у вагітних після ДРТ порівняно з особами після природньої концепції гестація частіше ускладнюється загрозою викидня – 30,48 % проти 5,66 % (ВШ 7,74 [2,25-26,63]), загрозою передчасних пологів – 15,24 % проти 3,57 % (ВШ 4,85 [1,07-21,94]), плацентарною дисфункцією – 21,90 % проти 5,36 % (ВШ 4,68 [1,42-17,33]), гестаційним пієлонефритом – 9,52 % проти 0,00 % ($p < 0,02$), а пологи є частіше передчасними – 16,19 % проти 3,37 % (ВШ 5,22 [1,16-23,47]) і розродження частіше відбувається шляхом операції кесарів розтин – 77,14 % проти 16,98 % (ВШ 17,63 [7,56-41,08]).

2. Доношені новонароджені від матерів пізнього репродуктивного віку після програм ДРТ, характеризуються високою частотою перинатальних уражень центральної нервової системи (29,55 %), кон'югаційної жовтяниці (20,45 %), синдрому затримки моторного розвитку (10,23 %), а недоношені новонароджені відрізняються високою питомою вагою перинатальних уражень центральної нервової системи (82,35 %, ВШ 11,13 [2,95-42,01]), помірної та важкої асфіксії (47,06 %, ВШ 25,19 [5,65-112,23]), респіраторного дистрес-синдрому і стійкого фетального кровообігу (по 35,29 %, $p < 0,01$), внутрішньоутробної пневмонії (23,53 %, $p < 0,01$). Рівень загальної захворюваності на першому році життя дітей, народжених від жінок ≥ 35 років після ДРТ, вищий, ніж таких після природньої вагітності за рахунок більш високої частоти наслідків перинатального ураження центральної нервової системи (65,71 % проти 37,50 %, ВШ 3,19 [1,63-6,27]) переважно у вигляді синдрому доброякісної внутрішньочерепної гіпертензії ($p < 0,01$) і синдрому затримки моторного розвитку ($p < 0,01$), захворювань органів дихання (59,05 % проти 35,71 %, ВШ 2,60 [1,33-5,08]), захворювань травної системи (14,29 % проти 3,57 %, ВШ 4,85 [1,07-21,94]).

3. Товщина ендометрія у день тригера овуляції під час ДРТ грає важливу роль у перебігу наступної вагітності. У жінок програм ДРТ з вихідним тонким ендометрієм порівняно з вагітними з вихідним ендометрієм нормальної товщини під час гестації реєструється більша частота прееклампсії (12,73 % проти 3,81 %, ВШ 3,68 [1,03-13,19]), загрози викидня (52,73 % проти 30,48 %, ВШ 2,54 [1,30-4,99]), загрози передчасних пологів (32,73 % проти 15,24 %, ВШ 2,71 [1,25-5,87]), плацентарної дисфункції (38,18 % проти 21,90 %, ВШ 2,20 [1,08-4,50]), синдрому затримки росту

плода (12,73 % проти 3,81 %, ВШ 3,68 [1,03-13,19]), а під час пологів – більша частота прееклампсії (12,73 % проти 3,81 %, ВШ 3,68 [1,03-13,19]), інтранатального дистресу плода (34,55 % проти 14,14 %, ВШ 3,43 [1,56-7,57]), менша вага плода при народженні ((3 148±101) г проти (3 321±71) г, $p < 0,01$) і менша оцінка по шкалі Апгар на 1-й хв. життя ((7,11±0,10) бала проти (7,39±0,10) бала, $p < 0,01$).

4. Встановлена вірогідна різниця між групами жінок ≥ 40 років програм ДРТ з донорськими ооцитами і з аутологічними ооцитами за частотою розвитку під час вагітності істміко-цервікальної недостатності (8,93 % проти 26,53 %, ВШ 0,27 [0,09-0,83]), більшою вагою посліда (692,99±15,52) г проти (649,12±13,60) г ($p < 0,04$). У жінок ≥ 40 років з індукованою вагітністю в програмах ДРТ порівняно частіше реєструється розродження шляхом кесаревого розтину – 71,43 % при використанні донорських ооцитів (ВШ 4,33 [1,83-10,24]) і 69,39 % при застосуванні аутологічних ооцитів (ВШ 3,93 [1,63-9,46]) проти 36,59 % випадків у осіб ≥ 40 років після природньої концепції. Маса плода при народженні від жінок програм ДРТ при використанні донорських ооцитів значимо менше порівняно з застосуванням аутологічних ооцитів – (3 137±93) г проти (3 372±76) г ($p < 0,05$) і в обох когортах нижча порівняно з жінками після природньої концепції (3 596±102) г ($p > 0,01$, $p < 0,03$).

5. Проведення рН-метрії вагінального середовища у 12-13 тижнів вагітності показує, що у жінок з вагітністю після ДРТ віком ≥ 35 років рН $> 4,4$ зустрічається рідше, ніж у вагітних після ДРТ віком < 35 років (38,46 % проти 56,90 %, (ВШ 0,47 [0,23-0,97]), тоді як порівняно з жінками ≥ 35 років після природньої концепції вірогідно не відрізняється (31,58 %). Кількість вагітних з підвищеною кількістю лейкоцитів у виділеннях з цервікального каналу у жінок з індукованою в циклах ДРТ вагітністю віком ≥ 35 років зустрічається рідше – 26,15 % проти 50,00 % у вагітних після ДРТ віком < 35 років (ВШ 0,35 [0,17-0,75]), і не має відмінностей від жінок ≥ 35 років з природньою концепцією – 22,81 % випадків, а при дослідженні вагінальних виділень відповідно – 24,62 % ($p > 0,05$) і 39,66 % (ВШ 0,36 [0,16-0,79]) проти 24,56%. За вагінальний дисбіоз свідчить підвищена кількість епітеліальних клітин в мазках вагінальних виділень внаслідок надлишкового злушення дистрофічно змінених епітеліоцитів у вагітних після ДРТ у віці ≥ 35 років у 89,22 % випадках (ВШ 5,61 [2,18-14,44]), < 35 років – у 82,76 % (ВШ 3,25 [1,37-7,69]) проти 59,65 % у осіб ≥ 35 років з природньою вагітністю. При мікроскопії цервіко-вагінальних виділень у жінок з індукованою в циклах ДРТ вагітністю віком ≥ 35 років і віком < 35 років, частіше, ніж у вагітних з природньою вагітністю ≥ 35 років переважає паличкова мікрофлора – 84,62 % (ВШ 3,21 [1,36-7,60]) і 86,1% (ВШ 3,65 [1,45-9,15]) проти 63,16 % випадків. При проведенні культурального дослідження урогенітальних виділень встановлено, що вагітних після ДРТ віком ≥ 35 років від вагітних осіб з природньою вагітністю ≥ 35 років відрізняє більша частота наявності *Enterococcus faecium* (29,23 % проти 3,51 %, ВШ 11,36 [2,51-51,35]), *Enterococcus faecalis* (29,23 % проти 12,28 %, ВШ 2,95 [1,14-7,66]), *Staphylococcus haemolyticus* (9,23 % проти 0,00 %, $p < 0,01$).

6. У вагітних після запліднення в програмах ДРТ з першого триместру гестації починає формуватися плацентарна дисфункція, яка проявляється вірогідним зниженням сироваткових рівнів маркерів оваріально-хоріально-плацентарного комплексу, таких як прогестерон, плацентарний фактор росту, β -хоріонічний гонадотропін людини, білок асоційований з вагітністю-А, вільний естріол, альфа-

фетопротеїн відносно аналогічних рівнів у жінок ≥ 35 років з природньою вагітністю у когорті осіб ≥ 35 років. Наявність вірогідної статистичної різниці між вказаними показниками у вагітних ≥ 35 років після ДРТ з аналогічними у вагітних < 35 років після ДРТ і вагітних ≥ 35 років з природньою вагітністю, починаючи з 7-8 тижнів гестації, вказує на те, що вікові зміни жіночого організму і сама процедура ДРТ відповідні за відмінності продукції сироваткових рівнів маркерів оваріально-хоріально-плацентарного комплексу і формування з перших тижнів вагітності дисфункції плаценти.

7. Важливою характеристикою успішної імплантації та вдалого продовження і завершення вагітності є запалення. Сироваткові рівні інтерлейкіну-1 β , фактору некрозу пухлин- α , інтерферону- γ , інтерлейкіну-2, інтерлейкіну-4, інтерлейкіну-6 та С-реактивного білка впродовж індукованої під час ДРТ вагітності у жінок ≥ 35 років відрізняються від аналогічних рівнів у жінок < 35 років після ДРТ та впродовж вагітності у жінок ≥ 35 після природньої концепції більш високими значеннями, тоді як сироватковий вміст інтерлейкіну-10 є нижчим. Більш високі рівні вказаних цитокінів та С-реактивного білка на тлі знижених рівнів альбуміну у вагітних ≥ 35 після ДРТ у порівнянні з аналогічними показниками у вагітних < 35 років після ДРТ вказують на важливу роль вікових особливостей жіночого організму у формуванні відповіді на гестаційні процеси. Репродуктивне старіння та аномальне запалення можуть бути чинником акушерських та перинатальних ускладнень індукованої в циклах ДРТ вагітності у жінок пізнього репродуктивного віку.

8. Сироватковий рівень магнію у 7-8 тижнів вагітності не має статистично вірогідних відмінностей серед вагітних ≥ 35 і < 35 років після ДРТ і особами ≥ 35 років з природньою вагітністю, але вміст магнію в еритроцитах вагітних ≥ 35 років після ДРТ нижчий, ніж аналогічний у вагітних < 35 років після ДРТ та у вагітних ≥ 35 років після природньої концепції. Вміст як сироваткового, так і еритроцитарного магнію у жінок ≥ 35 років після ДРТ у другому та третьому триместрах вагітності та після пологів вірогідно нижче аналогічних рівнів у жінок < 35 років після ДРТ та у жінок ≥ 35 років з природньою вагітністю. Аналіз динаміки вмісту мікроелементів впродовж вагітності як в групах після ДРТ, та і у жінок ≥ 35 років з природньою вагітністю показав підвищення вмісту міді на тлі зниження рівнів цинку та селену у сироватці крові, при цьому рівні міді, цинку та селену у вагітних у жінок ≥ 35 років після ДРТ є вірогідно нижчими, ніж у жінок < 35 років після ДРТ і жінок ≥ 35 років після природньої концепції.

9. У терміні 11-12 тижнів вагітності знижена забезпеченість вітаміном D реєструється у 70,00 % жінок і 62,07 % осіб < 35 років після запліднення в програмах ДРТ проти 57,89 % жінок ≥ 35 років після природньої концепції. Рівень вітамін D-зв'язуючого білка складає відповідно (423,25 \pm 8,41) мкг/мл, (422,36 \pm 8,54) мкг/мл і (498,73 \pm 9,24) мкг/мл ($p < 0,01$); альбуміну – (37,29 \pm 0,41) г/л, (44,62 \pm 0,75) г/л і (49,01 \pm 0,42) г/л ($p < 0,01$); вміст вільного 25-гідроксивітаміну D – (5,90 \pm 0,20) пг/мл, (6,23 \pm 0,17) пг/мл і (4,70 \pm 0,14) пг/мл ($p < 0,01$), біодоступного гідроксивітаміну D – (2,77 \pm 0,10) нг/мл, (2,57 \pm 0,10) нг/мл і (1,96 \pm 0,06) нг/мл ($p < 0,01$). Ступінчаста регресія з використанням віку, індексу маси тіла, загального гідроксивітаміну D, альбуміну в моделі показує, що тільки альбумін є предиктором рівня вітамін D-зв'язуючого білка (β -коефіцієнт = 0,32; $p < 0,01$). Рівні загального гідроксивітаміну D ($r = -0,35$, $p < 0,05$) та

вітамін D-зв'язуючого білка ($r=-0,21$, $p<0,05$) зворотно корелюють з індексом маси тіла. Більш старший вік матері корелює з нижчим рівнем вітамін D-зв'язуючого білка ($r=-0,32$, $p<0,01$) і вищими концентраціями вільного та біодоступного гідроксिवітаміну D ($r=0,31$, $p<0,05$ та $r=0,35$, $p<0,05$ відповідно).

10. Вміст $\omega 3$ поліненасичених жирних кислот у периферичній крові вагітних після ДРТ будь-якого віку вірогідно знижений порівняно з вагітними ≥ 35 років після природного запліднення, при цьому у когорті вагітних після ДРТ ≥ 35 років загальна сума $\omega 3$ поліненасичених жирних кислот у периферичній крові ($(78,67 \pm 0,89)$ мг/л) нижча за таку у осіб < 35 років ($(105,38 \pm 0,48)$ мг/л) і за аналогічну у жінок ≥ 35 років після природної концепції ($(108,40 \pm 1,91)$ мг/л). За негативний вплив віку на забезпеченість $\omega 3$ поліненасиченими жирними кислотами під час гестації серед жінок з індукованою в циклах ДРТ вагітністю свідчить зменшення рівні окремих $\omega 3$ поліненасичених жирних кислот у осіб ≥ 35 років порівняно з особами < 35 років: 18:3 $\omega 3$ α -ліноленової кислоти – $(4,21 \pm 0,05)$ мг/л проти $(5,29 \pm 0,05)$ мг/л; 20:3 $\omega 3$ 11, 14, 17 ейкозатрієнової кислоти – $(2,36 \pm 0,02)$ мг/л проти $(3,38 \pm 0,02)$ мг/л, 20:5 $\omega 3$ ейкозапентаєнової кислоти – $(11,76 \pm 0,15)$ мг/л проти $(17,06 \pm 0,58)$ мг/л; 22:5 $\omega 3$ докозапентаєнової кислоти – $(14,89 \pm 0,15)$ мг/л проти $(18,11 \pm 0,14)$ мг/л; 22:6 $\omega 3$ докозагексаєнової кислоти – $(45,44 \pm 0,52)$ мг/л проти $(61,86 \pm 0,55)$ мг/л.

11. Нітрозативний обмін у вагітних залежить від віку вагітної та виду запліднення: у осіб старшого віку і жінок з вагітністю, індукованою у циклах ДРТ, спостерігаються знижені рівні сироваткового вмісту вільного L-аргініну та концентрації сумарних нітрит-аніонів, що вказує на порушення функціональної активності ендотеліальної системи і може бути чинником плацентаасоційованих захворювань вагітності. У терміні вагітності 7-8 тижнів вміст вільного L-аргініну у жінок ≥ 35 років після ДРТ менший, ніж осіб < 35 років після ДРТ і вагітних ≥ 35 років після природної концепції – $(28,55 \pm 0,52)$ мг/л проти $(30,81 \pm 0,50)$ мг/л і $(34,99 \pm 0,27)$ мг/л; у 11-12 тижнів – $(30,63 \pm 0,52)$ мг/л проти $(33,66 \pm 0,51)$ мг/л і $(38,38 \pm 0,27)$ мг/л; у 18-20 тижнів – $(40,44 \pm 0,31)$ мг/л проти $(45,21 \pm 0,58)$ мг/л і $(48,07 \pm 0,26)$ мг/л; рівень сумарних нітрит-аніонів відповідно – $(19,20 \pm 0,32)$ мкмоль/л проти $(21,81 \pm 0,39)$ мкмоль/л і $(26,53 \pm 0,20)$ мкмоль/л; $(20,28 \pm 0,42)$ мкмоль/л проти $(24,71 \pm 0,51)$ мкмоль/л і $(28,64 \pm 0,20)$ мкмоль/л; $(20,92 \pm 0,17)$ мкмоль/л проти $(26,64 \pm 0,63)$ мкмоль/л і $(29,45 \pm 0,17)$ мкмоль/л.

12. Серед жінок з індукованою у програмах ДРТ вагітністю відсутня різниця у показниках кровотоку у фето-плацентарному комплексі в залежності від віку. Але у 11-13 тижнів вагітності реєструється вірогідне зниження середнього індексу пульсативності правої маткової артерії у жінок після ДРТ ≥ 35 років і < 35 років порівняно з вагітними ≥ 35 років після природної концепції – $(1,33 \pm 0,08)$ і $(1,42 \pm 0,08)$ проти $(1,88 \pm 0,05)$, середнього індексу пульсативності лівої маткової артерії – $(1,50 \pm 0,06)$ і $(1,47 \pm 0,07)$ проти $(1,91 \pm 0,06)$. У жінок з індукованою у програмах ДРТ вагітністю у 29-31 і 36-37 тижнів вагітності при доплерометрії спостерігається тенденція до зниження індексу пульсативності у маткових артеріях та пупковій артерії, тоді як у середній мозковій артерії у жінок пізнього і активного репродуктивного віку програм ДРТ реєструється підвищення кровотоку у 29-31 тижні гестації – відповідно $(2,20 \pm 0,07)$ і $(2,40 \pm 0,07)$ проти $(1,79 \pm 0,05)$) та у 36-37 тижнів гестації – $(2,02 \pm 0,06)$ і $(1,96 \pm 0,07)$ проти $(1,69 \pm 0,04)$.

13. Під час вагітності, індукованої в програмах ДРТ, психологічний компонент гестаційної домінанти у жінок програм ДРТ пізнього репродуктивного віку відрізняється від аналогічного у осіб активного репродуктивного віку більшою частотою переважання рис оптимального типу у 2,68 раза (ВШ 3,66 [1,49-9,00]) і гіпогестогнозичного типу у 2,98 раза (ВШ 3,85 [1,42-10,43]), меншою зустрічальністю переважання ейфорійного типу у 4,97 раза (ВШ 0,27 [0,12-0,58]). У пізньому репродуктивному віці психологічний компонент гестаційної домінанти в жінок з вагітністю, індукованою в програмах ДРТ, відрізняється від такого у осіб після природньої концепції більшою частотою переважання рис гіпогестогнозичного типу в 2,87 раза (ВШ 3,78 [1,39-10,23]).

14. В жінок ≥ 35 років вагітність після ДРТ може супроводжуватися порушенням морфології вільозного дерева і мікроциркуляції в плацентах, формуванням хронічної плацентарної дисфункції, яка морфологічно реєструється у 38,46 % випадках проти 16,67 % при природній концепції (ВШ 3,12 [1,06-9,22]). При цьому найчастіше хронічна плацентарна дисфункція зустрічається у жінок після ДРТ з вилікуваним вторинним безпліддям – у 51,52 % випадках проти 25,00 % випадків у осіб з вилікуваним первинним безпліддям – у 25,00 % (ВШ 4,41 [1,51-12,86]). Це проявляється наявністю гіпоксії з надлишковою експресією HIF-1 α , зниженням площі експресії ендотеліальної синтази окису азоту. Характерним в когорті жінок з вилікуваним первинним безпліддям є зниження площі з одночасним збільшенням інтенсивності експресії CD34 в синцитіотрофобласті та ендотелії капілярів ворсин хоріону, а в когорті жінок з вилікуваним вторинним безпліддям – зниження площі експресії CD34 з інтенсивністю, яка не відрізняється від фізіологічної. Оксидативний та нітрозативний стрес, порушення функції ендотелію та підвищення судинного опору в системі плацентарного кровообігу є підґрунтям для плацентаасоційованих ускладнень вагітності. Вагітність після ДРТ з донорськими ооцитами порівняно з аутологічними перебігає на тлі більш зниженої маткової перфузії та більш вираженої плацентарної дисфункції, яка проявляється змінами плацентарної гістопатології у вигляді збільшення синцитіальних вузлів, хронічного децидуїту, щільного відкладення фібриноїду в базальній пластинці, формування міжворсинчастих тромбів.

15. За всіма шкалами опитувальника SF-36 щодо якості життя вагітні пізнього репродуктивного віку після ДРТ мають статистично вірогідно нижчі оцінки: у вагітних після ДРТ ≥ 35 років оцінка за шкалою фізичного здоров'я складає (68,63 \pm 1,33) бала проти (75,22 \pm 2,43) бала у вагітних після ДРТ < 35 років і (93,95 \pm 0,77) бала у вагітних ≥ 35 років після природньої концепції; рольового фізичного функціонування – (62,48 \pm 1,72) бала проти (70,71 \pm 2,51) бала і (87,72 \pm 2,43) бала; болі – (74,08 \pm 2,27) бала проти (79,10 \pm 2,96) бала і (89,54 \pm 1,65) бала); загального здоров'я – (62,80 \pm 1,96) бала проти (70,10 \pm 2,62) бала і (88,39 \pm 0,85) бала); життєздатності – (46,85 \pm 2,26) бала проти (56,79 \pm 2,69) бала і (75,00 \pm 1,68) бала); соціального функціонування (62,96 \pm 1,94) бала проти (70,22 \pm 2,49) бала і (87,00 \pm 2,09) бала; рольового емоційного функціонування – (52,40 \pm 1,46) бала проти (66,50 \pm 2,88) бала і (88,99 \pm 2,24) бала); психологічного здоров'я – (57,29 \pm 1,86) бала проти (66,00 \pm 2,23) бала і (81,47 \pm 0,79) бала.

16. Застосування розробленої лікувально-профілактичної методики ведення індукованої у програмах ДРТ вагітності в жінок пізнього репродуктивного віку привело до зниження кількості випадків загрози викидня – 9,46 % проти 27,69 % (ВШ 0,24 [0,094-0,604]), загрози передчасних пологів – 6,76 % проти 27,69 % (ВШ 0,19 [0,07-0,55]), ретрохоріальних гематом – 13,51 % проти 27,69 % (ВШ 0,38 [0,16-0,89]), крайового передлежання хоріону – 29,73 % проти 47,69 % (ВШ 0,46 [0,23-0,93]), ретроплацентарних гематом – 0,00 % проти 10,77 % ($p < 0,01$), дисфункції плаценти – 8,11 % проти 27,69 % (ВШ 0,23 [0,09-0,62]), залізодефіцитної анемії – 2,70 % проти 13,11 % (ВШ 0,20 [0,04-0,97]), істміко-цервікальної недостатності – 13,51 % проти 27,69 % (ВШ 0,41 [0,17-0,96]), збільшення терміну гестації під час пологів – $(38,53 \pm 0,22)$ проти $(37,65 \pm 0,18)$ тижнів, збільшення частоти термінових пологів – 93,24 % проти 80,00 % (ВШ 3,45 [1,16-10,29]), зменшення кількості передчасних пологів – 6,76 % проти 20,00 % (ВШ 0,29 [0,10-0,86]), зниження частоти синдрому затримки росту плода – 1,35 % проти 12,31 % (ВШ 0,10 [0,01-0,80]), підвищення росту новонародженого – $(53,27 \pm 0,55)$ проти $(51,55 \pm 0,45)$ см ($p < 0,02$), маси новонародженого – $(3\ 510 \pm 76)$ г проти $(3\ 412 \pm 70)$ г ($p < 0,05$), збільшення оцінки стану новонародженого за шкалою Апгар на 1-й хв – $(7,85 \pm 0,06)$ проти $(7,58 \pm 0,06)$ бала ($p < 0,01$),

17. Застосування розробленої лікувально-профілактичної методики ведення індукованої у програмах ДРТ вагітності в жінок пізнього репродуктивного віку привело до підвищення всіх показників за всіма шкалами SF-36 у терміні гестації 36 тижнів: за шкалою фізичного здоров'я – $(76,15 \pm 1,55)$ проти $(68,15 \pm 2,31)$ бала, рольового фізичного функціонування – $(85,59 \pm 2,18)$ проти $(66,39 \pm 2,23)$ бала, болю – $(75,72 \pm 2,73)$ проти $(73,36 \pm 3,22)$ бала, загального здоров'я – $(72,44 \pm 1,84)$ проти $(54,07 \pm 1,64)$ бала, життєздатності – $(58,16 \pm 2,22)$ проти $(47,63 \pm 2,16)$ бала, соціального функціонування – $(72,22 \pm 2,10)$ проти $(61,26 \pm 2,20)$ бала, рольового емоційного функціонування – $(66,24 \pm 1,80)$ проти $(53,56 \pm 2,04)$ бала, психологічного здоров'я – $(69,47 \pm 1,82)$ проти $(53,42 \pm 2,31)$ бала.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Жінки з вагітністю, індукованою в програмах ДРТ, потребують з перших днів вагітності проведення профілактичних заходів щодо попередження акушерських, перинатальних ускладнень та зниження ранньої дитячої захворюваності.

Жінкам пізнього репродуктивного віку з вагітністю, індукованою в програмах ДРТ, рекомендуються:

- до 20-го тижня вагітності дидрогестерон по 10 мг 2 рази на добу та вагінальні таблетки мікронізованого прогестерону по 200 мг 3 рази на добу; з 20-го по 36-й тиждень вагітності сублінгвальні таблетки мікронізованого прогестерону 50 мг по 2 таб. 3 рази на добу;

- гель естрадіолу гемігідрату 0,1 %-вий 1,0 г, еквівалентний 1 мг естрадіолу на шкіру стегон або живота на різні місця до 10-го тижня вагітності тричі на добу, з 10-го до 11-го тижня вагітності – двічі на добу, з 11-го до 12-го тижня вагітності – один раз на добу;

- гранульований магнієвий комплекс 456 мг, що складається з оксиду магнію моногідрату 226 мг, віт. Е 226 мг, віт. В6 2 мг і віт. В1 2 мг по 1 капсулі 1 раз на добу;
- пероральний розчин L-аргініну аспартату по 5 мл 4 рази на добу;
- ω3 поліненасичені жирні кислоти 1 000 МО 1 раз на добу;
- вітамін D3 по 2 000 МО 1 раз на добу, при наявності недостатності або дефіциту сироваткового рівня 25(ОН) D – по 4 000 МО 1 раз на добу 3-4 місяці;
- селен (елементарний) (з 20 мг L-селенометіоніну) 100 мкг по 1 таб. 1 раз на добу;
- вітамінно-мінеральний комплекс, який є лікарським препаратом, 1 раз на добу по 1 таблетці, вкритою плівкою, яка містить: віт. А 3 600 МО, віт. В1 – 1,6 мг, віт. В2 – 1,8 мг, віт. В6 – 2,6 мг, віт. В12 – 4 мкг, віт. С – 100 мг, віт. D3 – 500 МО, віт. Е – 15 мг, кальцію пантотенат 10 мг, біотин 0,2 мг, нікотинамід – 19 мг, фолієву кислоту 0,8 мг, кальцій (у вигляді кальцію аскорбату дигідрату, кальцію пантотенату, кальцію гідрофосфату безводного) 125 мг, магній (у вигляді магнію оксиду легкого, магнію гідрофосфату тригідрату, магнію стеарату) 100 мг, фосфор (у вигляді кальцію гідрофосфату безводного, магнію гідрофосфату тригідрату) 125 мг, залізо (у вигляді заліза fumarату) – 60 мг, цинк (у вигляді цинку сульфату моногідрату) – 7,5 мг, марганець (у вигляді марганцю сульфату моногідрату) – 1 мг, мідь (у вигляді міді сульфату безводного) – 1 мг.

Симптоматичне лікування призначається у наступних випадках:

- при наявності гематом, кров'янистих виділень зі статевих шляхів – транексамова кислота по 1,0 внутрішньовенно або перорально по 500 мг 4 рази на добу 3-5 діб;
- при наявності загрози переривання вагітності – ректально по 1 супозиторію двічі на добу, 1 супозиторій 1,1 г містить: Atropa bella-donna D2 – 1,1 мг, Calcium carbonicum Hahnemanni D8 – 4,4 мг, Matricaria recutita D1 – 1,1 мг, Plantago major D3 – 1,1 мг, Pulsatilla pratensis D2 – 2,2 мг, Solanum dulcamara D4 – 1,1 мг; допоміжну речовину: твердий жир;
- при істміко-цервікальній недостатності постановка акушерського перфорованого песарію доктора Арабін + сублінгвальні таблетки мікронізованого прогестерону 50 мг по 2 таб. 3 рази на добу до 36-го тижня вагітності;
- при наявності вагінального дисбіозу на ніч у піхву курсом 10 днів по 1 таблетці препарат, одна таблетка якого містить тернідазолу 200 мг; неоміцину сульфату 100 мг (65 000 МО); ністатину 100 000 МО; преднізолону натрію метасульфобензоату 4,7 мг, що відповідає 3,0 мг преднізолону; при виявленні факультативних анаеробів в діагностично-значимій кількості санація в залежності від результатів урогенітального бакпосіву з чутливістю до антибіотиків;
- при наявності інсулінорезистентності та гестаційного діабету –препарати метформіну 1000 мг один раз на добу.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Носенко ОМ, Ханча ФО. Магній у профілактиці гестаційних ускладнень у жінок із вагітністю, індукованою в циклі ДРТ. *Reproductive Endocrinology*. 2020;6(56):80-87. DOI: 10.18370/2309-4117.2020.56.80-87. (SCOPUS). (Здобувачем

проаналізовано літературу за тематикою дослідження, виконано набір клінічного матеріалу, статистичну обробку та аналіз отриманих даних, підготовлено статтю до друку; Носенко О. М. надавала консультативну допомогу, редагувала текст статті).

2. Nosenko OM, Aizyatulova EM, Aizyatulova DR, Khancha FO, Badiuk NS. The role of the morphofunctional state of endometrium in the realization of reproductive function in *in vitro* fertilization complicated by ovarian hyperstimulation syndrome. *PharmacologyOnline. Archives*. 2021;3:1780-1790. <http://pharmacologyonline.silae.it>. ISSN: 1827-8620. (SCOPUS) (Здобувачем проаналізовано літературу за тематикою дослідження, виконано набір клінічного матеріалу, статистичну обробку та аналіз отриманих даних, підготовлено статтю до друку; Носенко О. М., Айзятуллова Е. М., Айзятуллова Д. Р., Бадюк Н. С. надавали консультативну допомогу, редагували текст статті).

3. Носенко ОМ, Ханча ФО, Рутинська ГВ. Комбінована методика корекції істміко-цервікальної недостатності з використанням перфорованого акушерського песарію доктора Арабін та різних форм таблетованого мікронізованого прогестерону (огляд літератури та власні дані). *Репродуктивна ендокринологія*. 2023;1(67):90-101 (SCOPUS). <http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2023.67.90-101>. (Здобувачем проаналізовано літературу за тематикою дослідження, виконано набір клінічного матеріалу, статистичну обробку та аналіз отриманих даних, підготовлено статтю до друку; Носенко О. М. надавала консультативну допомогу, редагувала текст статті; Рутинська Г. В. виконувала експертне УЗД-дослідження).

4. Ханча ФО, Носенко ОМ. Динаміка рівнів С-реактивного білка та альбуміну в жінок пізнього репродуктивного віку під час вагітності, індукованої у програмах допоміжних репродуктивних технологій. *Репродуктивна ендокринологія*. 2024;1(71):58-66. <http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2024.71.58-66> (SCOPUS). (Здобувачем проаналізовано літературу за тематикою дослідження, виконано набір клінічного матеріалу, статистичну обробку та аналіз отриманих даних, підготовлено статтю до друку; Носенко О. М. надавала консультативну допомогу, редагувала текст статті).

5. Носенко ОМ, Ханча ФО, Демидчик РЯ. Ефективність комбінованого препарату Тернідазол-неомицину сульфат-ністатин-преднізолон у топічній терапії вагінального дисбіозу, асоційованого з *Atorobium vaginae*, у невагітних та вагітних жінок з репродуктивною недостатністю. *Репродуктивна ендокринологія*. 2024 грудень; 5(74):55-72. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2024.74.55-72>. (SCOPUS). (Здобувачем проаналізовано літературу за тематикою дослідження, виконано набір клінічного матеріалу, статистичну обробку та аналіз отриманих даних, підготовлено статтю до друку; Носенко О. М. надавала консультативну допомогу, редагувала текст статті; Демидчик Р. Я. – набір клінічного матеріалу).

6. Ханча ФО. Особливості експресії маркера ендотеліальних клітин CD34 у судинному руслі вілльозного дерева плаценти при вагітності, індукованій у циклі допоміжних репродуктивних технологій. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2020;2:160-166. <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2020.2.11857>.

7. Носенко ОМ, Ханча ФО. Ішемічна хвороба плаценти у жінок пізнього репродуктивного віку з вагітністю, індукованою в аутологічних і донорських циклах

запліднення *in vitro*. *Збірник праць Асоціації акушерів-гінекологів України*. 2021, 2 (48): 49-55. [https://doi.org/10.35278/2664-0767.2\(48\).2021.250975](https://doi.org/10.35278/2664-0767.2(48).2021.250975). (Здобувачем проаналізовано літературу за тематикою дослідження, виконано набір клінічного матеріалу, статистичну обробку та аналіз отриманих даних, підготовлено статтю до друку; Носенко О. М. надавала консультативну допомогу).

8. Носенко ОМ, Ханча ФО. Експресія маркера гіпоксії HIF-1 α у ворсинчастому хоріоні плацент від жінок пізнього репродуктивного віку з вагітністю, індукованою в програмах допоміжних репродуктивних технологій. *Актуальні проблеми транспортної медицини: навколишнє середовище; професійне здоров'я; патологія*. 2021; 4(66):64-72. <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.5841748>. (Здобувачем проаналізовано літературу за тематикою дослідження, виконано набір клінічного матеріалу, статистичну обробку та аналіз отриманих даних, підготовлено статтю до друку; Носенко О. М. надавала консультативну допомогу).

9. Носенко ОМ, Ханча ФО. Особливості метаболізму омега-3-поліненасичених жирних кислот у жінок пізнього репродуктивного віку з вагітністю, індукованою в циклах допоміжних репродуктивних технологій. *Вісник морської медицини*. 2022;1:25-32. <https://doi.org/10.5281/zenodo.6414016>. (Здобувачем проаналізовано літературу за тематикою дослідження, виконано набір клінічного матеріалу, статистичну обробку та аналіз отриманих даних, підготовлено статтю до друку; Носенко О. М. надавала консультативну допомогу).

10. Ханча ФО. Стан здоров'я дітей першого року життя, які народилися від одноплідної вагітності після лікування безпліддя у жінок пізнього репродуктивного віку в циклах допоміжних репродуктивних технологій. *Вісник морської медицини*. 2021;4(93):53-58. <https://doi.org/10.5281/zenodo.5837790>.

11. Носенко ОМ, Ханча ФО. Сироваткові рівні деяких мікроелементів в жінок пізнього репродуктивного віку впродовж вагітності, індукованої в циклах допоміжних репродуктивних технологій, та після пологів. *Актуальні проблеми транспортної медицини: навколишнє середовище; професійне здоров'я; патологія*. 2022;1(67):104-112. <https://doi.org/10.5281/zenodo.6425889>. (Здобувачем проаналізовано літературу за тематикою дослідження, виконано набір клінічного матеріалу, статистичну обробку та аналіз отриманих даних, підготовлено статтю до друку; Носенко О. М. надавала консультативну допомогу).

12. Ханча ФО. Морфологічні особливості вільозного дерева та мікроциркуляції у плацентах від вагітностей, індукованих в програмах допоміжних репродуктивних технологій, в жінок пізнього репродуктивного віку. *Актуальні проблеми транспортної медицини: навколишнє середовище; професійне здоров'я; патологія*. 2022;2(68):80-91. <https://zenodo.org/record/6814962>.

13. Ханча ФО. Роль преімплантаційної генетичної діагностики у підвищенні ефективності програм штучного запліднення у жінок пізнього репродуктивного віку. *Вісник морської медицини*. 2022;2(95):29-38. <https://zenodo.org/record/6979630>.

14. Носенко ОМ, Ханча ФО. Статус ендокринної системи вітаміну D у вагітних пізнього репродуктивного віку з вагітністю, індукованою у циклах допоміжних репродуктивних технологій. *Вісник морської медицини*. 2022;3:76-84. <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.7317929>. (Здобувачем проаналізовано літературу за тематикою дослідження, виконано набір клінічного матеріалу, статистичну

обробку та аналіз отриманих даних, підготовлено статтю до друку; Носенко О. М. надавала консультативну допомогу).

15. Носенко ОМ, Ханча ФО. Психологічний компонент гестаційної домінанти у жінок пізнього репродуктивного віку з вагітністю, індукованою в циклах допоміжних репродуктивних технологій. *Вісник морської медицини*. 2023; 2(99):89-98. <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.8171341>. (Здобувачем проаналізовано літературу за тематикою дослідження, виконано набір клінічного матеріалу, статистичну обробку та аналіз отриманих даних, підготовлено статтю до друку; Носенко О. М. надавала консультативну допомогу).

16. Ханча ФО. Вплив товщини ендометрія в аутологічних циклах допоміжних репродуктивних технологій на акушерські та неонатальні результати у жінок пізнього репродуктивного віку. *Вісник морської медицини*. 2023; 3(100):121-129. <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.10053035>.

17. Носенко ОМ, Ханча ФО. Цервіко-вагінальне здоров'я наприкінці першого триместру вагітності, індукованої у програмах допоміжних репродуктивних технологій, у жінок пізнього репродуктивного віку. *Актуальні проблеми транспортної медицини: навколишнє середовище; професійне здоров'я; патологія*. 2024;1(75):15-25. <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.8254462>. (Здобувачем проаналізовано літературу за тематикою дослідження, виконано набір клінічного матеріалу, статистичну обробку та аналіз отриманих даних, підготовлено статтю до друку; Носенко О. М. надавала консультативну допомогу).

18. Ханча ФО, Носенко ОМ. Вагітність у жінок пізнього репродуктивного віку, індукована в програмах донації ооцитів. *Актуальні проблеми транспортної медицини: навколишнє середовище; професійне здоров'я; патологія*. 2024;2(76):69-77. <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.12510113>. (Здобувачем проаналізовано літературу за тематикою дослідження, виконано набір клінічного матеріалу, статистичну обробку та аналіз отриманих даних, підготовлено статтю до друку; Носенко О. М. надавала консультативну допомогу).

19. Nosenko OM, Khancha FO. Dynamics of serum cytokine AND C-reactive protein levels during pregnancy induced in assisted reproductive technology programs in women of advanced reproductive age. *Вісник морської медицини*. 2024;1(102):73-82. <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.10967600>. (Здобувачем проаналізовано літературу за тематикою дослідження, виконано набір клінічного матеріалу, статистичну обробку та аналіз отриманих даних, підготовлено статтю до друку; Носенко О. М. надавала консультативну допомогу).

20. Носенко ОМ, Ханча ФО. Порівняльна оцінка особливостей маткової перфузії та формування плаценти у жінок пізнього репродуктивного віку з вагітністю, індукованою в циклах запліднення *in vitro* з донорськими та аутологічними ооцитами. *Вісник морської медицини*. 2024;2(103):105-118. <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.12688209>. (Здобувачем проаналізовано літературу за тематикою дослідження, виконано набір клінічного матеріалу, статистичну обробку та аналіз отриманих даних, підготовлено статтю до друку; Носенко О. М. надавала консультативну допомогу).

21. Носенко ОМ, Ханча ФО. Особливості здоров'я немовлят, що народилися від одноплідних вагітностей після штучного запліднення у жінок з вилікуваним

непліддям. *Жіноче здоров'я: імплементація сучасних протоколів в клінічну практику: зб. наук. праць Всеукр. міждисципл. наук.-практ. конф., 27-28 лютого 2020 року. За ред. М М Корди, С М Геряк, М І Шведа. Тернопіль: Підручники і посібники, 2020: 54-55. (Здобувачем проаналізовано літературу за тематикою дослідження, виконано набір клінічного матеріалу, статистичну обробку та аналіз отриманих даних, підготовлено тези до друку; Носенко О. М. надавала консультативну допомогу).*

22. Захаренко ІЛ, Сейлова АІ, Носенко ОМ, Ханча ФО. Результативність лікування безпліддя методом штучного запліднення в програмах допоміжних репродуктивних технологій в залежності від віку жінок. *Проблеми екології та медицини. 2021;25 (додаток):3-4. Матеріали Всеукраїнської міждисциплінарної науково-практичної конференції з міжнародною участю «УМСА – століття інноваційних напрямків та наукових досягнень (до 100-річчя заснування УМСА)», (Полтава, 8 жовтня 2021 р.):34. (Здобувачем проаналізовано літературу за тематикою дослідження, виконано набір клінічного матеріалу, статистичну обробку та аналіз отриманих даних, підготовлено тези до друку; Захаренко І. Л, Сейлова А. І, – проведення ДРТ; Носенко О. М. надавала консультативну допомогу).*

23. Носенко ОМ, Ханча ФО. Експресія ендотеліальної синтази оксиду азоту в клітинах ворсинчастого хоріону плацент від жінок пізнього репродуктивного віку з вилікуваним безпліддям в програмах допоміжних репродуктивних технологій. *Нове у медицині сучасного світу: збірник тез наукових робіт учасників міжнародної науково-практичної конференції (м. Львів, 26–27 листопада 2021 року). Львів: ГО «Львівська медична спільнота», 2021: 37-40. (Здобувачем проаналізовано літературу за тематикою дослідження, виконано набір клінічного матеріалу, статистичну обробку та аналіз отриманих даних, підготовлено тези до друку; Носенко О. М. надавала консультативну допомогу).*

24. Ханча ФО. Якість життя жінок пізнього репродуктивного віку з вагітністю, індукованою в програмах допоміжних репродуктивних технологій. *Матеріали II міждисциплінарної науково-практичної конференції з міжнародною участю «Читання ім. професора Олександра Зелінського. Вісник морської медицини. 2023; 2(99) (квітень-червень): 229.*

25. Ханча ФО. Біохімічні показники стану фетоплацентарної системи наприкінці першого триместру у жінок пізнього репродуктивного віку з вагітністю, індукованою у циклах IVF. *Матеріали науково-практичної конференції «Читання імені професора Олександра Зелінського: від інновацій в акушерстві і гінекології до персоналізованої медицини». Вісник морської медицини. 2024;2(103):242. <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.12688548>.*

26. Гладчук ІЗ, Носенко ЕН, Панчук ЭА, Ханча ФА. Омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты в комплексном лечении и профилактике угрозы ранних преждевременных родов. *Proceedings of the scholarly abstracts European Academic Science and Research. "EASR", SciPub.de, 15 September, Cermany, 2022; XXXVII:13-26. <https://ojs.scipub.de/index.php/EASR/issue/view/49/93>. (Здобувачем проаналізовано літературу за тематикою дослідження, виконано набір клінічного матеріалу, статистичну обробку та аналіз отриманих даних, підготовлено статтю до друку; Гладчук І. З., Носенко О. М. надавали консультативну допомогу; Панчук Е. А. набір клінічного матеріалу).*

27. Носенко ОМ, Ханча ФО. Клітинна відповідь на гіпоксію у ворсинчастому хоріоні плацент від жінок пізнього репродуктивного віку з вагітністю, індукованою в програмах IVF. *Proceedings of the 3rd International Scientific Conference «Theoretical Hypotheses and Empirical results» (May 18-19, 2023). Oslo, Norway, 2023:502-508.* DOI 10.5281/zenodo.7955600. <https://ojs.publisher.agency/index.php/THIR/issue/view/31/99>. (Здобувачем проаналізовано літературу за тематикою дослідження, виконано набір клінічного матеріалу, статистичну обробку та аналіз отриманих даних, підготовлено статтю до друку; Носенко О. М. надавала консультативну допомогу).

28. Nosenko OM, Moskalenko TYa, Khancha FO, Kosyuga OM, Rutynska GV. The effect of improved methods of management of woman of late reproductive age with adenomyosis in the first half of pregnancy on the development of early gestation complications. *Proceedings of the 3rd International Scientific Conference «Modern Scientific Method» (June 8-9, 2023). Vienna, Austria, 2023:64-78.* DOI 10.5281/zenodo.8026035. <https://ojs.publisher.agency/index.php/MSM/issue/view/34/105>. (Здобувачем проаналізовано літературу за тематикою дослідження, виконано набір клінічного матеріалу, статистичну обробку та аналіз отриманих даних, підготовлено статтю до друку; Носенко О. М., Москаленко Т. Я. надавали консультативну допомогу; Косюга О.М., Рутинська Г. В. – набір клінічного матеріалу).

29. Nosenko OM, Khancha FO, Rutynska GV. Comparative Evaluation of the Effectiveness of the Combined Method of Correction of Isthmic-cervical Insufficiency Using Dr. Arabin's Perforated Silicone Obstetric Pessary with the Addition of Vaginal and Sublingual Tableted Micronized Progesterone. *Chronicles of Clinical Reviews and Case Reports. The Geek Chronicles.* 2024; 1(1): 1-20. <https://www.doi.org/ccrcr.2024.tgc.0289>. (Здобувачем проаналізовано літературу за тематикою дослідження, виконано набір клінічного матеріалу, статистичну обробку та аналіз отриманих даних, підготовлено статтю до друку; Носенко О. М. надавала консультативну допомогу; Рутинська Г. В. – експертне УЗД-дослідження).

АНОТАЦІЯ

Ханча Ф.О. Вагітність, індукована у програмах допоміжних репродуктивних технологій, в жінок пізнього репродуктивного віку: особливості перебігу, прогнозування та профілактика акушерських і перинатальних ускладнень. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за науковою спеціальністю 14.01.01 Акушерство та гінекологія у галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 – Медицина. – Одеський національний медичний університет МОЗ України, Одеса, 2026.

У дисертаційній роботі представлено нове вирішення актуальної проблеми медицини щодо зниження відсотку акушерських і перинатальних ускладнень у жінок пізнього репродуктивного віку при веденні вагітності, індукованої в програмах допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ). На підставі ретроспективного аналізу результативності програм ДРТ, впливу штучного запліднення з аутологічними ооцитами на перебіг вагітності, пологів і стан новонароджених у жінок пізнього репродуктивного віку, ролі товщини ендометрія в день тригера овуляції під час

проведення програм ДРТ та впливу проведення штучного запліднення з донорськими ооцитами на результати вагітності у жінок пізнього репродуктивного віку; проспективного дослідження в динаміці індукованої в програмах ДРТ вагітності особливостей мікробіоти цервіко-вагінального компартменту, гормонального та цитокінового статусу, сироваткових та еритроцитарних рівнів Mg, вмісту у периферичній крові Cu, Zn і Se, метаболізму системи вітаміну D, рівнів $\omega 3$ поліненасичених жирних кислот, функціональних особливостей ендотеліальної системи, стану фето-матково-плацентарного кровотоку, формування психологічного компоненту гестаційної домінанти та оцінки якості життя, морфофункціональних особливостей плацент сформована концепція доцільності розробки та застосування комплексної лікувально-профілактичної методики ведення вагітності, індукованої в програмах ДРТ у жінок пізнього репродуктивного віку, і вперше доведена ефективність її використання.

Ключові слова: вагітність, пізній репродуктивний вік, допоміжні репродуктивні технології, товщина ендометрія, аутологічні та донорські ооцити, цервіко-вагінальна мікробіота, гормони, цитокіни, мікронутрієнти, вітамін D, омега-3 поліненасичені жирні кислоти, ендотеліальна система, фето-матково-плацентарний кровоплин, психологічний компонент гестаційної домінанти, якість життя, морфологія послідів, методика ведення вагітності, акушерські і перинатальні результати.

SUMMARY

Khancha F.O. Pregnancy induced in the programs of assisted reproductive technologies in women of advanced reproductive age: features of the course, prediction and prevention of obstetric and perinatal complications. – Qualifying scientific work on manuscript rights.

Dissertation for the degree of Doctor of Medical Sciences in the scientific specialty 14.01.01 Obstetrics and Gynecology in the field of knowledge 22 Health Care in the specialty 222 Medicine. – Odessa National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Odesa, 2026.

The dissertation presents a new solution to the current medical problem of reducing the percentage of obstetric and perinatal complications in women of late reproductive age during pregnancy induced in assisted reproductive technology (ART) programs.

The aim of the study was to reduce the percentage of obstetric and perinatal complications in women of advanced reproductive age during pregnancy induced in ART programs, based on the development of a comprehensive treatment and prevention method for managing the gestational period by studying the microbiota of the cervical-vaginal compartment, hormonal, cytokine, nutrient, somatic and psychoemotional status of women, morphofunctional features of the endothelial system, fetoplacental complex, and assessment of the condition of newborns.

The work at the modern methodological level provides a new solution to the urgent problem of modern medicine, namely obstetrics, regarding the reduction of the percentage of obstetric and perinatal complications in women of advanced reproductive age when managing pregnancy induced in ART programs.

Based on a retrospective analysis of medical documentation, data on the effectiveness of ART programs in women of advanced reproductive age were supplemented. For the first

time, the impact of artificial insemination with autologous oocytes on the course of pregnancy, childbirth and the condition of newborns in women of advanced reproductive age was analyzed.

The role of endometrial thickness on the day of ovulation trigger during ART programs and the impact of artificial insemination with donor oocytes on pregnancy outcomes in women of advanced reproductive age were highlighted for the first time.

The features of the microbiota of the cervico-vaginal compartment in women of advanced reproductive age with induced pregnancy in ART programs were studied for the first time.

The features of the hormonal profile of peripheral blood were clarified and the characteristic features of cytokine status in the dynamics of gestation in women ≥ 35 years old with induced pregnancy in ART programs were presented for the first time.

The features of the provision of magnesium, micronutrients, omega-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin D status in pregnant women of advanced reproductive age with induced pregnancy were determined for the first time.

The functional features of the endothelial system and feto-utero-placental blood flow during pregnancy in women of advanced reproductive age induced in ART programs were determined for the first time.

For the first time, the psychological component of gestational dominance and quality of life during pregnancy induced in ART programs in women of advanced reproductive age were analyzed.

To identify morphofunctional features of placentas from women of advanced reproductive age with singleton pregnancies induced in ART programs. Morphofunctional properties of placentas from women of advanced reproductive age with pregnancies induced in ART programs using donor oocytes and autologous oocytes were compared.

For the first time, the concept of the feasibility of developing and applying a comprehensive treatment and prevention method for pregnancy management induced in ART programs in women of late reproductive age has been formed.

For the first time, the effectiveness of the developed and applied comprehensive treatment and prevention method for managing pregnancy induced in ART programs in women of advanced reproductive age has been assessed.

It has been proven that the application of the developed therapeutic and prophylactic method of managing induced pregnancies in ART programs in women of advanced reproductive age led to a decrease in the number of cases of threatened miscarriage - 9.46% vs. 27.69% (OR 0.24 [0.094-0.604]), threatened premature birth - 6.76% vs. 27.69% (OR 0.19 [0.07-0.55]), retrochorial hematomas - 13.51% vs. 27.69% (OR 0.38 [0.16-0.89]), marginal chorionic presentation - 29.73% vs. 47.69% (OR 0.46 [0.23-0.93]), retroplacental hematomas - 0.00% vs. 10.77% ($p < 0.01$), placental dysfunction - 8.11% vs. 27.69% (OR 0.23 [0.09-0.62]), iron deficiency anemia - 2.70% vs. 13.11% (OR 0.20 [0.04-0.97]), isthmic-cervical insufficiency - 13.51% vs. 27.69% (OR 0.41 [0.17-0.96]), increased gestational age at delivery - 38.53 ± 0.22 vs. (37.65 ± 0.18) weeks, increased frequency of term births - 93.24% vs. 80.00% (OR 3.45 [1.16-10.29]), decreased number of premature births - 6.76% vs. 20.00% (OR 0.29 [0.10-0.86]), a decrease in the frequency of fetal growth retardation syndrome - 1.35% vs. 12.31% (OR 0.10 [0.01-0.80]), an increase in the height of the newborn - 53.27 ± 0.55 vs. (51.55 ± 0.45) cm ($p < 0.02$), the weight of the newborn -

3,510±76 g vs. (3,412±70) g ($p<0.05$), an increase in the assessment of the newborn's condition on the Apgar scale at the 1st minute – 7.85±0.06 vs. (7.58±0.06) points ($p<0.01$).

It was shown that the use of the developed therapeutic and prophylactic method of managing induced pregnancy in ART programs in women of advanced reproductive age led to an increase in all indicators on all SF-36 scales at a gestational age of 36 weeks: on the scale of physical health – 76.15±1.55 vs. (68.15±2.31) points, role physical functioning – 85.59±2.18 vs. (66.39±2.23) points, pain – 75.72±2.73 vs. (73.36±3.22) points, general health – 72.44±1.84 vs. (54.07±1.64) points, vitality – 58.16±2.22 vs. (47.63±2.16) points, social functioning – 72.22±2.10 vs. (61.26±2.20) points, role emotional functioning – 66.24±1.80 vs. (53.56±2.04) points, psychological health – 69.47±1.82 vs. (53.42±2.31) points.

Keywords: pregnancy, advanced reproductive age, assisted reproductive technologies, endometrial thickness, autologous and donor oocytes, cervical-vaginal microbiota, hormones, cytokines, micronutrients, vitamin D, omega-3 polyunsaturated fatty acids, endothelial system, feto-utero-placental blood flow, psychological component of gestational dominance, quality of life, morphology of placentas, pregnancy management techniques, obstetric and perinatal outcomes.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АО	–	аутологічні ооцити
АФП	–	альфа-фетопропротеїн
ВШ	–	відношення шансів
ДО	–	донорські ооцити
ДГК	–	докозогексаєнова кислота
ДІ	–	довірчий інтервал
ДРТ	–	допоміжні репродуктивні технології
ЕЗв	–	вільний естріол
ЕПК	–	ейкозопентаєнова кислота
ЕТ	–	ембріотрансфер
ІГХ	–	імуногістохімія
ІЦН	–	істміко-цервікальна недостатність
КОС	–	контрольована оваріальна стимуляція
ЛГ	–	лютеїнізуючий гормон
МАТ	–	моноклональні антитіла
МЦ	–	менструальний цикл
ОНМедУ	–	Одеський національний медичний університет
ПІ	–	пульсативний індекс
ПКГД	–	психологічний компонент гестаційної домінанти
ПНЖК	–	поліненасичені жирні кислоти
ПЛР	–	полімеразна ланцюгова реакція
ПРПО	–	передчасний розрив оболонок
СЗРП	–	синдром затримки росту плода
СПКЯ	–	синдром полікістозних яєчників
СРБ	–	С-реактивний білок
УЗД	–	ультразвукове дослідження

УПМ	–	умовно-патогенні мікроорганізми
ФМПК	–	фето-матково-плацентарний комплекс
ХГЛ	–	хоріонічний гонадотропін людини
ЦНС	–	центральна нервова система
25(OH)D	– –	25-гідроксивітамін D (кальцифедіол)
Ca	–	кальцій
Cu	–	мідь
E2	–	естрадіол
E3в	–	вільний естріол
eNOS	–	ендотеліальна ситаза окису азоту
FMF	–	The Fetal Medicine Foundation
H&E	–	гематоксилін та еозин
HIF	–	фактор, що індукується гіпоксією
ICSI	–	інтрацитоплазматична ін'єкція сперматозоїда
IFN	–	інтерферон
IL	–	інтерлейкін
IVF	–	запліднення in vitro
Mg	–	магній
NOx	–	сумарні нітрит- і нітрат-аніони
P4	–	прогестерон
PAPP-A	–	протеїн А, асоційованого з вагітністю
PLGF	–	плацентарний фактор росту
Se	–	селен
SF-36	–	SF-36 Health Status Survey
TNF	–	фактор некрозу пухлин
VD	–	вітамін D
VDBP	–	вітамін D-зв'язуючий білок
Zn	–	цинк