МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

ХАНЧА ФЕДІР ОЛЕКСАНДРОВИЧ

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

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

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

14.01.01 – «Акушерство та гінекологія»

222 – «Медицина»

22 – «Охорона здоров’я»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

Ф. О. Ханча

Одеса – 2025

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. – Кваліфікаційна наукова праця 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, 2025.

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

Для рішення поставленої мети на підставі ретроспективного аналізу медичної документації проаналізовані результативність програм ДРТ та вплив штучного запліднення з аутологічними ооцитами (АО) на перебіг вагітності, пологів і стан новонароджених у жінок пізнього репродуктивного віку; ретроспективно встановлена роль товщини ендометрія в день тригера овуляції під час проведення програм ДРТ та вплив проведення штучного запліднення з донорськими ооцитами (ДО) на результати вагітності у жінок пізнього репродуктивного віку; досліджені особливості мікробіоти цервіко-вагінального компартменту, гормонального та цитокінового статусу в динаміці вагітності, сироваткові та еритроцитарні рівні Mg і забезпеченість

основними мікронутрієнтами, метаболізм системи вітаміну D (VD), рівні ω3 поліненасичених жирних кислот (ПНЖК), функціональні особливості ендотеліальної системи, стан фето-матково-плацентарного кровотоку (ФМПК), психологічний компонент гестаційної домінанти (ПКГД) та якість життя під час вагітності, морфофункціональні особливості плацент від породіль пізнього репродуктивного віку з одноплідною вагітністю, індукованою в програмах ДРТ; розроблена комплексна лікувально-профілактична методика ведення вагітності, індукованої в програмах ДРТ у жінок пізнього репродуктивного віку і оцінена ефективність її застосування.

У роботі застосовані такі методи дослідження, як клініко-анамнестичні, антропометричні, загальні клініко-лабораторні, внутрішнє та зовнішнє акушерське обстеження, імунохімічні, спектрофотометричні, поточна цитофлуорометрія, мікробіологічні, інструментальні, психометричні, морфологічні та імуногістохімічні, статистичні.

Проведене дисертаційне дослідження складалося з 4 етапів.

1-й етап представляв ретроспективне дослідження і складався з 4 підетапів:

1-й підетап – аналіз статистичної звітності про ДРТ для визначення результативності лікування безпліддя методом штучного запліднення в програмах ДРТ залежно від віку жінок;

2-й підетап – визначення впливу ДРТ АО на перебіг вагітності, пологів і стан новонароджених у жінок пізнього репродуктивного віку (аналіз медичної документації 105 жінок ≥ 35 років з вагітністю, індукованою в програмах ДРТ АО з ендометрієм нормальної товщини у день тригера овуляції групи 1А, і 56 здорових осіб ≥ 35 років з вагітністю після природної концепції групи 2А; 105 дітей до одного року групи 1Б від жінок групи 1А і 56 дітей до одного року групи 2Б від жінок групи 2А);

3-й підетап – встановлення 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 (160 жінок після

ДРТ АО і настання вагітності, з яких 55 – пацієнтки групи Т з тонким ендометрієм у день тригера овуляції та 105 – особи групи 1А з ендометрієм нормальної товщини у день тригера овуляції);

4-й підетап – оцінка впливу на результати вагітності, індукованої в програмах ДРТ, у жінок ≥ 40 років з використання ДО (105 жінок у віці ≥ 40 років з вилікуваним в програмах ДРТ безпліддям, з яких 56 вагітних групи ДРТ/ДО лікувались у програмах ДРТ з використанням ДО, 49 вагітних групи ДРТ/АО лікувались у програмах ДРТ з використанням АО; 41 вагітна групи К у віці ≥ 40 років після природньої концепції).

2-й етап представляв проспективне дослідження – виявлення ролі 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 програмах ДРТ, в динаміці гестації, серед яких 65 жінок групи БП були у віці ≥ 35 років і 58 осіб у віці < 35 років, а також 57 жінок групи К1 з вагітністю після природної концепції: досліджена мікробіота цервіко-вагінального компартменту, функціональна активність оваріо-хоріально-плацентарного комплексу, цитокіновий профіль та продукція СРБ і альбуміну, забезпеченість організму жінок Mg та декотрими мікроелементами, показники метаболічної системи вітаміну D (VD), функціональних особливостей ендотеліальної системи, ФМПК, ПКГД та якості життя, морфофункціональних особливостей послідів.

3-й етап – патогенетичне обґрунтування, розробка та застосування лікувально-профілактичної методики ведення вагітності, індукованої в програмах ДРТ, у жінок пізнього репродуктивного віку у 74 вагітних групи БО.

4-й етап – оцінка ефективності розробленої лікувально-профілактичної методики ведення вагітності, індукованої в програмах 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.

На підставі ретроспективного аналізу медичної документації встановлено, що настання клінічної вагітності на розпочатий цикл ДРТ серед жінок пізнього репродуктивного віку статистично значимо рідше порівняно з пацієнтками активного репродуктивного віку – 23,51 % проти 37,09 %, на пункцію – 25,05 % проти 37,72 % і на перенос – 27,16 % проти 40,84 %. Серед жінок пізнього репродуктивного віку у вагітних після ДРТ порівняно з особами після природньої концепції гестація частіше ускладняється загрозою викидня – 30,48 % проти 5,66 %, загрозою передчасних пологів – 15,24 % проти 3,57 %, плацентарною дисфункцією – 21,90 % проти 5,36 %, гестаційним пієлонефритом – 9,52 % проти 0,00 %, а пологи є частіше передчасними – 16,19 % проти 3,37 % і розродження частіше відбувається шляхом операції кесарів розтин – 77,14 % проти 16,98 %.

Визначено, що доношені новонароджені від матерів пізнього репродуктивного віку після програм ДРТ, характеризуються високою частотою перинатальних уражень центральної нервової системи (ЦНС) (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 %), помірної та важкої асфіксії (47,06 %), респіраторного дистрес-синдрому і стійкого фетального кровообігу (по 35,29 %), внутрішньоутробної пневмонії (23,53 %). 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 ЦНС (65,71 % проти 37,50 %) переважно у вигляді синдрому доброякісної внутрішньочерепної гіпертензії і синдрому затримки моторного розвитку, захворювань органів дихання (59,05 % проти 35,71 %), захворювань травної системи (14,29 % проти 3,57 %).

Ретроспективно доведено, що 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 %), загрози викидня (52,73 % проти 30,48 %), загрози передчасних пологів (32,73 % проти 15,24 %), плацентарної дисфункції (38,18 % проти 21,90 %), синдрому затримки росту плода (СЗРП) (12,73 % проти 3,81 %), а під час пологів – більша частота прееклампсії (12,73 % проти 3,81 %), інтранатального дистресу плода (34,55 % проти 14,14 %), менша вага плода при народженні ((3 148±101) г проти (3 321±71) г) і менша оцінка по шкалі Апгар на 1-й хв життя ((7,11±0,10) бала проти (7,39±0,10) бала).

Встановлена вірогідна різниця між групами жінок ≥ 40 років програм ДРТ/ДО і ДРТ/АО за частотою розвитку під час вагітності істміко-цервікальної недостатності (ІЦН) (8,93 % проти 26,53 %), більшою вагою посліду (692,99±15,52) г проти (649,12±13,60) г. У жінок ≥ 40 років з індукованою вагітністю в програмах ДРТ порівняно частіше реєструється розродження шляхом кесаревого розтину – 71,43 % при використанні ДО і 69,39 % при застосуванні АО проти 36,59 % випадків у осіб ≥ 40 років після природньої концепції. Маса плода при народженні від жінок програм ДРТ при використанні ДО значимо менша порівняно з застосуванням АО – (3 137±93) г проти (3 372±76) г) і в обох когортах нижча порівняно з жінками після природної концепції (3 596±102) г.

Показано, що проведення pH-метрії вагінального середовища у 12-13 тижнів вагітності демонструє, що у жінок з вагітністю після ДРТ віком ≥ 35 років pH > 4,4 зустрічається рідше, ніж у вагітних після ДРТ віком < 35 років (38,46 % проти 56,90 %), 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 програмах ДРТ вагітністю віком ≥ 35 років

зустрічається рідше – 26,15 % проти 50,00 % у вагітних після ДРТ віком < 35 років, і не має відмінностей від жінок ≥ 35 років з природньою концепцією – 22,81 % випадків, а при дослідженні вагінальних виділень відповідно – 24,62 % і 39,66 % проти 24,56 %. За наявність вагінального дисбіозу свідчить підвищена кількість епітеліальних клітин в мазках вагінальних виділень внаслідок надлишкового злущення дистрофічно змінених епітеліоцитів у вагітних після ДРТ у віці ≥ 35 років у 89,22 % випадків, < 35 років – у 82,76 % проти 59,65 % у осіб ≥ 35 років з природньою вагітністю. При мікроскопії цервіко-вагінальних виділень у жінок з індукованою в програмах ДРТ вагітністю віком ≥ 35 років і віком < 35 років, частіше, ніж у вагітних з природньою вагітністю ≥ 35 років переважає паличкова мікрофлора – 84,62 % і 86,1 % 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 %), *Enterococcus faecalis* (29,23 % проти 12,28 %), *Staphylococcus haemolyticus* (9,23 % проти 0,00 %).

Доведено, що 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. 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 природною 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.

Виявлено, що важливою характеристикою успішної імплантації та вдалого продовження і завершення вагітності є запалення. Сироваткові рівні інтерлейкіну-1β, 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 програмах ДРТ вагітності у жінок пізнього репродуктивного віку.

Встановлено, що сироватковий рівень Mg в жінок 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 Mg 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 Mg 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 Cu на тлі зниження рівнів Zn та Se у сироватці крові, при цьому рівні Cu, Zn та Se у вагітних у жінок ≥ 35 років після ДРТ є вірогідно нижчими, ніж у жінок < 35 років після ДРТ і жінок ≥ 35 років після природної концепції.

Виявлено, що у терміні 11-12 тижнів вагітності знижена забезпеченість VD реєструється у 70,00 % жінок ≥ 35 років і 62,07 % осіб < 35 років після запліднення в програмах ДРТ проти 57,89 % жінок ≥ 35 років після природної концепції. Рівень VD-зв'язуючого білка складає відповідно (423,25±8,41) мкг/мл, (422,36±8,54) мкг/мл і (498,73±9,24) мкг/мл ($p<0,01$); альбуміну – (37,29±0,41) г/л, (44,62±0,75) г/л і (49,01±0,42) г/л ($p<0,01$); вміст вільного 25(OH)D – (5,90±0,20) пг/мл, (6,23±0,17) пг/мл і (4,70±0,14) пг/мл ($p<0,01$), біодоступного 25(OH)D – (2,77±0,10) нг/мл, (2,57±0,10) нг/мл і (1,96±0,06) нг/мл ($p<0,01$). Ступінчаста регресія з використанням віку, індексу маси тіла, загального 25-(OH)D , альбуміну в моделі показує, що тільки альбумін є предиктором рівня VD-зв'язуючого білка (β-коефіцієнт = 0,32; $p<0,01$). Рівні загального 25-(OH)D ($r=-0,35$; $p<0,05$) та VD-зв'язуючого білка ($r=-0,21$; $p<0,05$) зворотно корелюють з індексом маси тіла. Більш старший вік матері корелює з нижчим рівнем VD-зв'язуючого білка ($r=-0,32$, $p<0,01$) і вищими концентраціями вільного та біодоступного 25-(OH)D ($r=0,31$, $p<0,05$ та $r=0,35$, $p<0,05$ відповідно).

Доведено, що вміст ω3 поліненасичених жирних кислот (ω3 ПНЖК) 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 ω3 ПНЖК у периферичній крові ((78,67±0,89) мг/л) нижча за таку у осіб < 35 років ((105,38±0,48) мг/л) і за аналогічну у жінок ≥ 35 років після природної концепції ((108,40±1,91) мг/л). Про негативний вплив віку на забезпеченість ω3 ПНЖК під час гестації серед жінок з індукованою в програмах ДРТ вагітністю свідчить зменшення рівнів окремих ω3 ПНЖК у осіб ≥ 35 років порівняно з особами < 35 років: 18:3 ω3 α-ліноленової кислоти – (4,21±0,05) мг/л проти (5,29±0,05) мг/л; 20:3 ω3 11, 14, 17 ейкозатрієнової кислоти – (2,36±0,02) мг/л проти (3,38±0,02) мг/л, 20:5 ω3 ейкозапентаєнової кислоти – (11,76±0,15) мг/л проти (17,06±0,58) мг/л; 22:5 ω3 докозапентаєнової кислоти – (14,89±0,15) мг/л проти

(18,11±0,14) мг/л; 22:6 ω3 докозагексаєнової кислоти – ((45,44±0,52) мг/л проти (61,86±0,55) мг/л.

Встановлено, що нітрозативний обмін у вагітних залежить від віку вагітної та виду запліднення: у осіб старшого віку і жінок з вагітністю, індукованою у програмах ДРТ, спостерігаються знижені рівні сироваткового вмісту вільного L-аргініну та концентрації сумарних нітріт- та нітрат 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 у осіб < 35 років після ДРТ і вагітних ≥ 35 років після природної концепції – (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; рівень сумарних нітріт- та нітрат-аніонів відповідно – (19,20±0,32) мкмоль/л проти (21,81±0,39) мкмоль/л і (26,53±0,20) мкмоль/л; (20,28±0,42) мкмоль/л проти (24,71±0,51) мкмоль/л і (28,64±0,20) мкмоль/л; (20,92±0,17) мкмоль/л проти (26,64±0,63) мкмоль/л і (29,45±0,17) мкмоль/л.

Визначено, що серед жінок з індукованою у програмах ДРТ вагітністю відсутня різниця у показниках кровотоку у ФМПК в залежності від віку. Але у терміні 11-13 тижнів вагітності реєструється вірогідне зниження середнього пульсативного індексу (ПІ) правої маткової артерії у жінок після ДРТ ≥ 35 років і < 35 років порівняно з вагітними ≥ 35 років після природної концепції – (1,33±0,08) і (1,42±0,08) проти (1,88±0,05), середнього ПІ лівої маткової артерії – (1,50±0,06) і (1,47±0,07) проти (1,91±0,06). У жінок з індукованою у програмах ДРТ вагітністю у термінах 29-31 і 36-37 тижнів вагітності при доплерометрії спостерігається тенденція до зниження ПІ 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±0,07 і 2,40±0,07 проти 1,79±0,05 та у 36-37 тижнів гестації – 2,02±0,06 і 1,96±0,07 проти 1,69±0,04.

Продемонстровано, що під час вагітності, індукованої в програмах ДРТ, ПКГД 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 і гіпогестогнозичного типу у 2,98 раза, меншою зустрічальністю переважання ейфорійного типу у 4,97 раза. У пізньому репродуктивному віці ПКГД 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.

Визначено, що термінальний тип розвитку ворсинчастого хоріону є переважним у жінок пізнього репродуктивного віку як після проведення ДРТ, так і після природної концепції. Вагітність після ДРТ в жінок ≥ 35 років, особливо при вилікуваному вторинному безплідді, може супроводжуватися порушенням морфології вільозного дерева і мікроциркуляції в плацентах, наявністю гіпоксії з надлишковою експресією HIF-1α, 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 ДО порівняно з АО 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.

Встановлено, що за всіма шкалами опитувальника SF-36 щодо якості життя вагітні після ДРТ ≥ 35 років мають статистично вірогідно нижчі оцінки: у вагітних після ДРТ ≥ 35 років оцінка за шкалою фізичного здоров’я складає

(68,63±1,33) бала проти (75,22±2,43) бала у вагітних після ДРТ < 35 років і (93,95±0,77) бала у вагітних ≥ 35 років після природної концепції; рольового фізичного функціонування – (62,48±1,72) бала проти (70,71±2,51) бала і (87,72±2,43) бала; болю – (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 відповідно.

Доведено, що 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±0,22 проти (37,65±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±0,55 проти (51,55±0,45) см (p<0,02), маси новонародженого – (3 510±76) г проти (3 412±70) г (p<0,05), збільшення оцінки стану новонародженого за шкалою Апгар на 1-й хв – 7,85±0,06 проти (7,58±0,06) бала (p<0,01).

Показано, що 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±1,55 проти (68,15±2,31) бала, рольового фізичного функціонування – 85,59±2,18 проти (66,39±2,23) бала, болю – 75,72±2,73 проти (73,36±3,22) бала, загального здоров'я – 72,44±1,84 проти (54,07±1,64) бала, життєздатності – 58,16±2,22 проти (47,63±2,16) бала, соціального функціонування – 72,22±2,10 проти (61,26±2,20) бала, рольового емоційного функціонування – 66,24±1,80 проти (53,56±2,04) бала, психологічного здоров'я – 69,47±1,82 проти (53,42±2,31) бала.

Наукова новизна. У роботі на сучасному методологічному рівні приведене нове рішення актуальної проблеми сучасної медицини, а саме акушерства, щодо зниження відсотка 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 АО 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 ДО 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, ω3 ПНЖК та статусу VD у вагітних пізнього репродуктивного віку з індукованою вагітністю.

Вперше визначені функціональні особливості ендотеліальної системи та ФМПК під час вагітності у жінок пізнього репродуктивного віку, індукованої в програмах ДРТ.

Вперше проаналізований ПКГД та якість життя під час вагітності, індукованої в програмах ДРТ, у жінок пізнього репродуктивного віку.

Виявлені морфофункціональні особливості плацент від породіль пізнього репродуктивного віку з одноплідною вагітністю, індукованою в програмах ДРТ. Порівняні морфофункціональні властивості плацент від породіль пізнього репродуктивного віку з вагітністю, індукованою в програмах ДРТ з використанням ДО та АО.

Вперше сформована концепція доцільності віднесення вказаного контингенту вагітних до групи високого ризику та розробки й 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 у програмах 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 МОЗ України.

Ключові слова: вагітність, пізній репродуктивний вік, допоміжні репродуктивні технології, товщина ендометрія, цервіко-вагінальна мікробіота, гормональний і нутрієнтний статус, ендотеліальна система, фето-матково-плацентарний кровоплин, психологічний компонент гестаційної домінанти, якість життя, морфологія послідів, методика ведення вагітності, акушерські і перинатальні результати.

ANNOTATION

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, 2025.

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 assisted reproductive technologies (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.

To achieve the goal, based on a retrospective analysis of medical documentation, the effectiveness of ART programs and the impact of artificial insemination with autologous oocytes (AO) on the course of pregnancy, childbirth and the condition of newborns in women of advanced reproductive age were analyzed; the role of endometrial thickness on the day of ovulation trigger during ART programs and the impact of artificial insemination with donor oocytes (DO) on pregnancy outcomes in women of advanced reproductive age were retrospectively established; the features of the microbiota of the cervicovaginal compartment, hormonal and cytokine status in the dynamics of pregnancy, serum and erythrocyte Mg levels and provision of essential micronutrients, metabolism of the vitamin D (VD) system, levels of ω3 polyunsaturated fatty acids (PUFAs), functional features

of the endothelial system, the state of feto-utero-placental blood flow, the psychological component of gestational dominance and quality of life during pregnancy, morphofunctional features of placentas from women of advanced reproductive age with singleton pregnancies induced in ART programs were studied; A comprehensive treatment and prevention technique for managing pregnancy induced in ART programs in women of advanced reproductive age has been developed and the effectiveness of its application has been assessed.

The work used such research methods as clinical and anamnestic, anthropometric, general clinical and laboratory, internal and external obstetric examination, colorimetric, photoelectric, atomic absorption spectrometry, immunoenzymatic, immunochemical, spectrophotometric, flow cytofluorometry, microbiological, instrumental, psychometric, morphological and immunohistochemical, statistical.

The dissertation research consisted of 4 stages.

Stage I represented a retrospective study and consisted of 4 substages:

Substage I – analysis of statistical reporting on ART to determine the effectiveness of infertility treatment by artificial insemination in ART programs depending on the age of women;

Substage II – determination of the impact of AO ART on the course of pregnancy, childbirth and the condition of newborns in women of advanced reproductive age (analysis of medical documentation of 105 women ≥ 35 years old with pregnancy induced in AO ART cycles with endometrium of normal thickness on the day of ovulation trigger group 1A, and 56 healthy individuals ≥ 35 years old with pregnancy after natural conception group 2A; 105 children under one year of group 1B from women of group 1A and 56 children under one year of group 2B from women of group 2A);

Substage III – to establish the influence of endometrial thickness on the day of ovulation trigger during AO ART programs on the course of pregnancy, childbirth and the condition of newborns in women of advanced reproductive age (160 women after AO ART and pregnancy, of which 55 are patients of group T with a thin

endometrium on the day of ovulation trigger and 105 are individuals of group 1A with a normal endometrium on the day of ovulation trigger);

Substage IV – to assess the influence on the results of pregnancy induced in ART programs in women ≥ 40 years old using DO (105 women aged ≥ 40 years old with infertility cured in ART cycles, of which 56 pregnant women in the ART/DO group were treated in ART programs using DO, 49 pregnant women in the ART/AO group were treated in ART programs using AO; 41 pregnant women in group K aged ≥ 40 years old after natural conception).

Stage II presented a prospective study – identification of the role of the age factor and ART itself on the course of pregnancy and childbirth in pregnancies induced in ART programs. Conducting a comprehensive prospective examination of 123 women with pregnancies induced in ART cycles in the dynamics of gestation, including 65 women in the BP group aged ≥ 35 years and 58 people aged < 35 years, as well as 57 women in the K1 group with pregnancy after natural conception: study of the microbiota of the cervical-vaginal compartment, functional activity of the ovario-chorio-placental complex, cytokine profile and production of C-reactive protein (CRP) and albumin, provision of women's bodies with magnesium and some trace elements, indicators of the metabolic system VD, functional features of the endothelial system, feto-utero-placental blood flow, the psychological component of the gestational dominant and quality of life, morphofunctional features of the placenta.

Stage III – pathogenetic justification, development and application of the treatment and prevention method of management of pregnancy induced in ART cycles in women of advanced reproductive age in 74 pregnant women of the BO group.

Stage IV – assessment of the effectiveness of the developed treatment and prophylactic method of pregnancy management induced in ART cycles in women of advanced reproductive age. A comparative analysis of laboratory and instrumental examination data and clinical results of gestation and childbirth management was conducted in 139 women of advanced reproductive age with

induced ART programs in group B pregnancies, of which 74 women of the BO group were managed according to the developed method, and 65 people of the BP group were managed according to existing standards, as well as 57 pregnant women after natural fertilization of group K1.

Based on a retrospective analysis of medical documentation, it was found that the occurrence of clinical pregnancy in an initiated ART cycle among women of advanced reproductive age is statistically significantly less common compared to patients of active reproductive age – 23.51 % vs. 37.09 %, in puncture – 25.05 % vs. 37.72 %, and in transfer – 27.16 % vs. 40.84 %. Among women of advanced reproductive age, in pregnant women after ART compared to those after natural conception, gestation is more often complicated by the threat of miscarriage – 30.48 % vs. 5.66 %, the threat of premature birth – 15.24 % vs. 3.57 %, placental dysfunction – 21.90 % vs. 5.36 %, gestational pyelonephritis – 9.52 % vs. 0.00 %, and childbirth is more often premature – 16.19 % vs. 3.37 % and delivery is more often by cesarean section – 77.14 % vs. 16.98 %.

It was determined that full-term newborns from mothers of advanced reproductive age after ART programs are characterized by a high frequency of perinatal lesions of the central nervous system (29.55 %), conjugation jaundice (20.45 %), and motor development delay syndrome (10.23 %), while premature newborns are distinguished by a high specific gravity of perinatal lesions of the central nervous system (82.35 %), moderate and severe asphyxia (47.06 %), respiratory distress syndrome and stable fetal circulation (35.29 % each), and intrauterine pneumonia (23.53 %). The level of general morbidity in the first year of life of children born to women ≥ 35 years old after ART is higher than those after natural pregnancy due to the higher frequency of consequences of perinatal damage to the central nervous system (65.71 % vs. 37.50 %), mainly in the form of benign intracranial hypertension syndrome and motor development delay syndrome, respiratory diseases (59.05 % vs. 35.71 %), and digestive system diseases (14.29 % vs. 3.57 %).

It has been retrospectively proven that endometrial thickness on the day of ovulation trigger during ART plays an important role in the course of subsequent pregnancy. In women on ART programs with a thin endometrium at baseline, compared to pregnant women with a normal endometrium at baseline, a higher incidence of preeclampsia (12.73 % vs. 3.81%), threatened miscarriage (52.73 % vs. 30.48 %), threatened preterm labor (32.73 % vs. 15.24 %), placental dysfunction (38.18 % vs. 21.90 %), fetal growth retardation syndrome (12.73 % vs. 3.81%), and during labor, a higher incidence of preeclampsia (12.73 % vs. 3.81 %), intranatal fetal distress (34.55 % vs. 14.14 %), lower fetal birth weight ((3,148±101) g vs. (3,321±71) g) and lower Apgar score at 1st min. of life ((7.11±0.10) points vs. (7.39±0.10) points).

A significant difference was found between the groups of women ≥ 40 years of ART programs with DO and with AO in the frequency of development of isthmic-cervical insufficiency during pregnancy (8.93 % vs. 26.53 %), higher placental weight (692.99±15.52) g vs. (649.12±13.60) g. In women ≥ 40 years of age with induced pregnancy in ART programs, delivery by cesarean section is relatively more often recorded - 71.43 % when using DO and 69.39 % when using AO vs. 36.59 % of cases in people ≥ 40 years of age after natural conception. The weight of the fetus at birth from women in ART programs using DO is significantly lower compared to the use of AO – (3,137±93) g vs. (3,372±76) g) and in both cohorts is lower compared to women after natural conception (3,596±102) g.

It is shown that the pH measurement of the vaginal environment at 12-13 weeks of pregnancy demonstrates that in women with pregnancy after ART aged ≥ 35 years, pH > 4.4 occurs less frequently than in pregnant women after ART aged < 35 years (38.46 % vs. 56.90 %), while compared to women ≥ 35 years after natural conception, it does not differ significantly (31.58 %). The number of pregnant women with an increased number of leukocytes in cervical canal discharge in women with induced pregnancy in ART cycles aged ≥ 35 years is less frequent - 26.15 % vs. 50.00 % in pregnant women after ART aged < 35 years, and does not differ from women ≥ 35 years with natural conception - 22.81 % of cases, and when

studying vaginal discharge, respectively - 24.62% and 39.66 % vs. 24.56 %. Vaginal dysbiosis is evidenced by an increased number of epithelial cells in smears of vaginal discharge due to excessive desquamation of dystrophically altered epithelial cells in pregnant women after ART aged ≥ 35 years in 89.22 % of cases, < 35 years – in 82.76 % vs. 59.65 % in people ≥ 35 years with natural pregnancy. When microscopy of cervico-vaginal discharge in women with induced pregnancy in ART cycles aged ≥ 35 years and aged < 35 years, more often than in pregnant women with natural pregnancy ≥ 35 years, rod-shaped microflora prevails – 84.62 % and 86.1 % vs. 63.16 % of cases. When conducting a cultural study of urogenital discharge, it was found that pregnant women after ART aged ≥ 35 years were distinguished from pregnant women with natural pregnancy aged ≥ 35 years by a higher frequency of the presence of *Enterococcus faecium* (29.23 % vs. 3.51 %), *Enterococcus faecalis* (29.23 % vs. 12.28 %), and *Staphylococcus haemolyticus* (9.23 % vs. 0.00 %).

It has been proven that in pregnant women after fertilization in ART programs, placental dysfunction begins to form from the first trimester of gestation, which is manifested by a probable decrease in serum levels of markers of the ovarian-chorionic-placental complex, such as progesterone, placental growth factor, β-human chorionic gonadotropin, pregnancy-associated protein-A, free estriol, alpha-fetoprotein relative to similar levels in women ≥ 35 years old with natural pregnancy in a cohort of people ≥ 35 years old. The presence of a significant statistical difference between the indicated indicators in pregnant women ≥ 35 years after ART with similar indicators in pregnant women < 35 years after ART and pregnant women ≥ 35 years with natural pregnancy, starting from 7-8 weeks of gestation, indicates that age-related changes in the female body and the ART procedure itself are responsible for the differences in the production of serum levels of markers of the ovarian-chorionic-placental complex and the formation of placental dysfunction from the first weeks of pregnancy. It was found that an important characteristic of successful implantation and successful continuation and completion of pregnancy is inflammation. Serum levels of interleukin-1β, tumor necrosis factor-α, interferon-γ, interleukin-2, interleukin-4, interleukin-6, and C-

reactive protein during ART-induced pregnancy in women ≥ 35 years of age differ from similar levels in women < 35 years of age after ART and during pregnancy in women ≥ 35 years of age after natural conception by higher values, while serum interleukin-10 is lower. Higher levels of these cytokines and C-reactive protein against the background of reduced albumin levels in pregnant women ≥ 35 years of age after ART compared with similar indicators in pregnant women < 35 years of age after ART indicate an important role of age-related characteristics of the female body in shaping the response to gestational processes. Reproductive aging and abnormal inflammation may be a factor in obstetric and perinatal complications of ART-induced pregnancy in women of advanced reproductive age.

It was found that serum Mg levels at 7-8 weeks of pregnancy did not have statistically significant differences among pregnant women ≥ 35 and < 35 years after ART and individuals ≥ 35 years with natural pregnancy, but the Mg content in erythrocytes of pregnant women ≥ 35 years after ART was lower than that in pregnant women < 35 years after ART and in pregnant women ≥ 35 years after natural conception. The content of both serum and erythrocyte Mg in women ≥ 35 years after ART in the second and third trimesters of pregnancy and after childbirth was significantly lower than similar levels in women < 35 years after ART and in women ≥ 35 years with natural pregnancy. Analysis of the dynamics of trace element content during pregnancy in both the groups after ART and in women ≥ 35 years old with natural pregnancy showed an increase in Cu content against the background of a decrease in Zn and Se levels in blood serum, while the levels of Cu, Zn and Se in pregnant women ≥ 35 years old after ART are significantly lower than in women < 35 years old after ART and women ≥ 35 years old after natural conception.

It was found that at 11-12 weeks of pregnancy, reduced VD supply is recorded in 70.00 % of women and 62.07 % of people < 35 years after fertilization in ART programs vs. 57.89 % of women ≥ 35 years after natural conception. The level of VD-binding protein is (423.25±8.41) μg/ml, (422.36±8.54) μg/ml and (498.73±9.24) μg/ml, respectively ($p<0.01$); albumin – (37.29±0.41) g/l, (44.62±0.75) g/l and (49.01±0.42) g/l ($p<0.01$); free 25(OH)D content – (5.90±0.20) pg/ml, (6.23±0.17)

pg/ml and (4.70±0.14) pg/ml ($p<0.01$), bioavailable 25-(OH)D – (2.77±0.10) ng/ml, (2.57±0.10) ng/ml and (1.96±0.06) ng/ml ($p<0.01$). Stepwise regression using age, body mass index, total 25(OH)D, albumin in the model shows that only albumin is a predictor of VD-binding protein levels (β-coefficient = 0.32; $p<0.01$). Total 25(OH)D ($r=-0.35$; $p<0.05$) and VD-binding protein ($r=-0.21$; $p<0.05$) levels were inversely correlated with body mass index. Older maternal age correlated with lower VD-binding protein levels ($r=-0.32$, $p<0.01$) and higher free and bioavailable 25(OH)D concentrations ($r=0.31$, $p<0.05$ and $r=0.35$, $p<0.05$, respectively).

It has been proven that the content of ω3 PUFA in the peripheral blood of pregnant women after ART of any age is significantly reduced compared to pregnant women ≥ 35 years after natural conception, while in the cohort of pregnant women after ART ≥ 35 years the total amount of ω3 PUFA in the peripheral blood ((78.67±0.89) mg/l) is lower than that in individuals < 35 years ((105.38±0.48) mg/l) and similar to that in women ≥ 35 years after natural conception ((108.40±1.91) mg/l). The negative effect of age on the availability of ω3 PUFA during gestation among women with induced pregnancies in ART cycles is evidenced by a decrease in the level of individual ω3 PUFA in individuals ≥ 35 years of age compared to individuals < 35 years of age: 18:3 ω3 α-linolenic acid – (4.21±0.05) mg/l vs. (5.29±0.05) mg/l; 20:3 ω3 11, 14, 17 eicosatrienoic acid – (2.36±0.02) mg/l vs. (3.38±0.02) mg/l, 20:5 ω3 eicosapentaenoic acid – (11.76±0.15) mg/l vs. (17.06±0.58) mg/l; 22:5 ω3 docosapentaenoic acid – (14.89±0.15) mg/l vs. (18.11±0.14) mg/l; 22:6 ω3 docosahexaenoic acid – ((45.44±0.52) mg/l vs. (61.86±0.55) mg/l.

It has been established that nitrosative metabolism in pregnant women depends on the age of the pregnant woman and the type of fertilization: in older people and women with pregnancies induced in ART cycles, reduced levels of serum free L-arginine and concentrations of total nitrite and nitrate anions are observed, which indicates a violation of the functional activity of the endothelial system and may be a factor in placenta-associated pregnancy diseases. At 7-8 weeks of pregnancy, the content of free L-arginine in women ≥ 35 years after ART is lower

than in people < 35 years after ART and pregnant women ≥ 35 years after natural conception – (28.55±0.52) mg/l vs. (30.81±0.50) mg/l and (34.99±0.27) mg/l; at 11-12 weeks – (30.63±0.52) mg/l vs. (33.66±0.51) mg/l and (38.38±0.27) mg/l; at 18-20 weeks – (40.44±0.31) mg/l vs. (45.21±0.58) mg/l and (48.07±0.26) mg/l; the level of total nitrite and nitrate anions, respectively – (19.20±0.32) μmol/l vs. (21.81±0.39) μmol/l and (26.53±0.20) μmol/l; (20.28±0.42) μmol/l vs. (24.71±0.51) μmol/l and (28.64±0.20) μmol/l; (20.92±0.17) μmol/l vs. (26.64±0.63) μmol/l and (29.45±0.17) μmol/l.

It was determined that among women with induced pregnancies in ART programs, there is no difference in blood flow indicators in the feto-placental complex depending on age. However, at 11-13 weeks of pregnancy, a significant decrease in the average pulsatility index (PI) of the right uterine artery is recorded in women after ART ≥ 35 years and < 35 years compared to pregnant women ≥ 35 years after natural conception - 1.33±0.08 and 1.42±0.08 vs. 1.88±0.05, the average PI of the left uterine artery - 1.50±0.06 and 1.47±0.07 vs. 1.91±0.06. In women with induced pregnancies in ART programs at 29-31 and 36-37 weeks of pregnancy, Doppler ultrasound shows a tendency to decrease in PI in the uterine arteries and umbilical artery, while in the middle cerebral artery in women of advanced and active reproductive age in ART programs, an increase in blood flow is recorded at 29-31 weeks of gestation - respectively 2.20±0.07 and 2.40±0.07 vs. 1.79±0.05 and at 36-37 weeks of gestation - 2.02±0.06 and 1.96±0.07 vs. 1.69±0.04.

It has been demonstrated that during pregnancy induced in ART programs, the psychological component of gestational dominance in women of advanced reproductive age differs from that in individuals of active reproductive age by a higher frequency of the optimal type of traits by 2.68 times and the hypogestognosic type by 2.98 times, and a lower frequency of the euphoric type by 4.97 times. In advanced reproductive age, the psychological component of gestational dominance in women with pregnancy induced in ART programs differs from that in individuals after natural conception by a higher frequency of the hypogestognosic type of traits by 2.87 times.

It has been determined that the terminal type of villous chorion development is predominant in women of advanced reproductive age both after ART and after natural conception. Pregnancy after ART in women ≥ 35 years of age, especially with cured secondary infertility, may be accompanied by impaired morphology of the villous tree and microcirculation in the placentas, the presence of hypoxia with excessive expression of Hypoxia-Inducible Factor -1α (HIF-1α), a decrease in the area of expression of endothelial nitric oxide synthase. Characteristic in the cohort of women with cured primary infertility is a decrease in the area with a simultaneous increase in the intensity of CD34+ expression in the syncytiotrophoblast and endothelium of the capillaries of the chorionic villi, and in the cohort of women with cured secondary infertility – a decrease in the area of CD34+ expression with an intensity that does not differ from physiological. Oxidative and nitrosative stress, impaired endothelial function and increased vascular resistance in the placental circulatory system are the basis for placenta-associated pregnancy complications. Pregnancy after ART with donor oocytes, compared to autologous ones, occurs against the background of more reduced uterine perfusion and more pronounced placental dysfunction, which is manifested by changes in placental histopathology in the form of an increase in syncytial nodes, chronic deciduitis, dense fibrinoid deposition in the basal lamina, and the formation of intervillous thrombi.

It was found that on all scales of the SF-36 questionnaire regarding the quality of life, pregnant women after ART ≥ 35 years have statistically significantly lower scores: in pregnant women after ART ≥ 35 years, the score on the physical health scale is (68.63±1.33) points vs. (75.22±2.43) points in pregnant women after ART < 35 years and (93.95±0.77) points in pregnant women ≥ 35 years after natural conception; role physical functioning – (62.48±1.72) points vs. (70.71±2.51) points and (87.72±2.43) points; pain – (74.08±2.27) points vs. (79.10±2.96) points and (89.54±1.65) points); general health – (62.80±1.96) points vs. (70.10±2.62) points and (88.39±0.85) points); vitality – (46.85±2.26) points vs. (56.79±2.69) points and (75.00±1.68) points); social functioning (62.96±1.94) points vs. (70.22±2.49) points and (87.00±2.09) points; role-emotional functioning – (52.40±1.46) points vs.

(66.50±2.88) points and (88.99±2.24) points); psychological health – (57.29±1.86) points vs. (66.00±2.23) points and (81.47±0.79) points.

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) cm 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 against (53.56±2.04) points, psychological health – 69.47±1.82 against (53.42±2.31) points.

Scientific novelty. 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 AO 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 DO 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, ω3 PUFA and VD 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 DO and AO were compared.

For the first time, the concept of the categorizing the specified contingent of pregnant women into a high-risk group and 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.

Practical significance. For obstetrician-gynecologists, a comprehensive treatment and prevention method for managing pregnancy induced in ART programs in women of advanced reproductive age has been proposed.

Implementation of the research results. The proposed comprehensive treatment and prevention method for managing pregnancy induced in ART cycles in women of advanced reproductive age has been implemented in the clinical practice of the Perinatal Care Center of the “Municipal Clinical Hospital No. 10” of the Odessa City Council, LLC “Clinic of Reproductive Medicine “Nadiya-Odessa”” in Odessa, LLC “Specialized Hospital “AIRMED”” in Odessa.

Theoretical and practical provisions of the dissertation are used in the educational process at the Department of Obstetrics and Gynecology of the Odessa National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine.

Keywords: pregnancy, advanced reproductive age, assisted reproductive technologies, endometrial thickness, cervical-vaginal microbiota, hormonal and nutritional status, 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.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Праці, в яких опубліковані основні матеріали 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://pharmaco logyonline.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., Айзятулова Е. М., Айзятулова 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-неомиціну сульфат-ністатин-преднізолон у топічній терапії вагінального дисбіозу, асоційованого з *Atopobium 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. *(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-1αльфа 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 *ін вітро* 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).*

Праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

21. Носенко ОМ, Ханча ФО. Особливості здоров'я немовлят, що народилися від одноплідних вагітностей після штучного запліднення у жінок з вилікуваним неплідддям. *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;25:3-4 (додаток). *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 ИЗ, 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 проан*алізовано 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).*

Праці, які додатково відображають наукові результати дисертації*:*

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).*

ЗМІСТ Стор.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ 43

ВСТУП. 46

РОЗДІЛ І ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ, ПАТОГЕНЕЗ, ПРОГНОЗУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКА АКУШЕРСЬКИХ І ПЕРИНАТАЛЬНИХ УСКЛАДНЕНЬ У ЖІНОК ПІЗНЬОГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ З ВАГІТНІСТЮ, ІНДУКОВАНОЮ В ПРОГРАМАХ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ (АНАЛІЗ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ). 55

1.1. Особливості перебігу та результатів одноплідної вагітності, індукованої в програмах допоміжних репродуктивних технологій, в жінок пізнього репродуктивного віку. 55

1.2. Роль інфекції щодо несприятливих акушерських та перинатальних результатів вагітності внаслідок допоміжних репродуктивних технологій. 59

1.3. Особливості імунноендокринного статусу жінок пізнього репродуктивного віку під час вагітності. 66

1.4. Статус системи вітаміну D у вагітних пізнього репродуктивного віку 75

1.5. Мікронутрієнтний статус під час вагітності в жінок пізнього репродуктивного віку. 79

1.6. Особливості метаболізму омега-3 поліненасичених жирних кислот у вагітних пізнього репродуктивного віку. 89

1.7. Психологічний компонент гестаційної домінанти у вагітних пізнього репродуктивного віку 91

1.8. Дисфункція плаценти та ішемічна хвороба плаценти як чинники плацентаасоційованих ускладнень під час вагітності,

індукованої в програмах допоміжних репродуктивних технологій, в жінок пізнього репродуктивного віку. 94

1.9. Менеджмент вагітних пізнього репродуктивного віку після запліднення в програмах допоміжних репродуктивних технологій. 100

РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. 105

2.1. Бази та дизайн дослідження. 105

2.2. Матеріал дослідження 108

2.3. Методи дослідження. 109

РОЗДІЛ 3 ФАКТОРИ РИЗИКУ, ЧАСТОТА І СТРУКТУРА АКУШЕРСЬКИХ ТА ПЕРИНАТАЛЬНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ У ЖІНОК ПІЗНЬОГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ З ВАГІТНІСТЮ, ІНДУКОВАНОЮ В ПРОГРАМАХ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ (РЕТРОСПЕКТИВНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ). 120

3.1. Результативність лікування безпліддя методом штучного запліднення в програмах допоміжних репродуктивних технологій в залежності від віку жінок за результатами статистичної звітності про допоміжні репродуктивні технології. 120

3.2. Особливості перебігу гестаційного періоду, пологів, перинатальних результатів та стану здоров'я дітей першого року життя у жінок пізнього репродуктивного віку з одноплідною вагітністю, індукованою в програмах допоміжних репродуктивних технологій. . . . 121

3.3. Акушерські та неонатальні результати у жінок пізнього репродуктивного віку з вагітністю, індукованою в аутологічних програмах допоміжних репродуктивних технологій, в залежності від товщини ендометрія в день тригера овуляції. 127

3.4. Порівняльні результати вагітності, індукованої в програмах допоміжних репродуктивних технологій з використанням донорських та аутологічних ооцитів в жінок пізнього репродуктивного віку. 134

РОЗДІЛ 4 КЛІНІКО-АНАМНЕСТИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОСПЕКТИВНО ОБСТЕЖЕНИХ ВАГІТНИХ. 139

РОЗДІЛ 5 ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ, ІНДУКОВАНОЇ В ПРОГРАМАХ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ, В ЖІНОК ПІЗНЬОГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ. 156

5.1. Цервіко-вагінальне здоров’я наприкінці першого триместру вагітності. 156

5.2. Функціональна активність оваріо-хоріально-плацентарного комплексу при індукованій вагітності в програмах допоміжних репродуктивних технологій в залежності від віку та способу зачаття . 161

5.3. Особливості сироваткового цитокінового профілю та продукції С-реактивного білка і альбуміну в динаміці вагітності. 166

5.4. Забезпеченість організму жінок магнієм та декотрими мікроелементами впродовж гестації та після пологів. 175

5.5. Показники метаболічної системи вітаміну D. 181

5.6. Особливості метаболізму омега-3-поліненасичених жирних кислот 184

5.7. Функціональні особливості ендотеліальної системи під час вагітності, індукованої в програмах допоміжних репродуктивних технологій. 186

5.8. Особливості фето-матково-плацентарного кровоплину 188

5.9. Психологічний компонент гестаційної домінанти та якість життя 190

РОЗДІЛ 6 МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЛАЦЕНТ ВІД ПОРОДІЛЬ ПІЗНЬОГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ

З ОДНОПЛІДНОЮ ВАГІТНІСТЮ, ІНДУКОВАНОЮ В ПРОГРАМАХ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ. 196

6.1. Морфологічні особливості вільозного дерева та мікроциркуляції у плацентах від вагітностей, індукованих в програмах допоміжних репродуктивних технологій, в жінок пізнього репродуктивного віку 196

6.2. Експресія маркера гіпоксії HIF-1α у ворсинчастому хоріоні плацент від жінок пізнього репродуктивного віку з вагітністю, індукованою в програмах ДРТ. 206

6.3. Особливості експресії маркера ендотеліальних клітин CD34 в судинному руслі вілльозного дерева плаценти 207

6.4. Експресія ендотеліальної синтази оксиду азоту в клітинах ворсинчастого хоріону плацент. 209

6.5. Порівняльні результати дослідження плацент від породіль пізнього репродуктивного віку з вагітністю, індукованою в програмах допоміжних репродуктивних технологій з використанням донорських та аутологічних ооцитів 211

РОЗДІЛ 7 ОЦІНКА ЗАСТОСУВАННЯ РОЗРОБЛЕНОЇ ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНОЇ МЕТОДИКИ ВЕДЕННЯ ВАГІТНИХ ПІЗНЬОГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ З ВАГІТНІСТЮ, ІНДУКОВАНОЮ В ПРОГРАМАХ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ. 217

7.1. Розроблена лікувально-профілактична методика ведення вагітності у жінок пізнього репродуктивного віку з вагітністю, індукованою в програмах допоміжних репродуктивних технологій. . 217

7.2. Лабораторно-інструментальні результати застосування розробленої лікувально-профілактичної методики ведення вагітності у жінок пізнього репродуктивного віку з вагітністю, індукованою в програмах допоміжних репродуктивних технологій. 220

7.3. Клінічна ефективність застосування розробленої лікувально-профілактичної методики ведення індукованої у програмах допоміжних репродуктивних технологій вагітності в жінок пізнього репродуктивного віку. 255

РОЗДІЛ 8 АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ. 262

ВИСНОВКИ. 325

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ. 335

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ. 337

ДОДАТОК А СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ. 411

ДОДАТОК Б ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ. 417

ДОДАТОК В АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ. 419

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

антГнРГ	–	антагоніст гонадотропін-рилізінг-гормону
АО	–	аутологічні ооцити
АФП	–	альфа-фетопротеїн
ВР	–	відносний ризик
ВШ	–	відношення шансів
ДО	–	донорські ооцити
ДГК	–	докозогексаєнова кислота
ДІ	–	довірчий інтервал
ДНК	–	дезоксирибонуклеїнова кислота
ДРТ	–	допоміжні репродуктивні технології
Е3в	–	вільний естріол
ЕКЗ	–	екстракорпоральне запліднення
ЕПК	–	ейкозопентаєнова кислота
ЕТ	–	ембріотрансфер
ІАІ	–	інтраамніотична інфекція
ІГХ	–	імуногістохімія
ІЦН	–	істміко-цервікальна недостатність
КОС	–	контрольована овариальна 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

РКД	–	рандомізоване контрольоване дослідження
РНК	–	рибонуклеїнова кислота́
САТ	–	середній артеріальний тиск
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)
ACOG	–	Американський коледж акушерів і гінекологів
Ca	–	кальцій
CST	–	тип стану спільноти
Cu	–	мідь
E2	–	естрадіол
E3в	–	вільний естріол
eNOS	–	ендотеліальна ситаза окису азоту
FET	–	перенос заморожених ембріонів
FMF	–	The Fetal Medicine Foundation
H&E	–	гематоксилін та еозин
HIF	–	фактор, що індукується гіпоксією
HOXA10	–	гомеобокс-10
ICSI	–	інтрацитоплазматична ін’єкція сперматозоїда
IFN	–	інтерферон
Ig	–	імуноглобулін
IGF	–	інсуліноподібний фактор росту
IGFBP4	–	інсуліноподібний фактор росту зв’язуючий білок 4

IL	–	інтерлейкін
IVF	–	запліднення in vitro
Mg	–	магній
NK	–	природні клітини-кілери
NMDA	–	N-метил-D-аспартат
NOx	–	сумарні нітріт- і нітратаніони
P4	–	прогестерон
PAPP-A	–	протеїн А, асоційованого з вагітністю
PGT-A	–	передімплантаційне генетичне тестування на анеуплоїдію
PLGF	–	плацентарний фактор росту
SASP	–	асоційований зі старінням секреторний фенотип
Se	–	селен
SF-36	–	SF-36 Health Status Survey
sFlt-1	–	розчинна fms-подібна тирозинкіназа-1
Th	–	Т-хелпер
TNF	–	фактор некрозу пухлин
USPSTF	–	Робоча група з профілактичних послуг США
VD	–	вітамін D
VDBP	–	вітамін D-зв'язуючий білок
VDR	–	рецептор VD
VEGF	–	фактор росту судинного ендотелію
Zn	–	цинк

ВСТУП

Актуальність. 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 [1]. Але на початку 30-х років поступово починається зниження жіночої фертильності, яке значно прискорюється у віці 40 років. Шанс завагітніти для 40-річної жінки становить менше 5 % на місяць. Чоловіча фертильність також має аналогічні тенденції [2].

Якість і кількість ооцитів значно знижуються з віком жінки, що призводить до зниження фертильності [3-6]. Останні дані показують, що з віком жінки використовують донорські ооцити (ДО) для відновлення фертильності та дітонародження. За оцінками, понад 75 % усіх живонароджених від осіб старше 40 років є результатом відтворення третьої сторони [7].

Методи допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) мають здатність обходити обмеження, накладені біологічним годинником, таким чином пропонуючи людям можливість завагітніти [8]. Однак, ряд дослідників називають «пізню вагітність та пологи» ключовою репродуктивною проблемою сучасного акушерства [9, 10].

Медичний портрет вагітних у віці ≥ 35 років характеризується переважанням жінок з ускладненим соматичним та акушерсько-гінекологічним анамнезом [11]. 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 при народженні. Серйозними ускладненнями «пізньої вагітності» є прееклампсія, загроза переривання,

переношена вагітність, аномалії пологової діяльності, акушерські кровотечі, плацентарна дисфункція. Появу останньої дослідники пов'язують з неповноцінним формуванням фетоплацентарної системи в жінок в пізньому репродуктивному віці [12-15].

Кілька досліджень показали, що вік матері та батька негативно впливають на неонатальні результати природної вагітності [16-18]. 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 [19,20]. Таким чином, надзвичайно важливо дослідити, чи впливає вік матері на результати вагітності та пологів після запліднення у програмах 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 [21].

Не сходяться автори й в питанні щодо вибору методу розродження жінок старше за 35-40 років. Відомо, що відсоток операцій кесаревого розтину в цій групі перевищує 40 % [22].

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 і яєчників на перебіг гестації та пологового акта, подальший розвиток дітей, народжених пацієнтками пізнього репродуктивного віку [23].

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, а й оптимізувати алгоритм ведення «пізньої» індукованої в програмах 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 програмах допоміжних репродуктивних технологій, у жінок пізнього репродуктивного віку і оцінити ефективність її застосування.

Об'єкт дослідження: вагітність, індукована в програмах 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 програмах 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 приведене нове рішення актуальної проблеми сучасної медицини, а саме акушерства щодо зниження відсотка 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, омега-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 програмах 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 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 пацієнток, 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 програмах 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 онлайн-трансляцією «Клінічні керівництва для акушера-гінеколога» (Дніпро-Запоріжжя-Кривий Ріг. 2022); Науково-практичній конференції з онлайн-трансляцією «Репродуктивне здоров'я жінки: від теорії до практики» (Хмельницький, 2022); Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Новітні технології в акушерстві, гінекології та перинатології» (Запоріжжя, 2022); Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Інновації та онкопрофілактика в акушерсько-гінекологічній практиці» (Тернопіль, 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: сьогодення 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).

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), підготовлено 5 тез.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 422 сторінках комп'ютерного тексту (основний обсяг становить 297 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 (49 – кирилицею, 546 – латиницею), додатків. Робота ілюстрована 21 таблицею, 73 рисунками, частина яких займає 3 цілі сторінки.

РОЗДІЛ І
ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ, ПАТОГЕНЕЗ, ПРОГНОЗУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКА АКУШЕРСЬКИХ І ПЕРИНАТАЛЬНИХ УСКЛАДНЕНЬ У ЖІНОК ПІЗНЬОГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ З ВАГІТНІСТЮ, ІНДУКОВАНОЮ В ПРОГРАМАХ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ (АНАЛІЗ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ)

1.1. Особливості перебігу та результатів одноплідної вагітності, індукованої в програмах допоміжних репродуктивних технологій, в жінок пізнього репродуктивного віку

ДРТ – це група методів *in vitro*, які використовуються для лікування помірного та тяжкого безпліддя, включаючи запліднення *in vitro* (IVF), інтрацитоплазматичну ін'єкцію сперматозоїда (ICSI), перенесення заморожених ембріонів (FET), донорство ооцитів (ДО), культуру бластоцист, внутрішньоматкову інсемінацію, і передімплантаційне генетичне тестування на анеуплоїдію (PGT-A). На сучасному етапі лікування безпліддя програми ДРТ все частіше використовуються, особливо у подружніх пар з різними факторами ризику [24].

На сьогоднішній день у всьому світі після ДРТ було зачато понад 8 мільйонів дітей [25, 26]. Важливим фактичним фокусом у репродуктивній медицині, неонатології та здоров'ї населення є те, що до 6 % (діапазон від 0,2 % до 6,4 %) європейських пологів у результаті вагітностей, зачатих за допомогою ДРТ [27] і стосується наявного стану здоров'я осіб, народжених при використанні цих технологій. Висновок численних досліджень полягає в тому, що ДРТ є безпечним і успішним методом лікування безпліддя. Крім того, перинатальні результати з часом покращилися [26].

Тим не менш, добре відомо, що вагітність після ДРТ з більшою ймовірністю буде схильна до акушерських ускладнень, таких як гіпертензивні

розлади, передчасні пологи і низька вага новонароджених, порівняно зі спонтанно зачатими вагітностями [28-37]. Кожна з перерахованих вище методик ДРТ може бути фактором, що вплине на ідентифікацію точного зв'язку між процедурами ДРТ та акушерськими або неонатальними результатами, включаючи здоров'я дітей при народженні, на першому році життя та у дорослому віці.

J. Qin et al. (2016) [38] провели метааналіз 50 когортних досліджень, які включали 161 370 індукованих під час ДРТ вагітностей і 2 280 241 спонтанно зачату одноплідну вагітність, для визначення, чи існує збільшення ускладнень, пов'язаних з вагітністю, і несприятливих результатів вагітності при одноплідній вагітності після ДРТ порівняно з вагітностями, зачатими природним шляхом. Одноплідна вагітність за допомогою ДРТ мала значно підвищений ризик гіпертензії, спричиненої вагітністю (відносний ризик (ВР) 1,30, 95 % ДІ 1,04-1,62), гестаційного цукрового діабету (ВР 1,31, 95 % ДІ 1,13-1,53), передлежання плаценти (ВР 3,71, 95 % ДІ 2,67-5,16), відшарування плаценти (ВР 1,83, 95 % ДІ 1,49-2,24), передпологової кровотечі (ВР 2,11, 95 % ДІ 1,86-2,38), післяпологової кровотечі (ВР 1,29, 95 % ДІ 1,06-1,57), багатоводдя (ВР 1,74, 95 % ДІ 1,24-2,), олігогідрамніону (ВР 2,14, 95 % ДІ 1,53-3,01), кесарева розтину (ВР 1,58, 95 % ДІ 1,48-1,70), передчасних пологів (ВР 1,71, 95 % ДІ 1,59-1,83), дуже передчасних пологів (ВР 2,12, 95 % ДІ 1,73-2,59), низької ваги при народженні (ВР 1,61, 95 % ДІ 1,49-1,75), дуже низької ваги при народженні (ВР 2,12, 95 % ДІ 1,84-2,43), малого для гестаційного віку плода (ВР 1,35, 95 % ДІ 1,20-1,52; I(2) = 82 %), перинатальної смертності (ВР 1,64, 95 % ДІ 1,41-1,90) та вроджених вад розвитку (ВР 1,37, 95 % ДІ 1,29-1,45). Автори зробили висновок, що одноплідна вагітність за допомогою ДРТ пов'язана з вищим ризиком несприятливих акушерських наслідків і акушери повинні вести такі вагітності як вагітності високого ризику.

З'явилися дані, що порівняно з ДРТ із використанням аутологічних ооцитів (АО), вагітність після ДРТ/ДО показала менші об'єми плаценти в першому триместрі [39], інший профіль перфузії матки протягом гестації [40,

41], вищу частоту вілліту невідомої етіології [42], а також підвищений ризик прееклампсії та захворювань, асоційованих з плацентою, у третьому триместрі [43,44].

Аналіз T. Sha et al. (2018) [37] показав, що FET під час ДРТ призводить до нижчих ризиків передлежання плаценти, відшарування плаценти, низької ваги при народженні, дуже низької ваги при народженні, дуже передчасних пологів, малого для гестаційного віку та перинатальної смертності, ніж свіжий ембріотрансфер (ET), деякі відмінності, які пов'язані з підвищеними ризиками гіпертензії, спричиненої вагітністю, великою масою плода для гестаційного віку, і післяпологової кровотечі. У той же час встановлено, що серед ДРТ FET пов'язане зі збільшенням крововтрати під час пологів [45].

Розвиток передових ДРТ розширив репродуктивне вікно з відповідним збільшенням частоти вагітності у пізньому репродуктивному віці [46, 47]. Вказується, що пізній репродуктивній вік матері та багатоплідна вагітність є найбільш значущими незалежними факторами ризику несприятливих результатів вагітності [48].

Хоча стандартизованого визначення пізнього репродуктивного віку не існує, одне загальне визначення – це вік матері понад 35 років [49, 50]. Крім того, вік матері понад 40 років вважається дуже пізнім репродуктивним віком матері, а понад 45 років – надзвичайно пізнім репродуктивним віком матері [51, 52].

Пізній репродуктивний вік сам по собі підвищує ризик ускладнень вагітності, включаючи позаматкову вагітність, спонтанний аборт, хромосомні аномалії плода, вроджені аномалії, передлежання та відшарування плаценти, гестаційний діабет, прееклампсію. Такі ускладнення можуть стати причиною передчасних пологів і підвищити ризик перинатальної смертності. Для жінок, які мають хронічні захворювання, вагітність може призвести до додаткового ризику, що вимагає посиленого моніторингу або нагляду. Ведення вагітних жінок пізнього репродуктивного віку вимагає розуміння зв'язку між віком та наявними супутніми захворюваннями. Наслідки вагітності у жінок пізнього

репродуктивного віку можуть мати негативний вплив на здоров’я жінки з віком через зміни, пов’язані з самою вагітністю, і підвищений ризик ускладнень, пов’язаних з вагітністю. Післяпологова депресія частіше вражає саме жінок пізнього репродуктивного віку [53]. Різниця між несприятливими результатами вагітності після ДРТ між жінками активного та пізнього репродуктивного віку мало вивчена.

Є дані, що діти після ДРТ схильні до підвищеного ризику вроджених вад [24, 54]. Взагалі стан здоров'я новонароджених, які з'явилися на світ в результаті застосування ДРТ у жінок з безпліддям, є проблемним питанням сучасного акушерства, перинатології та неонатології [26, 53]. При цьому більшість робіт присвячено вивченню стану здоров'я дітей, які народилися від багатоплідної вагітності після ДРТ [55, 56].

Незважаючи на успішний більш, ніж 40-річний досвід використання ДРТ, до сих пір залишається невирішеним питання: чи вважати вагітність, яка настала в результаті програм ДРТ фізіологічною, тобто ідентичною спонтанної вагітності, або апріорі розглядати її як вагітність з очікуваним більш високим ризиком розвитку акушерських ускладнень у різні терміни гестації; або ж пов'язувати несприятливі результати такої вагітності з обтяженим анамнезом жінки, її віком і кількістю виношуваних плодів [40, 81].

Заключення

З огляду на тенденцію, яка намітилася останнім часом щодо збільшення випадків пізнього репродуктивного віку жінок в програмах ДРТ, селективного переносу тільки одного ембріона, актуальним завданням репродуктивної медицини є вивчення перебігу одноплідної вагітності, індукованої в програмах ДРТ з FET, патогенезу ускладнень і стану здоров'я дітей, які народилися в жінок пізнього репродуктивного віку від одноплідної вагітності після ДРТ, а також розробка патогенетично обґрунтованих лікувально-профілактичних методик ведення такої вагітності .

1.2. Роль інфекції щодо несприятливих акушерських та перинатальних результатів вагітності внаслідок допоміжних репродуктивних технологій

Інтерес до мікробного складу жіночих статевих шляхів існує вже понад 50 років й існував до першої успішної програми ДРТ [59]. Структуру та склад мікроорганізмів, що мешкають у жіночому репродуктивному тракті, пов'язують із результатами ДРТ [60].

У здорових жінок у вагінальному мікробіомі домінують однорідні види *Lactobacillus spp.* (*L. iners, L. crispatus, L. gasseri* та *L. jensenii*). Види *Lactobacillus spp.* виробляють у піхві молочну кислоту, яка допомагає підтримувати кислий pH піхви, що діє як бактерицидний засіб проти патогенних бактерій. Навпаки, вагінальний мікробіом із великою різноманітністю видів, як це спостерігається при бактеріальному вагінозі, включає ризик інфекцій і запальних захворювань органів малого таза [61-63].

Мікробіота в статевих шляхах може змінюватися під впливом гормонів, і нещодавно було повідомлено, що мікробіота ендометрія може відрізнятися між фолікулярною та лютеїновою фазами. Було виявлено, що фактори фертильності, пов'язані з рівнями репродуктивних гормонів, змінюють вагінальний мікробіом у жінок репродуктивного віку, виявляючи меншу кількість видів *Lactobacillus spp.*у жінок з вищими рівнями естрадіолу (Е2) і лютеїнізуючого гормону (ЛГ) і вищою концентрацією патогенних бактерій [63].

Було визначено п'ять типів стану спільноти (CST) у піхві відповідно до домінуючих видів мікробів: при типі I домінує *L. crispatus*, при типі II – *L. gasseri*, при типі III – *L. iners*, при типі IV – різні анаеробні бактерії (такі як *Gardnerella* spp., *Prevotella* spp., *Megasphera* spp. або *Sneathia spp.*), а при типі V – *L. jensenii* [61, 63-65]. Вважається, що подібна мікробіота також присутня в шийці матки [66].

Мікробіоми генітальних компартментів були краще охарактеризовані та усвідомлено, що роль здорової мікробіоти в репродуктивному періоді може значно змінюватися з віком, і вона менша за біомасою у жінок старше 36 років із попередніми пологами [62, 67, 68].

Сучасна тенденція відкладення планування вагітності до більш пізнього віку призвела до збільшення використання ДРТ. Внаслідок цього генітальна мікробіота та її вплив на фертильність (а точніше на успіх ДРТ) викликали величезний інтерес в останні роки.

Логістичний регресійний аналіз, проведений X. Hao et al. (2021) [69] показав, що склад мікробіоти шийки матки в день ЕТ пов'язаний з клінічною вагітністю в нових програмах ЕКЗ-ЕТ (p =0,03), а також, що склад мікробіоти шийки матки впливає на результат ДРТ.

Старший вік супроводжується зменшенням кількості представників *Lactobacillus spp.* – домінантної мікробіоти; старіння та ендометріальна мікробіота з наднизькою біомасою значною мірою пов'язані з пререцептивним ендометрієм. Доведено, що саме кількість (а не пропорція) *Lactobacillus spp.* в ендометрії важлива для розвитку сприйнятливості ендометрія [70].

Виконані дослідження, які показали у частини жінок відсутність переважання таксонів *Lactobacillus spp.* в ендометрії, що було пов'язане з безпліддям [71-75]. З іншого боку, у пацієнток із безпліддям були докази інфікування ендоцервіксу *Chlamydia trachomatis, Mycobacterium tuberculosis, Garderenella vaginalis* або *Escherichia coli* [76-80].

I. Moreno et al. (2022) [75] провели дослідження за участю 342 жінок, які проходили IVF-ET. Вагітність настала у 198 жінок і невдачу зазнали 144 особи. Серед вагітних 141 жінка народила живу дитину. У жінок з репродуктивними невдачами виявлені такі умовно-патогенні мікроорганізми, як *Atopobium, Bifidobacterium*, *Chryseobacterium*, *Gardnerella, Haemophilus*, *Klebsiella*, *Neisseria*, *Staphylococcus* та *Streptococcus*, тоді як у пацієнток, які народили живих дітей, спостерігали домінуючу присутність *Lactobacillus* [75].

R. W. Hyman et al. (2012) [81] повідомили про меншу кількість та різноманітність видів (p = 0,001) у групі з живонародженням [732]. V. Amato et al. (2019) [82] та T. Haahr et al. (2019) [83] продемонстрували меншу різноманітність видів у вагітних жінок після ДРТ порівняно з тими, кому не вдалося завагітніти (p = 0,003 та p = 0,04). Подібним чином T. Haahr et al. (2019) [83] також встановили, що високий індекс Шеннона у вагінальній мікробіоті був пов'язаний із нижчим рівнем народжуваності після ДРТ (p = 0,01).

Пілотне дослідження A. Carosso et al. (2020) [84] показало, що препарати, які застосуються при контрольованій овариальній стимуляції (КОС) і прогестерон (Р4) викликають значні зміни у вагінальній та ендометріальній мікробіоті, збільшують частку потенційно патогенних родів в обох компартментах. а також значно збільшують біорізноманіття та екологічну нестабільність порожнини матки під час так званого вікна імплантації. Відносна частка вагінальних та ендометріальних видів *Lactobacillus spp.* була зменшена під час програми ДРТ (після КОС) з одночасним збільшенням потенційно патогенних бактерій, таких як *Atopobium*, *Escherichia/Shigella* та *Prevotella*. Автори відмічають, що відбулася несприятлива зміна мікробіоти піхви та ендометрія після ДРТ (препарати для КОС і Р4)): особливо вираженим було підвищення мікробної нестабільності порожнини матки (вищий індекс біорізноманіття Шеннона) [84].

Вагінальний дисбактеріоз значною мірою пов'язаний із вищим рівнем втрати вагітності на ранніх термінах серед жінок, які проходять ДРТ, і з суттєвим негативним впливом на клінічні показники вагітності на перенос ембріона [85].

Вагінальний мікробіом вагітних жінок відрізняється від аналогічних мікробіомів жінок на інших етапах життя [86, 87]. Зокрема, вагітні жінки мають вищу відносну кількість *L. vaginalis*, *L. crispatus*, *L. gasseri* та *L. jensenii* та нижчу кількість 22 інших філотипів, відмінних від *Lactobacillus*

[87]. Крім того, вагінальна мікробіота вагітних жінок, як правило, більш стабільна (тобто стабільна протягом тривалого часу), ніж у невагітних жінок [87-90]. Тому було припущено, що підвищена стабільність вагінальної мікробіоти та домінування видів *Lactobacillus* під час вагітності відіграє захисну роль і знижує ймовірність ускладнень вагітності, особливо передчасних пологів [91, 92]. Так J. M. Fettweis et al. (2019) [93] довели, що жінки, які народили передчасно, мали значно нижчі вагінальні рівні *Lactobacillus crispatus* та більшу кількість *Prevotella*. M. M. Haque et al. (2017) [94] дійшли висновку, що існують значні відмінності між вагінальними мікробіомами «першого триместру», отриманими від жінок із терміновими та передчасними пологами.

На сьогоднішній день встановлено, що з передчасними пологами пов'язані різні види бактерій, які ідентифікуються за допомогою незалежних від культури методів, включаючи: *Gardnerella*, *Atopobium, Prevotella*, *Aerococcus*, *Parvimonas*, *Dialister, Sneathia*, *Megasphaera*, *Parvimonas* і *Mobiluncus* [95, 96].

Yan C. et al. (2022) [97] показали, що вагінальне виснаження видів *Lactobacillus* і високе бактеріальне розмаїття призводить до того, що матері-хазяїни підвищують рівень лектину, що зв'язує манозу, імуноглобулін М (IgM), IgG, C3b, C5, інтерлейкін-8 (IL-8), IL-6 та IL-1β, а також до підвищення ризику спонтанних передчасних пологів. Очевидно, що мікробіота та місцевий імунний статус жіночого репродуктивного тракту під час вагітності тісно пов'язані зі спонтанними передчасними пологами, і їх внутрішня причинність та задіяні механізми заслуговують на поглиблене дослідження.

Проте зв'язок між зміною складу вагінальної мікробіоти та передчасними пологами продовжує обговорюватися [98-100].

Передчасний розрив оболонок (ПРПО) [101] є ще одним несприятливим ускладненням вагітності, тісно пов'язаним із дисбалансом вагінальної мікробіоти [102-105]. ПРПО асоціюється із захворюваністю матері та новонародженого, наприклад, зі значно нижчою масою тіла при народженні та

гестаційним віком, раннім початком неонатального сепсису, ендометритом, хоріоамніонітом, інфекцією сечовивідних шляхів та післяпологовою бактеріемією [102, 106]. Інфекція, мабуть, є одним із найважливіших механізмів ПРПО [107, 108].

Було залучено понад 1500 жінок на ранніх термінах вагітності між 6-м і 10-м тижнями вагітності, щоб дослідити, коли вагінальна мікробіота змінюється в бік вищого стану різноманітності у жінок, які згодом зазнали ПРПО під час вагітності. Їхні дані показують, що суть цього зсуву проявляється протягом другого триместру. Крім того, *Prevotella*, *Streptococcus*, *Peptoniphilus* і *Dialister* можуть бути потенційно патогенними видами, пов'язаними з ПРПО [104].

Довгий час обговорювалося питання про те, чи вагінальна інфекція, результат незбалансованої вагінальної мікробіоти, підвищує ризик спонтанного викидня, хоча поточні міжнародні рекомендації не рекомендують обстеження на вагінальні інфекції як рутинний скринінговий тест [109]. Проте кілька досліджень повідомляли про підвищену присутність *Mycoplasma hominis, Ureaplasma urealyticum*, *Listeria monocytogenes*, *Gardnerella vaginalis* та інших рідкісних патогенів у піхві жінок із повторними спонтанними викиднями на основі традиційних серологічних та культуральних методів. Певною мірою це свідчить про потенційний зв'язок між дисбалансом вагінальної мікробіоти та спонтанним викиднем [110, 711]. Нещодавнє дослідження, засноване на технології секвенування генів 16S рРНК, яке досліджувало взаємозв'язок між вагінальною мікробіотою та спонтанним викиднем, показало, що жінки з раннім спонтанним викиднем мають високу різноманітність вагінальної мікробіоти та різке зниження частки *Lactobacillus* [112].

Необхідні подальші дослідження, щоб з'ясувати, як вагінальна мікробіота впливає на виникнення спонтанного викидня.

Інтраамніотична інфекція (IAI) є серйозним ускладненням вагітності, яке може призвести до передчасних пологів, дистресу плода та

внутрішньоутробної смерті. Це викликано піднесенням патогенних мікроорганізмів з піхви в амніотичну порожнину, що призводить до запальної реакції та потенційно шкідливих наслідків як для матері, так і для плода [113-115]. Існує все більше доказів того, що зміни у вагінальній мікробіоті можуть сприяти розвитку ІАІ, підкреслюючи важливість розуміння ролі вагінальної мікробіоти під час вагітності [116, 117]. Точні механізми, за допомогою яких цервіко-вагінальний дисбактеріоз призводить до ІАІ, до кінця не вивчені, але вважається, що зміни у вагінальній мікробіоті можуть призвести до надмірного росту патогенних бактерій, які потім можуть піднятися з піхви в амніотичну порожнину та викликати інфекцію [118, 119]. Дисбактеріоз також може призвести до запальної реакції у вагінальному та внутрішньоутробному середовищах, ще більше посилюючи ризик ІАІ та інших акушерських ускладнень [120].

Прееклампсія, руйнівний несприятливий результат вагітності, є однією з найсерйозніших причин захворюваності та смертності для здоров’я матері та плоду. Патогенез прееклампсії досі точно не з'ясований. Але деякі теорії припускають, що до розвитку цього захворювання може бути залучений хронічний запальний стан. Порушення вагінальної мікробіоти може сприяти таким несприятливим результатам вагітності, беручи участь у розвитку хронічних запальних процесів [121]

R. Amarasekara et al. (2015) [121] проаналізували бактеріальний склад плацентарної тканини 55 першонароджуючих жінок з прееклампсією та 55 підібраних контрольних жінок під час кесаревого розтину. Вони виявили десять типів бактерій, у тому числі, *Prevotella*, *Variovorax*, *Porphyromonas*, *Dialister*, *Anoxybacillus*, *Klebsiella pneumonia*, *Escherichia*, *Bacillus cereus*, *Salmonella* та *Listeria* в плацентарній тканині семи жінок з прееклампсією, тоді як у контрольній групі не було виявлено жодного такого типу [121]. Ці бактерії можуть брати участь у розвитку та прогресуванні прееклампсії. Однак, за яких обставин і яким шляхом ці бактерії проникають у плацентарну тканину для участі в патогенезі прееклампсії, досі невідомо. С.

Y. Lin et al. (2020) [122] виявили, що більша вагінальна відносна кількість *Prevotella bivia* була пов'язана з тяжкою прееклампсією.

Повідомлялося, що структура вагінальної мікробіоти під час вагітності змінюється залежно від гестаційного віку та віку матері [87, 90, 91, 123]. Однак обсяг і силу всіх факторів, що потенційно можуть впливати на структуру та плинність вагінальної мікробіоти під час вагітності, ще належить з'ясувати. У недавньому дослідженні R. Romero et al. (2023) [123] β-різноманіття, або спільне різноманіття мікробіоти між зразками, було охарактеризовано за допомогою індексів Жаккара (тобто складу мікробіоти) та Брей-Кертіса (тобто структури мікробіоти). Варіації у складі та структурі вагінальної мікробіоти в основному пояснювалися ідентичністю пацієнта (ідентичність суб'єкта: склад, R^2 = 58 % до 61 %; структура, R^2 = 65 % до 68 %) та специфічними варіаціями пацієнта з гестаційним віком (взаємодія між ідентифікатором суб'єкта та гестаційним віком: склад, R^2 = від 16 % до 18 %; структура, R^2 = від 14 % до 16 %). Лише незначна частка відмінностей у складі та структурі вагінальної мікробіоти пояснювалася материнськими характеристиками, такими як вік (0,2 % до 1,4 %), паритет (0,3 % до 1,9 %) [123].

Заключення

Успішна вагітність після ДРТ залежить від складної взаємодії змінних, однією з найважливіших серед яких є цервіко-вагінальна мікробіота. Незважаючи на суперечливість досліджень, очевидно, що мікробіота піхви, шийки матки та ендометрія може відігравати певну роль у прогнозуванні результатів запліднення та перебігу індукованих вагітностей після програм ДРТ. У цій галузі потрібні подальші дослідження. Неможливо переоцінити важливість виявлення вагітних жінок із високим ризиком несприятливих перинатальних наслідків через незбалансовану мікробіоту піхви та визначення того, коли та як їх лікувати. Тому вкрай важливо виявити жінок із дисбалансом вагінальної мікробіоти, наприклад із бактеріальним вагінозом або іншими вагінальними інфекціями, викликаними умовно-патогенними мікроорганізмами (УПМ) та забезпечити відповідне лікування для

забезпечення позитивних результатів вагітності. Рання діагностика за допомогою методів молекулярної діагностики та відповідного лікування може запобігти несприятливим результатам вагітності, таким як викидні, передчасні пологи, прееклампсія, низька вага при народженні, ПРПО та ІАІ.

1.3. Особливості імунноендокринного статусу жінок пізнього репродуктивного віку під час вагітності

Похилий вік матері (> 35 років) є фактором ризику ускладнень вагітності, але частота вагітності у похилому віці збільшується, особливо в розвинених країнах [124, 125]. У той же час, похилий вік матері, як було показано раніше, асоціюється з несприятливими наслідками вагітності, такими як плацентарна дисфункція, обмеження росту плода, перинатальна захворюваність та смерть, мертвонародження та прееклампсія [126-129].

Дійсно, рівень мертвонароджуваності подвоюється до кінця 30-х років і збільшується в 3-4 рази до середини 40-х років матері [130]. Похилий вік матері асоціюється зі зниженою фертильністю, при цьому ооцити демонструють вікове зниження якості. Цей ефект пояснюється експоненціальним збільшенням помилок сегрегації хромосом в ооциті з віком. І навпаки, більшість ускладнень пізнішої вагітності виникає за відсутності будь-яких хромосомних аномалій у новонародженого, таких як затримка росту плода, низька вага при народженні, прееклампсія та мертвонародження [124, 125]. Вони часто мають спільний патогенез, що лежить в основі невдалої плацентації [57].

Цікаво, що L. Woods et al. (2017) [131] продемонстрували, що розвиток аномальних ембріонів у літніх самок мишей пов'язаний із серйозними дефектами плацентації, які є результатом значного дефіциту реакції децидуалізації строми матки. Важливо те, що дослідники з’ясували вплив віку матері на пристосованість матки до вагітності як основну причину зниження репродуктивного успіху у старших матерів за допомогою експериментів, під

час яких ембріони старших матерів переносили в матку молодших мишей, демонструючи, що середовище молодої матки може відновити нормальний розвиток плаценти та ембріона [131]. Таким чином, припускають, що пізнє старіння матері впливає на середовище матки, таке як децидуалізація та плацентація, і є основною проблемою ускладнень вагітності. Як правило, з віком функції різних органів погіршуються.

Старіння добре відомо як залежний від віку хронічний запальний стан низького ступеня тяжкості, який виникає через накопичення імунних клітин і вироблення прозапальних цитокінів [132]. Молекули клітинного старіння розпізнаються як асоційований зі старінням секреторний фенотип (SASP) [133-136]. Різні SASP, включаючи цитокіни IL-1α, IL-1β, IL-6 і фактор некрозу пухлин-α (TNF-α), чітко демонструють залежне від віку збільшення експресії [137], що відображає нову концепцію «запалення (запалення + старіння)» [135]. Наприклад, S. Uri-Belapolsky et al. (2014) [138] повідомили, що видалення гена IL-1α призвело до вищого рівня вагітності у старих мишей, ніж у літніх мишей дикого типу. І навпаки, надмірна кількість IL-1β може викликати старіння клітин і викликати ускладнення під час вагітності, включаючи підвищену сприйнятливість до інфекційних захворювань і запалень [132, 139-143].

Програма старіння координовано регулюється шляхами p53/p21 і p16, які сприяють і підтримують зупинку росту старіючих клітин [144].

Нещодавно L. Woods et al. (2017) [131] продемонстрували, що на склад імунних клітин матки, особливо в зоні материнсько-фетального поєднання, впливає вік матері, оскільки старіння матері призводить до загального зменшення кількості лейкоцитів, таких як макрофаги та дендритні клітини, у мишей. Важливо, що вони повідомили, що шляхом перенесення ембріонів від літніх самок до молодих прийомних матерів, часті аномалії розвитку літніх матерів були врятовані оточенням молодої прийомної матері [131]. Вони довели, що вік матері впливає на гормональну реакцію стромальних клітин матки, перешкоджаючи реакції P4. Ці результати вказують на те, що більшість

проблем розвитку у літніх самок мають материнське походження, не «старі» ооцити, а несприятливе середовище матки матері може призвести до дисфункції плаценти та ускладнень вагітності [131].

Цікаво, що ДРТ, такі як IVF і культивування ембріонів, викликали надмірний ріст плаценти, зменшили вагу плоду та зменшили метилювання плацентарної ДНК у моделі миші. На противагу цьому, порівняно з IVF і культивуванням ембріонів, техніка перенесення ембріонів не мала більшої проблеми для цих змін. Ці дані вказують на те, що культура ембріонів є основним фактором, що сприяє більшості аномалій плаценти [57]. Оскільки фенотипи плаценти та плода від вагітностей, індукованих в програмах ДРТ, дуже схожі на фенотипи старіючої миші в цьому дослідженні, гіперплазія плаценти, пов’язана зі старінням, також вважається типом дисфункції. Проте структуру тканини плаценти в цьому дослідженні не аналізували.

Крім того, L. Woods et al. (2017) [131] показали, що, хоча ембріонам від літніх самок дозволили розвиватися у молодих матках за допомогою техніки ЕТ (без культивування ембріонів), вага плаценти не описана. Тому необхідно дослідити це питання. Автори наголошують, що старіння матері вплинуло на внутрішньоутробне середовище, що призвело до збільшення ваги плаценти, обмеження росту плода, зменшення кількості живих плодів і збільшення резорбції у мишей (8 місяців і старше). У плаценті загальні програми клітинного старіння можуть бути неактивними, і як виробництво SASP, так і накопичення імунних клітин може поступово зменшуватися залежно від віку матері. Ці зміни в плаценті можуть бути пов’язані з більш високим рівнем ускладнень вагітності.

Яке значення цитокінів для ускладнень вагітності? Цитокіни є життєво важливими та важливими медіаторами, які відіграють важливу роль у численних імунних реакціях, включаючи активацію відповідей Т-хелперів (Th), вироблення антитіл, цитотоксичності Т-клітин, стимуляцію макрофагів, NK-клітин і гранулоцитів, і це лише деякі з них. Цитокіни можуть секретуватися клітинами ендометрія та клітинами імунної системи, які

рекрутуються в матку до місця імплантації. Здебільшого це природні клітини-кілери матки (NK), макрофаги та дендритні клітини [146-150].

Хоча цитокіни в основному є незамінними для нормального фізіологічного функціонування імунної системи з точки зору захисту від патогенів, порушення регуляції ефекторних шляхів цитокінів може спотворити захисний імунітет до імунної патології, пов'язаної з хворобою. Ці побічні реакції включають різні типи гіперчутливості, автоімунні пошкодження тканин і патологічні ефекти гострих запальних реакцій. Очевидно, що має значення те, які цитокіни виробляються, де в організмі вони виробляються та на яких рівнях виробляються [151]. Цитокіни опосередковують сигнали між ендометрієм під час імплантації ембріона та під час вагітності. Вони можуть сприяти інвазії трофобласта та формуванню плаценти. Підтримання правильного балансу між прозапальними та протизапальними цитокінами має важливе значення для розвитку вагітності, а розлади або інфекції можуть змінити експресію цитокінів [152].

Клітини Th, окрім макрофагів, дендритних клітин, NK-клітин тощо, є основними виробниками цитокінів, які «допомагають» різноманітним імунним реакціям, а також опосередковують запальні реакції. Було ідентифіковано та охарактеризовано декілька підмножин Th-клітин; головні підгрупи клітин Th1 і Th2 мають дуже різні функції через різні та чіткі моделі виробництва цитокінів [153-155]. Клітини Th1 виробляють інтерферон (IFN)-γ, TNF-β, TNF-α та IL-2, і це цитокіни, які активують і підтримують сильні клітинно-опосередковані та запальні реакції, такі як цитотоксичність, гострі місцеві запальні реакції та гіперчутливість сповільненого типу. Цитокіни Th1 беруть участь у сильних запальних реакціях, таких як відторгнення тканинних трансплантатів, автоімунні захворювання та гострі запальні пошкодження тканин, беруть участь у елімінації клітин, інфікованих вірусами та внутрішньоклітинними збудниками. Цитокіни Th1 (вважаються прозапальними) включають IFN-ɣ, TNF-α та інтерлейкіни: IL-1, IL-2, IL-12, IL-15, IL-18 [156, 157]. Цитокіни Th1 переважають на ранніх стадіях імплантації

та, як вважають, сприяють інвазії трофобласту. Було показано, що більш високі рівні TNF-α перед перенесенням ембріона пов'язані з клінічною вагітністю у пацієнток з рецидивуючою недостатністю імплантації, підкреслюючи, що для імплантації ембріона необхідні прозапальні фактори [158, 159]. Однак дослідження щодо TNF-α неоднозначні, оскільки мета-аналіз, проведений C. Zhang et al. (2016) [160], показав підвищений рівень цього цитокіну у пацієнток із повторним спонтанним викиднем порівняно з контрольною групою.

Експерименти на тваринах показали, що деякі прозапальні цитокіни Th1 є шкідливими для плода [161-163]. Введення цитокінів Th1 TNF-α, IFN-γ та IL-2 вагітним мишам призводить до резорбції плода, а введення антитіл проти TNF-α скасовує аборт у мишачій моделі природного, імунологічно опосередкованого аборту [161]. Було показано, що TNF-α та IFN-γ пригнічують ріст клітин трофобласта людини *in vitro* [162] та індукують апоптотичне знищення клітин трофобласта людини [163].

Цитокіни, що виробляються клітинами Th2, такі як IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 та IL-13, індукують вироблення антитіл В-клітинами і, таким чином, відповідають за активацію гуморального імунітету; багато з цих цитокінів Th2 є протизапальними за своєю природою. Після імплантації ембріона, у другому триместрі вагітності, відбувається помітний імунний зсув і в матці починають переважати Th2 (протизапальні) цитокіни, до них відносяться: IL-4, IL-5, IL-10, IL-13 і гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулюючий фактор. Цитокіни Th2 відповідають за ріст плода та збереження вагітності. Переважання відповіді Th1 над Th2 може бути пов'язане з різними ускладненнями вагітності, наприклад, повторними викиднями, прееклампсією та невдачею імплантації ембріона після IVF [164-167]. У третьому триместрі вагітності запальна відповідь Th1 повертається. Велике значення на цій фазі має проникнення імунних клітин у міометрій, що підтримує скорочення матки, пологи та відділення плаценти [146, 168].

Клітини Th1 і Th2 взаємно інгібують одна одну; деякі цитокіни Th1

знижують регуляцію функцій Th2 клітин і навпаки [153-155]. Підтримання правильного балансу між прозапальними та протизапальними цитокінами має важливе значення для розвитку вагітності, а гестаційні розлади або інфекції можуть змінити експресію цитокінів [152].

Стимуляція антигенами трофобласту людини лімфоцитів периферичної крові жінок, які мають спонтанні викидні в анамнезі, призводить до вироблення підвищених рівнів цитокінів Th1 з ембріотоксичною активністю [169]. Лімфоцити жінок із нез'ясованими рецидивуючими невдачами імплантації продукують значно вищі рівні запальних цитокінів Th1 IL-2, IFN-γ та TNF-α; з іншого боку, жінки зі здоровою вагітністю в анамнезі виробляють значно нижчі рівні цитокінів Th1 і вищі рівні протизапальних цитокінів Th2 IL-4, IL-5 та IL-10 [170, 171].

Одним із ранніх патогенетичних етапів прееклампсії є аномальна імунна відповідь матері проти плаценти. Це підтверджується демонстрацією значного збільшення експресії прозапальних цитокінів IL-1 [1041], IL-2 [173], IL-18 [174], IFN-γ [175] і TNF-α [176] у прееклamптичній плаценті. З іншого боку, прееклампсія асоціюється зі зниженням плацентарної продукції протизапального цитокіну IL-10 [176].

Продемонстровано домінування цитокінів Th1 у значної частини жінок із передчасними пологами нез'ясованої природи [177]; тоді як лімфоцити периферичної крові жінок, які перенесли здорову вагітність, виробляють більш високі рівні цитокінів Th2 IL-4, IL-5 та IL-10, жінки з передчасними пологами виробляють більш високі рівні цитокінів Th1 IL-2 та IFN-γ. Співвідношення цитокінів Th1:Th2 вище при передчасних пологах, що вказує на більш виражене зміщення експресії цитокінів у бік Th1 при передчасних пологах. Повідомлялося про підвищені рівні прозапальних цитокінів TNF-α, IL-1, IL-6, IL-8 та IL-12 у сироватці крові жінок із передчасними пологами порівняно з жінками з нормальними пологами [178-180]. Більш високі рівні запальних цитокінів також спостерігаються в тканинах матки [181], цервіко-вагінальній рідині [182], а також у плаценті [183, 184] жінок із передчасними

пологами.

Однією з важливіших прозапальних молекул є С-реактивний білок (СРБ). Він належить до еволюційно збереженого сімейства пентраксинів, виробляється гепатоцитами у відповідь на прозапальні цитокіни, головним чином, на IL-6 і незначною мірою на IL-1β, Концентрація СРБ в крові може збільшуватися від менше, ніж 1 мг/л до 600-1000 мг/л [185, 186]. Це швидке і глибоке підвищення робить СРБ корисним як маркер для моніторингу запальної активності при хронічних захворюваннях. Інфекції під час вагітності є поширеними, і СРБ часто вимірюється як сурогатний маркер інфекції [187-191]. Досліджень, що вивчають поздовжні рівні СРБ під час індукованої вагітності, особливо у жінок пізнього репродуктивного віку, мало.

Сироватковий альбумін може служити «негативним» білком гострої фази запалення [192, 193]. Прозапальні цитокіни (такі як TNFα та IL-6) пригнічують його синтез. Альбумін може забезпечити зв'язок між внутрішньоклітинною, позаклітинною та тканинною рідиною та підтримувати баланс колоїдно-осмотичного тиску крові. Це пояснюється тим, що на альбумін припадає ~70-80 % загального осмотичного тиску в плазмі і він є основним регулятором розподілу рідини в порожнинах тіла [194]. Альбумін розглядається як позаклітинна молекула, головним чином тому, що він виділяється за межі клітини так само швидко, як цитокіни після синтезу в гепатоцитах. У свою чергу, численні типи клітин (включаючи ендотеліальні клітини та гепатоцити) здатні поглинати альбумін шляхом рецептор-опосередкованого ендоцитозу та розщеплювати його лізосомами. Відповідно альбумін має численні біологічні ефекти, і його неколоїдну функцію не можна ігнорувати на додаток до колоїдної функції. Неонкотичні функції альбуміну в основному включають антиоксидантну, протизапальну дію, молекулярний транспорт, ендотеліальну стабілізацію, антитромботичну та імунну регуляцію [192, 193, 195], що вказує на важливу роль цього білка для фізіологічного перебігу вагітності. Характеристики альбуміну, виявлені в останні роки, свідчать про те, що цей основний білок плазми крові, якому донедавна відводилася

«скромна» роль осмотично активного компонента, насправді є молекулярним «ядром», сполучною ланкою між різними тканинами та органами, що свідчить про здоров'я всього організму і багато в чому визначає це здоров'я [196]. Вагітність характеризується зниженням рівнів альбуміну плазми з гестаційним віком [197].

Останнім часом у центрі уваги стали дослідження щодо виявлення зв’язку між альбуміном і СРБ при запальних станах. Отримані результати носять суперечливий характер. Декотрі дослідники спостерігали зниження альбуміну, яке супроводжувалося значним підвищенням СРБ [195, 198]. Тим не менш, інше дослідження показало, що альбумін підвищувався при запальних станах [199]. Була встановлена статистично значима зворотна кореляція між сироватковими рівнями СРБ і альбуміну, що ілюструє дивергентний зв’язок «позитивного» і «негативного» білка гострої фази [200].

Підвищення рівня СРБ у сироватці пов’язують зі зниженою плодючістю та поганими результатами ДРТ [201-203]. H. Zhang et al.(2023) [204] показали, що частота клінічної вагітності в програмах ДРТ була значно нижчою у групі осіб з високим базальним рівнем СРБ порівняно з групою жінок з низьким СРБ (50,0 % проти 63,4 %; $p < 0,0167$), що сприяло значному зниженню рівня народжуваності (39,8 % проти 53,8 %; $p < 0,0167$) [204]. R. G. Radin et al. (2015) [203] встановили, що високі рівні СРБ до або після імплантації знижують виживаність ембріонів чоловічої статі до або після імплантації серед жінок, які намагаються завагітніти природним шляхом, і що щоденне лікування низькими дозами ацетилсаліцилової кислоти до зачаття може знизити концентрацію СРБ у сироватці крові, відновлюючи нормальне співвідношення статей потомства. Цей шкідливий вплив вищого материнського запалення на ембріони чоловічої статі узгоджується з результатами досліджень на тваринах *in vivo* [203].

Деякі дослідження демонструють, що репродуктивне старіння пов’язане зі станом хронічного запалення низького ступеня та підвищенням рівня запальних маркерів у сироватці крові, наприклад, СРБ [1083]. Незважаючи на

численні клінічні випробування, механізм, що стоїть за цим збільшенням, ще не повністю зрозумілий. Проте передбачається, що більш високі рівні маркерів запалення пов'язані зі збільшенням об'єму жирової тканини (особливо вісцеральної), зниженням рівня статевих гормонів і посиленням окислювального пошкодження – усе це є поширеним явищем для людей пізнього репродуктивного та похилого віку [205].

У літературі вказується, що як ендогенні, так і екзогенні гормони репродуктивної системи можуть впливати на синтез білків печінкою. Встановлено, що ендогенний Р4 може підвищувати рівень СРБ у сироватці крові під час нормального менструального циклу (МЦ). Повідомлялося, що 10-кратне підвищення рівня Р4 було пов'язане з 19,4 % збільшенням рівня СРБ у сироватці крові в лютеїновій фазі МЦ. Було також помічено, що концентрація СРБ корелює з естрадіолом (Е2) впродовж МЦ. Пероральний Е2, який застосовується при підтримці індукованої вагітності у першому триместрі, може швидко і повністю всмоктуватися через шлунково-кишковий тракт і досягати печінки у високих концентраціях через портальну кров. Цей так званий ефект першого проходження відповідає за посилення печінкового синтезу білків [206].

Заключення

Вагітність є запальним станом, у той же час процеси запалення в організмі жінки взагалі посилюються у пізньому репродуктивному віці, що може бути пов'язано зі змінами експресії цитокінів. Правильне функціонування цитокінових мереж має важливе значення для нормального фізіологічного гомеостазу під час гестації, і ця роль підкреслюється тим фактом, що опосередковані цитокінами порушення регуляції пов'язані з декількома ускладненнями вагітності, які, як правило, демонструють зміни як у локальних, так і в системних профілях цитокінів. Аномальна плацентація може проявлятися різними фенотипами, тяжкістю, клінічними станами та наслідками в результаті кількох типів лікування безпліддя та методів, що використовуються в ДРТ. З цих причин стає важливим вивчення особливостей

продукції цитокінів у жінок пізнього репродуктивного віку впродовж вагітності, індукованої в програмах ДРТ.

Зниження плодючості у жінок, особливо при необхідності проведення ДРТ, також пов'язано з посиленням запалення, особливо при таких чинниках безпліддя, як трубно-перитонеальний фактор, хронічний ендометрит, ендометріоз, синдром полікістозних яєчників (СПКЯ), ожиріння. Важливими маркерами запалення в організмі жінки, доступними при лабораторній діагностиці в широкій клінічній практиці, є сироваткові рівні СРБ та альбуміну. Тому доцільним є визначення сироваткових рівнів СРБ та альбуміну у жінок пізнього репродуктивного віку в динаміці вагітності, індукованої в програмах ДРТ.

1.4. Статус системи вітаміну D у вагітних пізнього репродуктивного віку

Вагітність створює природну фізіологічну проблему для матері, оскільки багато систем і функцій людського організму потребують адаптації до цього унікального, але зрештою тимчасового середовища. Однією з таких систем є система вітаміну D (VD) з множинними діями у різних областях тіла [207, 208].

VD є жиророзчинним стероїдним гормоном, який необхідний для виробництва статевих гормонів, у тому числі E2 та P4. VD з'єднується зі своїм рецептором, а потім активує молекулярні шляхи у клітинах чи тканинах. Рецептор VD (VDR) є в яєчниках, матці, ендометрії та плаценті людини. Експерименти показали, що VD може підтримувати децидуалізацію ендометрія та регуляторні фактори для експресії деяких генів, таких як, наприклад, гени гомеобоксу-10 (HOXA10), який важливий не тільки для розвитку матки та ендометрія, імплантації, але й розвитку ембріона [209, 210].

Метаболізм матері зазнає суттєвих змін під час вагітності, щоб забезпечити оптимальне внутрішньоутробне середовище для плода [211, 212].

Ці адаптації включають також унікальні зміни в гомеостазі VD, призначені для задоволення підвищених потреб у накопиченні мінералів кістками плода та підвищення системної та місцевої толерантності матері до алоантигенів батька та плода [213]. VD регулює клітинне диференціювання та апоптоз і може захищати розвиток скелета плода, забезпечуючи при цьому антимікробний захист та імунотолерантність на межі материнсько-плодової оболонки, тобто в децидуальній оболонці матки [214, 215]. Сама матка експресує VDR [216]. Материнський 25-гідроксівітамін D (25(OH)D) являє собою основне джерело VD для плода, при цьому концентрація 25(OH)D у пуповинній крові в середньому на 25 % нижче, ніж у матері [207, 217]. Дефіцит VD пов'язаний з різними репродуктивними проблемами, такими як прееклампсія, резистентність до інсуліну та гестаційний діабет, передчасні пологи. Крім того, дефіцит VD у вагітних, ймовірно, збільшує ризик кесаревого розтину через зниження сили м'язів малого таза і може спровокувати більш тривалі та складніші пологи [210].

Є дані про те, що дефіцит VD у матері може призвести до матково-плацентарної дисфункції з негативними наслідками для плода, включаючи низьку масу тіла плода при народженні, в подальшому дитячу астму та порушення психомоторного та когнітивного розвитку [207-209], порушення розвитку нервової системи та рак у пізнішому віці [218, 219].

У більшості населення світу відзначається висока поширеність дефіциту VD на кожному етапі життя, зокрема у світі поширеність гіповітамінозу VD висока під час і після вагітності, що є особливо актуальною проблемою охорони здоров'я [210].

У метааналізі J. K. Y. Ko et al. (2022) [220] повідомляється про високу поширеність дефіциту VD серед жінок, які проходять лікування методом ДРТ); з цих жінок у 33,7 % було зареєстровано дефіцит VD, у 38,5 % – як недостатність і лише у 27,8 % – достатній рівень. Поперечне дослідження A. Paffoni et al. (2012) [221] показало, що недостатність VD негативно впливає на показники успішної клінічної вагітності у жінок, які перенесли ДРТ.

У метааналіз J. Chu (2018) [222] було включено 11 досліджень жінок з безпліддям (n = 2 455), яким було проведено ICSI/екстракорпоральне запліднення (ЕКЗ) з вимірюванням кальцифедіолу (25(OH)D) у плазмі та фолікулярній рідині. Ті жінки, у яких 25(OH)D >30 нг/мл, мали вищу клінічну частоту настання вагітності (ВШ 1,46 (95 % ДІ 1,05–2,02)] та більше шансів на вагітність з живонародженими [ВШ 1,33 [95 % ДІ 1,08-1,65]). Відмінностей у кількості викиднів між цими групами не виявлено. Автори припускають, що такі результати можна пояснити дією VD на ендометрій, що сприяє імплантації [222].

В інших попередніх метааналізах, які включали меншу кількість досліджень, не спостерігалося відмінностей у частоті клінічної вагітності після процедури ДРТ у жінок з безпліддям, які мають дефіцит 25(OH)D, порівняно з жінками з достатнім рівнем VD [222, 223].

Загальний сироватковий 25(OH)D є найбільш широко використовуваним біохімічним маркером для визначення статусу VD. Тим не менш, ведуться серйозні суперечки щодо того, чи це найбільш підходяща міра для відображення біологічних функцій VD і чи може вільний або біодоступний 25(OH)D бути більш точним показником статусу VD [224, 225].

Вільний, або незв'язаний, 25(OH)D складає менш, ніж 1 % загального 25(OH)D у сироватці, у той час як біодоступний 25(OH)D, який включає комбінацію вільного і пов'язаного з альбуміном 25(OH)D, становить приблизно 10-15 % від загальної кількості 25(OH)D [226]. Гіпотеза вільного гормону має на увазі, що тільки незв'язаний VD фізіологічно активний і здатний надавати біологічну дію і, отже, може бути точнішим показником функціонального статусу VD [208, 210]. Справді, загальна концентрація 25(OH)D часто корелює з вільним 25(OH)D, крім таких станів, як вагітність, коли концентрація білків-носіїв сама зазнає значних змін [224, 225].

Відомо, що на метаболізм 25(OH)D впливає ряд факторів: вік, індекс маси тіла, етнічна приналежність та ін. [227-230]. Той факт, що VD-зв'язуючий

білок (VDBP) може мати різну афінність зв'язування додає додатковий рівень складності [227].

Як вироблення, так і метаболізм VD змінюються з віком. Причини включають зменшення часу перебування на сонці та зниження здатності шкіри виробляти VD. Ізольована старіюча шкіра виробляє приблизно на 40 % менше VD, ніж молодша шкіра [229]. Вікове зниження вироблення VD складає 13 % за десятиліття [231]. Додаткові фактори ризику дефіциту VD пов'язані з відносною віковою резистентністю VD до стимуляції всмоктування кальцію у шлунково-кишковому тракті та віковим зниженням функції нирок. Нирка з віком менш здатна виробляти 1,25-дигідроксивітамін D з 25(OH)D [232].

Більшість попередньої літератури, присвяченої вивченню VD при вагітності, було обмежено одним виміром VD, тобто загальним 25(OH)D. Однак спроби зрозуміти складність метаболічної системи VD та її вплив на вагітність призвели до вивчення інших метаболітів у VD, таких як VDBP, основний білок-носій VD. Це пов'язано з більш глибоким розумінням потенційної ролі VDBP у фізіології, що лежить в основі дефіциту VD, та метаболічних змін під час вагітності [124]. Було показано, що концентрації VDBP різко збільшуються під час вагітності і, таким чином, впливають на біологічно та функціонально активну частину VD, вільний VD, який, як постулюється, більш репрезентативний для статусу VD у стані вагітності, ніж загальний 25(OH)D [208].

Метаболіти VD циркулюють у зв'язаному вигляді з VDBP і меншою мірою з альбуміном. 25(OH)D зв'язується з VDBP з високою афінністю і, таким чином, знаходиться під сильним впливом VDBP. Для деяких клітин незв'язаний або «вільний» 25(OH)D може бути найбільш біодоступною формою 25(OH)D. VDBP може відігравати ключову роль в інтракринному синтезі 1,25(OH) 2 D імунними клітинами. Вільний або біодоступний 25(OH)D залежить від концентрації VDBP та афінності зв'язування [233].

Передбачається, що сам VDBP впливає на фертильність через його відому імунологічну роль у підтримці середовища толерантності до фетальних

та батьківських тканин та їх алоантигенів. Проведене дослідження збігається з результатами пілотного дослідження випадок-контроль J. M. Franasiak et al. (2017), яке показало, що концентрації VDBP фактично нижчі у безплідних жінок у порівнянні з фертильними жінками [234].

VDBP сам по собі на сьогодні вважається потенційним біомаркером наслідків вагітності, оскільки він пов'язаний з такими захворюваннями вагітності, як гестаційний діабет, прееклампсія та передчасні пологи, хоча в даний час література з вивчення цього білка залишається дуже обмеженою [223, 235-236]. Важливо відзначити, що VDBP пов'язаний з різними біологічними процесами, які часто загострюються або посилюються під час вагітності, включаючи імунорегуляцію, метаболізм глюкози та регуляцію артеріального тиску [223]. VDBP також бере участь у підтримці середовища толерантності до тканини батька та плода та посилення прозапальних станів [226].

Заключення

Система VD грає важливу роль у збереженні та фізіологічному перебігу вагітності. Поодинокі дослідження присвячені визначенню рівнів тільки 25(OH)D у вагітних пізнього репродуктивного віку. Доцільним є дослідження у жінок пізнього репродуктивного віку з вагітністю, індукованою у програмах ДРТ, статусу ендокринної системи VD з визначенням сироваткових рівнів загального, вільного та біодоступного 25(OH)D, альбуміну та VDBP.

1.5. Мікронутрієнтний статус під час вагітності

Під час вагітності жінки зазнають метаболічних та фізіологічних змін, та їх нутрицевтивні потреби підвищуються для підтримки росту та розвитку плода [237]. Це період швидкого зростання та диференціювання клітин як матері, так і плода. Отже, це період, коли обидва дуже сприйнятливі до змін у харчуванні, особливо щодо нутрієнтів, які за нормальних умов є маргінальними [238]. Вагітні пізнього репродуктивного віку схильні до

більшого ризику дефіциту поживних речовин, ніж молоді жінки, через фізіологічні вікові зміни, гострі та хронічні захворювання, прийом ліків, а також зниження функціональних можливостей [239].

До мікронутрієнтів належать окремі амінокислоти харчового походження, участь яких у регуляції функцій органів і систем доведена численними дослідженнями; ессенціальні жирні кислоти, вітаміни та провітаміни, мінеральні речовини, харчові волокна. Неадекватні запаси або споживання мікронутрієнтів можуть мати несприятливі наслідки для матері, такі як анемія, гіпертензія, ускладнення пологів або навіть смерть [240]. Крім того, може уражатись плід, що призводить до мертвонародження, передчасних пологів, затримки внутрішньоутробного росту, вроджених вад розвитку, зниження імунокомпетентності та аномалій розвитку органів, перинатальної захворюваності та смертності [241].

Магній (Mg) є мінералом, який відноситься до групи мікронутрієнтів і є незамінною поживною речовиною. Слово «магній» походить від французького «magnifique», що означає «прекрасний». В організмі людини він необхідний для 80 % біохімічних реакцій, а його дефіцит може викликати серйозні порушення. Mg – четвертий за поширеністю катіон в організмі і другий за поширеністю внутрішньоклітинний катіон після калію [242-244].

Загальний Mg в організмі середньої дорослої людини становить близько 1 000 ммоль або 24 г, тобто 20 ммоль / кг безжирової маси тіла [243]. У кістках міститься близько 50-60 % від загального вмісту Mg, в той час як в м'язах і інших м'яких тканинах міститься близько 40-50 % [242]. Біля однієї третини Mg в кістках є для обміну для підтримки рівня позаклітинного Mg [243]. 98 % Mg в організмі людини є внутрішньоклітинним катіоном, тільки менше 2 % Mg є позаклітинним й існує в сироватці крові і в еритроцитах [242].

Mg 2+ бере участь в реалізації безлічі функцій в організмі людини. Як показує аналіз анотованих генів людського генома, в організмі людини існує не менше 500 магній-залежних білків. Mg діє як кофактор для більш, ніж 300 ферментів, регулює ряд основних функцій, таких як скорочення м'язів,

нервово-м'язове проведення, глікемічний контроль, скорочення міокарда і артеріальний тиск [245-248]. Mg сприяє активному переносу іонів кальцію (Ca) і калію через клітинні мембрани, що важливо для проведення нервових імпульсів, скорочення м'язів, підтримання вазомоторного тонусу і нормального серцевого ритму [247, 249]. Він є природним антагоністом Ca. Mg сприяє гальмуванню скорочувальної активності гладкої і поперечної мускулатури за рахунок розслаблення окремих клітин (міоцитів) шляхом блокади Ca-залежної взаємодії скорочувальних білків [250]. З іншого боку, в даний час вважається, що призначення неорганічних солей Mg для лікування загрози переривання вагітності не виправдане, оскільки сульфат Mg з числа токолітиків виключений – двовалентний Mg не здатний конкурувати з двовалентним Ca за кальцієві канали в утероміоцитах, які є високоселективними [251].

Mg відіграє життєво важливу роль у виробництві енергії, синтезі ядерних матеріалів, дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК) і рибонуклеїнової кислоти (РНК), мітохондрій і розвитку кісток [247, 249]. Важлива імунологічна роль Mg: він бере участь в активації макрофагів, адгезії й бактерицидній активності окисного вибуху гранулоцитів, проліферації лімфоцитів і зв'язуванні ендотоксинів з моноцитами [243].

Нарешті, найважливіша роль Mg полягає в тому, що він слугує природним антистресовим фактором, гальмує розвиток процесів збудження в центральній нервовій системі (ЦНС) і знижує чутливість організму до зовнішніх впливів [252]. В нейронах Ca і глутамат є збудливими речовинами, а в надлишку – токсичними. Вони активують рецептор NMDA (іонотропний рецептор глутамата, який селективно зв'язує N-метил-D-аспартат). У довгостроковій перспективі це пошкоджує нейрони і в кінцевому підсумку призводить до їх загибелі. Mg же захищає NMDA від дії токсинів. Крім того, Mg запобігає потраплянню гормонів стресу в мозок через гематоенцефалічний бар'єр і забезпечує активацію нейропротектора гліцину [252].

Дефіцит Mg в організмі спостерігається майже у 16-42 % людей, тобто є досить поширеним явищем. В Україні нестача цього макроелементу займає передову позицію поряд з нестачею йоду, Ca і Zn [241]. Поширеність дефіциту Mg серед вагітних сягає 81 % [251]. За міжнародною класифікацією хвороб (МКХ-10) діагноз «недостатність Mg» кодується як Е61.2.

У клінічній практиці концентрація Mg в сироватці крові є найбільш часто використовуваним тестом для оцінки статусу магнію, і нормальний референтний діапазон зазвичай становить 0,7-1 ммоль / л (еквівалент 1,5-2 мекв / л або 1,7-2,4 мг / дл) [253]. Однак нормальне значення варіює від лабораторії до лабораторії, і в різних дослідженнях використовувалися референтні інтервали, які відрізняються. Це може частково пояснити відмінності в оцінці поширеності дисбалансу Mg, зареєстровані в різних групах пацієнтів зі схожими характеристиками [253, 254]. Окрім того, сироватковий Mg як маркер дефіциту ненадійний, тому що більша частина Mg існує внутрішньоклітинно: 1 % або менше присутній в кровотоці, а 0,3 % – в сироватці. Вивільнення Mg з кісток (≈60 % запасів тіла) може компенсувати зниження рівня Mg в сироватці, діючи як буфер і регулюючи позаклітинні концентрації. Все ж вважається, що рівень Mg у сироватці крові 0,5-0,7 ммоль/л відповідає помірній недостатності, нижче за 0,5 ммоль/л – вираженій недостатності [255].

Про дефіцит Mg свідчить зниження концентрації Mg2+ в еритроциті – менше за 1,6 ммоль/л. Разом з тим, відсутня кореляція між сироватковим і внутрішньотканинним вмістом Mg, що утруднює лабораторну діагностику магнієвого дефіциту. У плазмі крові концентрація іонів Mg невисока, і вона рідко змінюється під впливом фізіологічних і патологічних чинників. На сьогодні не існує доступних швидких і точних тестів для оцінювання магнієвого гомеостазу [255]. Визначення Mg в еритроцитах може бути більш ранньою ознакою дефіциту Mg [253]. Хотілося б підкреслити, що нормальний рівень Mg в сироватці не обов'язково означає адекватний зміст загального Mg в організмі, тому що в сироватці міститься менше 0,3 % від загального Mg в

організмі [254]. Міжнародна Експертна Рада з питань дефіциту Mg в акушерстві та гінекології рекомендувала оцінювати магнієвий статус пацієнток, які звертаються по акушерсько-гінекологічну допомогу, будь-яким доступним способом (стандартизовані опитувальники, біохімічний аналіз вмісту магнію у сироватці крові, інші методи), а як референсні значення нормального вмісту Mg у сироватці крові використовувати значення від 0,80 до 0,85 ммоль/л [256].

Насиченість Mg організму вагітних представляє особливий інтерес. Хоча Mg і визначається в високих концентраціях в порівнянні з іншими органами і тканинами в мозку, матці, міокарді, м'язах, найбільший його вміст – в плаценті [257]. Це обумовлено високою концентрацією мітохондрій в плаценті, яка є центром енергетичного метаболізму, важливого як для плода, так і для материнського організму. Основна кількість Mg в клітинах і в мітохондріях зв'язана в стабільні комплекси з молекулами аденозинтрифосфату [252]. Добре відомо, що плацента синтезує більше 150 білків і гормонів і 70 % з них є Mg-залежними. Це є однією з основних причин підвищеної потреби в Mg вагітними жінками [258].

Постійне гармонійне зростання плацентарної тканини з виділенням безлічі білків є результатом тонкого балансування між клітинною проліферацією і апоптозом. Порушення балансу між цими двома процесами призводить до виникнення патології плаценти і дефектів розвитку ембріона. При дефіциті Mg відбувається інактивація цих білків та інгібування фізіологічного нормального апоптозу, зниження активності лужної фосфатази в плаценті, що негативно позначається на метаболізмі фосфатів, транспорті IgG, везикулярному транспорті, що, в свою чергу, призводить до посилення апоптозу й зменшення проліферації плацентарної тканини. У літературі є значна кількість робіт, які показують, що дефіцит Mg пов'язаний з підвищенням рівня каспаз, однією з головних ендонуклеаз процесів апоптозу [252].

Дефіцит Mg у вагітних проявляється в м'язових посмикуваннях і судомах, найчастіше в литкових м'язах. Також можуть спостерігатися аритмії, підвищена збудливість, стомлюваність, запаморочення, відчуття тривоги і занепокоєння [251, 252, 259].

Акушерська і гінекологічна практика свідчить, що дефіцит Mg призводить до проблем імплантації ембріона і високого ризику викидня [258]. Проявами дефіциту Mg у вагітних можуть служити кальциноз плаценти (як наслідок порушення обміну кальцію в умовах дефіциту магнію); тривала загроза переривання вагітності; передчасні пологи; порушення (слабкість) пологової діяльності; порушення розкриття шийки матки під час пологів; порушення періоду вигнання під час пологів; біль в спині, попереку та тазовому відділі; симфізіопатії та симфізит; прееклампсія й еклампсія [251, 241, 259].

Наявність загальних проявів дефіциту Mg, які нерідко мають місце при вагітності, підтверджує той факт, що під час вагітності загострюються всі хронічні дефіцити і захворювання. Зокрема, мова йде про зниження еластичності суглобів і зв'язкового апарату, руйнування кісток, в т. ч. остеомаляцію внаслідок порушення процесів депонування кальцію, і т. п. Іншими проявами дефіциту Mg у вагітних може бути каменеутворення в жовчних шляхах і нирках, формування інсулінорезистентності, гіпертензія, гіперкоагуляція, дискінезія жовчовивідних шляхів, порушення моторики шлунково-кишкового тракту (проноси, запори), дифузний біль у животі, а також ларінгоспазм [259]. Під час вагітності нормалізація вмісту Mg веде до зниження тонусу матки, вазодилатації, покращення кровотоку в судинах плаценти, зниження агрегації тромбоцитів, підвищення активності простациклінів і зниження активності тромбоксанів А2.

Заповнення належного вмісту Mg визначає адекватне функціонування центральної та периферичної нервової системи, а також і регуляцію судинного тонусу. Крім цього, Mg підвищує стійкість тканин плода до гіпоксії, в т. ч. під час пологів. Відомо, що на тлі магнезіальної терапії знижується ризик

крововиливів у тканину головного мозку у дитини шляхом реалізації механізму енергетичної підтримки клітин ЦНС [259].

Гестаційний цукровий діабет – одне з найбільш частих ускладнень вагітності. Рандомізоване контрольоване дослідження (РКД) за участю 70 жінок показало, що прийом пероральних добавок Mg надає множинний позитивний вплив на метаболічний статус жінки, стан плода і результати вагітності [237]. Крім того, недавнє РКД продемонструвало, що пероральний прийом Mg (250 мг/день) жінками з гестаційним діабетом значно знижує рівень глюкози в плазмі натще в порівнянні з плацебо. Більш того, він надавав позитивний вплив на ліпідний профіль, підвищував експресію гена γ-рецептора активації проліферації пероксисом і транспортера глюкози 1, і пригнічував експресію гена рецептора ліпопротеїнів низької щільності [260]. Метааналіз 2020 р. [261] показав, що добавки Mg більш корисні для зниження сироваткового інсуліну в порівнянні з пробіотиками (-5,10 мкм МО / мл, 95 % ДІ: -9,32 до -0,88) і плацебо (- 7,80 мМО / мл, 95 % ДІ: -9,32 до -0,88).

Невиношування вагітності часто пов'язане з гіперандрогенією і дисфункцією щитоподібної залози, діабетом, істміко-цервікальною недостатністю, антифосфоліпідним синдромом, сенсибілізацією до хоріонічного гонадотропіну людини, імунологічними факторами (антиспермальні, антинуклеарні, антигістонові антитіла), вадами розвитку матки, а також тромбофілією (більше 50 %) і іншими факторами. Позитивна роль Mg при звичному невиношуванні вагітності полягає в тому, що він блокує повільні кальцієві канали на мембранах клітин, що створює і підтримує в клітині потенціал спокою, необхідний для спазмолітичної дії, розслаблення підвищеного тонусу матки [259].

Mg також реалізує антитромботичний ефект за рахунок активації синтезу простацикліну, пригнічення тромбоксану А2, стабілізації фібринолізу і гноблення викиду катехоламінів з депо. Дефіцит Mg підвищує ризик артеріальних і венозних тромбозів [252]. Крім того, низький рівень вітаміну В6 (синергіста Mg) є фактором ризику венозних тромбоемболій. Так, в

дослідженні, яке проводилося протягом 4 років в когорті з 757 пацієнток, вимірювалися рівні піридоксальфосфату плазми (ПФП). Виявилося, що у пацієнток з рівнем ПФП 21,7 нмоль / л і менше, в 2 рази вищий ризик тромбозів, а у пацієнток з рівнем ПФП 23,3 нмоль / л і менше в 1,8 раза вище ризик рецидиву тромбозу. З огляду на той факт, що при дефіциті одного з цих нутрієнтів розвивається й дефіцит іншого, ризик тромбоемболій збільшується ще більше [252, 262, 263].

В результаті прийому препаратів Mg покращується перфузія тканин, в т. ч. плаценти, а також покращується живлення плода [259].

Мікроелементи визначаються як мінерали, які потрібні дорослим у кількості 1–100 мг/день або становлять надзвичайно невеликі кількості, менше 0,01 % від загальної маси тіла. Основні мікроелементи людського організму включають цинк (Zn), мідь (Cu), селен (Se), хром, кобальт, йод, марганець та молібден [264, 265]. Мікроелементи, як компоненти комплексів, необхідні у фундаментальних метаболічних процесах, таких як ферментативні реакції, а також відіграють важливу роль у функціонуванні білків та транскрипційних факторів [266-268]. У результаті дефіцит мікроелементів може призвести до порушення регуляції клітинної функції як наслідок порушення функціональних ферментів [269].

На сьогоднішній день з'явилися дані про те, що сироваткові рівні мікроелементів корелюють з результатами ДРТ у подружніх пар [270, 271].

Виявлено зв'язок між концентрацією декількох мікроелементів та часом до настання вагітності та безпліддям. Повідомлялося, що нижчі концентрації Zn та Se в плазмі у вагітних пов'язані з більш тривалим часом до настання вагітності, нижчі концентрації Se вважалися великим фактором ризику зниження фертильності [272, 273].

Дефіцит Zn або хелатування Zn порушує дозрівання ооцитів та знижує їх якість, тому для формування яйцеклітини, здатної до запліднення, потрібна достатня кількість Zn. Симетричний поділ, проліферація та диференціювання передімплантаційного ембріона залежить від наявності Zn як під час розвитку

ооцитів, так і після запліднення [274]. Zn є важливою поживною речовиною для нормального ембріогенезу [264].

Zn вважається одним з необхідних компонентів більш ніж 200 ферментів в організмі людини і відіграє важливу роль у метаболізмі нуклеїнових кислот, реплікації клітин, загоєнні ран та зростанні завдяки своїм функціям у полімеразах нуклеїнових кислот [275]. Дефіцит Zn – це стан, який вражає різні органи, такі як центральна нервова система, шлунково-кишковий тракт, центральна нервова, імунна, скелетна та репродуктивна системи, а також епідермальні залози; ознаки цього стану варіюються залежно від його тяжкості [276]. Дефіцит Zn пов'язаний з ускладненнями вагітності та пологів, а також із затримкою росту та вродженими аномаліями плода [277].

Cu необхідна для нормальної роботи мозку та нервової системи, окисних процесів, енергетичного обміну, захисту від вільних радикалів та транспорту заліза, нормальної плацентації [278]. Вона впливає на активність ферменту лізилоксидази, формування в ширину перехресних ланцюгів еластичних та колагенових волокон, внаслідок чого забезпечується щільність матриксу сполучної тканини, завершеність взаємозв'язків між її компонентами [270]. Це надає сполучнотканинному матриксу зрілість, пружність та еластичні властивості [273], що має особливе значення для повноцінної обтураційної здатності шийки матки під час вагітності.

В організмі Cu переміщається між Cu 1+ і Cu 2+ формами, хоча більшість Cu в організмі перебуває у формі Cu 2+. Здатність Cu легко приймати і віддавати електрони пояснює її важливу роль в окислювально-відновлювальних реакціях і в нейтралізації вільних радикалів [279]. Хоча Гіппократ прописував з'єднання Cu для лікування хвороб ще 400 р. до н.е. [280], вчені все ще відкривають нову інформацію про функції Cu в організмі людини [277].

Se є важливим мікроелементом, який інтегрований у селенопротеїни, виявляючи різні плейотропні ефекти, починаючи від антиоксидантної та протизапальної дії і закінчуючи активним синтезом гормонів щитовидної

залози [272]. Se поряд з іншими мікроелементами часто вважається чимось необхідним; у клінічному та медичному сенсі показано, що він тісно пов'язаний зі смертністю, функцією щитоподібної залози та серцево-судинної системи [281]. Було виявлено, що фолікулярні концентрації Se позитивно пов'язані з якістю ембріона на стадії дроблення, тоді як вищі рівні Se в сироватці самок, як було виявлено, значною мірою пов'язані з більш високою ймовірністю утворення бластоцисти і мають значущий прикордонний зв'язок з високоякісними бластоцистами [271]. Виявлена суттєва кореляція між безпліддям та низькими рівнями селену [282].

Подвійне сліпе РКД, проведене на 120 жінках, що перенесли ДРТ, показало, що пероральне введення Se було важливим з точки зору отримання гарних ембріонів [283]. Належний вплив селену на розвиток ембріона узгоджується з результатом, згідно з яким його концентрації у самок у сироватці відповідали ймовірності утворення бластоцисти [282-284]. У вагітних жінок з діагнозом автоімунних захворювань щитоподібної залози прийом 83 мкг Se на день протягом усієї вагітності та після пологів безпечний і надає позитивний вплив на титр автоантитіл та рецидиви післяпологового тиреоїдиту [284].

Проблеми, пов'язані з вагітністю, такі як прееклампсія, затримка внутрішньоутробного росту плода, гестаційний діабет та передчасні пологи, залежать від плацентарного окисного стресу [285]. Se сприяє позитивній зрілості ембріона, стимулює трофобластичні клітини для активації мітохондріального біогенезу зниження активних форм кисню [265, 285-287]. Недостатність Se є рекордсменом із гіпертензивних захворювань, що розвиваються в однієї з десяти вагітних жінок, особливо у другій половині гестаційного періоду [288].

Заключення

Адекватне забезпечення організму вагітних Mg та мікроелементами, такими як Zn, Cu і Se, є важливим для нормального перебігу вагітності та пологів. На сьогоднішній день мало вивченим питанням є насиченість Mg та

мікроелементний статус вагітних пізнього репродуктивного віку з вагітністю, індукованою в програмах ДРТ, що потребує проведення подальших досліджень.

1.6. Особливості метаболізму омега-3 поліненасичених жирних кислот у вагітних пізнього репродуктивного віку

Омега-3-поліненасичені жирні кислоти (ω3-ПНЖК) є одним з найбільш затребуваних мікронутрієнтів, принципово важливих для підтримки фізіологічної вагітності [289-291]. Це обумовлено тим, що основними функціями ПНЖК в організмі людини є участь у формуванні фосфоліпідів біологічних мембран усіх органів і тканин (головного мозку, кардіоміоцитів, тромбоцитів та ін.), і синтез тканинних гормонів (ейкозаноїдів, простациклінів, простагландинів, лейкотрієнів), які регулюють місцеві клітинні і тканинні процеси, включаючи запальні реакції, функціонування тромбоцитів, лейкоцитів та еритроцитів, звуження та розширення судин тощо [292, 293]. У той же час ω3 належать до ПНЖК, які не виробляються людським організмом [294].

Пропоновані механізми захисної ролі ω3-ПНЖК включають зниження артеріального тиску; зміну профілю ліпідів, особливо зниження концентрації тригліцеридів у сироватці крові; модулювання рівнів артеріальної ліпопротеїнліпази; зниження схильності до тромбоутворення; наявність протизапальної та антиаритмічної дії; поліпшення функції ендотелію судин та чутливості до інсуліну [295].

З віком в організмі будь-якої жінки здійснюються зміни функціонального стану ендотелію і підвищення в’язкості крові [292]. Функціонально та структурно повноцінний ендотелій регенерує лише до 30-річного віку. У пізнішому віці, за природного оновлення, регенерують «неповноцінні» ендотеліоцити з порушеним функціональним станом. Дисфункція ендотелію супроводжується вивільненням вазоконстрикторних

субстанцій, вільних радикалів, факторів, що пригнічують ендогенний фібриноліз та посилюють агрегацію тромбоцитів, проліферативну та міграційну активність лейкоцитів та гладком'язових клітин судин. Це сприяє розвитку тромбозів і запалення, стійкого спазму судин [292], що в свою чергу може призводити до плацентаассоційованих захворювань під час вагітності.

Адекватне споживання довголанцюгових ω3-ПНЖК у раціоні вагітних жінок має важливе значення, особливо це стосується найбільш біологічно активних форм (докозогексаєнової кислоти (ДГК) та ейкозопентаєнової кислоти (ЕПК)), так як ці жирні кислоти підтримують ріст плода, особливо головного мозку та очей, а дефіцит супроводжується порушеннями зору та субоптимальним поведінковим розвитком [291, 296]. У сітківці вміст ДГК складають ~ 80 % всіх ПНЖК. 60 % сухої маси головного мозку становлять жирні кислоти, а ДГК є основною серед них омега-3 жирною кислотою [297]. Дефіцит ω3-ПНЖК у матерів призводить до низьких рівнів ДГК у корі головного мозку потомства і впливає на здатність до навчання у моделях на тваринах. Протягом третього триместру ДГК вибірково накопичується у головному мозку з більшою швидкістю, ніж інші жирні кислоти [297].

ЕПК та ДГК необхідні насамперед для здійснення природного завершення запального процесу (так званий дозвіл запалення), який здійснюється за участю резолвінів та протектинів, що синтезуються з ДГК та ЕПК [289]. Вплив цих сигнальних молекул на функцію ендотелію, коагуляцію, агрегацію тромбоцитів, вазоспазм (у тому числі спіральних артерій плаценти) не тільки забезпечує фізіологічний перебіг вагітності, але також є важливим для профілактики та терапії акушерських ускладнень (звичне невиношування, надлишкове збільшення маси тіла під час вагітності, прееклампсія), патологій розвитку плода (затримка внутрішньоутробного росту, макросомія, аутизм, порушення зору, алергічні захворювання) та у лікуванні післяпологової депресії [290, 297, 299, 300, 301].

Заключення

ω3-ПНЖК – важливіші компоненти нутритивного забезпечення будь-якої вагітності. Метаболізм ПНЖК у вагітних пізнього репродуктивного віку, у тому числі при наявності індукованої у програмах ДРТ вагітності, на сьогодні мало вивчений і потребує проведення досліджень.

1.7. Психологічний компонент гестаційної домінанти у вагітних пізнього репродуктивного віку

Психоемоційний стан – особлива форма психічних станів людини з переважанням емоційного реагування на кшталт домінанти. Емоційні прояви у реагуванні на дійсність регулюють самопочуття та функціональний стан індивіда. Дефіцит емоцій знижує активність центральної нервової системи (ЦНС) і може спричинити погіршення працездатності. Надмірний вплив емоційних факторів здатний викликати стан нервово-психічного напруження та зрив вищої нервової діяльності. Оптимальне емоційне збудження – умова готовності до діяльності та її сприятливого для здоров'я здійснення [302].

Принцип домінанти, як один з основних принципів діяльності ЦНС, був сформульований О. О. Ухтомським у 1923 р. у роботі «Домінанта як робочий принцип нервових центрів». Відповідно до цього принципу, під впливом будь-якого збудження, викликаного зовнішніми або внутрішніми факторами, формується вогнище пануючого збудження – домінанта, яка забезпечує діяльність організму в певному напрямку і сприяє гальмуючому впливу на роботу інших нервових центрів, які перешкоджають цьому [303].

У 1960-і роки І. А. Аршавський застосував «принцип домінантності» для пояснення змін, що відбуваються в організмі вагітної, що виникають після імплантації, і вперше ввів термін «материнська домінанта» [302]. Це послідовно виникаючі внаслідок репродуктивної функції і змінюючі один одного домінантні стани в організмі жінки, детерміновані біологічними (перш за все гормональними) змінами, психологічними та соціальними факторами, які спрямовують всі найважливіші реакції організму вагітної на формування

сприятливих умов для розвитку плода, забезпечуючи таким чином народження здорової дитини [304].

Гестаційна домінанта спирається на створення нової та принципово іншої констеляції ланок у ЦНС матері, що забезпечує певний гормональний профіль та відповідний йому вже інший гомеостаз та форму поведінки під час вагітності. Гестаційна домінанта включає фізіологічний і психологічний компоненти. Фізіологічний компонент відповідає за перебудову у роботі різних систем органів [303, 305].

На особливу увагу заслуговує психологічний компонент гестаційної домінанти (ПКГД). З моменту виникнення вагітності в ЦНС матері починає надходити зростаючий потік імпульсації, що викликає появу в корі великого мозку місцевого вогнища підвищеної збудливості – гестаційної домінанти. Навколо гестаційної домінанти, за фізичними законами індукції, створюється поле гальмування нервових процесів. Клінічно цей процес проявляється у деякому загальмованому стані вагітної, переважання в неї інтересів, безпосередньо пов'язаних із народженням та здоров'ям майбутньої дитини. Важливим є те, що при виникненні різних стресових ситуацій (переляк, страх, сильні емоційні переживання) у ЦНС вагітної поряд із гестаційною домінантою можуть виникати й інші осередки стійких збуджень. Це значною мірою послаблює дію гестаційної домінанти і нерідко супроводжується патологічним перебігом вагітності, і, як наслідок, і пологів. Гестаційна домінанта включає в себе піддомінанти вагітності, пологів і вигодовування, що послідовно змінюють одна одну [302, 303].

ПКГД – сукупність механізмів психічної саморегуляції, що включаються у жінки при виникненні вагітності, спрямованих на збереження гестації та створення умов для розвитку майбутньої дитини, що формують ставлення жінки до своєї вагітності, її поведінкові стереотипи [305, 306]. Виділяють п'ять типів ПКГД: оптимальний, гіпогестогнозичний, ейфоричний, тривожний та депресивний [303, 304, 305, 307].

Вік є значущим фактором, що визначає оптимальність ПКГД, вираженість якого досягає свого максимуму у віковій групі 31-35 років [307]. Тенденція відкладати материнство до віку 30 років і більше нині міцно укоренилася у багатьох країнах [308]. При цьому кількість дітей, які народилися у жінок пізнього репродуктивного віку, за останні 15 років зросла до 70 % [309]. Незважаючи на зниження шансів на зачаття, багато жінок відкладають народження дитини, щоб віддати пріоритет освіті та кар'єрі, фінансовому благополуччю та пошуку відповідного партнера [310], перш ніж намагатися завагітніти. Комплексні дослідження документально підтвердили, що така тенденція збільшує медичні ризики як для матері, так і для немовляти [306, 311, 312, 314].

Відкладення реалізації репродуктивної функції може збільшити ймовірність того, що жінка залишиться мимовільно бездітною, а також збільшити ймовірність ускладнень вагітності у тих, хто завагітніє у старшому віці. Незважаючи на добре задокументоване зниження плідності, яке відбувається з віком жінки, жінки репродуктивного віку часто переоцінюють вік, у якому відбувається значне зниження фертильності, і переоцінюють успіх ДРТ для уникнення безпліддя [314], хоча ДРТ – найбільш ефективний метод подолання безплідного шлюбу у пізньому репродуктивному віці.

Досвід лікування у програмах ДРТ стає життєвою кризою для деяких осіб і може бути особливо руйнівним для жінок через саме безпліддя, нав’язливі медичні процедури, високі фінансові витрати та невизначеність щодо ефекту лікування [315, 316]. За даними клінічних психологів, лабільний психоемоційний стан вагітної може стати додатковим негативним фактором, що позначається на перебігу гестації [317]. Вагітності, що настали в результаті ДРТ, відносять до групи високого ризику розвитку акушерських ускладнень [302, 318]. Відомо, що стрес та нестійкий емоційний фон підвищують частоту плацентарної дисфункції, затримки росту плода, передчасних пологів і народження дітей з низькою масою тіла [319]. Доведено, що психологічний

стрес під час вагітності та в післяпологовому періоді дещо частіше зустрічається у первісток похилого віку, ніж у молодших жінок [320].

Вивчення чинників та механізмів формування психологічної готовності до материнства є досить важливою й поки невирішеною проблемою у сучасний період міждисциплінарного становлення науки та впровадження мультидисциплінарного підходу у наданні медичних послуг. Актуальність цілісного підходу до вивчення материнства підкріплюється й тим, що, незважаючи на сучасні досягнення в області медицини, фізіології, гінекології та акушерства, підвищенні наукового і технічного рівня допомоги при вагітності, пологах і неонатальних практиках, кількість психологічних проблем материнства і раннього дитинства не зменшується [321]. Дослідження щодо потенційного впливу пізнього репродуктивного віку матері при індукованій вагітності на психоемоційне здоров'я і характер ПКГД поодинокі [322].

Заключення

ПКГД – сукупність механізмів психічної саморегуляції, що включаються у жінки при виникненні вагітності, спрямованих на збереження гестації та створення умов для розвитку майбутньої дитини, що формують ставлення жінки до своєї вагітності, її поведінкові стереотипи. Вік є значущим фактором, що визначає оптимальність ПКГД. Хоча ДРТ найбільш ефективний метод подолання безплідного шлюбу у пізньому репродуктивному віці, досвід лікування у програмах ДРТ стає життєвою кризою для деяких осіб і може бути особливо руйнівним для жінок через саме безпліддя, нав’язливі медичні процедури, високі фінансові витрати та невизначеність щодо ефекту лікування. Тому доцільним є вивчення особливостей ПКГД в жінок пізнього репродуктивного віку з вагітністю, індукованою в програмах ДРТ.

1.8. Дисфункція плаценти та ішемічна хвороба плаценти як чинники плацентаасоційованих ускладнень під час вагітності,

індукованої в програмах допоміжних репродуктивних технологій, в жінок пізнього репродуктивного віку

Успіх вагітності залежить від адекватної імплантації і плацентації, і будь-яка проблема під час цього процесу може привести до змін у виробництві васкулогенних і ангіогенних факторів, які пов'язані з появою гіпертензивних розладів під час вагітності та основних плацентарних синдромів [323-326].

Термін «плацентарна дисфункція» використовується для опису аномального транспорту поживних речовин через матку і плаценту, що призводить до пошкодження плаценти і відомих ускладнень вагітності, таким як прееклампсія і затримка внутрішньоутробного росту плода. Тяжкість плацентарної дисфункції може впливати на основні фізіологічні патології, загальні для багатьох випадків передчасного відшарування плаценти і прееклампсії [323, 327, 328]. IVF істотно пов'язано зі зміною плацентарних маркерів, що пов'язано з більш високим ризиком аномальної плаценти і плацентарної дисфункції [329, 330]. Але плацентарні ангіогенні біомаркери специфічні для вагітності і не відбивають схильність матері до ішемічної хвороби плаценти [132].

Етіологія ішемічної хвороби плаценти недостатньо добре вивчена, але більшість гіпотез постулюють, що основну роль грає аномальна плацентація [240, 331, 332]. Зокрема, вважається, що недостатня плацентація або нездатність трофобласту належним чином проникати в плацентарне ложе є патогенезом ішемічної хвороби плаценти [332, 333]. Ішемічна хвороба плаценти сприяє більш ніж половині всіх пологів за медичними показаннями до 35 тижнів вагітності і половині всіх передчасних пологів [333].

Декілька факторів ризику для ішемічної хвороби плаценти були визначені, в тому числі вік матері, відсутність пологів в анамнезі, кілька вагітностей, хронічна гіпертензія, діабету (до вагітності і гестаційний), а також наявність ішемічної хвороби плаценти в анамнезі [332, 334-336]. Зовсім недавно, при IVF було виявлено збільшення ризику прееклампсії [332, 334,

124-127, 337] і малих для гестаційного віку плодів до 60 % [125, 128, 129]. Крім того, було виявлено, що вагітність при IVF в п'ять разів збільшує ризик відшарування плаценти [124, 335, 338].

Швидко зростає інтерес до плацентації в акушерських несприятливих наслідках, здоров’я новонароджених і дорослих після безпліддя та пов’язаних з нею методів лікування.

ДРТ включають процедури і дії, не характерні для репродукції *in vivo*. Крім того, процедури ДРТ відбуваються, коли гамети і ембріони піддаються значному епігенетичному репрограмуванню. Окислювальний, термічний і механічний стрес, викликаний процедурами ДРТ, може впливати на біологічні процеси росту, розвитку і функціонування плаценти з потенційно довгостроковими наслідками для здоров'я потомства [339].

На початку плацентарна імплантація включає ряд важливих подій, а саме ранню міграцію трофобласту, злиття клітин, ремоделювання тканин, імунну толерантність, зміни обміну речовин і деградацію позаклітинного матриксу [340-342]. За даними L. Zhao et al. (2019) [343], у плацентах жінок після ДРТ у першому триместрі загалом 3 405 диференціально регульованих генів були ідентифіковані як значно нерегульовані (> 2-кратна зміна; $p<0,05$): 1 910 генів було з підвищеною та 1 495 генів зі зниженою регуляцією. Аналіз функціонального збагачення диференціально регульованих генів продемонстрував, що гени брали участь у більш, ніж 50 біологічних процесах та шляхах, які, як було показано, відіграють важливу роль у першому триместрі *in vivo*. Ці шляхи можуть бути згруповані в каскади коагуляції, імунної відповіді, трансмембранної передачі сигналів, метаболізму, клітинного циклу, контролю стресу, інвазії та васкуляризації. Майже однакова кількість генів з підвищеною та негативною регуляцією брали участь в одних і тих же біологічних процесах, пов'язаних з розвитком та підтримкою плаценти [343].

Плацентація у жінок пізнього репродуктивного віку при вагітності, індукованій у програмах ДРТ, відбувається в умовах, які ще більше

відрізняються від фізіологічної норми. Це пов'язано з віковими змінами в репродуктивній системі та в організмі в цілому, частим обтяженим акушерсько-гінекологічним анамнезом, високою питомою вагою коморбідної екстрагенітальної патології, застосуванням великих доз гормональних препаратів, використанням донорських гамет та ембріонів [344].

Аномальна плацентація є поширеною знахідкою в безплідній популяції, навіть серед тих пар, які завагітніли спонтанно після періоду лікування безпліддя. Високий ризик передчасних пологів і низької ваги при народженні був виявлений у цих вагітностях [345]. Крім того, аномальна плацентація та акушерські ускладнення, такі як передчасні пологи, прееклампсія та синдром затримки росту плода (СЗРП), були пов’язані з ендометріозом, поширеним фактором безпліддя [346]. Іншим захворюванням матері, що має ризик розвитку плацентарних аномалій, зазвичай пов’язаних із безпліддям, є синдром полікістозних яєчників (СПКЯ), при якому поширеність гестаційного цукрового діабету значно збільшується [347]. Слід зазначити, що гестаційний цукровий діабет є самостійним фактором ризику виникнення плацентарних розладів зі зміною структури, функції та гіпертрофічним ростом органа [348].

Добре задокументовано, що ДРТ можуть бути пов’язані зі змінами морфології та структури плаценти, динаміки росту, імпринтованих і неімпринтованих генів та інших аспектів, що регулюють плацентацію [343, 349, 350-354]. Декілька досліджень демонструють, що частота передлежання плаценти була значно вищою при ДРТ, ніж при спонтанному зачатті (ВР 3,14, 95 % ДІ [29]; ВР 3,71, 95 % ДІ [355]). Крім того, плаценти від вагітностей, проведених за допомогою ДРТ, мають значно більшу вагу та вище співвідношення маси плаценти до ваги плода при народженні [355, 356]. Деякі спостереження показують, що плаценти вагітних, отриманих за допомогою ДРТ, мають збільшену товщину та більшу частоту гематом [357].

Вагітність після ДРТ має більш високий ризик несприятливих акушерських ускладнень, включаючи гестаційний цукровий діабет, гестаційну гіпертензію, відшарування плаценти, передчасний розрив плодових оболонок,

передчасні пологи, багатоводдя, багатоплідда, низьку масу тіла при народженні, вроджені вади розвитку, післяпологову кровотечу [358-360]. Зростаюча кількість доказів підтримує гіпотезу про те, що різні несприятливі наслідки вагітності, які спостерігаються після ДРТ, відбуваються через неоптимальну плацентацію, викликану аномальною функцією трофобласта [361-363]. Автори при цьому виявляють зміни на ультраструктурному рівні, патологічні зміни у функціях плацентарних генів, але значна увага в основному приділяється процесам імплантації і раннього ембріонального періоду [364-368]. Даних про функціональну та структурну організацію плаценти при вагітності після ДРТ на доношеному терміні дуже небагато.

Відповідно до проведених досліджень Y. Zhang et al. (2011) [369] з вивчення структури плацент після проведення ДРТ, було встановлено, що в плацентах після ДРТ відбувається значне зменшення і зниження щільності синцитіотрофобласта, а також збільшення числа вакуолей в мікроворсинках. При цьому зменшується протяжність плацентарного бар'єру. Це негативно відбивається на трансплацентарному метаболізмі. Використання генетичного мікроматричного аналізу показало зміни в генах, пов'язаних з регулюванням трансплацентарного обміну в плацентах після ДРТ [368, 369].

Одним з важливих параметрів функціональної активності плаценти є васкуляризація ворсинчастого хоріона, яка оцінюється за характером експресії ендотеліального маркера CD34. CD34 – маркер раннього диференціювання клітин-попередників гемопоезу, ендотеліальних клітин. Доведена індукуюча роль ендотеліальних молекул адгезії в процесі цитотрофобластичної інвазії [370]. Підвищення або зменшення експресії цього маркера свідчить про патологічні зміни в мікроциркуляторному руслі ворсинчастого хоріона.

CD34 візуалізує ендотеліальне вистелення судин усіх типів: широких артеріол і венул в складі опорних ворсин, другого і третього порядку і проміжних гілок. У проміжних і термінальних гілках в 25-30 % ворсин виявляють так звані синцитіокапілярні мембрани. Ворсини характеризуються зближенням, синцитіотрофобласт при цьому стоншений і формує найтонші

ділянки плацентарного бар'єру, які забезпечують максимальну дифузійну здатність плаценти наприкінці вагітності [371].

Відповідно до існуючих досліджень вік жінки має прямий вплив на площу експресії маркера CD34, при цьому найменші показники експресії спостерігалися у жінок старше сорока років [372].

Придбання клітинами трофобластів спеціалізацій, що сприяють інвазії та ремоделюванню спіральних артерій матки, є лабільним процесом, чутливим до навколишнього середовища, уразливим для дисморфогенезу при патологічних станах [373]. Гіпоксія – це сигнал, що управляє розвитком плаценти, і молекулярні механізми, що управляють клітинними адаптаціями до низької напруги кисню, є невід'ємною частиною диференціювання клітин трофобласта та плацентації. Центральним елементом клітинної відповіді на гіпоксію є комплекс факторів транскрипції, що називається фактором, що індукується гіпоксією HIF (hypoxia-inducible factor), який діє як головний регулятор експресії генів, що активуються гіпоксією, забезпечуючи адаптацію до гіпоксії [373, 374].

HIF являє собою гетеродимер, що складається з регульованої киснем α-субодиниці (HIF-1α або HIF-2α) та β-субодиниці (HIF-β). У присутності кисню 2 пролінові ланцюги HIF-1α гідроксилуються пролілгідроксилазами з киснем. Гідроксильовані пролілові залишки розпізнаються білком фон Хіппель-Ліндау як компонент убіквітінлігази E3, яка націлена на HIF-1α для протеасомної деградації. Навпаки, при низькому тиску кисню HIF-1α накопичується у клітині та індукує транскрипцію генів-мішеней [375, 376]. За даними літератури, HIF-1α бере участь у регуляції експресії більш, ніж 60 генів. Відомо, що HIF-1α інгібує диференціювання трофобластів у бік інвазійних екстравілльозних трофобластів [375].

HIF-1α інтенсивно експресується у плаценті з ранньої вагітності (між 5-8 тижнями), а потім рівні цього білка раптово падають приблизно на 10-12-ому тижні гестації, коли починають збільшуватися міжворсинчастий кровоплин та оксигенація плаценти [377]. Це зниження рівня HIF-1α дозволяє

диференціюватися трофобластам до інвазійних екстравілльозних трофобластів, які проникають глибоко в матку матері [375]. Аномально підвищений HIF-1α може призводити до зупинки трофобластів у відносно незрілому стані диференціювання, що призводить до неглибокої інвазії трофобластів у матку, тобто дефективної плацентації, та зниження матково-плацентарної перфузії [344].

Порушення ремоделювання спіральних артерій матки у свою чергу призводять до поганої плацентарної перфузії, ендотеліальної дисфункції та гіпоксії. Характерною особливістю прееклямптичної плаценти є підвищене регулювання передачі сигналів гіпоксії / HIF [378, 379]. Є деякі свідчення порушень чутливості до кисню та порушень у протеасомах, відповідальних за деградацію білка HIF-1α у прееклямптичній плаценті [373]. Гіпоксія та плацентарна дисфункція можуть призвести до дефіциту плацентарного естрогену, що може у подальшому підвищувати рівні плацентарного HIF-1α і замкне порочне коло [380].

Заключення

ДРТ сприяють розвитку дисфункції та ішемічної хвороби плаценти. Безпліддя та його лікування, включаючи ДРТ та його різноманітні процедури (ICSI, культура бластоцисти + FET + PGT-A зі стимуляцією яєчників або гормональними препаратами), можуть індивідуально або синергічно брати участь у дисрегуляції розвитку ембріона та плаценти. Доцільним є вивчення морфофункціональних властивостей, особливостей експресії маркера ендотеліальних клітин CD34 в судинному руслі вілльозного дерева плаценти та експресії маркера гіпоксії HIF-1α у ворсинчастому хоріоні плацент від жінок пізнього репродуктивного віку з вагітністю, індукованій в програмах ДРТ.

1.9. Менеджмент вагітних пізнього репродуктивного віку після запліднення в програмах допоміжних репродуктивних технологій

Вагітності в Україні ведуться згідно наказів МОЗ України: Наказ МОЗ України від 09.08.2022 № 1437 "Про затвердження Стандартів медичної допомоги «Нормальна вагітність»", Наказ МОЗ України від 24.01.2022 № 151 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Гіпертензивні розлади під час вагітності, пологів та післяпологовому періоді», Наказ МОЗ України від 02.11.2015 № 709 «Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Залізодефіцитна анемія»».

Досліджень щодо рекомендацій ведення жінок у пізньому репродуктивному віці недостатньо, особливо після ДРТ.

І. А. Жабченко та ін. (2021) [381] вказують на необхідність розроблення та проведення підготовки жінок пізнього репродуктивного віку до вагітності – прегравідарної (преконцепційної) підготовки за такими напрямками: визначення стану соматичного і репродуктивного здоров’я та проведення лікування сумісно з профільними фахівцями (терапевт, ендокринолог, кардіолог, невролог тощо); визначення стану репродуктивного здоров’я і проведення відповідної корекції (лікування запальних захворювань органів малого тазу, гормональна контрацепція з лікувальним ефектом, зниження маси тіла та корекція інсулінчутливості при СПКЯ, визначення стану оваріального резерву та ендометрія).

І. Glick et al. (2021) [382] також рекомендують заохочувати жінок, які перебувають у пізньому репродуктивному віці, оптимізувати своє здоров’я під час підготовки до вагітності; припинити палити та вживати алкоголь, розпочати фізичну активність, досягти нормальної маси тіла, приймати добавки фолієвої кислоти та стабілізувати супутні захворювання.

Відповідно до критеріїв високого ризику для факторів ризику прееклампсії Робочої групи з профілактичних послуг США (USPSTF) і схвалених Американським коледжем акушерів і гінекологів (ACOG) [383, 384], пізній репродуктивний вік вважається помірним фактором ризику. Таким чином, профілактика низькими дозами аспірину рекомендована лише

за наявності іншого помірного фактору ризику (перша вагітність, ожиріння, сімейний анамнез прееклампсії у матері чи сестри, афроамериканська раса, низький соціально-економічний статус, попередня вагітність немовлям із малою для гестаційного віку масою, мертвонародження або інтервал понад 10 років між вагітностями) або за наявності інших факторів високого ризику [385].

Запропонований погляд на потенційні профілактичні заходи прееклампсії, їх класифікація на первинну, вторинну або третинну профілактику. Первинна профілактика навряд чи буде успішною, оскільки концепція зосереджена на уникненні вагітності в популяціях високого ризику та зміні способу життя в усьому населенні з метою зниження частоти прееклампсії. Вторинна профілактика прееклампсії спрямована на припинення патогенного процесу до його розвитку і є основною метою досліджень. Третинна профілактика прееклампсії спрямована не на попередження самої прееклампсії, а на попередження її подальших ускладнень [385]. Крім згаданого вище розділу про профілактику аспірином, контроль способу життя, харчові добавки та допологове спостереження можуть допомогти первинній і вторинній профілактиці. Відповідно, пропонується відпочинок, фізичні вправи, модифікація дієти, наприклад дієта з низьким вмістом солі, і використання антиоксидантів. На жаль, жодна з них не була доведена як ефективна [386].

Навпаки, в іншому систематичному огляді було проаналізовано 28 РКД, які вивчали вплив різних факторів, таких як антикоагулянти (гепарин, еноксапарин, дальтепарин і надропарин), аспірин, паравастатин, оксид азоту, йога, мікроелементи, такі як L-аргінін, фолієва кислота, вітамін Е і С, фітонутрієнти, лікопін і VD окремо або в комбінації з Са. Результати цього огляду показали, що низькомолекулярний гепарин, еноксапарин, йога, L-аргінін, фолієва кислота та VD запобігають прееклампсії окремо або в поєднанні з Са [387].

Постулюється, що екзогенна корекція дефіциту Mg з метою лікування і профілактики цілого ряду патологічних станів під час вагітності виключно необхідна в клінічній практиці. Основне місце при цьому відводиться застосуванню препаратів Mg [255].

Препарати, що містять Mg, необхідно поєднувати з піридоксином (вітаміном В6), оскільки вони є синергістами і краще засвоюються, а частота дефіциту вітаміну В6 аналогічна дефіциту Mg [252]. Вітамін В6 відіграє найважливішу роль в основних процесах метаболізму – обміні амінокислот, синтезі нейромедіаторів і багатьох ферментів, володіє нейро-, кардіо- та гепатотропною, а також гемопоетичною дією. Встановлено, що піридоксин сприяє підвищенню всмоктування магнію в кишечнику, покращує його транспорт в клітини і процеси внутрішньоклітинного накопичення, потенціює фармакологічні ефекти магнію. У свою чергу, Mg сприяє активації вітаміну В6 у печінці. Таким чином, поєднання магнію і вітаміну В6 доповнює їхні фізіологічні ефекти в організмі й знижує ризик розвитку дефіциту магнію. Усе вищесказане й послужило основою для розробки і клінічного застосування комбінованих пероральних лікарських засобів, що містять Mg і вітамін В6 [250, 263].

Ефективність застосування препаратів Mg для прийому всередину (огляд метааналізу Кохрановської бази даних) проаналізована в РКД за участю понад 11 000 жінок. 5 досліджень, 352 вагітні [388]: прийом органічних солей Mg при судомах в ногах протягом 3 тижнів приводив до значимого зменшення або зникнення судом ніг у 65,5 % вагітних (при використанні плацебо – у 5,7 %). 7 досліджень, 2 689 вагітних [389]: прийом Mg до 25-го тижня вагітності (в порівнянні з плацебо) призводив до зниження ризику ускладнень: передчасних пологів - на 27 % (ВР 0,73; 95 % ДІ 0,57- 0,94); народження дітей з низькою масою тіла - на 33 % (ВР 0,67; 95 % ДІ 0,46-0,96); госпіталізації під час вагітності - на 34 % (ВР 0,66; 95 % ДІ 0,49-0,89); загрози переривання вагітності – на 62 % (ВР 0,38; 95 % ДІ 0,16-0,90).

Вважається, що сам по собі пізній репродуктивний вік не повинний

розглядатися як показання до інвазійних діагностичних процедур (амніоцентезу). Слід заохочувати та рекомендувати жінкам проводити неінвазійні скринінгові тести на анеуплоїдію разом із детальним ультразвуковим дослідженням. Жінок, які перебувають у стаціонарі, слід поінформувати про відносно високу безпеку амніоцентезу [382].

Враховуючи підвищений ризик розвитку в пізньому репродуктивному віці мертвонародження, доцільно запропонувати їм індукцію пологів або плановий кесарів розтин на 39 тижні вагітності [390].

Заключення

Для профілактики ускладненого перебігу вагітності та пологів у жінок пізнього репродуктивного віку після запліднення в програмах ДРТ доцільна розробка науково обґрунтованої комплексної лікувально-профілактичної методики ведення вагітності.

РОЗДІЛ 2
ДИЗАЙН, МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Бази та дизайн дослідження

Робота виконувалася впродовж 2021-2025 років на базі ОНМедУ (ректор академік НАМНУ, д.мед.н., проф. В. М. Запорожан), кафедри акушерства та гінекології ОНМедУ (зав. каф. – проф., д.мед.н. І. З. Гладчук); Центру перинатальної допомоги КНП «Міської клінічної лікарні № 10» ОМР (головний лікар – проф., д.мед.н. Т. М. Москаленко); Університетської клініки «Центр реконструктивної та відновної медицини» ОНМедУ (директор – доцент, к.мед.н. С. В. Бусел), ТОВ «Клініка репродуктивної медицини «Надія Одеса»» (директор – к.мед.н. І. Л. Захаренко), ТОВ «Профільна лікарня «Аірмед» (директор – О. П. Єфіменко). Лабораторні та морфологічні дослідження виконувалася в лабораторіях клінічних баз ОНМедУ. Усі лабораторії є сертифікованими.

Була висунута наступна робоча гіпотеза:

1. Вагітність, індукована в програмах ДРТ у жінок пізнього репродуктивного віку, має високий ризик акушерських і перинатальних ускладнень.

2. Важливими чинниками таких ускладнень є репродуктивне старіння, порушення мікробіому, аномальні зміни гормонального, цитокінового профілю, недостатня забезпеченість макро- і мікроелементами, вітаміном D, L-аргініном, ω3-поліненасиченими жирними кислотами, дисфункція та ішемічна хвороба плаценти, формування неоптимальних типів психологічного компоненту гестаційної домінанти.

3. Проведення патогенетично обґрунтованої профілактично-лікувальної методики ведення вагітності, індукованої у програмах ДРТ, у жінок пізнього репродуктивного віку з моменту встановлення факту наявності вагітності буде сприяти зниженню частоти акушерських та перинатальних

ускладнень, підвищенню якості життя.

Дизайн дослідження складався з чотирьох етапів (рис. 2.1).

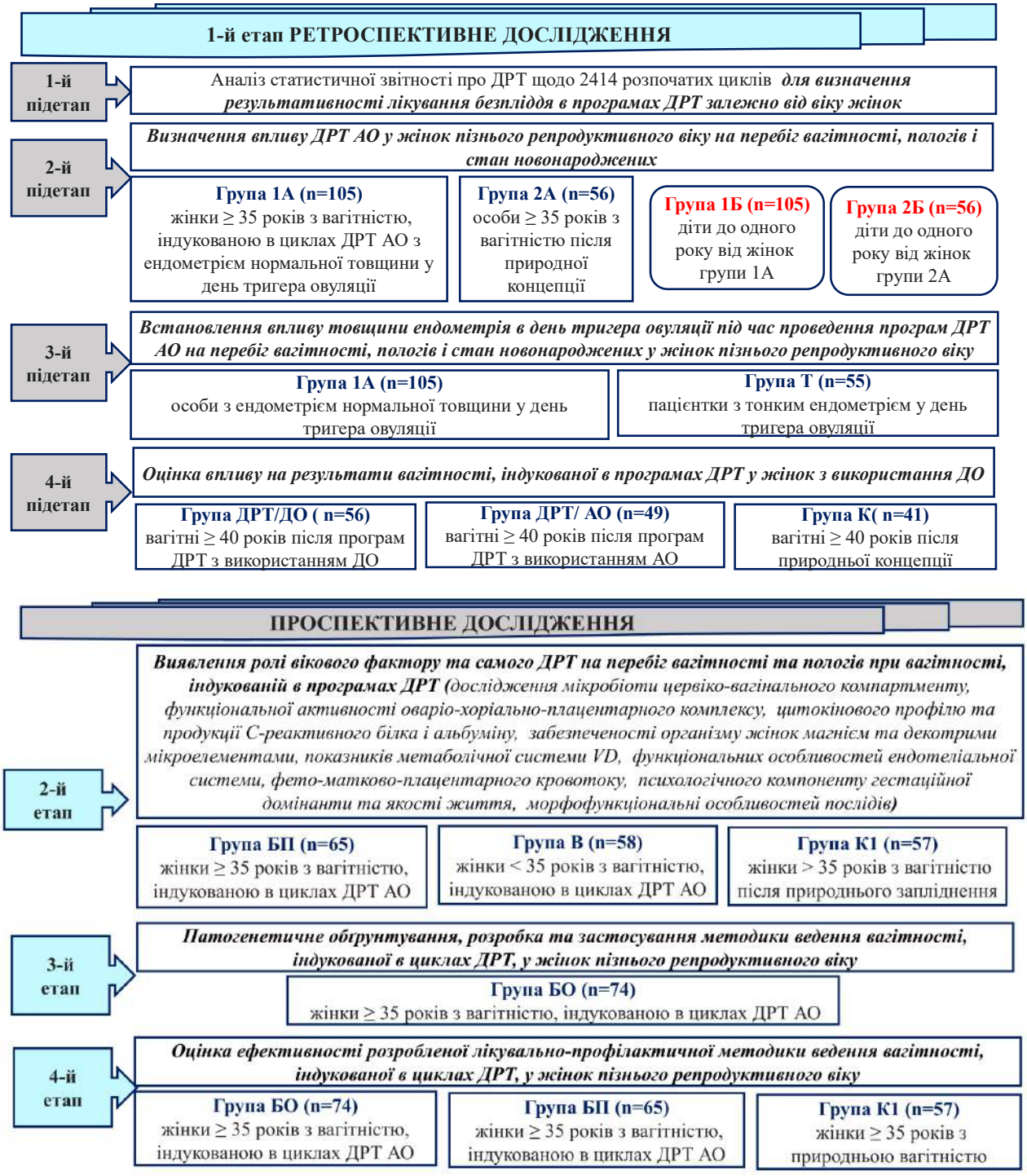

Рис. 2.1. **Дизайн дослідження**

1-й етап представляв ретроспективне дослідження і складався з чотирьох підетапів:

1-й підетап – аналіз статистичної звітності про ДРТ для визначення результативності лікування безпліддя методом штучного запліднення в програмах ДРТ залежно від віку жінок (аналіз статистичної звітності щодо 2414 розпочатих програм ДРТ за 6 років роботи відділення репродукції Університетської клініки № 1 «Центр відновної та реконструктивної медицини» ОНМедУ);

2-й підетап – визначення впливу ДРТ АО на перебіг вагітності, пологів і стан новонароджених та дітей першого року життя у жінок пізнього репродуктивного віку (аналіз медичної документації 105 жінок ≥ 35 років з вагітністю, індукованою в прамах ДРТ АО з ендометрієм нормальної товщини у день тригера овуляції групи 1А, і 56 здорових осіб ≥ 35 років з вагітністю після природної концепції групи 2А; 105 дітей до одного року групи 1Б від жінок групи 1А і 56 дітей до одного року групи 2Б від жінок групи 2А) ;

3-й підетап – встановлення 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 (160 жінок після ДРТ АО і настання вагітності, з яких 55 – пацієнтки групи Т з тонким ендометрієм у день тригера овуляції та 105 – особи групи 1А з ендометрієм нормальної товщини у день тригера овуляції);

4-й підетап – оцінка впливу на результати вагітності, індукованої в програмах ДРТ, у жінок ≥ 40 років з використання ДО (105 жінок у віці ≥ 40 років з вилікуваним в програмах ДРТ безпліддям, з яких 56 вагітних групи ДРТ/ДО лікувались у програмах ДРТ з використанням ДО, 49 вагітних групи ДРТ/АО лікувались у програмах ДРТ з використанням АО; 41 вагітна групи К у віці ≥ 40 років після природньої концепції).

2-й етап – виявлення ролі вікового фактору та самого ДРТ на перебіг вагітності та пологів при вагітності, індукованій в програмах ДРТ. Проведення комплексного проспективного обстеження 123 жінок з вагітністю, індукованою в програмах ДРТ, в динаміці гестації, серед яких 65 жінок групи

БП були у віці ≥ 35 років і 58 осіб у віці < 35 років, а також 57 жінок групи К1 з вагітністю після природної концепції: дослідження мікробіоти цервіко-вагінального компартменту, функціональної активності оваріо-хоріально-плацентарного комплексу, цитокінового профілю та продукції СРБ і альбуміну, забезпеченості організму жінок Mg та декотрими мікроелементами, показників метаболічної системи VD, функціональних особливостей ендотеліальної системи, ФМПК, ПКГД та якості життя, морфофункціональні особливостей послідів.

3-й етап – патогенетичне обґрунтування, розробка та застосування методики ведення вагітності, індукованої в програмах ДРТ, у жінок пізнього репродуктивного віку у 74 вагітних групи БО.

4-й етап – оцінка ефективності розробленої лікувально-профілактичної методики ведення вагітності, індукованої в програмах 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.

2.2. Матеріал дослідження

Матеріал ретроспективного дослідження склали:

- статистична звітність щодо 2 414 розпочатих програм ДРТ;
- 265 жінок з вагітністю, індукованою в програмах ДРТ, з яких: 105 осіб групи 1А віком ≥ 35 років з ендометрієм нормальної товщини в день тригера овуляції; 55 пацієнток групи Т віком ≥ 35 років з тонким ендометрієм в день тригера овуляції; 49 жінок групи ДРТ/АО ≥ 40 після ДРТ АО і 56 жінок групи ДРТ/ДО віком ≥ 40 після ДРТ ДО;

- 97 жінок з вагітністю після природньої концепції: 56 жінок віком ≥ 35 років групи 2А; 41 жінка віком ≥ 40 років групи К;
- 105 дітей групи 1Б віком до 1 року від жінок групи 1А і 56 дітей віком до 1 року групи 2Б від жінок групи 2А.

Матеріал проспективного дослідження включав:

- 139 жінок віком ≥ 35 років 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;
- 57 вагітних віком ≥ 35 років після природнього запліднення групи К1.

Критеріями включення у групи Т, 1А, ЗІВ/АО були: доступ до медичної документації у вигляді історій вагітності та пологів, обмінних карт, пізній репродуктивний вік, вилікуване безпліддя в програмах ДРТ АО, яке закінчилося настанням клінічної вагітності, відсутність цукрового діабету, перенос ембріонів гарної якості.

Критеріями виключення з груп ЗІВ/ДО і ЗІВ/АО були жінки з інтенсивним палінням (≥ 5 сигарет на день), ожирінням, вагітні з двійнею, анеуплоїдією плода, великими дефектами плода, хронічними екстрагенітальними захворюваннями матері, такими як цукровий діабет 1-го або 2-го типу, захворювання серця, нирок або печінки, хронічні інфекції, явні автоімунні захворювання, хронічна артеріальна гіпертензія, яка потребувала медичного лікування до вагітності, хромосомні або генетичні аномалії, наявність в анамнезі будь-якого типу раку, множинна міомектомія з можливим хірургічним ушкодженням маткових артерій.

2.2. Методи дослідження

У роботі застосовані наступні методи дослідження: клініко-анамнестичні, антропометричні, загальні клініко-лабораторні, внутрішнє та зовнішнє акушерське обстеження, імунохімічні, спектрофотометричні,

мікробіологічні, інструментальні, психометричні, морфологічні та імуногістохімічні, статистичні.

Клініко-анамнестичні методи. Усі вагітні були обстежені відповідно Наказу МОЗ України від 09.08.2022 № 1437 "Про затвердження Стандартів медичної допомоги «Нормальна вагітність»".

У обстежених осіб визначені масо-ростові дані, вивчено скарги, гінекологічний, акушерський, соматичний та інфекційний анамнез.

Усім вагітним вимірювали індекс маси тіла (ІМТ), систолічний та діастолічний артеріальний тиск на двох руках, частоту серцевих скорочень, визначали стан серцево-судинної, дихальної, травної, сечовидільної, нервової, опорно-рухової систем.

Проводили зовнішнє та внутрішнє акушерське дослідження. При зовнішньому дослідженні визначали положення, передлежання, позицію плода, висоту стояння дна матки, тонус матки, наявність скоротливої діяльності. При огляді в дзеркалах оцінювали стан шийки матки і стінок піхви, характер шийкових та вагінальних виділень. При бімануальному дослідженні оцінювали стан та розміри шийки матки, тіла матки, при можливості придатків матки.

Лабораторні методи. Вагітним проводили стандартні лабораторні обстеження відповідно Наказу МОЗ України від 09.08.2022 № 1437. Крім стандартного загального клініко-лабораторного обстеження визначали рівень в периферичній крові СРБ, альбуміну, Mg, Cu, Se, Zn, вміст загального, вільного та біодоступного 25(OH)D, VDBP, ω3-ПНЖК, β-хоріонічного гонадотропіну людини (β-ХГЛ), Р4, вільного естріолу (Е3в) і протеїну А, асоційованого з вагітністю (PAPP-A), рівень L-аргініну і сумарних нітріт- та нітрат-аніонів (NOx), цитокінів IL-2, IFN-γ, TNF-α, IL-4, IL-6, IL-10.

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 HTI (США) за допомогою тест-систем Roche Diagnostics (Швейцарія).

Рівні Mg, Cu, Se, Zn, в сироватці та еритроцитах крові вивчали методом спектрометрії за допомогою аналізатора 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.

Оцінку стану системи вітаміну D визначали імуноферментним методом за допомогою за допомогою імуноферментного аналізатора LabLine028 (model 4304) (Mfg. For West Medica Productions – und Perchtoldsdorf, Австрія): рівні 25(OH)D у сироватці крові за допомогою тест систем EUROIMMUN (Німеччина), VDBP – за допомогою тест систем ALPCO (США) згідно з інструкціями фірм-виробників. Оцінювали результати за міжнародними рекомендаціями «Клінічна практика профілактики, діагностики та лікування дефіциту вітаміну D: Консенсусна заява експертів Центральної та Східної Європи» (2022) [392]: нормальний вміст VD – 30-100 нг/мл (76-250 нмоль/мл) 25(OH)D, недостатність VD – вміст 25(OH)D 21-29 нг/мл (51-75 нмоль/л), дефіцит VD – вміст 25(OH)D менше від 20 нг/мл (менше від 50 нмоль/л).

Вільний та біодоступний 25(OH)D розраховували з використанням рівнянь, описаних A. Vermeulen et al. (1999) [393]. Нормальним референтним діапазоном рівнів VDBP, вважали 300-600 мкг/мл відповідно опублікованим дослідженням [394].

Рівні ω3 ПНЖК у периферичній крові вивчали методом спектрометрії 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. Референтні межі вмісту ПНЖК приведені у табл. 2.1.

Таблиця 2.1.

Референтні значення досліджуваних ω3-ПНЖК, мг/л

Показник (для ПНЖК – систематична (IUPAC) формула (з мет. кінця), тривіальна назва	Референтні значення
18:3 ω3 α-ліноленова кислота	4-15
20:3 ω3 11, 14, 17 ейкозатрієнова кислота	2-10
20:5 ω3 ейкозапентаєнова кислота (ЕПК)	3-36
22:5 ω3 докозапентаєнова кислота	<25
22:6 ω3 докозогексаєнова кислота (ДГК)	25-80
Сума ω3 ПНЖК	78-130

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 Р4 – за допомогою тест-систем Roche Diagnostics (Швейцарія); Е3в і PAPP-A – за допомогою тест-систем Immulite 2000 (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., США).

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 [395], при якому утворюється стійкий кольоровий комплекс оранжево-червоного аргініну з α-нафтолом в присутності окислювача. Кількість L-аргініну розраховували користуючись калібрувальним графіком, складеним у відповідності до умов проведення досліду і який являє собою криву залежності оптичної щільності від кількості аргініну.

Концентрацію сумарних нітріт- та нітрат-аніонів (NOx) визначали з використанням реакції з реактивом Гриса-Ілосвая [396, 397]. Кількісне визначення NOx засновано на спектрофотометрії барвника, що утворюється у видимій і ультрафіолетовій частині спектру, так як азобарвник, який утворюється, має оптичну щільність, пропорційну концентрації нітріт-аніонів. Екстинкцію реєстрували при довжині хвилі 540 нм.

Мікробіологічні методи. Стан біоценозу піхви оцінювали за вмістом лактобацил, наявністю патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів, з кількісним їх визначенням методом мікроскопії урогенітальних виділень, урогенітального бактеріологічного посіву. Обстеження на урогенітальні інфекції (хламідіоз, мікоплазмоз, трихомоніаз, уреаплазмоз, гонорея) проводили з використанням методу полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР).

Мікробіологічне дослідження цервіко-вагінальної мікробіоти проводили у 12-13 тижнів вагітності після закінчення у групах з ДРТ підтримки вагітності вагінальними формами мікронізованого прогестерону.

Проведення pH-метрії урогенітальних виділень здійснювали за допомогою «Тест-смужки Citolab pH для визначення pH вагінального середовища» ТОВ "НВК "ФАРМАСКО", Україна) з можливістю його визначення в діапазоні від 4,0 до 7,0 з кроком поділу 0,2-0,3-0,5 (норма 4,0–4,4). Тест заснований на принципі методу сухої хімії. Після абсорбування зразка на паперовій частини тест-смужки відбувається хімічна реакція і колір тестової зони змінюється в залежності від рівня pH. Шкала оцінки результатів представлена кольорами від темно-жовтого до темно-синього. У тесті використані такі реагенти, як метиленовий червоний і бромтимоловий синій.

При бактеріоскопії проводили світлову мікроскопію урогенітальних мазків, забарвлених по Граму.

При культуральному дослідженні виділення та ідентифікацію мікроорганізмів здійснювали класичним бактеріологічними методом з використанням відповідних поживних середовищ і визначенням роду та виду бактерій та грибів, визначення чутливості до антибіотиків та антимікотиків.

Інструментальні методи. Вагітність була підтверджена трансвагінальним ультразвуковим дослідженням (УЗД) на терміні 6–8 тижнів лікарем репродуктологом з візуалізацією та вимірюванням гестаційного мішка, жовткового мішка, тім'яно-куприкової довжини та оцінкою серцевої діяльності ембріона в усіх випадках трьох когорт. Усі ультразвукові сканування та вимірювання, включаючи допплерографію, з 11 тижнів вагітності проводили оператори ультразвукової діагностики експертного класу з великим досвідом акушерського ультразвуку та сертифікатом компетентності, наданим The Fetal Medicine Foundation (FMF), щоб мінімізувати різницю між спостерігачами.

Усім вагітним проводили трансвагінальну ультразвукову цервікометрію на 12-му, 14–16-му та 18–20-му тижнях гестації. Цервікометрію виконували відповідно до FMF [398] трансвагінально; порожній сечовий міхур пацієнтки; введення датчика в переднє вагінальне склепіння; зображення цервікального каналу по всій довжині – від внутрішнього до зовнішнього зіва; ознакою вибору правильного зовнішнього зіва вважали стінку піхви; правильне розміщення каліперів; цервікальний канал розташований «горизонтально» на екрані; уникали компресії датчиком на шийку матки; уникали оцінки довжини шийки матки при скороченні матки; вимірювали фіксоване зображення після вилучення датчика з піхви; zoom отриманого зображення, збільшена шийка матки мала займати до 2/3 площі екрана. При вимірюванні довжини шийки матки дотримувалися таких правил: вимір від внутрішнього до зовнішнього зіва вздовж ендоцервікального каналу. При вигнутій формі ендоцервікального каналу вимірювали його одним із трьох способів: прямим відрізком, двома відрізками, ручним трасуванням уздовж ендоцервіксу. Цервікальною довжиною за наявності лійки вважали довжину зімкнутої частини цервікального каналу. Закритий внутрішній зів цервікального каналу реєстрували як Т-подібну форму. При лійкоподібному розширенні внутрішнього зіва описували лійку як V-, Y- і U-подібну. За наявності лійки довжина шийки матки мала дві складові – довжину лійки та функціональну

довжину, тобто довжину зімкнутої частини цервікального каналу. Для виявлення прихованої лійки, лійки, що ховається при скороченні стінок матки в нижніх відділах, використовували фундальну пробу – компресія вільною рукою сонолога в ділянці дна матки, спрямована вниз. Діагноз істміко-цервікальної недостатності (ІЦН) виставляли на підставі ультразвукових критеріїв діагностики обтураційної неспроможності шийки матки, які включали довжину шийки матки ≤ 25 мм, діаметр внутрішнього зіва > 6 мм та задній кут шийки матки > 90° [399].

Ультразвуковий пренатальний скринінг у терміні 11^{+0}-13^{+6}, 18-22, 28-32 і 36-37 тижнів вагітності, доплерівську велосиметрію – доплерографію маткових судин у терміні 11^{+0}-13^{+6} тижнів вагітності, доплерографію маткових судин, пупкової артерії та середньої мозкової артерії у терміні 28-32 і 36-37 тижнів вагітності з визначенням пульсативного індексу (ПІ). Вимірювання проводилися в рамках комплексної клінічної оцінки, а не для єдиної мети дослідження. Для включення у дослідження пацієнтки повинні були відвідати лікаря акушера-гінеколога до 12 тижнів вагітності.

Психометричні методи. Усі жінки були консультовані психологом і/або психотерапевтом. Оцінювали ПКГД та якість життя. Для визначення ПКГД використовували опитувальник І. В. Добрякова «Тест відношень вагітної» [400]. Дана методика надає змогу виявити психологічну складову вагітності, спрогнозувати перебіг вагітності та визначити точки психокорекції. Тест вміщує три блока тверджень, які відбивають: відношення жінки до себе вагітної; відношення жінки до системи мати-дитя, яка формується; відношення вагітної жінки до відношення до неї оточуючих. У кожному блоці є три розділи, у яких шкалируються різні поняття. Кожне з них представлено п'ятьма твердженнями, що відображають п'ять різних типів ПКГД: оптимальний, тривожний, ейфорійний, гіпогестогнозичний, депресивний [400].

Опитувальник для оцінки якості життя "SF-36 Health Status Survey" (SF-36) використовували для оцінки загального стану здоров'я, тобто ті

детермінанти здоров'я, які не є специфічними для вікових груп, деяких захворювань або програм лікування. Анкету SF-36 заповнювали всі проспективно обстежені вагітні на 7-8-му і у 31-32-му тижні вагітності. В основу опитувальника покладено вісім композитних концепцій охорони здоров'я, у тому числі: функції та дисфункції, стресу та благополуччя, об'єктивних і суб'єктивних оцінок, позитивних і негативних самооцінок загального стану здоров'я [401]. Анкета SF-36 складається з 36 пунктів, згрупованих у вісім шкал: фізичне функціонування; рольова діяльність, зумовлена фізичним станом; інтенсивність тілесного болю; загальний стан здоров'я; життєздатність; соціальне функціонування; рольове функціонування, зумовлене емоційним станом; психічне здоров'я. Показники кожної шкали варіюють між 0 і 100 балами. Більш високий бал свідчив про більш високий рівень якості життя (100 балів означало повне здоров'я).

Морфологічні та імуногістохімічні методи. Матеріалом для дослідження стали 65 плацент жінок ≥ 40 років групи ДРТ від одноплідних доношених вагітностей, індукованих в програмах штучного запліднення з АО, 49 плацент після ДРТ/ДО породіль ≥ 40 років і 30 плацент від одноплідних доношених вагітностей після природної концепції від умовно соматично і гінекологічно здорових жінок ≥ 40 років.

Плаценти групи ДРТ були розділені на 2 підгрупи: плаценти від породіль з вилікуваним первинним безпліддям (n = 33); плаценти від породіль з вилікуваним вторинним безпліддям (n = 32). Серед плацент групи контролю 15 (50,00 %) були після першої одноплідної доношеної вагітності, 15 (50,00 %) – після повторної одноплідної доношеної вагітності.

З дослідження були виключені плаценти від недоношеної (менше 37 тижнів) і переношеної (більше 41 тижня) вагітності, інфіковані плаценти, плаценти від жінок з автоімунними та ендокринними захворюваннями, плаценти від вагітності, індукованої в зв'язку з чоловічим фактором безпліддя.

Плаценти пацієнток обох груп після пологів, після первинної макроскопічної оцінки цілісності, зважування, оцінки плацентарно-плодового

коефіцієнта відправлялися на макроскопічне та мікроскопічне гістопатологічне дослідження до КП «Одеське обласне патологоанатомічне бюро» (згідно з договором з цією установою). Морфологічне дослідження плацент проводилося з урахуванням вимог наказу МОЗ України від 18.08.2004 р. № 417 «Про удосконалення дитячої патологоанатомічної служби», наказу МОЗ України від 06.09.2021 р. № 1877 «Про затвердження порядку проведення патологанатомічного розтину».

З відібраних для дослідження плацент вирізали по 5 шматочків невеликих розмірів (0,5 см × 0,5 см × 0,5 см) з крайової, парацентральної і центральної зони. Фіксацію матеріалу проводили в 10 % розчині нейтрального забуференого формаліну з pH 7,4 протягом доби. Отримані зразки збезводнювали в спиртах зростаючої концентрації (70-96 %), заливали в рідкий парафін, виготовляли парафінові блоки на автоматичній станції виготовлення парафінових блоків Leica EG1160 (Німеччина). Зрізи виготовляли товщиною 4-5 мкм и розміщували по 3-4 на скла Super Frost® Plus (Німеччина).

Парафінові зрізи фарбували гематоксиліном та еозином (H&E), вивчали за допомогою світлової мікроскопії з використанням мікроскопів Euromex CEPII iScope (Нідерланди) та Granum L30 (Китай). Оцінювали морфологію амніотичної оболонки, хоріальної і базальної пластини, крайової зони, ворсин хоріона і стан міжворсинчастого простору.

Для імуногістохімічного (ІГХ) дослідження використовували парафінові зрізи, товщиною 4,0-5,0 мкм, які потім поміщали на предметні скельця і покривали плівкою з полі-L-лізину (Menzel).

При ІГХ дослідженні оцінювали експресію ендотеліальної синтази NO в клітинах ворсинчастого хоріону плацент, експресію в ендотеліальних клітинах судинного компонента ворсинчастого хоріона ендотеліального маркеру CD34,

Для ІГХ оцінки експресії ендотеліальної NO-синтази (eNOS) у клітинах ворсинчастого хоріону, як місцевого плацентарного вазодилятатора, використовували стандартний непрямий стрептавідин-пероксидазний метод з

моноклональными антитілами (МАТ) до eNOS (Novocastra, клон RN5, титр 1:40). Оцінювалася оптична щільність та площа експресії у ворсинчастому хоріоні плацент. Оптичну щільність експресії виявлених продуктів вимірювали в умовних одиницях. Розрахунок відносної площі експресії проводили як відношення площі, яку займають імунопозитивні клітини, до загальної площі клітин у полі зору і виражали у відсотках.

Для ІГХ оцінки експресії в ендотеліальних клітинах судинного компонента ворсинчастого хоріона ендотеліального маркеру CD34 застосовували мишачі МАТ до CD34 (Dako, клон QBEnd-10, титр 1:25). В якості вторинних антитіл використовували антитіла, кон'юговані з пероксидазою (універсальний набір EnVision Flex, High pH, Dako).

Для ІГХ оцінки експресії HIF-1α використовувалися МАТ до HIF-1α (Abcam, клон H1alpha67, 1:50). У якості вторинних антитіл використовували антитіла, кон'юговані з пероксидазою (універсальний набір EnVision Flex, High pH, Dako). Кількісну оцінку результатів ІГХ реакції проводили в 5 полях зору для кожного мікропрепарату. Оцінювали площу експресії і оптичну щільність HIF-1α в ворсинчастому хоріоні плацент.

Кількісну оцінку результатів ІГХ реакції проводили в п’яти полях зору для кожного мікропрепарату. Оцінювали оптичну щільність і площу експресії CD34 і HIF-1α в ворсинчастому хоріоні плацент. Розрахунок відносної площі експресії проводили як відношення площі, займаної імунопозитивними клітинами, до загальної площі клітин в полі зору і виражали у відсотках. Оптичну щільність експресії виявлених продуктів вимірювали в умовних одиницях. Перший показник показував експресію CD34 і HIF-1α в клітинній популяції, другий показник – в окремих клітинах.

*Статистичні методи***.** Вибіркові дані оцінювалися за кількісною, номінальною та ранжируваною шкалами. Одержані результати обробляли на ЕОМ типу IBM PC із застосуванням пакету програми Microsoft Excel 2019 і методів аналітичної і варіаційної статистики.

За допомогою вибіркового методу оцінювали параметри генеральної

сукупності за даними вибірки. Розраховували середнє арифметичне (M), похибку стандартного відхилення (±SEM). Досліджені показники перевіряли на нормальність розподілу із використанням тесту Колмогорова-Смірнова. У разі нормального розподілу вірогідність відмінностей кількісних результатів визначали за допомогою t-критерію Ст'юдента, при розподілі, який відрізнявся від нормального використовували U-критерій Манна-Уітні. Для порівняння розподілу частот непараметричних показників у групах та підгрупах дослідження використовували описову статистику та обчислення критеріїв χ^2 Пірсона з поправкою Йєтса. для всіх видів аналізу при рівні значущості (p) менше 0,05 (95,0 % рівень значущості).

Кореляційний аналіз і кореляційно-регресійний аналіз проводили для вивчення стохастичної залежності між показниками.

Для оцінки відношення шансів події в порівнюваних групах розраховували відношення шансів (ВШ) і 95 % довірчий інтервал (95 % ДІ). Значення ВШ від нуля до одиниці відповідало зниженню ризику, більше за одиницю – його збільшенню, рівне одиниці – відсутність ефекту. Результат виражали у вигляді (ВШ [95 % ДІ]), наприклад, ВШ 3,95 [2,23-7,82].

РОЗДІЛ 3
ФАКТОРИ РИЗИКУ, ЧАСТОТА І СТРУКТУРА АКУШЕРСЬКИХ ТА ПЕРИНАТАЛЬНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ У ЖІНОК ПІЗНЬОГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ З ВАГІТНІСТЮ, ІНДУКОВАНОЮ В ПРОГРАМАХ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ (РЕТРОСПЕКТИВНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ)

3.1. Результативність лікування безпліддя методом штучного запліднення в програмах допоміжних репродуктивних технологій в залежності від віку жінок за результатами статистичної звітності про допоміжні репродуктивні технології

Проведено ретроспективний аналіз статистичної звітності про ДРТ за 6 років роботи відділення репродукції Університетської клініки № 1 «Центр відновної та реконструктивної медицини» ОНМедУ.

Серед 2414 розпочатих програм ДРТ 56,30 % (1359) склали жінки активного репродуктивного віку (< 35 років) і 43,70 % (1055) пацієнтки пізнього репродуктивного віку (≥ 35 років). Після проведення КОС пункція фолікулів виконана 1336 (57,44 %) жінкам < 35 років і 990 (42,56 %) особам віком ≥ 35 років (p>0,05), ембріони перенесені відповідно 1234 (57,48 %) і 913 (42,52 %) пацієнткам (p>0,05), клінічна вагітність настала у 504/1359 (67,02 %) і 248/1055 (32,98 %) жінок (ВШ 1,92 [1,60-2,30]).

Відсоток настання клінічної вагітності на розпочатий цикл серед жінок пізнього репродуктивного віку склав 248 / 1055 (32,98 %), на пункцію – 248 / 990 (25,05 %), на перенос – 248 / 913 (27,16 %), тоді як серед жінок активного репродуктивного віку відповідно частіше в 2,03 раза (504 / 1 359 (67,02 %); ВШ 0,52 [0,44-0,62]), в 1,51 раза (504 /1 336 (37,72 %); ВШ 0,55 [0,46-0,66) і в 1,50 раза (504 / 1 234 (40,84 %); ВШ 0,49 [0,41-0,59]).

Заключення

Результативність лікування безпліддя методом штучного запліднення в програмах ДРТ залежить від віку жінок – клінічна вагітність у осіб понад 35 років настає 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 статистично значимо рідше порівняно з пацієнтками активного репродуктивного віку в 2,03 раза (32,98 % проти 67,02 %; ВШ 0,52 [0,44-0,62]), на пункцію – в 1,51 раза (25,05 % проти 37,72 %; ВШ 0,55 [0,44-0,66]) і на перенос – в 1,50 раза (27,16 % проти 40,84 %; ВШ 0,49 [0,41-0,59]). Слід очікувати, що вік жінок може бути вагомим фактором ризику гестаційних, акушерських та перинатальних ускладнень у разі настання вагітності після проведення ДРТ.

3.2. Особливості перебігу гестаційного періоду, пологів, перинатальних результатів та стану здоров'я дітей першого року життя у жінок пізнього репродуктивного віку з одноплідною вагітністю, індукованою в програмах допоміжних репродуктивних технологій з використанням аутологічних ембріонів

Для визначення впливу ДРТ АО на перебіг вагітності, пологів і стан новонароджених у жінок пізнього репродуктивного віку проведений аналіз медичної документації 105 жінок віком ≥ 35 років з вагітністю, індукованою в програмах ДРТ АО з ендометрієм нормальної товщини у день тригера овуляції групи 1А, і 56 здорових осіб віком ≥ 35 років з вагітністю після природної концепції групи 2А; вивчений стан новонароджених і показники здоров'я 105 дітей до одного року групи 1Б від жінок групи 1А і 56 дітей до одного року групи 2Б від жінок групи 2А. Захворюваність дітей аналізувалася на підставі даних за зверненнями в дитячу поліклініку. Фізичний розвиток дітей оцінювався центильним методом з використанням віково-статевих нормативів.

Контрольна група жінок 2А була підібрана парно-зв'язаним методом і була однорідна з основною групою 1А за віком та антропометричними показниками. Середній вік жінок основної групи 1А на час пологів складав (38,08±0,25) року, контрольної групи 2А – (39,42±0,47) року (p>0,05), ІМТ – (24,10±0,32) кг/м^2 проти (23,41±0,55) кг/м^2 (p>0,05).

Збір соціально-біологічного анамнезу матерів дітей проводився шляхом викопіювання даних з історій вагітності та пологів.

Аналіз репродуктивної функції матерів дітей групи 1А показав, що у них практично з однаковою частотою зустрічалося як первинне, так і вторинне безпліддя – 55,22 % (55) і 47,62 % (50). Встановлено, що матері у групі 1А переважно перебували у повторному шлюбі у 62,86 % (66) випадках проти 26,42 % (14) в контролі (p<0,01; ВШ 4,71 [2,28-9,76]), вік вступу в останній шлюб перевищував 30 років у 48,57 % (51) жінок проти 16,98 % (9) в контролі (p<0,01; ВШ 4,62 [2,05-10,41]).

Проблема безпліддя у 36,19 % (38) жінок групи 1А була обумовлена ендокринним фактором, у 38,10 % (40) – трубно-перитонеальним, у 25,71 % (27) – чоловічим фактором, у 20,95 % (22) – генітальним ендометріозом. У 12,38 % (13) пацієнток безпліддя було ідіопатичним, у 25,71 % (27) осіб спостерігали поєднані фактори безпліддя.

Середня тривалість безпліддя в жінок групи 1А була (10,99±0,42) року. Переважна більшість жінок страждала на безпліддя понад 10 років – 67,62 % (71) випадків, лише 17,14 % (18) осіб – до 5 років і 15,24 % (16) пацієнток – від 6 до 10 років.

При проведенні ДРТ у пацієнток групи 1А був використаний протокол КОС з антагоністами гонадотропін-рилізінг-гормону (антГнРГ) (85,7 %), ICSI, вітрифікація отриманих ембріонів, сегментація циклу, перенос вітрифікованих / відігрітих ембріонів.

Більшість жінок групи 1А завагітніла з першої спроби ДРТ (66,67 % (70)), п'ята їх частина – з другої (21,90 % (23)), три й більше спроб зробили 11,43 % (12) матерів.

Порівнювані групи матерів 1А і 2А були однорідними за наявністю і кількістю попередніх вагітностей: 47,62 % (50) пацієнток групи 1А і 49,06 % (26) групи 2А (p>0,05) мали раніше в анамнезі вагітності, середня кількість яких склала відповідно 1,13±0,25 і 0,72±0,17 (p>0,05). При цьому у пацієнток групи 1А частіше, ніж у групі 2А діагностували ранні репродуктивні втрати у вигляді штучних абортів у 2,31 раза (30,48 % (32) проти 13,21 (7); p<0,02, ВШ 2,88 [1,17-7,07]), викиднів – у 3,84 раза (36,19 % (38) проти 9,43 % (5), p<0,01; ВШ 5,45 [2,00-14,85]), ектопічних вагітностей – у 7,05 раза (13,33 % (14) проти 1,89 % (1), p<0,02; ВШ 68,00 [1,02-62,59]). Жінки основної групи 1А народжували в 2,97 раза рідше – 9,52 % (10) випадків проти 28,30 % (15) випадків у групі 2А (p<0,02, ВШ 0,27 [0,11-0,65]).

Жінки групи 1А частіше мали в анамнезі гінекологічну патологію у вигляді хронічного сальпінгоофориту (48,57 % (51) проти 9,43 % (5) (p<0,01, ВШ 9,07 [3,34-24,58]), хронічного ендометриту (59,05 % (62) проти 1,89 % (1), p<0,01, ВШ 74,98 [9,98-563,30]), генітального ендометріозу (20,95 % (22) проти 3,77 % (2), p<0,01; ВШ 6,76 [1,53-29,80]), лейоміоми матки (15,24 % (16) проти 1,89 % (1), p<0,01; ВШ 9,35 [1,21-72,56]), гіперпластичних процесів ендометрія (27,62 % (29) проти 3,77 % (2), p<0,01; ВШ 9,73 [2,22-42,58]), СПКЯ (33,33 % (35) проти 1,89 % (1), p<0,01; ВШ 26,00 [3,45-195,98]), інфекцій, що передаються статевим шляхом (ІПСШ) (31,43 % (33) проти 7,65 % (4), p<0,01; ВШ 5,62 [1,87-16,86]), що в подальшому відбивалося на гемтації.

При аналізі екстрагенітальної патології встановлено, що у жінок групи 1А частіше, ніж у групі 2А, виявлялися порушення ліпідного обміну (64,76 % (68) проти 35,85 % (19), p<0,01; ВШ 3,29 [1,65-6,55]), нейроциркуляторна дистонія (17,14 % (18) проти 5,66 % (3), p<0,04; ВШ 3,45 [1,00-12,29]), хвороби ендокринної системи (19,05 % (20) проти 3,77 % (2), p<0,01; ВШ 6,00 [1,35-26,74]), хвороби шлунково-кишкового тракту (33,33 % (35) проти 7,55 % (4), p<0,01; ВШ 6,13 [2,05-18,35]), хронічні запальні захворювання сечовидільної системи (23,81 % (25) проти 3,77 % (2), p<0,01; ВШ 7,97 [1,81-35,09]),

варикозна хвороба нижніх кінцівок (20,00 % (21) проти 5,66 % (3), p<0,02; ВШ 4,17 [1,18-14,68]).

Вагітність, від якої народилися обстежені діти, у групі 1А була першою у 52,38 % (55) жінок проти 52,83 % (28) осіб у групі 2А (p>0,05), другою – у 8,57 % (9) проти 28,30 % (15) (p<0,01; ВШ 0,24 [0,096-0,589]), третьою – у 16,19 % (17) проти 15,09 % (8) (p>0,05), четвертою – у 10,48 % (11) проти 1,89 % (1) (p>0,05), п'ятою – у 9,52 % (10) проти 1,89 % (1) (p>0,05), шостою – у 1,90 % (2) проти 0,00 % (0) (p>0,05), сьомою – у 0,95 % (1) проти 0,00 % (0) (p>0,05).

При цьому пологи в обох групах були переважно першими – у групі 1А у 91,43 % (96) випадків проти 71,70 % (38) у групі 2А (p<0,01; ВШ 4,21 [1,70-10,44]), другими – 8,57 % (9) проти 24,53 % (13) (p<0,01;ВШ 0,29 [0,11-0,73]), третіми 0,00 % (0) проти 3,77 % (2) (p>0,05).

Слід підкреслити, що жінки групи 1А в основному розроджувалися шляхом операції кесарів розтин – 77,14 % (81) проти 16,07 % (9) випадків в групі 2А (p<0,01; ВШ 17,63 [7,56-41,08]).

Вагітність, від якої народилися обстежені діти, під час гестаційного періоду у групі 1А частіше ускладнювалася гестаційним пієлонефритом – 9,52 % (10) проти 0,00 % (0) (p<0,02), загрозою викидня – 30,48 % (32) проти 5,66 % (3) (p<0,01; ВШ 7,74 [2,25-26,63]), загрозою передчасних пологів – 15,24 % (16) проти 3,57 % (2) (p<0,03; ВШ 4,85 [1,07-21,94]), плацентарною дисфункцією – 21,90 % (23) проти 5,36 % (3) (p<0,02, ВШ 4,96 [1,42-17,33]).

У групі 1Б питома вага доношених дітей склала 83,81 % (88), відсоток недоношених дітей був в 5,18 раза менше – 16,19 % (17) (p<0,01; ВШ 26,80 [12,86-55,85]), але перевищував такий у групі 2Б в 4,29 раза – 16,19 % (17) проти 3,37 % (2) (p<0,04; ВШ 5,22 [1,16-23,47]).

Серед 17 недоношених дітей у групі 1Б 58,82 % (10) мали гестаційний вік 35-36 тижнів і 41,18 % (7) – 32-34 тижні.

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 % (26)), кон'югаційної жовтяниці (20,45 % (18)), синдрому затримки моторного розвитку (10,23 % (9)), вроджених мальформацій (5,68 % (5)).

Недоношені діти, які народилися від матерів пізнього репродуктивного віку після програм ДРТ, в ранньому неонатальному періоді відрізнялися високою питомою вагою перинатальних уражень ЦНС (82,35 % (14); ВШ 11,13 [2,95-42,01]), помірної та важкої асфіксії (47,06 % (8); ВШ 25,19 [5,65-112,23]), респіраторного дистрес-синдрому і стійкого фетального кровообігу (по 35,29 % (6), $p<0,01$), внутрішньоутробної пневмонії (23,53 % (4), $p<0,01$), кон'югаційної жовтяниці (17,65 % (3)), синдрому затримки моторного розвитку (17,65 % (3)), вроджених мальформацій (11,76 % (2)).

Порівняльний аналіз захворюваності дітей на першому році життя показав, що рівень загальної захворюваності в основній групі 1Б був вищий, ніж в групі контролю 2Б за рахунок більш високої частоти наслідків перинатального ураження ЦНС (65,71 % (69) і 37,50 % (21), $p<0,01$; 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 % (62) і 35,71 % (20), $p<0,01$; ВШ 2,60 [1,33-5,08]), вроджених аномалій та деформацій (6,67 % (7) і 1,79 % (1), $p>0,05$); захворювань травної (14,29 % (16) і 3,57 % (2), $p<0,03$; ВШ 4,85 [1,07-21,94]) і сечостатевої системи (7,83 % (9) і 3,57 % (2), $p>0,05$); крові та кровотворних органів (залізодефіцитна анемія 14,29 % (15) і 5,36 % (3), $p>0,05$); ендокринної системи, розладів харчування та порушення обміну речовин (11,43 % (12) і 5,36 % (3), $p>0,05$); шкіри і підшкірної клітковини (атопічний дерматит) (9,52 % (10) і 3,57 % (2), $p>0,05$).

За показниками фізичного і нервово-психічного розвитку діти основної групи 1Б та контрольної 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).

Заключення

Жінки пізнього репродуктивного віку з заплідненням після ДРТ порівняно з особами після природньої концепції частіше мають в анамнезі гінекологічну патологію у вигляді хронічного сальпінгоофориту (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 ендометрія (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 екстрагенітальної патології встановлено, що у осіб пізнього репродуктивного віку з заплідненням після ДРТ порівняно з особами після природньої концепції частіше виявляються 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]), хвороби шлунково-кишкового тракту (33,33 % проти 7,55 %, ВШ 6,13 [2,05-18,35]), хронічні запальні захворювання 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 з заплідненням після ДРТ порівняно з особами після природньої концепції вагітність частіше ускладняється 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 % (0) (p<0,02), а пологи є частіше передчасними в 1,84 раза – 16,19 % проти 3,37 % ((p<0,04;

ВШ 5,22 [1,16-23,47]). Жінки пізнього репродуктивного віку з запліднення після ДРТ порівняно з особами після природньої концепції частіше розроджують 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, характеризуються високою частотою перинатальних уражень ЦНС (29,55 %), кон'югаційної жовтяниці (20,45 %), синдрому затримки моторного розвитку (10,23 %), а недоношені діти відрізняються 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 %, $p<0,01$; 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 %, $p<0,01$; ВШ 2,60 [1,33-5,08]); захворювань травної системи (14,29 % проти 3,57 %, $p<0,03$; ВШ 4,85 [1,07-21,94]).

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

3.3. Акушерські та неонатальні результати у жінок пізнього репродуктивного віку з вагітністю індукованою в аутологічних програмах допоміжних репродуктивних технологій в залежності від товщини ендометрія в день тригера овуляції

Для встановлення 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 55 – пацієнтки групи Т були з тонким ендометрієм у день тригера овуляції та 105 – особи групи 1А з ендометрієм нормальної товщини у день тригера овуляції.

Проведений аналіз клініко-анамнестичних даних показав, що усі досліджувані групи не відрізнялися за середнім віком, ІМТ (табл. 3.1).

Таблиця 3.1.

Клініко-анамнестична характеристика досліджуваних груп

Показник	Група Т (n=55)	Група 1А (n=105)	Група 2А (n=56)
Вік, M±SEM, роки	38,49±0,31	39,13±0,21	39,43±0,45
ІМТ, M±SEM, кг/м^2	24,08±0,47	24,10±0,32	23,37±0,52
Первинне безпліддя, n (%)	33(60,00) ^{2a}	55 (52,38) ^{2a}	0 (0,00)
Вторинне безпліддя, n (%)	22 (40,00) ^{2a}	50 (47,62) ^{2a}	0 (0,00)
Тривалість безпліддя, M±SEM, роки	10,92±0,60 ^{2a}	10,99±0,42 ^{2a}	0,00±0,00
Кількість жінок зі штучними абортами в анамнезі, n (%)	12 (21,82)	32 (30,48) ^{2a}	7(13,21)
Кількість жінок з викиднями в анамнезі, n (%)	17 (30,91) ^{2a}	38 (36,19) ^{2a}	5 (9,43)
Кількість жінок з пологами в анамнезі, n (%)	2 (3,64) ^{2a}	9 (8,57) ^{2a}	18 (32,14)
Кількість жінок з ектопічною вагітністю в анамнезі, n (%)	13 (23,64) ^{2a}	14 (13,33) ^{2a}	1 (1,89)

Примітки: 1. ^{2a} – статистично вірогідна різниця з показником групи 2А ($p<0,05$);
2. Статистично вірогідної різниці між показниками груп Т і 1А не виявлено ($p>0,05$).

Розподіл між групами Т і 1А частоти первинного (60,00 % проти 52,38 %, $p>0,05$) та вторинного (40,00 % проти 47,62 %, $p>0,05$) безпліддя та його

середня тривалість ((10,92±0,60) року проти (10,99±0,42) року, p>0,05) не мали статистично вірогідних відмінностей.

Групи Т і 1А були однорідними за репродуктивним анамнезом (див. табл. 3.1). У той же час у групі 1А жінки частіше у 2,31 раза, ніж у контролі, мали в анамнезі штучні аборти (30,48 % проти 13,21 %, ВШ 3,07 [1,25-7,50], p<0,02). Кількість жінок з викиднями в анамнезі у групах Т (30,91 %) і 1А (36,19 %) перевищувала аналогічний показник у групі 2А (9,43 %) відповідно у 3,28 раза (ВШ 4,56 [1,55-13,46], p<0,01) і 3,84 раза (ВШ 5,79 [2,13-15,74], p<0,01), з ектопічними вагітностями (23,64 % і 13,33 % проти 1,89 %) – у 12,51 раза (ВШ 17,02 [2,14-135], p<0,01) і 7,05 раза (ВШ 8,46 [1,08-66,14], p<0,05). Число жінок з попередніми вагітностями, що закінчилися пологами, у групах Т (3,64 %) і 1А (8,57 %) було менше, ніж у групі 2А (32,14 %) у 8,83 раза (ВШ 0,08 [0,02-0,36], p<0,01) і у 3,75 раза (ВШ 0,20 [0,08-0,48], p<01).

Проведений аналіз ускладнень під час гестації при індукованій одноплідній вагітності в залежності від товщини ендометрія у день тригера овуляції під час проведення ДРТ. Встановлено, що жінок групи Т з вихідним тонким ендометрієм в програмиах ДРТ АО від пацієнток групи контролю 2А відрізняла більша частота гестаційного пієлонефриту (10,91 % проти 0,00 %, p<0,01), загрози викидня – у 9,84 раза (52,73 % проти 5,36 %, ВШ 19,71 [5,49-70,73], p<0,01), загрози передчасних пологів – у 9,17 раза (32,73 % проти 3,57 %, ВШ 13,14 [2,87-60,03], p<0,01), плацентарної дисфункції – у 7,12 раза (38,18 % проти 5,36 %, ВШ 10,91 [3,02-39,41], p<0,01), гестаційних набряків – у 6,62 раза (23,64 % проти 3,57%, ВШ 8,36 [1,79-39,08], p<0,01) (табл. 3.2).

Щодо вияснення саме ролі тонкого ендометрія, виміряного під час введення тригера овуляції, у розвитку ускладнень під час гестації при індукованій одноплідній вагітності вважали доцільним порівняння з аналогічними результатами у жінок після ДРТ з вихідним ендометрієм нормальної товщини під час введення тригера овуляції (див. табл. 3.2).

Таблиця 3.2.

Кількість жінок пізнього репродуктивного віку з ускладненнями під час гестації при індукованій одноплідній вагітності в залежності від товщини ендометрія у день введення тригера овуляції, n (%)

Показник	Група Т (n=55)	Група 1А (n=105)	Група 2А (n=56)
Прееклампсія	7 (12,73) [1a]	4 (3,81) [т]	1 (1,79)
Гестаційний пієлонефрит	6 (10,91) [2a]	10 (9,52) [2a]	0 (0,00) [т,1a]
Загроза викидня	29 (52,73) [1a,2a]	32 (30,48) [2a,т]	3 (5,36) [т,1a]
Загроза передчасних пологів	18 (32,73) [1a,2a]	16 (15,24) [2a,т]	2 (3,57) [т,1a]
Багатоводдя	5 (9,09)	12 (11,43) [2a]	1 (1,79) [1a]
Плацентарна дисфункція	21 (38,18) [1a,2a]	23 (21,90) [2a,т]	3 (5,36) [т,1a]
СЗРП	7 (12,73) [1a]	4 (3,81) [т]	1 (1,79)
Гестаційний цукровий діабет	6 (10,91)	8 (7,62)	1 (1,79)
Гестаційні набряки	13 (23,64) [2a]	26 (24,76) [2a]	2 (3,57) [т,1a]

Примітка. [т, 1a, 2a] – статистично вірогідна різниця з показниками груп Т, 1А, 2А ($p<0,05$).

Як видно з табл. 3.2, під час гестації у групі жінок після ДРТ вагітних з вихідним тонким ендометрієм від вагітних з вихідним ендометрієм нормальної товщини відрізняла більша частота прееклампсії у 3,34 раза (12,73 % проти 3,81 %, ВШ 3,68 [1,03-13,19], $p<0,05$), загрози викидня – у 1,73 раза (52,73 % проти 30,48 %, ВШ 2,54 [1,30-4,99], $p<0,01$), загрози передчасних пологів – у 2,15 раза (32,73 % проти 15,24 %, ВШ 2,71 [1,25-5,87], $p<0,02$), плацентарної дисфункції – у 1,74 раза (38,18 % проти 21,90 %, ВШ 2,20 [1,08-4,50], $p<0,03$), СЗРП – у 3,23 раза (12,73 % проти 3,81 %, ВШ 3,68 [1,03-13,19], $p<0,05$) (див. табл. 3.2).

Під час пологів породіль групи Т від породіль групи 1А відрізняла більша частота прееклампсії у пологах – у 3,34 раза (12,73 % проти 3,81 %, ВШ 3,68 [1,03-13,19], $p<0,05$), інтранатального дистресу плода – у 2,44 раза (34,55 % проти 14,14 %, ВШ 3,43 [1,56-7,57], $p<0,01$), 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 породіллями групи 2А був менший середній термін гестації на момент пологів ((37,67±0,32) тижні проти (38,89±0,21) тижні, p<0,01), менша у 1,26 раза частота пологів у термін (76,36 % проти 96,43%, ВШ 0,12 [0,03-0,56], p<0,01) і у 2,59 раза частота нормальних пологів (20,00 % проти 51,79 %, ВШ 0,23 [0,10-0,54], p<0,01), більша частота передчасних пологів у 6,62 раза (23,64 % проти 3,57 %; ВШ 8,36 [1,79-39,08], p<0,01), ускладнених пологів – у 1,66 раза (80,00 % проти 48,21 %, ВШ 4,30 [1,85-9,99], p<0,01), кесаревого розтину – у 3,27 раза (81,82 % проти 25,00 %, ВШ 23,50 [8,74-63,18], p<0,01), інтранатального дистресу плода – у 9,68 раза (34,55 % проти 3,57 %, ВШ 14,25 [3,13-64,95], p<0,01), менша вага 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) (табл. 3.3).

Таблиця 3.3.

Результати індукованої в програмах ДРТ/АО одноплідної вагітності у жінок пізнього репродуктивного віку в залежності від товщини ендометрія у день тригера овуляції

Показник	Група Т (n=55)	Група 1А (n=105)	Група 2А (n=56)
1	*2*	*3*	*4*
Термін гестації на момент пологів, M±SEM, тижні	37,67±0,32 [2a]	38,31±0,23 [2a]	38,89±0,21 [т,1a]
Передчасні пологи, n (%)	13 (23,64) [2a]	17 (16,19) [2a]	2 (3,57) [т,1a]
Термінові пологи, n (%)	42 (76,36) [2a]	88 (83,81)	54 (96,43) [т]
Нормальні пологи, n (%)	11 (20,00) [2a]	22 (20,95) [2a]	29 (51,79) [т,1a]
Ускладнені пологи, n (%)	44 (80,00) [2a]	83 (79,05) [2a]	27 (48,21) [т,1a]
Кесарів розтин, n (%)	45 (81,82) [2a]	81 (77,14) [2a]	9 (16,07) [т,1a]
Відшарування плаценти, n (%)	7 (12,73)	6 (5,71)	3 (5,36)

Продовження табл. 3.3.

1	*2*	*3*	*4*
Прееклампсія у пологах, n (%)	7 (12,73) [1a]	4 (3,81) [т]	5 (8,93)
Післяпологова кровотеча, n (%)	3 (5,45)	9 (8,57)	1(1,79)
Термін гестації на момент пологів, M±SEM, тижні	37,67±0,32 [2a]	38,31±0,23 [2a]	38,89±0,21 [т,1a]
Передчасні пологи, n (%)	13 (23,64) [2a]	17 (16,19) [2a]	2 (3,57) [т,1a]
Термінові пологи, n (%)	42 (76,36) [2a]	88 (83,81)	54 (96,43) [т]
Нормальні пологи, n (%)	11 (20,00) [2a]	22 (20,95) [2a]	29 (51,79) [т,1a]
Ускладнені пологи, n (%)	44 (80,00) [2a]	83 (79,05) [2a]	27 (48,21) [т,1a]
Кесарів розтин, n (%)	45 (81,82) [2a]	81 (77,14) [2a]	9 (16,07) [т,1a]
Відшарування плаценти, n (%)	7 (12,73)	6 (5,71)	3 (5,36)
Прееклампсія у пологах, n (%)	7 (12,73) [1a]	4 (3,81) [т]	5 (8,93)
Післяпологова кровотеча, n (%)	3 (5,45)	9 (8,57)	1(1,79)
Інтранатальний дистрес плода, n (%)	19 (34,55) [1a,2a]	14 (14,14) [т]	2 (3,57) [т]
Вага плода при народженні, M±SEM, г	3 148±101 [1a,2a]	3 321±71 [т,2a]	3 511±66 [т]
Оцінка по шкалі Апгар на 1-й хв, M±SEM, бали	7,11±0,10 [1a,2a]	7,39±0,10 [т,2a]	7,80±0,11 [т,1a]

Примітка. [т, 1a, 2a] – статистично вірогідна різниця з показниками груп Т, 1А, І2А ($p<0,05$).

Породіль групи 1А від породіль групи 2А відрізняв менший середній термін гестації на момент пологів ((38,31±0,23) тижні проти (38,89±0,21) тижні, $p<0,01$), менша у 2,42 раза частота нормальних пологів (20,95 % проти 51,79 % ВШ 0,25 [0,12-0,50], $p<0,01$), більша частота передчасних пологів у 4,54 раза (16,19 % проти 3,72 %; ВШ 5,22 [1,16-23,47], $p<0,04$), ускладнених пологів – у 1,64 раза (79,05 % проти 48,21 %, ВШ 4,05 [2,00-8,19], $p<0,01$), кесаревого розтину у 4,80 раза (77,14 % проти 16,07 %, ВШ 17,63 [7,56-41,08], $p<0,01$), $p<0,02$), менша оцінка по шкалі Апгар на 1-й хв ((7,39±0,10) бала проти (7,80±0,11) бала, $p<0,01$) (див. табл. 3.3).

Заключення

Аналіз ускладнень під час гестації при індукованій одноплідній вагітності в залежності від товщини ендометрія у день тригера овуляції показав, що жінок з вихідним тонким ендометрієм та аутологічним ДРТ від пацієнток групи контролю відрізняє більша частота гестаційного пієлонефриту (10,91 % проти 0,00 %, p<0,01), загрози викидня – у 9,84 раза (52,73 % проти 5,36 %, ВШ 19,71 [5,49-70,73], p<0,01), загрози передчасних пологів – у 9,17 раза (32,73 % проти 3,57 %, ВШ 13,14 [2,87-60,03], p<0,01), плацентарної дисфункції – у 7,12 раза (38,18 % проти 5,36 %, ВШ 10,91 [3,02-39,41], p<0,01), гестаційних набряків – у 6,62 раза (23,64 % проти 3,57 %, ВШ 8,36 [1,79-39,08], p<0,01).

Під час гестації для жінок програм ДРТ з вихідним тонким ендометрієм порівняно з вагітними з вихідним ендометрієм нормальної товщини характерна більша частота прееклампсії у 3,34 раза (12,73 % проти 3,81 %, ВШ 3,68 [1,03-13,19], p<0,05), загрози викидня – у 1,73 раза (52,73 % проти 30,48 %, ВШ 2,54 [1,30-4,99], p<0,01), загрози передчасних пологів – у 2,15 раза (32,73 % проти 15,24 %, ВШ 2,71 [1,25-5,87], p<0,02), плацентарної дисфункції – у 1,74 раза (38,18 % проти 21,90 %, ВШ 2,20 [1,08-4,50], p<0,03), СЗРП – у 3,23 раза (12,73 % проти 3,81 %, ВШ 3,68 [1,03-13,19], p<0,05).

Під час пологів породіль з вихідним тонким ендометрієм в програмах ДРТ АО від вагітних з вихідним ендометрієм нормальної товщини відрізняла більша частота прееклампсії у пологах – у 3,34 раза (12,73 % проти 3,81 %, ВШ 3,68 [1,03-13,19], p<0,05), інтранатального дистресу плода – у 2,44 раза (34,55 % проти 14,14 %, ВШ 3,43 [1,56-7,57], p<0,01), 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 після ДРТ АО з вихідним тонким ендометрієм порівняно з породіллями 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 у 1,26 раза частота пологів у термін (76,36 % проти 96,43%, ВШ 0,12

[0,03-0,56], p<0,01) і у 2,59 раза частота нормальних пологів (20,00 % проти 51,79 %, ВШ 0,23 [0,10-0,54], p<0,01), більша частота передчасних пологів у 6,62 раза (23,64 % проти 3,57 %; ВШ 8,36 [1,79-39,08], p<0,01), ускладнених пологів – у 1,66 раза (80,00 % проти 48,21 %, ВШ 4,30 [1,85-9,99], p<0,01), кесаревого розтину – у 3,27 раза (81,82 % проти 25,00 %, ВШ 23,50 [8,74-63,18], p<0,01), інтранатального дистресу плода – у 9,68 раза (34,55 % проти 3,57 %, ВШ 14,25 [3,13-64,95], p<0,01), менша вага 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).

Породіль після ДРТ/АО з вихідним ендометрієм нормальної товщини від породіль після природньої концепції відрізняє менший середній термін гестації на момент пологів ((38,31±0,23) тижня проти (38,89±0,21) тижня, p<0,01), менша у 2,42 раза частота нормальних пологів (20,95 % проти 51,79 % ВШ 0,25 [0,12-0,50], p<0,01), більша частота передчасних пологів у 4,54 раза (16,19 % проти 3,72 %; ВШ 5,22 [1,16-23,47], p<0,04), ускладнених пологів – у 1,64 раза (79,05 % проти 48,21 %, ВШ 4,05 [2,00-8,19], p<0,01), кесаревого розтину у 4,80 раза (77,14 % проти 16,07 %, ВШ 17,63 [7,56-41,08], p<0,01), p<0,02), менша оцінка по шкалі Апгар на 1-й хв ((7,39±0,10) бала проти (7,80±0,11) бала, p<0,01).

3.4. Порівняльні результати вагітності, індукованої в програмах допоміжних репродуктивних технологій з використанням донорських та аутологічних ооцитів в жінок пізнього репродуктивного віку

Під спостереженням знаходилося 105 жінок у віці ≥ 40 років з вилікуваним в програмах 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 природньої концепції.

Усі обстежені груп вагітних були однорідні за віком, ІМТ, частотою тютюнопаління, середнім віком чоловіка/партнера (табл. 3.4).

Таблиця 3.4.

Характеристика досліджуваних груп вагітних

Показник	Група ДРТ/ДО, n=56	Група ДРТ/АО, n=49	Група К, n=41
Середній вік вагітної, M±SEM, роки	42,04±0,27	41,63±0,16	41,46±0,18
Середній ІМТ, M±SEM, кг/м^2	24,43±0,54	24,09±0,75	23,25±0,37
Тютюнопаління, n (%)	3 (5,36)	2 (4,08)	1 (2,44)
Середній вік донора ооцитів, M±SEM, роки	25,14±0,33	-	-
Середній вік чоловіка / партнера, M±SEM, роки	43,95±0,69	42,59±0,78	43,68±0,37
Середня тривалість безпліддя, M±SEM, роки	9,38±0,78	10,20±0,82	-
Наявність чоловічого фактору безпліддя, n (%)	36 (64,29) к,ао	47 (95,92) кдо	0 (0,00)
Первинне безпліддя, n (%)	34 (60,71) к	15 (30,61) к	0 (0,00)
Вторинне безпліддя, n (%)	22 (39,29)к	34 (69,39) к	0 (0,00)
Середня кількість попередніх вагітностей, M±SEM	0,95±0,19 к	1,14± 0,17 к	2,80±0,40
Наявність попередніх вагітностей, n (%)	22 (39,29) к,ао	34 (69,39) к,до	39 (95,12)
Наявність попередніх штучних абортів, n (%)	10 (17,86) к	7 (14,29) к	15 (36,59)
Наявність попередніх викиднів, n (%)	12 (21,43)	19(38,78)	14 (34,15)
Наявність попередніх пологів, n (%)	10 (17,86) к,ао	18 (36,73) к,до	36 (87,80)
Наявність ектопічних вагітностей, n (%)	5 (8,93)	4 (8,16)	0 (0,00)
Середня кількість попередніх програм ДРТ, M±SEM	0,64±0,12	0,41±0,11	-

Примітка. к, до, ао – статистично вірогідна різниця з показниками груп К, ДРТ/ДО, ДРТ/АО ($p<0,05$).

Середній вік обстежених жінок з вилікуваним безпліддям групи ДРТ/ДО дорівнював (42,04±0,27) року, групи ДРТ/АО – (41,63±0,16) року, групи К – (41,46±0,18) року, ІМТ відповідно – (24,43±0,54) кг/м^2, (24,09±0,75) кг/м^2, (23,25±0,37) кг/м^2. Досліджувані групи були однорідними за обома показниками.

Середня тривалість безпліддя між групами ДРТ/ДО і ДРТ/АО не мала вірогідних відмінностей – (9,38±0,78) року проти (10,20±0,82) року.

Вагітних після ДРТ/ДО від вагітних після ДРТ/АО відрізняла менша наявність випадків чоловічого безпліддя в 1,49 раза (64,29 % проти 95,92 %, ВШ 0,08 [0,02-0,35], p<0,01), попередніх вагітностей в 1,77 раза (39,29 % проти 69,39 %, ВШ 0,29 [0,13-0,64], p<0,01) і попередніх пологів в 2,06 раза (17,86 % проти 36,73 %, ВШ 0,37 [0,13-0,92], p<0,01).

Середній термін гестації на момент пологів у групі ДРТ/ДО дорівнював (37,44±0,54) тижня, у групі ДРТ/АО – (37,75±0,22) тижня, у групі К – (38,00±0,36) тижнів і вірогідно між групами не відрізнявся.

Аналіз результатів вагітності показав, що у групі вагітних після ДРТ/ДО кількість гіпертензивних розладів вагітності склала 21,43 % (12) випадків проти 10,20 % (5) у групі з ДРТ/АО і 4,88 % (2) випадків у контролі ($p_{до-к}$>0,05, $p_{ао-к}$>0,05, p_{I-II}>0,05). Серед усіх груп частота передчасних пологів була найбільшою у групі ДРТ/ДО, але невірогідно.

У групах ДРТ/ДО і ДРТ/АО порівняно з контролем було частішим розродження шляхом кесаревого розтину (71,43 % (40) і 69,39 % (34) проти 36,59 % (15) ($ВШ_{до-к}$ 4,33 [1,83-10,24], $p_{до-к}$<0,01; $ВШ_{ао-к}$ 3,93 [1,63-9,46], $p_{ао-к}$<0,01; $ВШ_{до-ао}$ 1,10 [0,48-2,55], $p_{до-ао}$>0,05).

Маса плода при народженні була найменшою у групі ДРТ/ДО – (3 137±93) г проти (3 372±76) г у групі ДРТ/АО і (3 596±102) г у групі К, $p_{до-к}$>0,01, $p_{ао-к}$<0,03, $p_{до-ао}$<0,05). Статистично вірогідної різниці між досліджуваними групами щодо оцінки плода за шкалою Апгар на 1-й і 5-й хв не зареєстровано (табл. 3.5).

Таблиця 3.5.

Результати вагітності у жінок досліджуваних груп

Показник	Група		
	ЗІВ/ДО, n=56	ЗІВ/АО, n=49	К, n=41
Залізодефіцитна анемія, n (%)	17 (30,36) к	9 (18,37)	4 (9,76)
Гіпертензивні розлади вагітності, n (%)	12 (21,43)	5 (10,20)	2 (4,88)
Гестаційний цукровий діабет, n (%)	13 (23,21) к	8 (16,33) к	1 (2,44)
Неправильне передлежання, n (%)	12 (21,43)	4 (8,16)	6 (14,63)
Істміко-цервікальна недостатність, n (%)	5 (8,93) ао	13 (26,53) к,до	0 (0,00)
Гестаційний термін під час пологів ≥ 37, n (%)	48 (85,71)	43 (87,76)	39 (95,12)
Гестаційний термін під час пологів < 37, n (%)	8 (14,29)	6 (12,24)	2 (4,88)
Гестаційний термін під час пологів < 34, n (%)	3 (5,36)	1 (2,04)	1 (2,44)
Гестаційний термін під час пологів < 32, n (%)	3 (5,36)	0 (0,00)	0 (0,00)
Пологи через природні статеві шляхи, n (%)	16 (28,57) к	15 (30,61) к	26 (63,41)
Кесарів розтин, n (%)	40 (71,43) к	34(69,39) к	15 (36,59)
Маса плода при народженні, M±SEM, г	3 137±93 к,ао	3 372±76 кдо	3 596±102
Малий для гестаційного віку плід, нижче 10-го процентилю, n (%)	3(5,36)	4(8,51)	1 (2,44)
Великий для гестаційного віку вище 90-го процентилю плід, (%)	5(8,93)	5(10,20)	13 (13,71)
Оцінка за шкалою Апгар на 1-й хв, M±SEM, бали	7,43±0,21	7,82±0,08	7,73±0,13
Оцінка за шкалою Апгар на 5-й хв, M±SEM, бали	7,79±0,21	8,22±0,06	8,20±0,15

Примітка. к, до, ао – статистично вірогідна різниця з показниками груп К, ДРТ/ДО, ДРТ/АО ($p<0,05$).

Встановлена вірогідна різниця між групами ДРТ/ДО і ДРТ/АО за частотою розвитку під час вагітності істміко-цервікальної недостатності (8,93 % проти 26,53 %, ВШ 0,27 [0,09-0,83], $p<0,02$) та середньою масою плода при

народженні ((3 137±93) г проти (3 596±102) г, p<0,05) (див. табл. 3.5). Середня вага посліду при пологах була у групі ДРТ/ДО (692,99±15,52) г ($p_к$<0,02, $p_{до-ао}$<0,04), у групі ДРТ/АО – (649,12±13,60) г ($p_к$>0,05), у групі К – (639,95±16,67) г.

Заключення

Вагітних після ДРТ/ДО від вагітних після ДРТ/АО відрізняла менша наявність випадків чоловічого безпліддя в 1,49 раза (64,29 % проти 95,92 %, ВШ 0,08 [0,02-0,35], p<0,01), попередніх вагітностей в 1,77 раза (39,29 % проти 69,39 %, ВШ 0,29 [0,13-0,64], p<0,01) і попередніх пологів в 2,06 раза (17,86 % проти 36,73 %, ВШ 0,37 [0,13-0,92], p<0,01).

У групах ДРТ/ДО і ДРТ/АО порівняно з контролем було частішим розродження шляхом кесаревого розтину – 71,43 % і 69,39 % проти 36,59 % ($ВШ_{до-к}$ 4,33 [1,83-10,24], $p_{до-к}$<0,01; $ВШ_{ао-к}$ 3,93 [1,63-9,46], $p_{ао-к}$<0,01; $ВШ_{до-ао}$ 1,10 [0,48-2,55], $p_{до-ао}$>0,05). Маса плода при народженні була найменшою у групі ДРТ/ДО – (3 137±93) г проти (3 372±76) г у групі ДРТ/АО і (3 596±102) г у групі К, $p_{до-к<}$>0,01, $p_{ао-к}$<0,03, $p_{до-ао}$<0,05).

Встановлена вірогідна різниця між групами ДРТ/ДО і ДРТ/АО за частотою розвитку під час вагітності ІЦН (8,93 % проти 26,53 %, ВШ 0,27 [0,09-0,83], p<0,02) та середньою масою плода при народженні ((3 137±93) г проти (3 596±102) г, p<0,05). Середня вага посліда при пологах була у групі ДРТ/ДО (692,99±15,52) г ($p_к$<0,02, $p_{до-ао}$<0,04), у групі ДРТ/АО – (649,12±13,60) г ($p_к$>0,05), у групі К – (639,95±16,67) г.

Матеріали розділу представлені у друкованих працях [402-406].

РОЗДІЛ 4
КЛІНІКО-АНАМНЕСТИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОСПЕКТИВНО ОБСТЕЖЕНИХ ВАГІТНИХ

Для виявлення ролі вікового фактору та самого ДРТ АО на перебіг вагітності та пологів проведено комплексне проспективне обстеження 123 жінок з вагітністю, індукованою в програмах ДРТ, в динаміці гестації, серед яких 65 жінок групи БП були у віці ≥ 35 років і 58 осіб у віці < 35 років, а також 57 жінок групи К1 з вагітністю після природної концепції.

У групах Б, БО, БП і К1 вік жінок варіював від 35 до 50 років, а у групі В – від 27 до 34 років. Середній вік жінок досліджуваних груп Б ((38,37±0,28) року), БО ((38,27±0,30) років), БП ((38,83±0,53) року і К1 ((38,16±0,29) року) не мав статистично значимих відмінностей між собою, але у всіх перерахованих групах був вірогідно більший, ніж у групі В ((30,86±0,38) року).

У групах Б, БО, БП і К1 переважав вік жінок від 35 до 40 років – відповідно 73,38 % осіб, 74,32 %, 72,31 % і 67,86 %, питома вага вагітних віком ≥ 40 років дорівнювала у групі Б 26,62 %, у групі БО – 25,68 %, у групі БП – 27,69 %, у групі К1 – 31,58 % ($p>0,05$).

Середній вік статевих партнерів жінок груп Б ((38,95±0,49) років), БО ((39,27±0,60) року), БП ((38,17±0,86) року) і К1 ((39,74±0,57) року) не мав статистично значимих відмінностей між собою, але у всіх перерахованих групах був вірогідно більший, ніж у групі В ((33,86±0,68) року).

При аналізі результатів спермограми статевих партнерів аномальні показники виявлені у 68,35 % (95) чоловіків групи Б, у 63,51 % (47) – групи БО, у 73,85 % (48) групи БП, у 67,24 % (39) групи В, тобто усі досліджувані групи програм ДРТ не мали вірогідних відмінностей за питомою вагою чоловічого фактору безпліддя. За розподілом основних чоловічих факторів безпліддя групи були однорідні, у всіх групах серед аномальних результатів спермограми переважала тератоастенозооспермія (група Б – 52,63 %, група БО – 48,94 %, група БП – 56,25 %, група В – 66,67 % випадків).

Досліджувані групи вагітних були гомогенними за антропометричними даними. Середній ІМТ, виміряний при взятті вагітних на облік до 12 тижнів вагітності склав у групі Б (24,58±0,40) кг/м^2, у групі БО – (24,58±0,55) кг/м^2, у групі БП – (24,32±0,58) кг/м^2, у групі В – (23,47±0,66) кг/м^2, у групі К1 – (24,27±0,73) кг/м^2. Надмірна маса тіла та ожиріння у групі Б реєструвалися відповідно у 22,30 % (31) і у 12,95 % (18) осіб, у групі БО – у 25,68 % (19) і у 10,81 % (8), у групі БП – у 18,46 % (12) і у 15,38 % (10), у групі В – у 10,34 % (6) і у 22,41 % (13), у групі К1 – 10,53 % (6) і у 21,05 % (12).

Аналіз показників менструального здоров'я продемонстрував більш пізній вік менархе у групі Б ((13,44±0,11) року) порівняно з групою К1 ((12,74±0,16) року) ($p<0,01$). За середньою тривалістю менструацій досліджувані групи були однорідними. Середня тривалість МЦ у групах досліджуваних жінок з вагітністю, індукованою у програмах ДРТ, не мала вірогідних відмінностей (група Б – (29,69±0,62) дня, група БО – (29,78±0,88) дні, група БП – (28,62±0,74) дня, група В (30,47±0,76) дня). У той же час середня тривалість МЦ у групі В перевищувала аналогічну у групі К1 ((28,67±0,25) дня) ($p<0,03$) (табл. 4.1).

Таблиця 4.1.

Характер МЦ у обстежених жінок, M±SEM

Група	Середній вік менархе, роки	Середня тривалість менструації, дні	Середня тривалість МЦ, дні
Б, n=139	13,44±0,11 ^{к}	5,12±0,12	29,69±0,62
БО, n=74	13,38±0,15 ^{к}	5,07±0,17	29,78±0,88
БП, n=65	13,42±0,15 ^{к}	5,15±0,15	28,62±0,74
В, n=58	13,16±0,17	5,10±0,14	30,47±0,76 ^{к}
К1, n=57	12,74±0,16	5,33±0,16	28,67±0,25

Примітка. ^{к} – статистично вірогідна достовірність з групою К1 ($p<0,05$).

За питомою вагою нерегулярних менструацій між групами жінок з вагітністю після ДРТ, а також між групою Б і групою К1 не виявлено

вірогідних відмінностей. У той же час питома вага жінок з нерегулярними менструаціями у групі В дорівнювала 12,07 % (7) випадків проти 0,00 % (0) у групі К1 (p<0,01) (табл. 4.2).

Таблиця 4.2.

Характер менструацій у досліджуваних групах, n (%)

Група	Нерегулярні	Болісні	Скудні	Помірні	Рясні
Б, n=139	6 (4,32)	35 (25,18)	4 (2,88)	121 (87,05)	11 (7,91) [к]
БО, n=74	4 (5,41)	19 (25,68)	4 (5,41)	65 (87,84)	4 (5,41) [к]
БП, n=65	2 (3,08)	16 (24,62)	0 (0,00)	56 (86,15)	7 (10,77) [к]
В, n=58	7 (12,07)[к]	9 (15,52)	2 (3,45)	51 (87,93)	5 (8,62) [к]
К1, n=57	0 (0,00)	12 (21,05)	0 (0,00)	43 (75,44)	14 (24,56)

Примітка. [б, бо, в, к] – статистично вірогідна достовірність з групами Б, БО, В, К1 (p<0,05).

За такими параметрами менструацій, як болісні, скудні та помірні, досліджувані групи були гомогенними. Число осіб з рясними менструаціями у групі Б (7,91 % (11), ВШ 0,26 [0,11-0,63], p<0,01) і у групі В (8,62 % (5), ВШ 0,29 [0,10-0,87], p<0,03) була менше, ніж у групі К1 (24,56 % (14)) (див. табл. 4.2).

Досліджувані групи не мали вірогідних відмінностей за віком початку статевого життя: у групі Б – (18,20±0,25) року, у групі БО – (18,15±0,33) року, у групі БП – (18,29±0,35) року, у групі В – (17,69±0,26) року, у групі К1 – (17,86±0,26) року.

Кількість попередніх вагітностей в анамнезі осіб групи Б (45,32 % (63)) була менша за аналогічну у групі К1 (84,21 % (48)) у 1,86 раза (ВШ 0,15 [0,07-0,34], p<0,01), у групі БО (37,84 % (28)) – у 2,23 раза (ВШ 0,31 [0,13-0,72], p<0,01), у групі БП (53,85 % (35)) – у 1,56 раза (ВШ 0,22 [0,09-0,52], p<0,01), у групі В (37,93 % (22)) – у 2,22 раза (ВШ 0,11[0,05-0,28], p<0,01).

Репродуктивний анамнез осіб з індукованими в програмах ДРТ вагітностями відрізнявся від аналогічного у осіб з вагітностями після природньої концепції за наявністю пологів і штучних абортів (табл. 4.3).

Таблиця 4.3.

Спектр результатів попередніх вагітностей у досліджуваних групах, n (%)

Група	Пологи	Штучні аборти	Викидні	Ектопічні вагітності
Б, n=139	27 (19,42) к	18 (12,95) к,в	39 (28,06)	8 (5,88)
БО, n=74	8 (10,81) к	12 (16,22) к,в	14 (18,92) бп	4 (5,48)
БП, n=65	19 (29,23) к,в	6 (9,23) к	25 (38,46) бо	4 (6,35)
В, n=58	5 (8,62) к,бп	2 (3,45) к,б,бо	15 (25,86)	4 (6,90)
К1, n=57	41(71,93)	19 (33,33)	17 (29,82)	2 (1,75)

Примітка. б, бо, бп, в, к – статистично вірогідна достовірність з групами Б, БО, БП, В, К1 ($p<0,05$).

Кількість жінок з пологами в анамнезі у групі Б (19,42 % (27)) була менша за таку у групі К1 (71,93 % (41)) у 3,70 раза (ВШ 0,09 [0,05-0,19], $p<0,01$), у групі БО (10,81 % (8)) – у 6,65 раза (ВШ 0,05 [0,02-0,12], $p<0,01$), у групі БП (29,23 % (19)) – у 2,46 раза (ВШ 0,16 [0,07-0,35], $p<0,01$), у групі В (8,62 % (5)) – у 8,34 раза (ВШ 0,04 [0,01-0,11], $p<0,01$).

Кількість осіб зі штучними абортами в анамнезі у групі Б (12,95 % (18)) була менша за аналогічну у групі К1 (33,33 % (19)) у 2,57 раза (ВШ 0,30 [0,14-0,62], $p<0,01$), у групі БО (16,22 % (8)) – у 2,05 раза (ВШ 0,24 [0,10-0,61], $p<0,01$), у групі БП (9,23 % (6)) – у 3,61 раза (ВШ 0,20 [0,07-0,56], $p<0,01$), у групі В (3,45 % (2)) – у 9,66 раза (ВШ 0,07 [0,02-0,32], $p<0,01$).

Звертає на себе увагу висока і приблизно однакова наявність у досліджуваних групах жінок з викиднями: у групі Б – у 28,06 % (39) випадках, у групі БО – у 18,92% (14), у групі БП – у 38,46 % (25), у групі В – у 25,86 % (15), у групі К1 – у 29,82 % (17).

Середня кількість попередніх вагітностей у групі Б 0,78±0,11 була менша за таку у групі К1 (1,98±0,23) у 2,54 раза ($p<0,01$), у групі БО (0,64±0,13) – у 3,09 раза ($p<0,01$), у групі БП (1,32±0,20) – у 1,50 раза ($p<0,03$), у групі В

(0,59±0,12) – у 3,36 раза (p<0,01). Середня кількість попередніх вагітностей у групі Б перевищувала аналогічну у групі В у 1,32 раза (p<0,03).

Паритет поточної вагітності у групах Б і В не мав вірогідних розбіжностей, при цьому як у групі Б (55,50 % (77)), так і в групі В (65,52 % (38)) переважали особи з першою вагітністю (p>0,05), тоді як у групі К1 вагітність була першою у 15,79 % (9) жінок ($ВШ_{б-к}$ 6,62 [3,02-14,54], p<0,01; $ВШ_{в-к}$ 10,13 [4,14-24,79], p<0,01). Кількість осіб з другою поточною вагітністю у групі Б (21,58 % (30)) була меншою за аналогічну у групі К1 (36,84 % (21)) у 1,71 раза ($ВШ_{б-к}$ 0,47 [0,24-0,92], p<0,03), а у групі В (20,69 % (12)) – у 1,78 раза ($ВШ_{в-к}$ 0,45 [0,19-1,02], p>0,05) (табл. 4.4).

Таблиця 4.4.

Паритет поточної вагітності у досліджуваних групах, n (%)

Група	Паритет вагітності								
	1-а	2-а	3-я	4-а	5-а	6-а	7-а	8-а	9-а
Б, n=139	77 (55,40) к	30 (21,58) к	18 (12,95)	4 (2,88) к	4 (2,88)	2 (1,44)	4 (2,88)	0 (0,00)	0 (0,00)
БО, n=74	47 (63,51) к,бп	18 (24,32)	7 (9,46)	0 (0,00) к	0 (0,00) к	0 (0,00)	2 (2,70)	0 (0,00)	0 (0,00)
БП, n=65	30 (46,15) к,бо,в	12 (18,46) к	11 (16,92)	4 (6,15)	4 (6,15)	2 (3,08)	2 (3,08)	0 (0,00)	0 (0,00)
В, n=58	38 (65,52) к,бп	12 (20,69)	7 (12,07)	1 (1,72)	0 (0,00) к	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)
К1, n=57	9 (15,79)	21 (36,84)	11 (19,30)	7 (12,28)	6 (10,53)	1 (1,75)	1 (1,75)	0 (0,00)	1 (1,75)

Примітка. $^{б, бо, бп, в, к}$ – статистично вірогідна достовірність з групами Б, БО, БП, В, К1 (p<0,05).

Аналіз репродуктивного анамнезу показав, що до настання поточної вагітності середня тривалість безпліддя у групі Б ((8,77±0,44) років) перевищувала таку у групі В ((4,44±0,40) року) у 1,98 раза (p<0,01). У той же час середня тривалість безпліддя у групах БО ((8,81±0,60) року) і БП

((9,23±0,68) року) не мала статистично вірогідних відмінностей. Середня кількість попередніх програм ДРТ з КОС між досліджуваними групами Б (0,30±0,07), БО (0,34±0,10), БП (0,15±0,06) і В (0,17±0,06) вірогідно не відрізнялась. Розподіл програм ДРТ/АО і ДРТ/ДО, у яких настала поточна вагітність, у групах БО (77,03 % проти 22,97 %) і БП (80,00 % проти 20,00 %) був однорідним, у групі В програма ДРТ/ДО не проводилася в жодному випадку.

Серед захворювань внутрішніх статевих органів в анамнезі пацієнток програм ДРТ досліджуваних груп як пізнього, так і активного репродуктивного віку у порядку спадання реєструвалися гіперпластичні процеси ендометрія – відповідно 48,20 % (67) і 36,21 % (21) проти 5,26 % (3) у групі К1 ($ВШ_{б-к}$ 16,75 [5,00-56,13], $p_{б-к}$<0,01; $ВШ_{в-к}$ 10,22 [2,84-36,74], $p_{в-к}$<0,01; $p_{б-в}$>0,05), лейоміома матки – 33,09 % (46) і 12,07 % (7) проти 21,05 % (12) ($ВШ_{б-к}$ 1,85 [0,90-3,84], $p_{б-к}$>0,05; $ВШ_{в-к}$ 0,51 [0,19-1,42], $p_{в-к}$>0,05; $ВШ_{б-в}$ 3,60 [1,52-8,56], $p_{б-в}$<0,01), хронічний сальпігоофорит – 28,78 % (40) і 22,41 % (13) проти 5,26 % (3) ($ВШ_{б-к}$ 7,27 [2,15-24,62], $p_{б-к}$<0,01; $ВШ_{в-к}$ 5,20 [1,39-19,39], $p_{в-к}$<0,02; $p_{б-в}$>0,05), генітальний ендометріоз – 19,42 % (27) і 18,97 % (11) проти 1,75 % (1) ($ВШ_{б-к}$ 13,50 [1,79-101,93], $p_{б-к}$<0,02; $ВШ_{в-к}$ 13,11 [1,63-105,28], $p_{в-к}$<0,02; $p_{б-в}$>0,05), доброякісні кістозні утворення яєчників – 17,27 % (24) і 15,52 % (9) проти 3,51 % (2) ($ВШ_{б-к}$ 5,74 [1,31-25,16], $p_{б-к}$<0,03; $ВШ_{в-к}$ 5,05 [1,04-24,52], $p_{в-к}$<0,05; $p_{б-в}$>0,05), СПКЯ – 11,51 % (16) і 10,34 % (6) проти 3,51 % (2) ($p_{б-к}$>0,05; $p_{в-к}$>0,05; $p_{б-в}$>0,05), хронічний ендометрит, ІГХ-підтверджений, – 7,91 % (11) і 3,45 % (2) проти 0,00 % (0) ($p_{б-к}$>0,05; $p_{в-к}$>0,05; $p_{б-в}$>0,05).

Патологію шийки матки в анамнезі у групі Б мали 58,27 % (81) осіб, у групі БО – 62,16 % (46), у групі БП – 53,85 % (35), у групі В – 82,76 % (48) проти 42,11 % (24) у групі К1 ($ВШ_{б-к}$ 1,92 [1,03-3,59], $p_{б-к}$<0,05; $ВШ_{в-к}$ 6,60 [2,79-15,61], $p_{в-к}$<0,01; $ВШ_{б-в}$ 0,29 [0,14-0,62], $p_{б-в}$<0,01; $ВШ_{бо-к}$ 2,26 [1,12-4,57], $p_{бо-к}$<0,03; $ВШ_{бп-к}$ 1,16 [0,78-3,29], $p_{бп-к}$>0,05; $p_{бо-бп}$>0,05). Серед захворювань шийки матки в анамнезі вагітних групи Б хронічний цервіцит реєструвався у 53,24 % (74), у групі В – у 77,59 % (45) проти 29,82 % (17) у групі К1 ($ВШ_{б-к}$

2,68 [1,39-5,17], $p_{б-к}$<0,01; $ВШ_{в-к}$ 8,14 [3,52-18,83], $p_{в-к}$<0,01; $p_{б-в}$>0,05), ектопія циліндричного епітелію – у 24,46 % (34) і у 34,48 % (20) проти 22,81 % (13) ($p_{б-к}$>0,05; $p_{в-к}$>0,05; $p_{б-в}$>0,05), дисплазія шийки матки – у 10,79 % (15) і у 17,24 % (10) проти 7,02 % (4) ($p_{б-к}$>0,05; $p_{в-к}$>0,05; $p_{б-в}$>0,05), рубцева деформація шийки матки – у 1,44 % (2) і у 6,90 % (4) проти 0,00 % (0) ($p_{б-к}$>0,05; $p_{в-к}$>0,05; $p_{б-в}$>0,05). Групи БО і БП були гомогенними за розподілом патології шийки матки в анамнезі.

За наявністю ІПСШ в анамнезі обстежених вагітних, з їх слів, облігатні генітальні інфекції відмічалися у групі Б у 33,81 % (47) випадків, у групі В – у 31,03 % (18) проти 14,04 % (8) у групі К1 ($ВШ_{б-к}$ 3,13 [1,37-7,15], $p_{б-к}$<0,01; $ВШ_{в-к}$ 2,76 [1,09-7,00], $p_{в-к}$<0,04; $p_{б-в}$>0,05), хламідіоз – у 19,42 % (27) і у 8,62 % (5) проти 3,51 % (2) ($p_{б-к}$>0,05; $p_{в-к}$>0,05; $p_{б-в}$>0,05), уреаплазмоз – у 15,11 % (21) і у 18,97 % (11) проти 7,02 % (4) ($p_{б-к}$>0,05; $p_{в-к}$>0,05; $p_{б-в}$>0,05), трихомоніаз – у 10,07 % (14) і у 6,90 % (4) проти 3,51 % (2) ($p_{б-к}$>0,05; $p_{в-к}$>0,05; $p_{б-в}$>0,05), людський мікоплазмоз тільки у 0,72 % (1) осіб групи Б ($p_{б-к}$>0,05; $p_{в-к}$>0,05; $p_{б-в}$>0,05), аногенітальна герпетична вірусна інфекція – у 1,44 % (2) і у 3,45 % (2) проти 0,00 % (0) ($p_{б-к}$>0,05; $p_{в-к}$>0,05; $p_{б-в}$>0,05). Групи БО і БП не мали вірогідних відмінностей за наявністю перенесених ІПСШ в анамнезі (рис. 4.1).

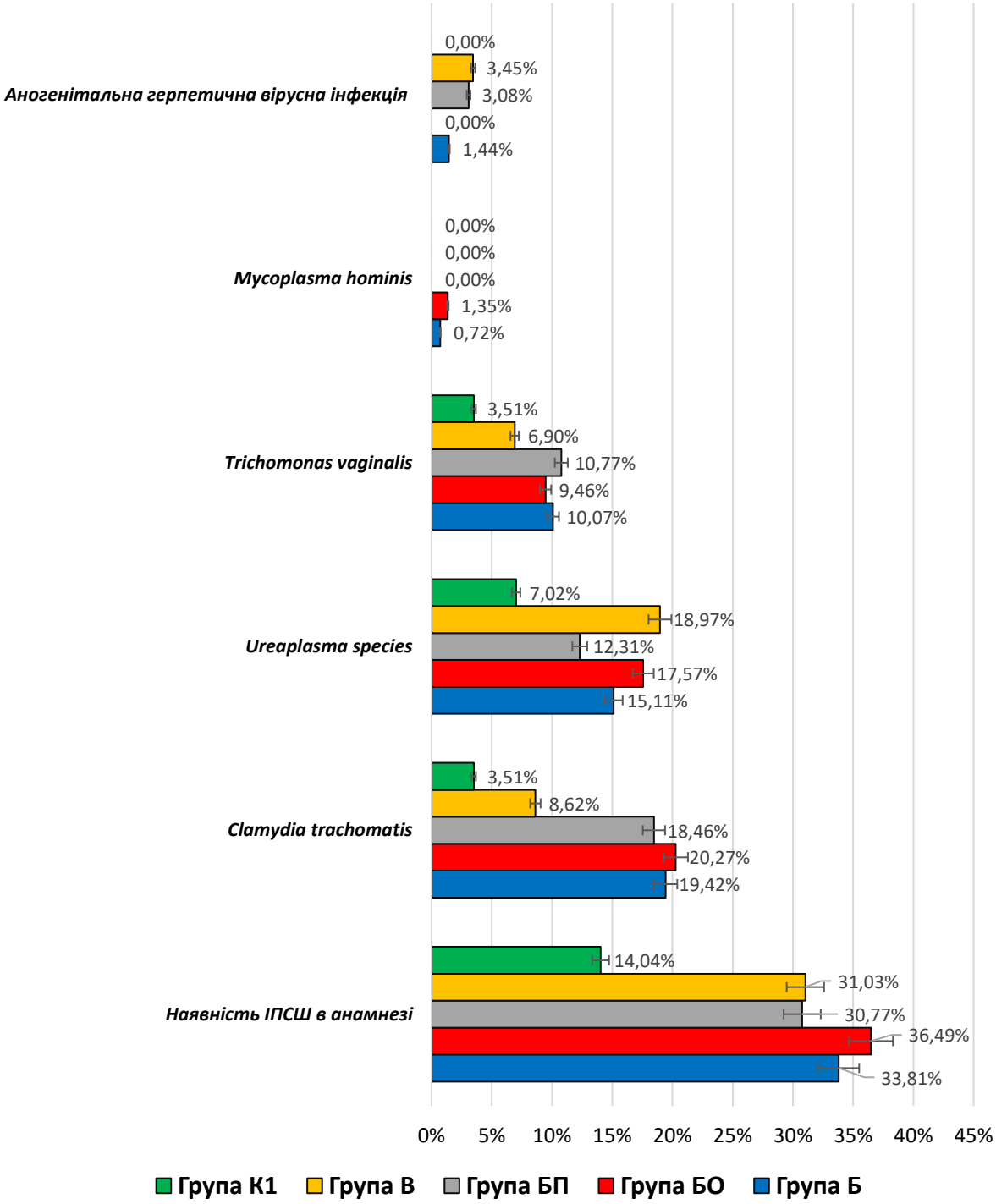

Рис. 4.1. **Спектр перенесених в анамнезі ІПСШ (зі слів пацієнток)**

Досліджувані групи були гомогенними за перенесеними дитячими інфекціями (табл. 4.5).

Таблиця 4.5.

Спектр перенесених в анамнезі дитячих інфекцій, n (%)

Група	Вітряна віспа	Кір	Червон-чик	Скарла-тина	Паротит	Коклюш
Б, n=139	86(61,87)	8(5,76)	28(20,14)	2(1,44)	3(2,16)	3(2,16)
БО, n=74	49(66,22)	6(8,11)	14(18,92)	0(0,00)	1(1,35)	3(4,05)
БП, n=65	37(56,92)	2(3,08)	14(21,54)	2(3,08)	2(3,08)	0(0,00)
В, n=58	41(70,69)	4(6,90)	9(15,52)	4(6,90)	5(8,62)	0(0,00)
К1, n=57	23(40,35)	3(5,26)	5(8,77)	0(0,00)	4(7,02)	0(0,00)

Примітка. Статистично вірогідних відмінностей між групами не зареєстровано (p>0,05).

Серед коморбідних соматичних захворювань у жінок груп Б і В у порядку спадання реєстрували ендокринні захворювання – 35,25 % (49) і 27,59 % (16) проти 12,28 % (7) осіб у групі К1 ($ВШ_{б-к}$ 3,89 [1,64-9,23], $p_{б-к}$<0,01; $ВШ_{в-к}$ 3,24 [1,16-9,01], $p_{в-к}$<0,03; $p_{б-в}$>0,05), захворювання шлунково-кишкового тракту – 31,65 % (44) і 22,41 % (13) проти 14,04 % (8) ($ВШ_{б-к}$ 2,84 [1,24-6,50], $p_{б-к}$<0,01; $p_{в-к}$>0,05; $p_{б-в}$>0,05), захворювання серцево-судинної системи –27,34 % (38) і 22,41 % (13) проти 10,53 % (6) ($ВШ_{б-к}$ 3,20 [1,27-8,06], $p_{б-к}$<0,02; $p_{в-к}$>0,05; $p_{б-в}$>0,05), захворювання сечовидільної системи – 25,90 % (36) і 17,24 % (10) проти 12,28 % (7) ($ВШ_{б-к}$ 2,50 [1,04-6,00], $p_{б-к}$<0,05; $p_{в-к}$>0,05; $p_{б-в}$>0,05), очні хвороби – 21,58 % (30) і 17,24 % (10) проти 14,04 % (8) ($p_{б-к}$>0,05; $p_{в-к}$>0,05; $p_{б-в}$>0,05), алергічну хворобу – 17,27 % (24) і 20,69 % (12) проти 5,26 % (3) ($ВШ_{б-к}$ 3,76 [1,08-13,02], $p_{б-к}$<0,04; $ВШ_{в-к}$ 4,70 [1,25-17,66], $p_{в-к}$<0,03; $p_{б-в}$>0,05), розлади нервової системи – 16,55 % (23) і 13,79 % (8) проти 10,53 % (6) ($p_{б-к}$<0,05; $p_{в-к}$>0,05; $p_{б-в}$>0,05), захворювання дихальної системи – 8,63 % (12), 5,17 % (3) проти 3,51 % (2) ($p_{б-к}$>0,05; $p_{в-к}$>0,05; $p_{б-в}$>0,05), захворювання опорно-рухової системи – 4,32 % (6) і 10,34 % (6) проти 1,75 % (1) ($p_{б-к}$>0,05; $p_{в-к}$>0,05; $p_{б-в}$>0,05). Групи БО і БП були гомогенними за коморбідною соматичною патологією (рис. 4.2).

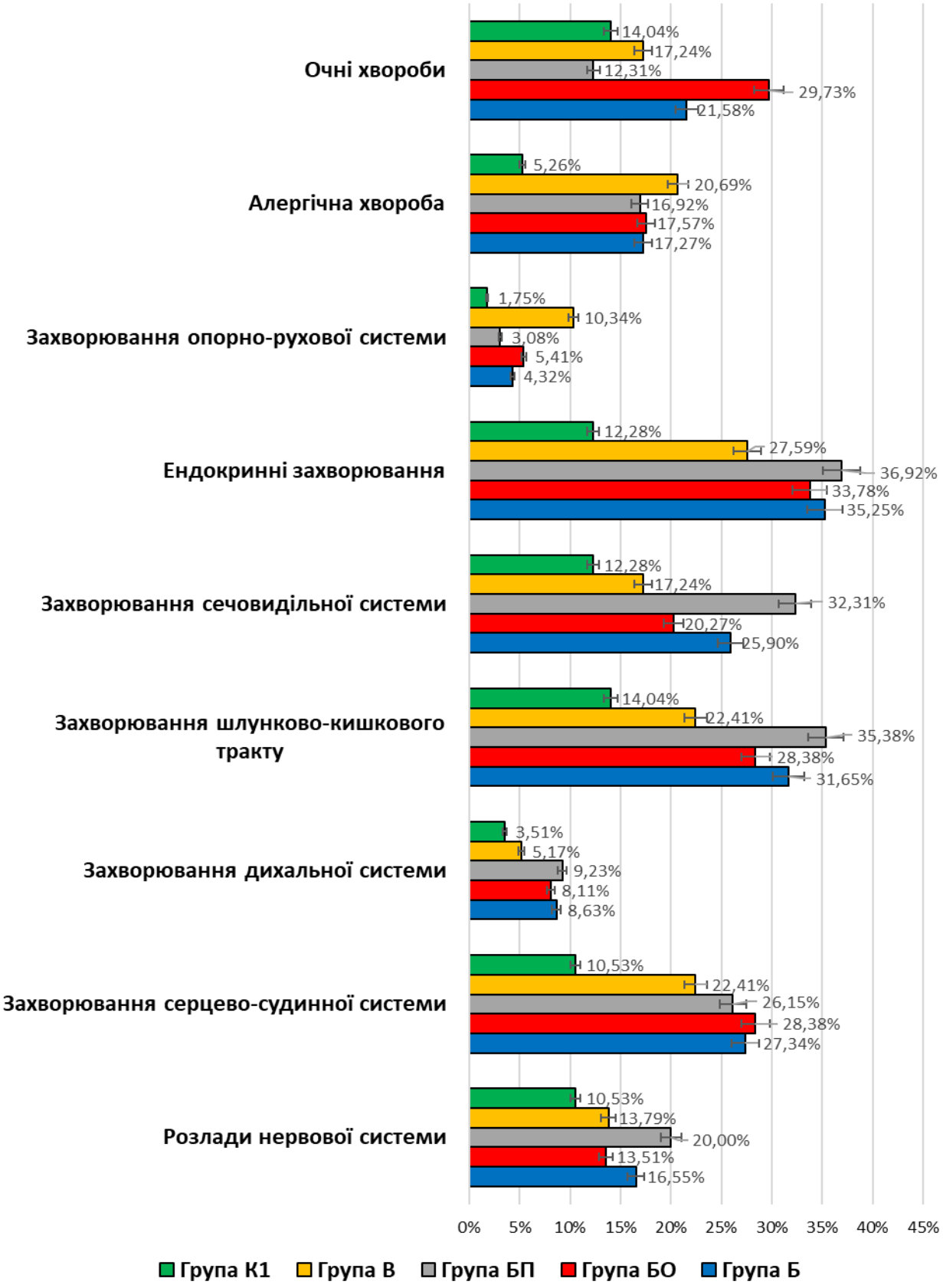

Рис. 4.2. **Спектр коморбідної соматичної патології у досліджуваних групах**

За спектром коморбідної ендокринної патології досліджувані групи були практично однорідними за винятком наявності вузлового зобу у 8,63 % (12) осіб групи Б проти 0,00 % (0) у групі В (p<0,02) (рис. 4.3).

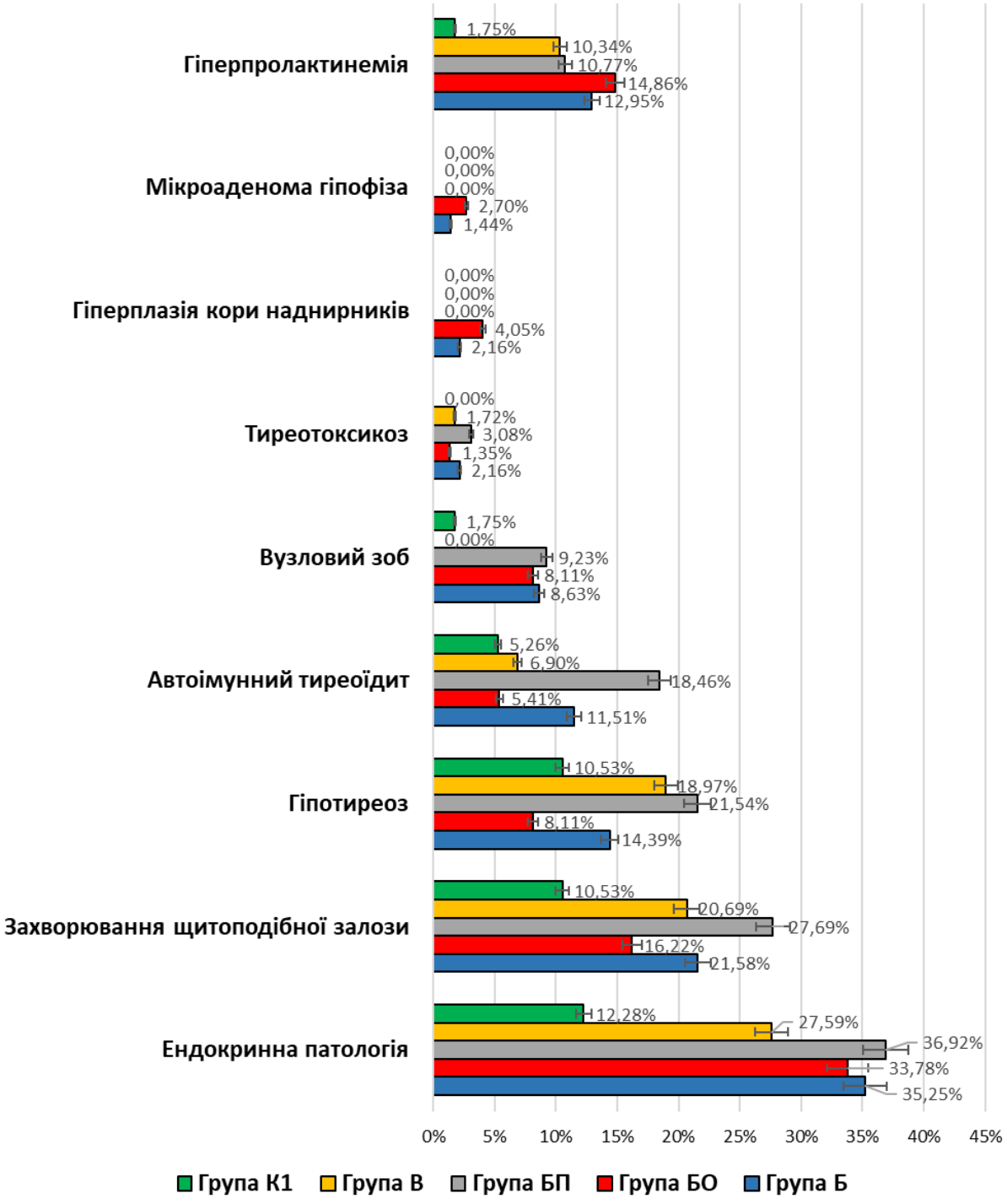

Рис. 4.3. **Спектр ендокринної патології у досліджуваних групах**

Аналіз перенесених гінекологічних операцій та кесаревого розтину показав, що кількість жінок з гістероскопіями в анамнезі у групі Б (57,55 %

(80)) і у групі В (51,72 % (30)) перевищувала аналогічний показник у групі К1 (5,26 % (3)) відповідно у 10,94 раза ($ВШ_{б-к}$ 24,41 [7,28-81,87], $p_{б-к}$<0,01) і у 9,83 раза ($ВШ_{в-к}$ 19,29 [5,41-68,78], $p_{в-к}$<0,01; $p_{б-в}$>0,05), число осіб з гінекологічними операціями лапароскопічним доступом у групі Б (29,55 % (39)) і у групі В (37,93 % (22)) було більшим, ніж у групі К1 (8,77 % (5)) відповідно у 3,37 раза ($ВШ_{б-к}$ 4,06 [1,51-10,91], $p_{б-к}$<0,01) і у 3,80 раза ($ВШ_{в-к}$ 6,36 [2,20-18,34], $p_{в-к}$<0,01; $p_{б-в}$>0,05), тоді як частота гінекологічних операцій лапаротомним доступом, кесарева розтину та операцій на шийці матки статистично вірогідних відмінностей між усіма досліджуваними групами не мала (табл. 4.6).

Таблиця 4.6.

Частота перенесених гінекологічних операцій та кесаревого розтину, n (%)

Група	Гістеро-скопія	Гінеколо-гічні операції лапаро-скопічним доступом	Гінеколо-гічні операції лапаро-томічним доступом	Кесарів розтин	Операції на шийці матки
Б, n=139	80(57,55) к	39(29,55) к	5(3,62)	10(7,19)	25(17,99)
БО, n=74	46(62,16) к	23(33,33) к	1(1,37)	4(5,41)	12(16,22)
БП, n=65	34(52,31) к	16(25,40) к	4(6,15)	6(9,23)	13(20,00)
В, n=58	30(51,72) к	22(37,93) к	1(1,72)	4(6,90)	8(14,29)
К1, n=57	3(5,26)	5(8,77)	0(0,00)	6(10,53)	11(19,30)

Примітка. к – **с**татистично вірогідна відмінність з показником групи К1 (p<0,05).

Вагітних після програм ДРТ від вагітних після природного зачаття відрізняла більша частота в анамнезі перенесених цистектомій – у групі Б 13,67 % (19) ($ВШ_{б-к}$ 8,18 [1,07-62,64], $p_{б-к}$<0,05) і у групі В 10,34 % (6) ($ВШ_{в-к}$ 6,46 [0,75-55,50], $p_{в-к}$>0,05; $p_{б-в}$>0,05) проти 1,75 % (1) випадків; сальпіголізісу – 13,67 % (19) ($ВШ_{б-к}$ 8,18 [1,07-62,64], $p_{б-к}$<0,05) і 13,79 % (8) ($ВШ_{в-к}$ 8,96 [1,08-

74,17], $p_{в-к}<0,05$; $p_{б-в}>0,05$) проти 1,75 % (1); сальпінгоектомій – 8,63 % (12) ($ВШ_{б-к}$ 5,29 [0,67-41,69], $p_{б-к}>0,05$) і 15,52 % (9) ($ВШ_{в-к}$ 10,29 [1,26-84,10], $p_{в-к}<0,03$; $p_{б-в}>0,05$) проти 1,75 % (1); ексцизії ендометріоїдних вогнищ – 10,79 % (15) ($ВШ_{б-к}$ 6,77 [0,87-52,55], $p_{б-к}>0,05$) і 13,79 % (8) ($ВШ_{в-к}$ 8,96 [1,08-74,17], $p_{в-к}<0,05$; $p_{б-в}>0,05$) проти 1,75 % (1) (рис. 4.4).

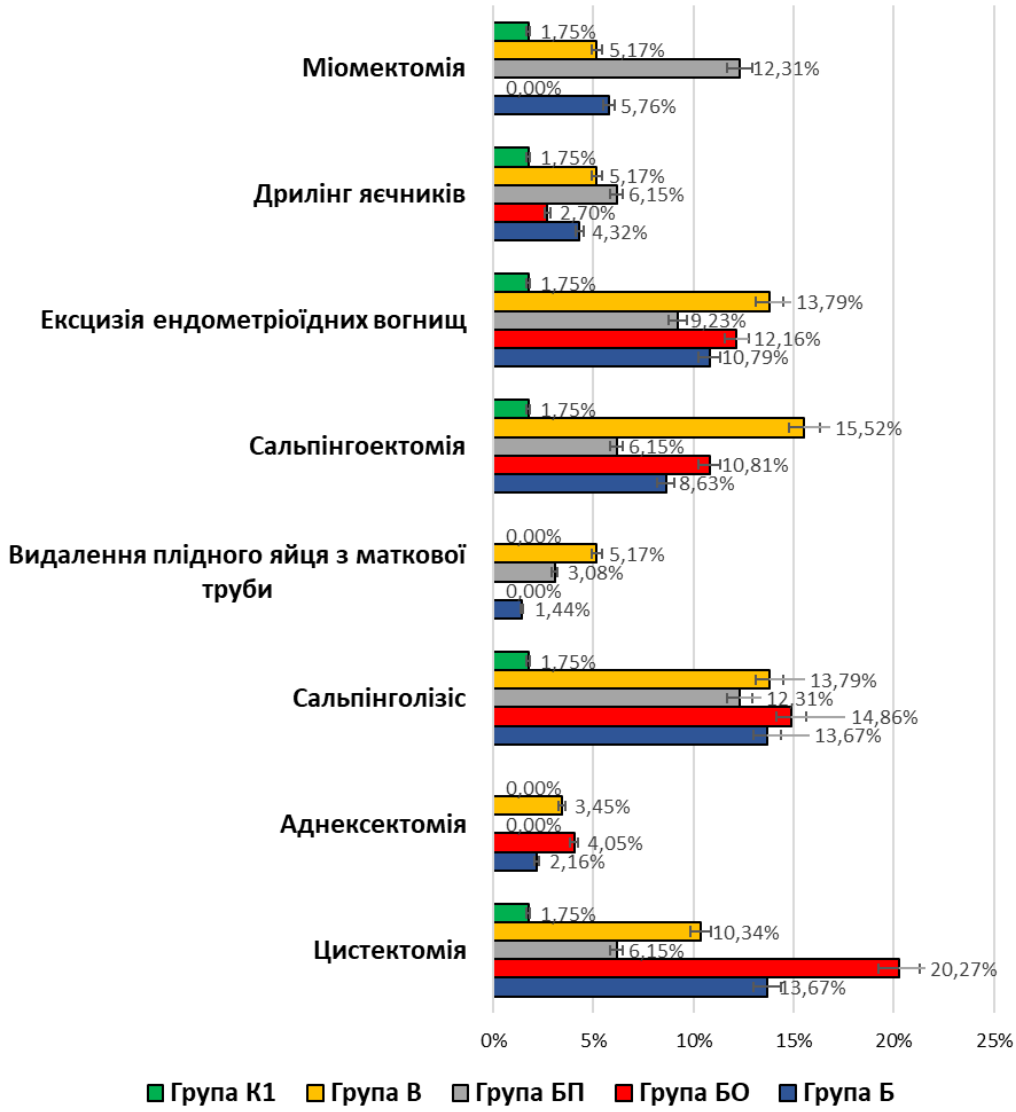

Рис. 4.4. **Спектр перенесених гінекологічних операцій у досліджуваних групах**

За питомою вагою перенесених аднексектомій, видалення плідного яйця з маткової труби, дрилінгу яєчників і консервативної міомектомії досліджувані групи були однорідними.

Серед перенесених оперативних втручань хірургічного профілю у досліджуваних групах найчастіше реєструвалася апендектомія (група Б –10,79 % (15), група В – 17, 24 % (10), група К1 – 8,77 % (5) ($p_{б-к}$>0,05; $p_{в-к}$>0,05; $p_{б-в}$>0,05). Групи БО і БП були гомогенними за частотою перенесених оперативних втручань хірургічного профілю (табл. 4.7).

Таблиця 4.7.

Частота перенесених оперативних втручань хірургічного профілю, n (%)

Група	Тонзил-ектомія	Резекція легеня	Апенд-ектомія	Холецист-ектомія
Б, n=139	7(5,04)	2(1,44)	15(10,79)	5(3,60)
БО, n=74	5(6,76)	2(2,70)	13(17,57)	0(0,00)
БП, n=65	2(3,08)	0(0,00)	2(3,08) [в]	5(7,69) [к,в]
В, n=58	1(1,72)	1(1,72)	10(17,24) [бп]	0(0,00) [бп]
К1, n=57	0(0,00)	0(0,00)	5(8,77)	0(0,00)

Примітка. [к] – **с**татистично вірогідна відмінність з показником групи К1 (p<0,05).

Заключення

Проведений аналіз клініко-анамнестичних даних показав відсутність статистично значимої різниці:

– між групами Б і К1 за віком жінки, віком статевого партнера, антропометричними параметрами, середнім віком менархе, середньою тривалістю менструації та МЦ, характеристиками менструацій, за віком початку статевого життя, наявністю попередніх вагітностей, пологів, штучних абортів, викиднів і ектопічних вагітностей, за перенесеними хламідіозом, уреаплазмозом, трихомоніазом, людським мікоплазмозом, аногенітальною герпетичною вірусною інфекцією та дитячими інфекціями, частотою гінекологічних операцій лапаротомним доступом, кесарева розтину та операцій на шийці матки, за питомою вагою перенесених аднексектомій, видалення плідного яйця з маткової труби, дріллінгу яєчників і консервативної міомектомії, оперативних втручань хірургічного профілю;

– між групами Б і В – за питомою вагою чоловічого фактору безпліддя, антропометричними параметрами, середнім віком менархе, середньою тривалістю менструації та МЦ, характеристиками менструацій, за віком початку статевого життя, наявністю попередніх вагітностей, пологів, викиднів і ектопічних вагітностей, паритетом поточної вагітності, за наявністю гінекологічної патології (окрім лейоміоми матки,) за перенесеними облігатними генітальними та дитячими інфекціями, за частотою і спектром перенесених гінекологічних операцій, частотою кесаревого розтину, оперативних втручань хірургічного профілю;

– між групами БО і БП – за віком жінки, віком статевого партнера, за питомою вагою чоловічого фактору безпліддя, антропометричними параметрами, середнім віком менархе, середньою тривалістю менструації та МЦ, характеристиками менструацій, віком початку статевого життя, наявністю попередніх вагітностей, пологів, штучних абортів і ектопічних вагітностей, паритетом поточної вагітності, середньою тривалістю безпліддя, середньою кількістю попередніх програм ДРТ з КОС, розподілом програм ДРТ/АО і ДРТ/ДО, у яких настала поточна вагітність, спектром гінекологічної патології, за розподілом патології шийки матки в анамнезі, за наявністю перенесених ІПСШ в анамнезі, за коморбідною соматичною патологією, перенесеними гінекологічними операціями та кесаревим розтином, оперативними втручаннями хірургічного профілю.

Однорідність досліджуваних груп за вказаними параметрами дозволила проводити подальші порівняльні дослідження.

Виявлені статистично значимі відмінності між клініко-анамнестичними даними вагітних після програм ДРТ в залежності від віку. Жінок пізнього репродуктивного віку від осіб активного репродуктивного віку відрізняла довша середня тривалість безпліддя у 1,98 раза (8,77±0,44 проти (4,44±0,40) року, $p<0,01$); настання вагітності в програмах ДРТ/ДО у 21,58 % проти 0,00 % ($p<0,01$); більша середня кількість попередніх вагітностей у 1,32 раза (0,78±0,11 проти 0,59±0,12, $p<0,03$); більше число жінок з лейоміомою матки у

2,74 раза – 33,09 % проти 12,07 % випадків ($ВШ_{б-в}$ 3,60 [1,52-8,56]); більш рідка патологія шийки матки в анамнезі у 1,42 раза – 58,27 % проти 82,76 % осіб ($ВШ_{б-в}$ 0,29 [0,14-0,62]); наявність вузлового зобу у 8,63 % випадків проти 0,00 % ($p<0,02$).

Встановлені клініко-анамнестичні відмінності між вагітними ≥ 35 років, у яких вагітність була індукована в програмах ДРТ і у яких вагітність була природньою: у групі Б реєструвався більш пізній вік менархе (13,44±0,11 проти (12,74±0,16) року); було менше число осіб в анамнезі з рясними менструаціями у 3,10 раза (7,91 % проти 24,56 %, ВШ 0,26 [0,11-0,63]), з попередніми вагітностями – у 1,86 раза (45,32 % проти 84,21 %, ВШ 0,15 [0,07-0,34]), з пологами – у 3,70 раза (19,42 % проти 71,93 %, ВШ 0,09 [0,05-0,19]), зі штучними абортами – у 2,57 раза (12,95 % проти 33,33 %, ВШ 0,30 [0,14-0,62]); більша кількість жінок з першою поточною вагітністю у 3,51 раза (55,50 % проти 15,79 %, ($ВШ_{б-к}$ 6,62 [3,02-14,54]), менша кількість осіб з другою поточною вагітністю у 1,71 раза (21,58 % проти 36,84 %, $ВШ_{б-к}$ 0,47 [0,24-0,92]), а у групі В (20,69 % (12)) – у 1,78 раза ($ВШ_{в-к}$ 0,45 [0,19-1,02]). Звертає на себе увагу висока наявність у досліджуваних групах жінок з викиднями: у групі Б – у 28,06 % випадків, у групі В – у 25,86 %, у групі К1 – у 29,82 % ($p_{б-к}>0,05$; $p_{в-к}>0,05$; $p_{б-в}>0,05$).

Серед коморбідних соматичних захворювань у жінок групи Б порівняно з контролем частіше реєстрували ендокринні захворювання у 2,87 раза – 35,25 % проти 12,28 % випадків ($ВШ_{б-к}$ 3,89 [1,64-9,23]), захворювання шлунково-кишкового тракту у 2,25 раза – 31,65 % проти 14,04 % ($ВШ_{б-к}$ 2,84 [1,24-6,50]), захворювання серцево-судинної системи у 2,60 раза – 27,34 % проти 10,53 % ($ВШ_{б-к}$ 3,20 [1,27-8,06]), захворювання сечовидільної системи у 2,11 раза – 25,90 % проти 12,28 % ($ВШ_{б-к}$ 2,50 [1,04-6,00]), алергічну хворобу у 3,28 раза – 17,27 % проти 5,26 % ($ВШ_{б-к}$ 3,76 [1,08-13,02]).

Серед жінок пізнього репродуктивного віку вагітних після програм ДРТ від вагітних після природного зачаття відрізняла більша частота перенесених

цистектомій – 13,67 % проти 1,75 % (ВШ$_{б\text{-}к}$ 8,18 [1,07-62,64]); сальпіголізісу – 13,67 % проти 1,75 % (ВШ$_{б\text{-}к}$ 8,18 [1,07-62,64]).

Матеріали розділу представлені у друкованих працях [407, 408].

РОЗДІЛ 5
ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ, ІНДУКОВАНОЇ В ПРОГРАМАХ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ, В ЖІНОК ПІЗНЬОГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ

Для виявлення особливостей перебігу вагітності, індукованої в програмах ДРТ, в жінок пізнього репродуктивного віку проведено порівняння результатів проспективного дослідження 65 вагітних віком ≥ 35 років групи БП, 58 вагітних віком < 35 років групи В і 57 вагітних віком ≥ 35 років після природнього запліднення групи К1.

5.1. Цервіко-вагінальне здоров'я наприкінці першого триместру вагітності

Нормальна піхва вкрита тонким шаром прозорої рідини, широко відомої як вагінальний секрет. Виходячи з кількох опублікованих досліджень, нормальний pH вагінального секрету для жінок дітородного віку різних етнічних груп коливається від 3,8 до 5,0, що є характерним для помірно кислого середовища [408]. Відповідно критеріям Амселя нормоценоз піхви характеризується pH < 4,5 [409]. Відповідно інструкції до використання «Тест-смужок Citolab pH для визначення pH вагінального середовища» верхньою межею норми запропоновано pH 4,4.

Проведення pH-метрії вагінального середовища у 12-13 тижнів вагітності у досліджуваних групах показало, що pH > 4,4 у групі БП відмічали у 38,46 % (25) жінок ($ВШ_{бп-в}$ 0,47 [0,23-0,97], $p_{бп-в}$<0,03; $ВШ_{бп-к}$ 1,354 [0,64-2,87], $p_{бп-к}$>0,05), у групі В – у 56,90 % (33) ($ВШ_{в-к}$ 2,86 [1,33-6,13], $p_{в-к}$<0,01), у групі К1 – у 31,58 % (18).

Середня кількість лейкоцитів в полі зору при дослідженні виділень з цервікального каналу у групі БП складала 18,51±3,14 ($p_{бп-в}$<0,01, $p_{бп-к}$<0,01), у групі В – 27,02±3,57 ($p_{в-к}$<0,01), у групі К1 – 12,13±2,07, при дослідженні вагінальних виділень – відповідно 18,17±2,82 ($p_{бп-в}$<0,01, $p_{бп-к}$<0,01), 23,84±3,37 ($p_{в-к}$<0,01) і 14,82±2,36.

Підвищена кількість лейкоцитів у цервікальних та вагінальних мазках свідчить за наявність запалення у вигляді цервіциту або вагініту. Кількість вагітних з підвищеною кількість лейкоцитів в полі зору при дослідженні виділень з цервікального каналу у групі БП складала 26,15 % (17) ($ВШ_{бп-в}$ 0,35 [0,17-0,75], $p_{бп-в}$<0,01; $ВШ_{в-к}$ 1,20 [0,52-2,75], $p_{в-к}$>0,05), у групі В – 50,00 % (29) ($ВШ_{в-к}$ 3,39 [1,51-7,57], $p_{в-к}$<0,01), у групі К1 – 22,81 % (13), при дослідженні вагінальних виділень відповідно 24,62 % (16) ($ВШ_{бп-в}$ 0,355 [0,16-0,79], $p_{бп-в}$<0,02; $ВШ_{І-к}$ 1,00 [0,44-2,29], $p_{І-к}$>0,05), 39,66 % (23) ($ВШ_{в-к}$ 2,02 [0,91-4,49], $p_{в-к}$>0,05), 24,56 % (14).

Підвищена кількість епітеліальних клітин в мазках цервіко-вагінальних виділень виникає внаслідок надлишкового злущення дистрофічно змінених епітеліоцитів і спостерігається при наявності цервіко-вагінального дисбіозу. Кількість вагітних з малою кількістю епітеліоцитів в полі зору при дослідженні виділень з цервікального каналу у групі БП складала 21,54 % (14) ($ВШ_{бп-в}$ 0,55 [0,25-1,23], $p_{бп-в}$>0,05; $ВШ_{бп-к}$ 0,44 [0,20-0,97], $p_{бп-к}$<0,05), у групі В – 32,76 % (19) випадків ($ВШ_{в-к}$ 0,78 [0,36-1,67], $p_{в-к}$>0,05), у групі К1 – 38,60 % (22), при дослідженні вагінальних виділень відповідно – 10,77% (7) ($ВШ_{бп-в}$ 0,58 [0,21-1,64], $p_{бп-в}$>0,05; $ВШ_{бп-к}$ 0,44 [0,20-0,97], $p_{бп-к}$<0,05), 17,24 % (10) ($ВШ_{в-к}$ 0,18 [0,07-0,46], $p_{в-к}$<0,01), 40,35 % (23).

Чисельність вагітних з помірною кількістю епітеліоцитів в полі зору при дослідженні виділень з цервікального каналу у групі БП дорівнювала 78,46 % (51) ($ВШ_{бп-в}$ 1,92 [0,86-4,28], $p_{бп-в}$>0,05; $ВШ_{бп-к}$ 7,29 [3,25-16,35], $p_{бп-к}$<0,01), у групі В – 65,52 % (38) ($ВШ_{в-к}$ 3,80 [1,76-8,23], $p_{в-к}$<0,01), у групі К1 – 33,93 % (19), при дослідженні вагінальних виділень відповідно – 86,15 % (56) ($ВШ_{бп-в}$

1,80 [0,71-4,58], $p_{бп-в}$>0,05; $ВШ_{бп-к}$ 12,44 [5,09-30,42], $p_{бп-к}$<0,01), 77,59 % (45) ($ВШ_{в-к}$ 6,92 [3,03-15,83], $p_{в-к}$<0,01), 33,93 % (19).

Кількість вагітних зі значною кількістю епітеліоцитів в полі зору при дослідженні виділень з цервікального каналу у групі БП була 0,00 % (0) ($p_{бп-в}$>0,05; $p_{бп-к}$<0,01), у групі В –1,72 % (1) ($p_{в-к}$<0,01), у групі К1 – 26,32 % (15), при дослідженні вагінальних виділень відповідно – 3,08 % (2) ($p_{бп-в}$>0,05; $p_{бп-к}$<0,01), 5,17 % (3) ($p_{в-к}$<0,01), 24,56 % (14).

У всіх досліджуваних групах вагітних з терміном гестації 12-13 тижнів переважали жінки з паличковою цервіко-вагінальною мікрофлорою. Паличкову цервіко-вагінальну мікрофлору реєстрували у 84,62 % (55) жінок групи БП ($ВШ_{бп-в}$ 0,88 [0,32-2,41], $p_{бп-в}$>0,05; $ВШ_{бп-к}$ 3,21 [1,36-7,60], $p_{бп-к}$<0,01), у 86,21 % (50) групи В ($ВШ_{в-к}$ 3,65 [1,45-9,15], $p_{в-к}$<0,01), у 63,16 % (36) групи К1; змішану цервіко-вагінальну мікрофлору – відповідно у 15,38 % (10) ($ВШ_{бп-в}$ 1,33 [0,47-3,74], $p_{бп-в}$>0,05; $ВШ_{бп-к}$ 0,34 [0,14-0,80], $p_{бп-к}$<0,02), у 12,07 % (7) ($ВШ_{в-к}$ 0,25 [0,10-0,66], $p_{в-к}$<0,01), у 35,08 % (20); кокову цервіко-вагінальну мікрофлору – у 0,00 % (0) ($p_{бп-в}$>0,05; $p_{бп-к}$>0,05), у 1,72 % (1) ($p_{в-к}$>0,05) та у 1,75 % (1).

При проведенні культурального дослідження урогенітальних виділень встановлено, що вагітних пізнього репродуктивного віку з індукованою в програмах ДРТ вагітністю від вагітних пізнього репродуктивного віку після природньої концепції відрізняла 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 %, $p_{бп-к}$<0,01). Спектр виявлених бактерій при культуральному дослідженні урогенітальних виділень у вагітних груп БП і В не мав вірогідних відмінностей. Характерною особливістю урогенітальної мікробіоти вагітних усіх досліджуваних груп була присутність грибів роду *Candida*: у групі БП – у 18,46 % (12) випадках ($p_{бп-в}$>0,05; $p_{бп-к}$>0,05), у групі В – у 24,14 % (14) ($p_{в-к}$>0,05), у групі К1 – у 26,79 % (15) (табл. 5.1).

Таблиця 5.1.

Спектр виявлених бактерій при культуральному дослідженні урогенітальних виділень у вагітних досліджуваних груп, n (%)

Мікроорганізм	Група БП, n=65	Група В, n=58	Група К1, n=57
Enterococcus faecium	19(29,23) к	14(24,14) к	2(3,51)
Enterococcus faecalis	19(29,23) к	10(17,24)	7(12,28)
Enterobacter cloacae	0(0,00)	0(0,00)	2(3,52)
Enterobacter aerogenes	6(9,23)	7(12,07) к	1(1,75)
Escherichia coli	8(12,31)	7(12,07)	6(10,53)
Proteus mirabilis	0(0,00)	1(1,72)	0(0,00)
Staphylococcus epidermidis	10(15,38)	6(10,34)	7(12,50)
Staphylococcus aureus	0(0,00)	0(0,00)	2(3,51)
Staphylococcus haemolyticus	6(9,23) к	3(5,17)	0(0,00)
Staphylococcus saprophyticus	2(3,08)	0(0,00)	0(0,00)
Streptococcus haemolyticus	8(12,31)	5(8,62)	4(7,02)
Staphylococcus epidermicus	0(0,00)	1(1,72)	3(5,26)
Corynebacterium	0(0,00)	0(0,00)	3(5,26)
Klebsiella pneumonia	2(3,08)	2(3,45)	2(3,51)
Klebsiella oxytoca	4(6,15)	2(3,45)	0(0,00)
Гриби роду *Candida*	12(18,46)	14(24,14)	15(26,79)

Примітка. к – статистично вірогідна відмінність з показниками групи К1 ($p<0,05$).

Заключення

Проведення pH-метрії вагінального середовища у 12-13 тижнів вагітності показало, що у жінок з вагітністю після ДРТ віком ≥ 35 років pH > 4,4 зустрічається рідше, ніж у вагітних після ДРТ віком < 35 років у 1,48 раза – 38,46 % проти 56,90 % випадків (ВШ 0,47 [0,23-0,97]), тоді як від жінок віком ≥ 35 років з природньою концепцією вірогідно не відрізняється (31,58 %).

Кількість вагітних з підвищеною кількість лейкоцитів у виділеннях з цервікального каналу у жінок з індукованою в програмах ДРТ вагітністю віком ≥ 35 років зустрічається рідше у 1,91 раза – 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 %, при дослідженні вагінальних виділень відповідно рідше у 1,61 раза – 24,62 % і 39,66 % (ВШ 0,36 [0,16-0,79]) проти 24,56% (p>0,05).

Підвищена кількість епітеліальних клітин в мазках вагінальних виділень внаслідок надлишкового злущення дистрофічно змінених епітеліоцитів у вагітних після ДРТ спостерігається 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 програмах 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).

Таким чином, цервіко-вагінальна мікробіота жінок пізнього репродуктивного віку наприкінці першого триместру вагітності, індукованої в програмах ДРТ, характеризується більш вираженими дисбіотичними та запальними змінами порівняно з вагітними пізнього репродуктивного віку після природньої концепції, що потребує своєчасної діагностики та лікувально-профілактичної корекції.

Неможливо переоцінити важливість виявлення вагітних жінок із високим ризиком несприятливих перинатальних наслідків через незбалансовану мікробіоту піхви та визначення того, коли та як їх лікувати. Тому вкрай важливо виявляти жінок із дисбалансом вагінальної мікробіоти та забезпечити відповідне лікування.

5.2. Функціональна активність оваріо-хоріально-плацентарного комплексу при індукованій вагітності в програмах допоміжних репродуктивних технологій в залежності від віку та способу зачаття

У жінок досліджуваних груп БП, В і К1 була оцінена сироваткова концентрація таких гормонів, як Р4, PLGF, β-ХГЛ, РАРР-А, Е3в, АФП в 7-8 тижнів, 11-12 тижнів, 18-20 тижнів і 29-31 тиждень вагітності.

У 7-8 тижнів вагітності середній сироватковий рівень Р4 у групі БП був нижчим, ніж аналогічний рівень у групі В і у групі К1 у 1,07 раза і у 1,27 раза – (22,23±0,70) нг/мл проти (23,82±0,66) нг/мл і (26,82±0,39) нг/мл ($p_{бп-в}$>0,05, $p_{бп-к}$<0,01; $p_{в-к}$>0,01); PLGF у 1,16 раза і у 1,25 раза – (0,15±0,01) мг/л проти (0,17±0,01) мг/л і (0,18±0,01) мг/л) ($p_{бп-в}$<0,01, $p_{бп-к}$<0,01; $p_{в-к}$>0,05); β-ХГЛ у 1,14 раза і у 1,25 раза – (85,52±3,38) нг/мл проти (97,54±5,67) нг/мл і (107,02±5,95) нг/мл ($p_{бп-в}$<0,01, $p_{бп-к}$<0,01; $p_{в-к}$>0,05); РАРР-А у 1,51 раза і у 1,82 раза – (0,26±0,01) мМО/мл проти (0,40±0,03) мМО/мл і (0,48±0,04) мМО/мл ($p_{бп-в}$<0,01, $p_{бп-к}$<0,01; $p_{в-к}$>0,05); Е3в у 1,17 раза і у 1,28 раза – (1,48±0,06) нг/мл проти (1,72±0,06) нг/мл і (1,90±0,07) нг/мл ($p_{бп-в}$<0,01, $p_{бп-к}$<0,01; $p_{в-к}$>0,05); АФП у 1,09 раза і у 1,31 раза – (5,52±0,27) нг/мл проти (6,00±0,37) нг/мл і (7,21±0,18) нг/мл ($p_{бп-в}$>0,05, $p_{бп-к}$<0,01; $p_{в-к}$<0,01) (рис. 5.1).

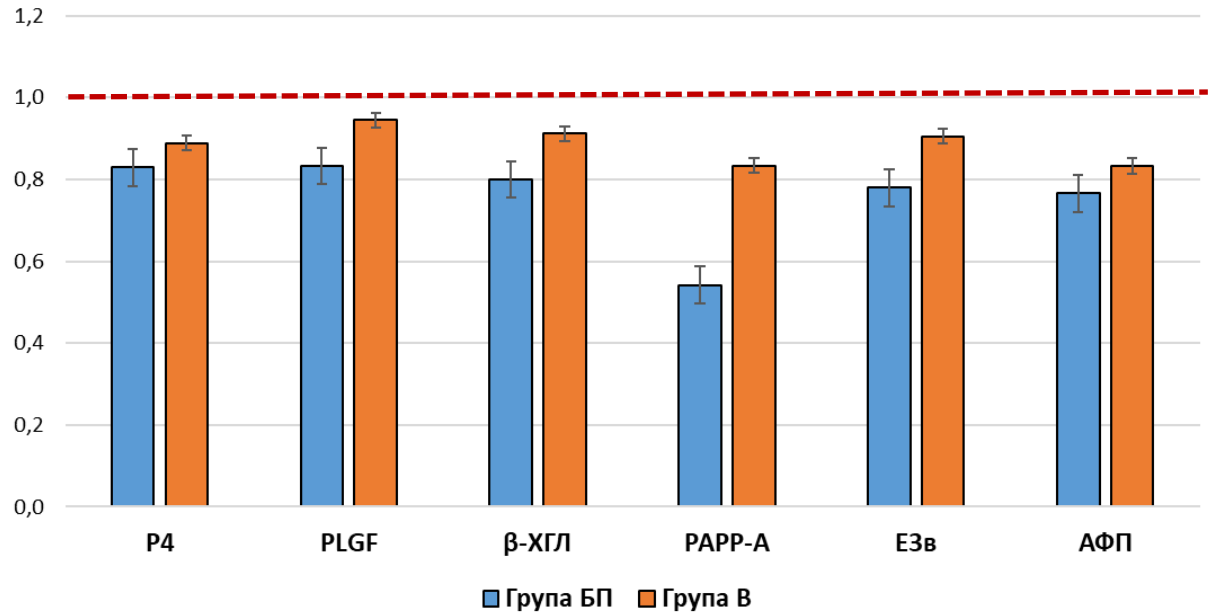

Рис. 5.1. **Зміщення сироваткових рівнів маркерів оваріо-хоріально-плацентарного комплексу у 7-8 тижнів вагітності у групах БП і В відносно аналогічних показників групи К1, прийнятих за одиницю (- - -)**

У 11-12 тижнів вагітності середній сироватковий вміст Р4 у групі БП був меншим, ніж аналогічний вміст у групі В і у групі К1 у 1,10 раза і у 1,14 раза – (28,91±0,62) нг/мл проти (31,91±0,35) нг/мл і (32,95±0,27) нг/мл ($p_{бп-в}$>0,05, $p_{бп-к}$<0,01; $p_{в-к}$<0,01); PLGF у 1,20 раза і у 1,26 раза – (0,58±0,01) мг/л проти (0,69±0,01) мг/л і (0,73±0,01) мг/л) ($p_{бп-в}$<0,01, $p_{бп-к}$<0,01; $p_{в-к}$<0,02); β-ХГЛ у 1,27 раза і у 1,35 раза – (27,28±1,07) нг/мл проти (34,67±1,92) нг/мл і (36,75±1,72) нг/мл ($p_{бп-в}$<0,01, $p_{бп-к}$<0,01; $p_{в-к}$>0,05); PAPP-A у 1,23 раза і у 1,30 раза – (2,02±0,04) мМО/мл проти (2,49±0,05) мМО/мл і (2,63±0,07) мМО/мл ($p_{бп-в}$<0,01, $p_{бп-к}$<0,01; $p_{в-к}$>0,05); Е3в у 1,15 раза і у 1,17 раза – (5,66±0,25) нг/мл проти (6,51±1,17) нг/мл і (6,60±0,18) нг/мл ($p_{бп-в}$<0,01, $p_{бп-к}$<0,01; $p_{в-к}$>0,05); АФП у 1,09 раза і у 1,31 раза – (9,22±0,46) нг/мл проти (10,02±0,61) нг/мл і (12,04±0,30) нг/мл ($p_{бп-в}$>0,05, $p_{бп-к}$<0,01; $p_{в-к}$<0,01) (рис. 5.2).

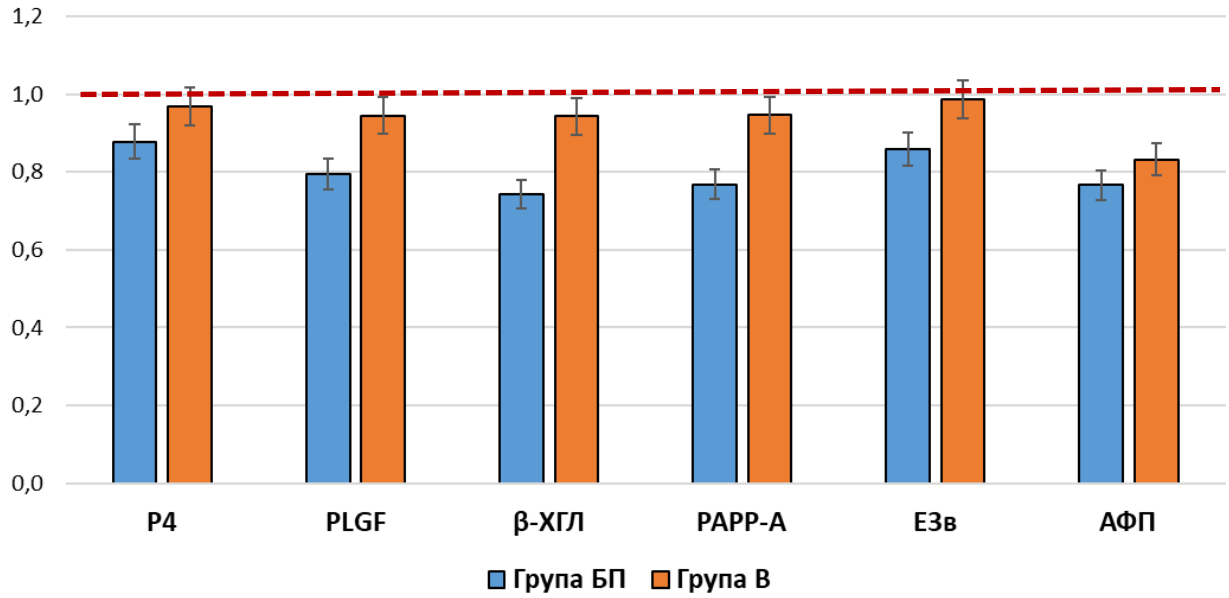

Рис. 5.2. **Зміщення сироваткових концентрацій маркерів оваріо-хоріально-плацентарного комплексу у 11-12 тижнів вагітності у групах БП і В відносно аналогічних показників групи К1, прийнятих за одиницю (- - -)**

У 18-20 тижнів вагітності середня сироваткова концентрація Р4 у групі БП була нижче, ніж аналогічний показник у групі В і у групі К1 у 1,20 раза і у 1,24 раза – (36,37±0,063) нг/мл проти (43,80±0,62) нг/мл і (45,08±0,55) нг/мл ($p_{бп-в}$<0,01, $p_{бп-к}$<0,01; $p_{в-к}$>0,05); PLGF у 1,64 раза і у 1,69 раза – (1,76±0,07) мг/л проти (2,88±0,06) мг/л і (2,98±0,06) мг/л) ($p_{бп-в}$<0,01, $p_{бп-к}$<0,01; $p_{в-к}$>0,05); β-ХГЛ у 1,88 раза і у 2,08 раза – (4,21±0,27) нг/мл проти (7,92±0,40) нг/мл і (8,77±0,38) нг/мл ($p_{бп-в}$<0,01, $p_{бп-к}$<0,01; $p_{в-к}$>0,05); PAPP-A у 1,18 раза і у 1,22 раза – (6,79±0,23) мМО/мл проти (8,01±0,25) мМО/мл і (8,26±0,21) мМО/мл ($p_{бп-в}$<0,01, $p_{бп-к}$<0,01; $p_{в-к}$>0,05); Е3в у 1,18 раза і у 1,20 раза – (12,79±0,30) нг/мл проти (15,08±0,46) нг/мл і (15,41±0,40) нг/мл ($p_{бп-в}$<0,01, $p_{бп-к}$<0,01; $p_{в-к}$>0,05); АФП у 1,22 раза і у 1,47 раза – (42,52±1,64) нг/мл проти (52,03±3,18) нг/мл і (62,49±1,56) нг/мл ($p_{бп-}$<0,01, $p_{бп-к}$<0,01; $p_{в-к}$<0,01) (рис. 5.3).

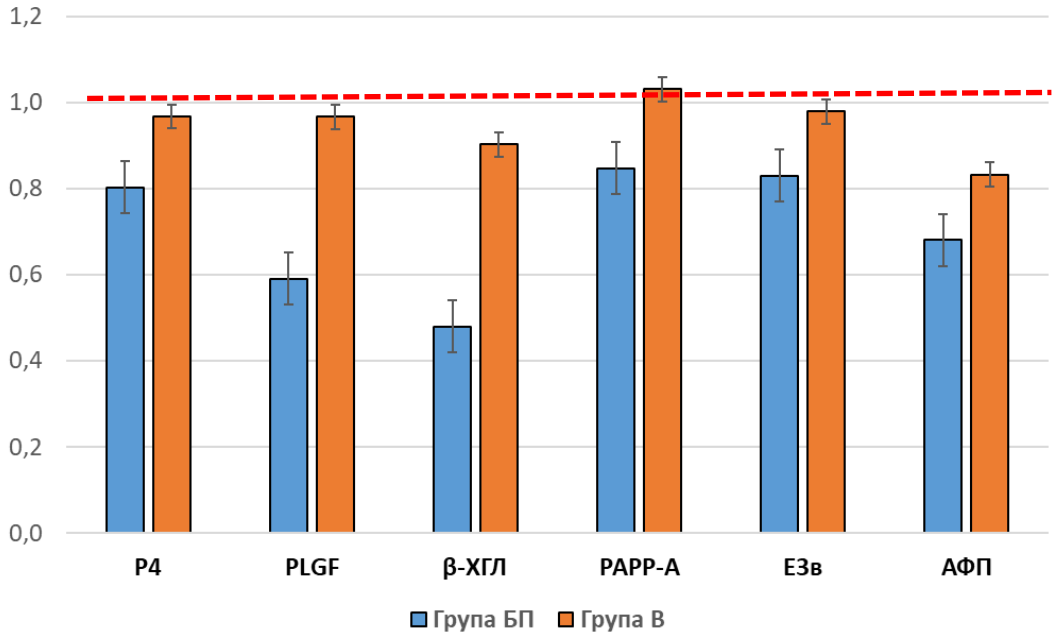

Рис. 5.3. **Зміщення сироваткових концентрацій маркерів хоріально-плацентарного комплексу у 18-20 тижнів вагітності у групах БП і В відносно аналогічних показників групи К1, прийнятих за одиницю (- - -)**

У 29-31 тиждень вагітності середній сироватковий рівень Р4 у групі БП був нижчим, ніж аналогічний рівень у групі В і у групі К1 у 1,23 раза і у 1,27 раза – (90,96±2,40) нг/мл проти (111,94±1,03) нг/мл і (115,93±0,96) нг/мл ($p_{бп-в}$<0,01, $p_{бп-к}$<0,01; $p_{в-к}$>0,01); PLGF у 1,64 раза і у 1,69 раза – (3,86±0,15) мг/л проти (6,34±0,12) мг/л і (6,55±0,13) пг/мл ($p_{бп-в}$<0,01, $p_{бп-к}$<0,01; $p_{в-к}$>0,05); β-ХГЛ у 1,30 раза і у 1,35 раза – (122,63±4,04) нг/мл проти (159,03±8,48) нг/мл і (165,91±9,25) нг/мл ($p_{бп-в}$<0,01, $p_{бп-к}$<0,01; $p_{в-к}$>0,05); PAPP-A у 1,38 раза і у 1,50 раза – (8,28±0,28) мМО/мл проти (11,49±0,38) мМО/мл і (12,44±0,32) мМО/мл ($p_{бп-в}$<0,01, $p_{бп-к}$<0,01; $p_{в-к}$<0,04); Е3в у 1,56 раза і у 1,63 раза – (11,70±0,48) нг/мл проти (18,22±0,46) нг/мл і (19,02±0,52) нг/мл ($p_{бп-в}$<0,01, $p_{бп-к}$<0,01; $p_{в-к}$>0,05); АФП у 1,25 раза і у 1,58 раза – (88,01±4,38) нг/мл проти (109,78±6,72) нг/мл і (139,36±3,48) нг/мл ($p_{бп-в\ к}$<0,01, $p_{бп-к}$<0,01; $p_{в-к}$<0,01) (рис. 5.4).

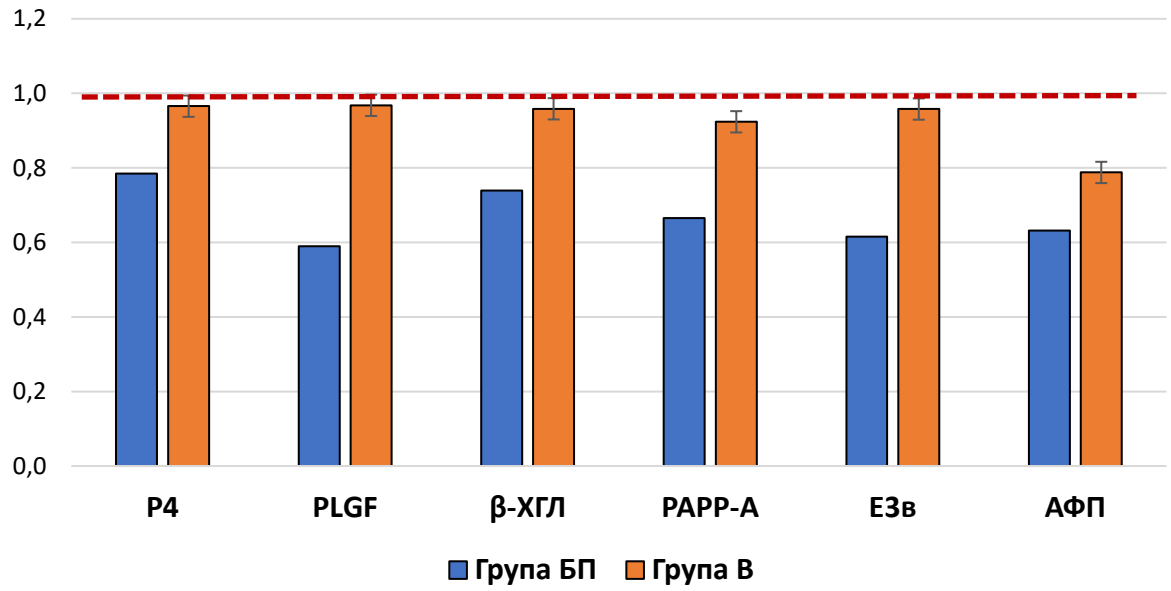

Рис. 5.4. **Зміщення сироваткових концентрацій маркерів хоріально-плацентарного комплексу у 29-31 тиждень вагітності у групах БП і В відносно аналогічних показників групи К1, прийнятих за одиницю (- - -)**

Заключення

У жінок віком ≥ 35 років після ДРТ з першого триместру гестації починає формуватися плацентарна дисфункція, яка проявляється вірогідним зниженням сироваткових рівнів маркерів оваріально-хоріально-плацентарного комплексу, таких як Р4, PLGF, β-ХГЛ, PAPP-A, Е3в, АФП відносно аналогічних рівнів у жінок віком ≥ 35 років з природньою вагітністю. Наявність вірогідної статистичної різниці між вказаними показниками у вагітних віком ≥ 35 років після ДРТ з аналогічними у вагітних віком < 35 років після ДРТ і вагітних віком ≥ 35 років з природною вагітністю, починаючи з 7-8 тижнів гестації, вказує на те, що саме 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.

5.3. Особливості сироваткового цитокінового профілю та продукції С-реактивного білка і альбуміну в динаміці вагітності

Проведено дослідження рівнів сироваткових цитокінів, таких як IL-1β, TNF-α, INF-γ, IL-2, IL-4, IL-6, СРБ та альбуміну в динаміці гестаційного процесу у досліджуваних групах БП. В і К1.

Сироватковий вміст IL-1β у жінок пізнього репродуктивного віку з індукованою в програмах ДРТ вагітністю був підвищений у терміні гестації 7-8 тижнів порівняно з вагітними активного репродуктивного віку після ДРТ групи В і з жінками пізнього репродуктивного віку після природного запліднення групи К1 в 1,11 і в 1,21 раза – (10,24±0,15) пг/мл проти (9,21±0,28) пг/мл ($p<0,01$) і (8,47±0,17) пг/мл ($p<0,01$), у терміні 11-12 тижнів відповідно у 1,33 і 1,60 раза – (12,47±1,68) пг/мл проти (9,36±0,11) пг/мл ($p<0,01$) і (7,78±0,13) пг/мл ($p<0,01$)), у терміні 18-20 тижнів у 2,16 і 2,85 раза – (15,62±2,34) пг/мл проти (7,22±0,10) пг/мл ($p<0,01$) і (5,48±0,11) пг/мл ($p<0,01$) пг/мл), у 29-31 тиждень у 2,32 і 3,49 раза – (17,08±2,63) пг/мл проти (7,38±0,08) пг/мл ($p<0,05$) і (4,89±0,10) пг/мл ($p<0,05$) (рис. 5.5).

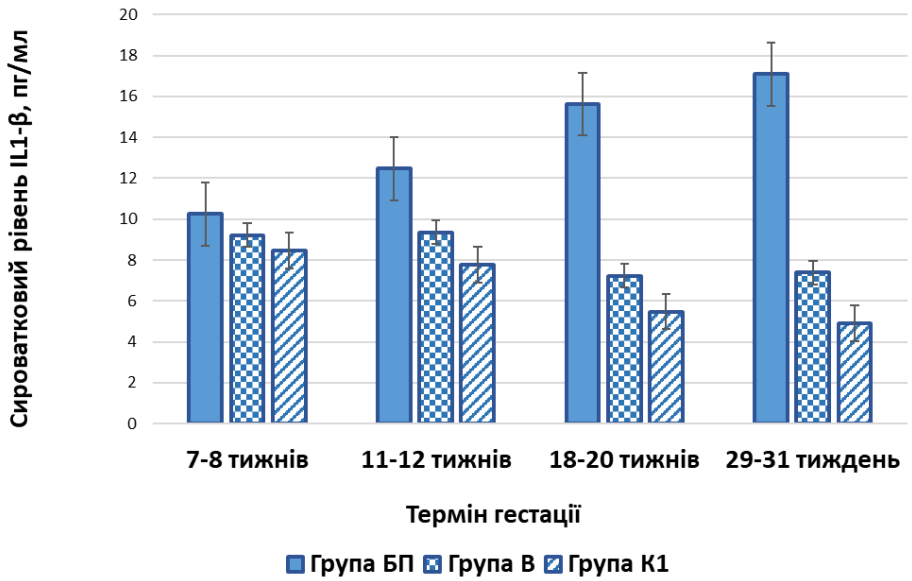

Рис. 5.5. **Сироваткові рівні IL-1β в динаміці гестаційного процесу у досліджуваних групах**

При аналізі результатів вмісту TNF-α у сироватці периферичної крові вагітних групи БП відзначено статистично значиме підвищення рівнів цього цитокіну: у 7-8 тижнів сироватковий рівень TNF-α перевищував аналогічний показник у вагітних групи В у 1,69 раза і у групі К1 у 3,97 раза – (41,23±1,28) пг/мл проти (24,33±02,18) пг/мл (p<0,01) і (10,38±0,78) пг/мл (p<0,01)); у 11-12 тижнів у 1,94 і 3,78 раза – (69,32±2,20) пг/мл проти (35,66±2,65) пг/мл (p<0,01) і (18,34±0,85) пг/мл (p<0,01); у 18-20 тижнів у 2,25 і 3,49 раза – (99,27±3,28) пг/мл проти (44,04±2,49) пг/мл (p<0,01) і (28,46±0,88) пг/мл (p<0,01); у 29-31 тиждень у 2,30 і 3,44 раза – (111,75±3,69) пг/мл проти (48,61±2,60) пг/мл (p<0,01) і (32,49±0,98) пг/мл (p<0,01) (рис. 5.6).

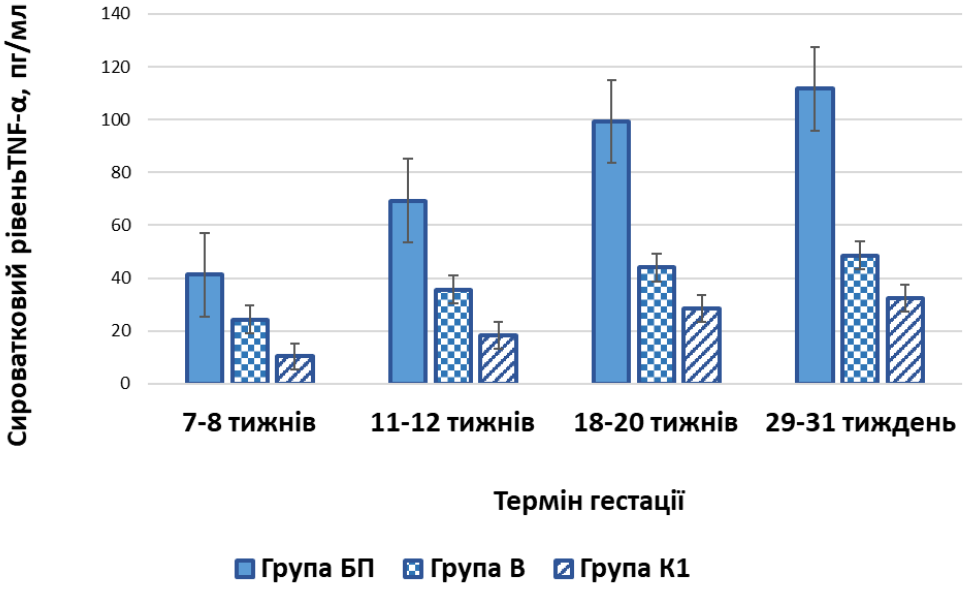

Рис. 5.6. **Сироваткові рівні TNF-α в динаміці гестаційного процесу у досліджуваних групах**

IFN-γ у жінок пізнього репродуктивного віку з індукованою в програмах ДРТ вагітністю групи БП був підвищений у терміні гестації 7-8 тижнів порівняно з вагітними активного репродуктивного віку після ДРТ групи В і контрольної групи К1 в 1,13 і в 1,64 раза – (53,63±4,07) пг/мл проти (47,53±4,69) пг/мл (p<0,01) і (32,68±0,44) пг/мл (p<0,01); у терміні 11-12 тижнів відповідно у 1,89 і 2,48 раза – (70,64±1,64) пг/мл проти (37,29±2,36) пг/мл (p<0,01) і (28,53±5,17) пг/мл (p<0,01)); у терміні 18-20 тижнів у 2,01 і

3,49 раза – (69,17±1,92) пг/мл проти (34,45±2,32) пг/мл (p<0,01) і (19,84±0,84) пг/мл (p<0,01), у 29-31 тиждень у 1,56 і 3,49 раза – (115,34±3,56) пг/мл проти (73,80±5,88) пг/мл (p<0,05) і (33,04±1,14) пг/мл (p<0,05) (рис. 5.7).

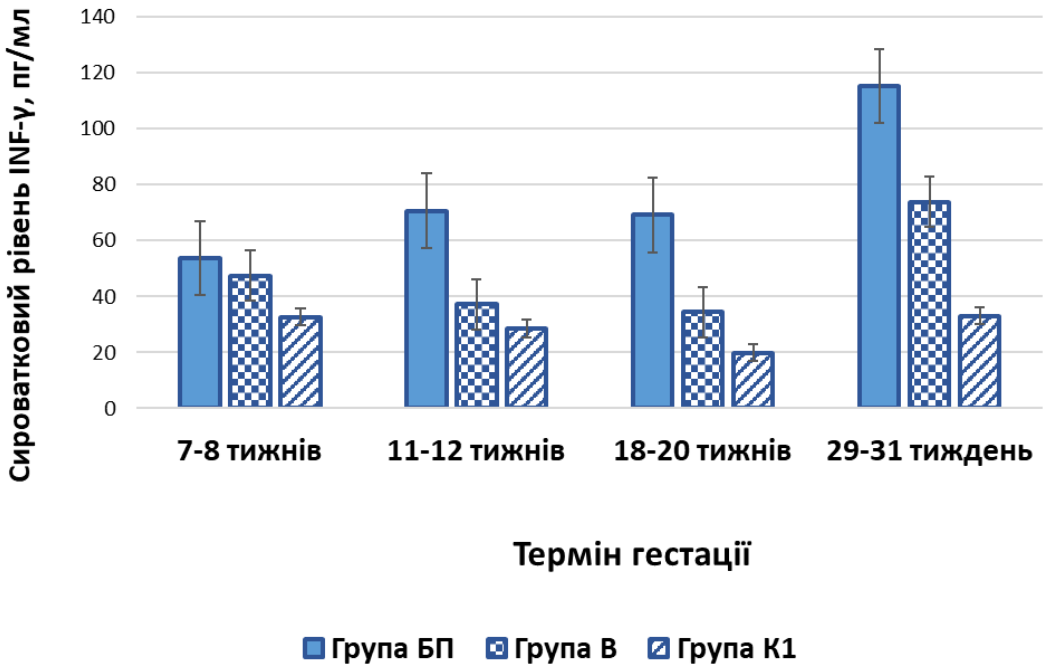

Рис. 5.7. **Сироваткові рівні IFN-γ в динаміці гестаційного процесу у досліджуваних групах**

IL-2 у жінок пізнього репродуктивного віку з індукованою в програмах ДРТ вагітністю групи БП був підвищений у терміні гестації 7-8 тижнів порівняно з вагітними активного репродуктивного віку після ДРТ групи В і контрольної групи К1 в 1,84 і в 7,04 раза – (5,01±0,09) пг/мл проти (2,73±0,29) пг/мл (p<0,01) і (0,71±0,09) пг/мл (p<0,01); у терміні 11-12 тижнів відповідно у 2,24 і 16,53 раза – (18,45±0,24) пг/мл проти (8,24±1,03) пг/мл (p<0,01) і (1,12±0,25) пг/мл (p<0,01)); у терміні 18-20 тижнів у 4,69 і 18,67 раза – (51,34±1,00) пг/мл проти (10,95±1,20) пг/мл (p<0,01) і (2,75±0,29) пг/мл (p<0,01); у 29-31 тиждень у 2,84 і 20,67 раза – (49,70±1,88) пг/мл проти (17,49±2,12) пг/мл (p<0,01) і (2,40±0,52) пг/мл (p<0,01) (рис. 5.8).

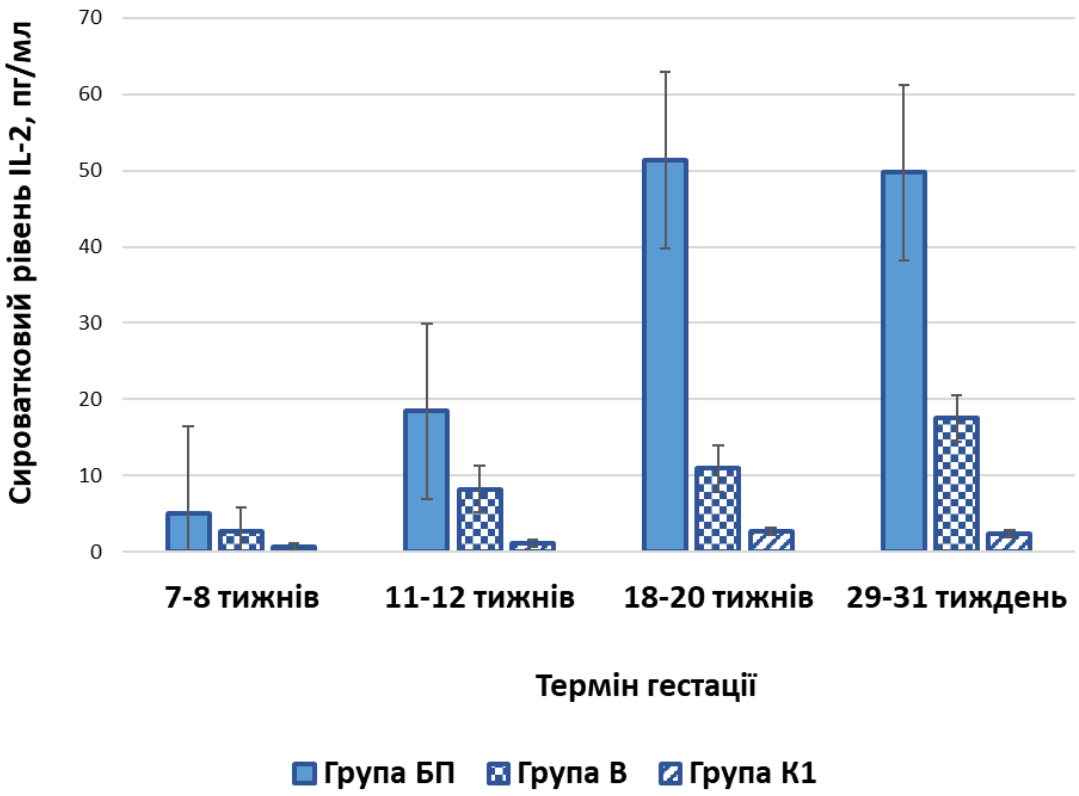

Рис. 5.8. **Сироваткові рівні IL-2 в динаміці гестаційного процесу у досліджуваних групах**

Вміст IL-6 у жінок пізнього репродуктивного віку з індукованою в програмах ДРТ вагітністю групи БП був більший у терміні гестації 7-8 тижнів порівняно з вагітними активного репродуктивного віку після ДРТ групи В і контрольної групи К1 в 1,17 і в 1,31 раза – (70,01±2,79) пг/мл проти (59,80±5,56) пг/мл ($p<0,01$) і (53,41±2,65) пг/мл ($p<0,01$); у терміні 11-12 тижнів відповідно у 1,29 і 1,43 раза – (88,81±5,43) пг/мл проти (68,62±5,19) пг/мл ($p<0,01$) і (62,12±2,57) пг/мл ($p<0,01$); у терміні 18-20 тижнів у 1,81 і 1,92 раза – (136,20±2,72) пг/мл проти (75,17±6,06) пг/мл ($p<0,01$) і (70,92±2,05) пг/мл ($p<0,01$) пг/мл; у 29-31 тиждень у 1,76 і 1,96 раза – (130,09±4,38) пг/мл проти (74,03±1,98) пг/мл ($p<0,01$) і (66,40±0,76) пг/мл ($p<0,01$) (рис. 5.9).

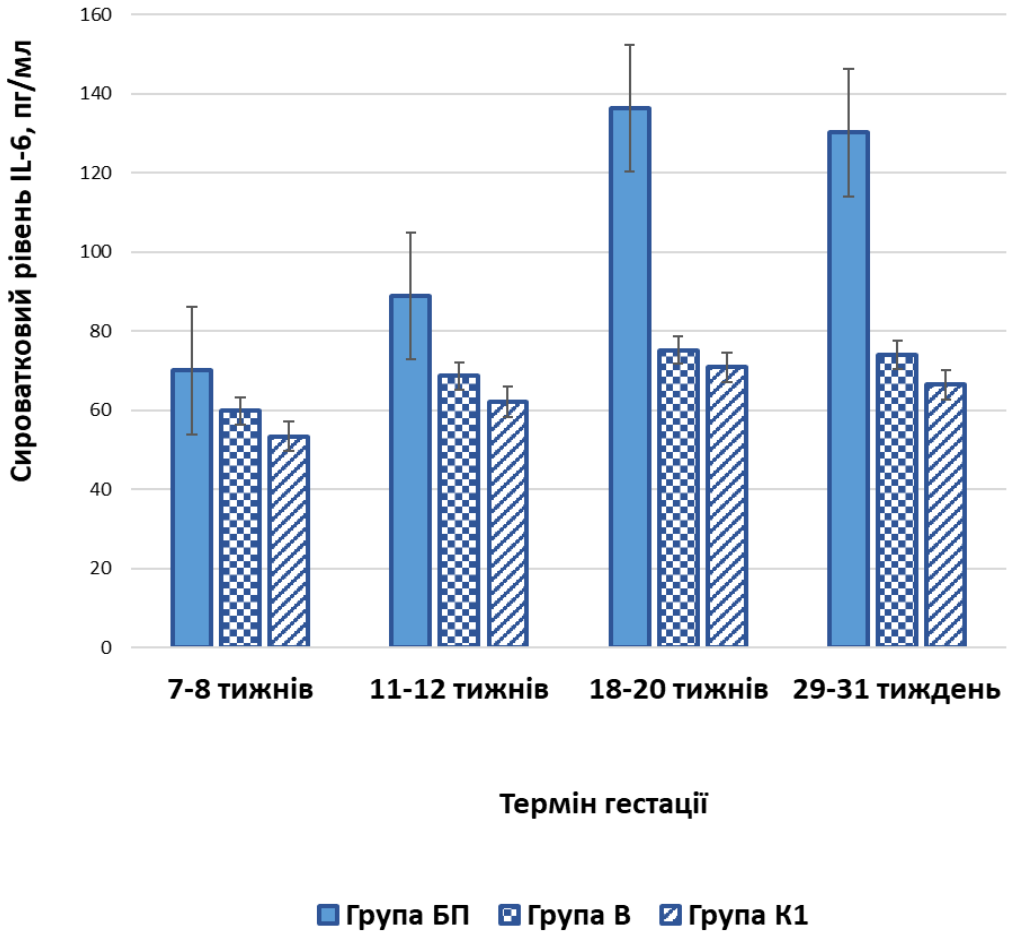

Рис. 5.9. **Сироваткові рівні IL-6 в динаміці гестаційного процесу у досліджуваних групах**

Аналіз цитокінів, які відносяться до Th2 типу імунної відповіді, показав, що рівні IL-4 були збільшені у вагітних групи БП порівняно з аналогічними у групі В у 1,14 раза і у групі К1 у 1,59 раза – (32,98±1,97) пг/мл проти (29,01±2,42) пг/мл ($p<0,01$) і (20,74±0,71) пг/мл ($p<0,01$); у терміні 11-12 тижнів – відповідно у 1,86 і 2,90 раза – (71,04±4,15) пг/мл проти (38,17±3,54) пг/мл ($p<0,01$) і (24,46±0,96) пг/мл ($p<0,01$); у терміні 18-20 тижнів у 2,02 і 3,33 раза –(85,46±5,06) пг/мл проти (42,25±3,73) пг/мл ($p<0,01$) і (25,65±1,18) пг/мл ($p<0,01$); у 29-31 тиждень у 1,59 і 3,01 раза – (86,32±5,20) пг/мл проти (54,28±7,06) пг/мл ($p<0,01$) і (28,67±1,20) пг/мл ($p<0,01$) (рис. 5.10).

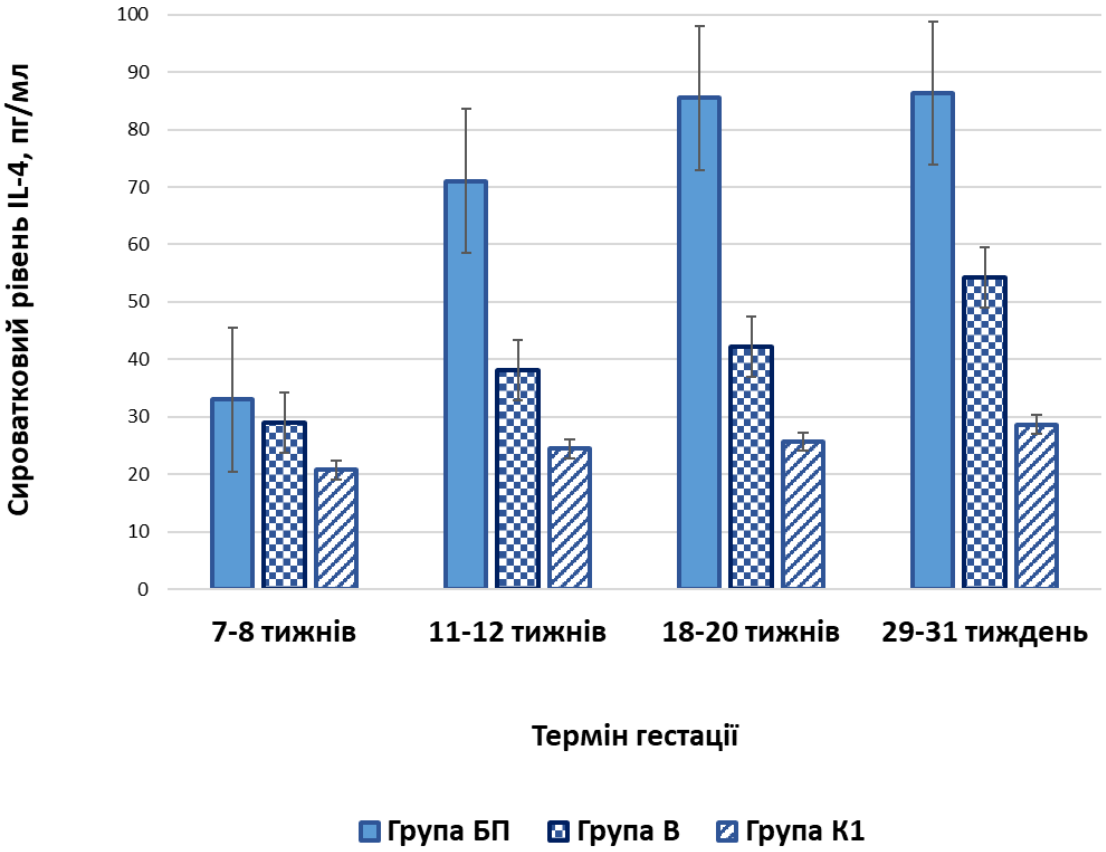

Рис. 5.10. **Сироваткові рівні IL-4 в динаміці гестаційного процесу у досліджуваних групах**

Концентрація сироваткового IL-10 була знижена у вагітних групи БП порівняно з аналогічними у групі В у 1,11 раза і у групі К1 – у 1,25 раза (36,45±0,12) пг/мл проти (40,58±1,11) пг/мл ($p<0,01$) і (45,69±1,24) пг/мл ($p<0,01$); у терміні 11-12 тижнів відповідно у 1,25 і 1,33 раза – (39,21±1,05) пг/мл проти (48,97±1,35) пг/мл ($p<0,01$) і (52,17±1,13) пг/мл ($p<0,01$); у терміні 18-20 тижнів у 1,33 і 1,62 раза – (35,77±1,06) пг/мл проти (47,48±1,52) пг/мл ($p<0,01$) і (58,12±1,12) пг/мл ($p<0,01$); у 29-31 тиждень у 1,41 і 1,94 раза – (32,25±0,72) пг/мл проти (45,51±0,74) пг/мл ($p<0,01$) і (62,52±0,51) пг/мл ($p<0,01$) (рис. 5.11).

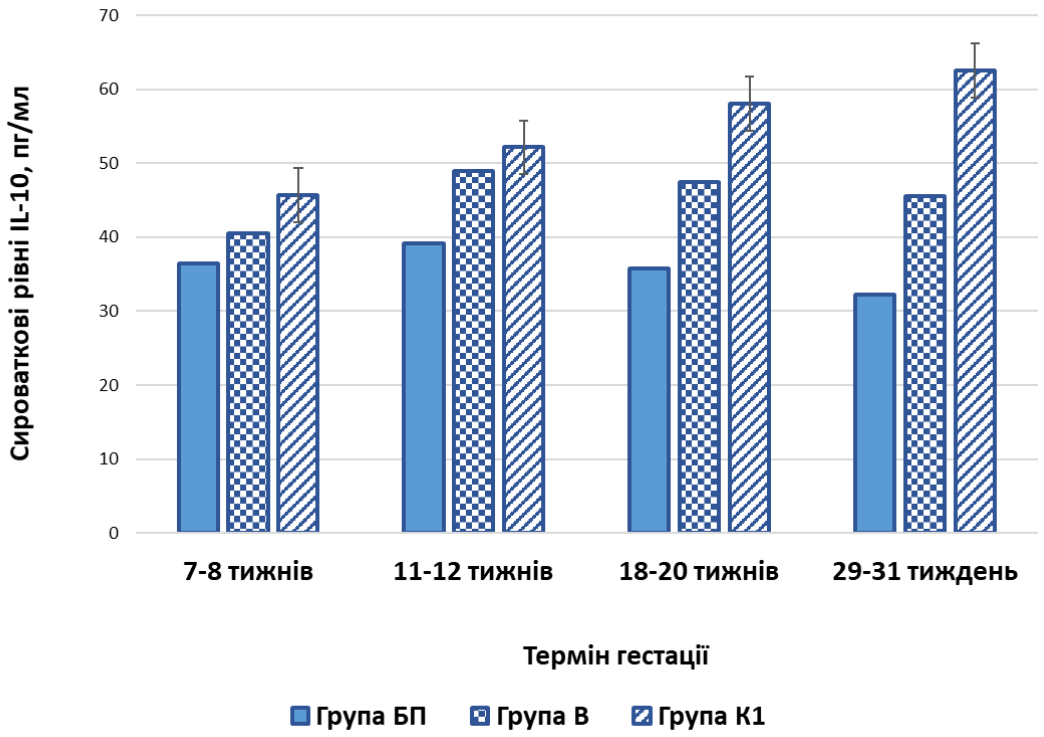

Рис. 5.11. **Сироваткові рівні IL-10 в динаміці гестаційного процесу у досліджуваних групах**

Сироваткові рівні СРБ були збільшені у вагітних пізнього репродуктивного віку після ДРТ групи БП порівняно з аналогічними показниками у вагітних активного репродуктивного віку після ДРТ групі В у 1,44 раза і у вагітних пізнього репродуктивного віку після природної концепції групи К1 у 1,79 раза – (2,89±0,08) мг/л проти (2,01±0,14) мг/л ($p<0,01$) і (1,62±0,08) мг/л ($p<0,01$); у терміні 11-12 тижнів вагітності відповідно у 1,42 і 1,83 раза – (6,02±0,19) мг/л проти (4,24±0,29) мг/л ($p<0,01$) і (3,29±0,18) мг/л ($p<0,01$); у терміні 18-20 тижнів у 1,26 і 1,97 раза – (7,32±0,24) мг/л проти (5,79±0,40) мг/л ($p<0,01$) і (3,72±0,22) мг/л ($p<0,01$); у 29-31 тиждень – у 1,30 і 1,91 раза (9,29±0,30) мг/л проти (7,16±0,50) мг/л ($p<0,01$) і (4,87±0,27) мг/л ($p<0,01$) (рис. 5.12).

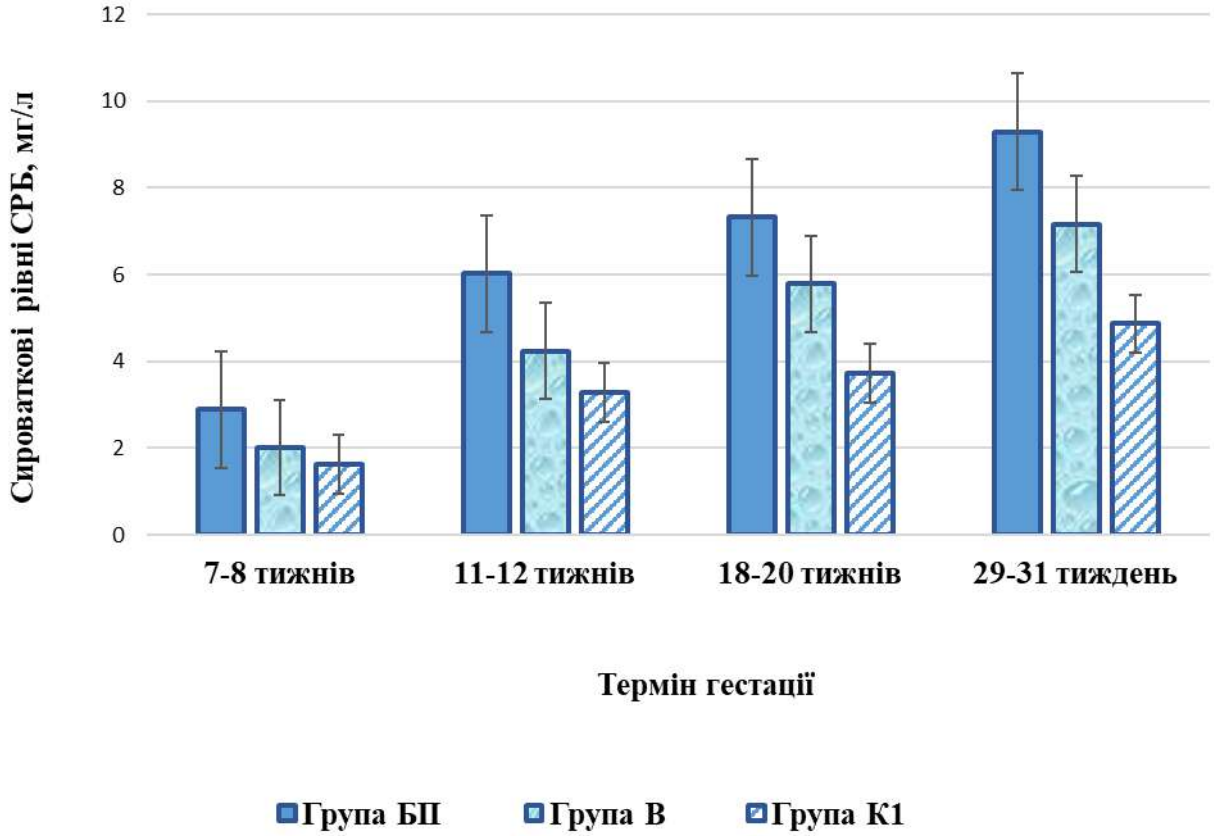

Рис. 5.12. **Сироваткові рівні СРБ в динаміці гестаційного процесу у досліджуваних групах**

Вміст альбуміну в сироватці крові у 1-му триместрі триместрі вагітності був статистично значуще вищим порівняно з 2-м і 3-м триместрами у всіх групах вагітних. У жінок пізнього репродуктивного віку з індукованою в програмах ДРТ вагітністю спостерігалися більш низькі рівні альбуміну порівняно з вагітними пізнього репродуктивного віку після природної концепції та з вагітними активного репродуктивного віку після ДРТ. Так, сироваткові концентрації альбуміну у терміні 7-8 тижнів вагітності були знижені у вагітних групи БП порівняно з групою В у 1,24 раза і у групі К1 у 1,32 раза – (40,19±0,44) г/л проти (49,97±0,48) г/л ($p_{бп-в}$<0,01) і (53,21 ± 0,50) г/л ($p_{бп-к}$<0,01)), у терміні 11–12 тижнів – відповідно у 1,20 раза і у 1,31 раза – (37,29±0,41) /г/л проти (44,62±0,75) г/л ($p_{бп-в}$<0,01) і (49,01±0,42) г/л ($p_{бп-к}$<0,01), у терміні 18-20 тижнів у 1,15 раза і у 1,38 раза – (33,86±0,44) г/л проти

(38,82±1,08) г/л ($p_{бп-в}$ < 0,01) і (46,76±0,55) г/л ($p_{бп-к}$<0,01), у терміні 31-32 тижня – у 1,14 раза і у 1,40 раза (31,90±0,44) г/л проти (36,22±1,14) г/л ($p_{бп-в}$<0,01) і (44,55±0,59) г/л ($p_{бп-к}$<0,01) (рис. 5.13).

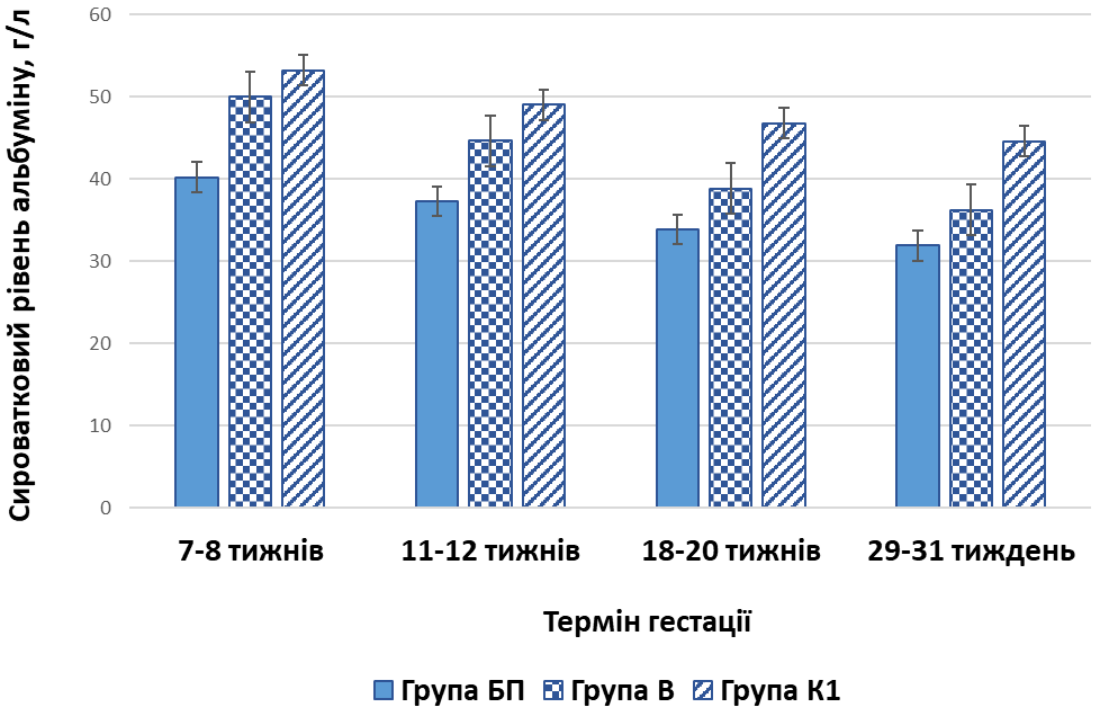

Рис. 5.13. **Сироваткові рівні альбуміну в динаміці гестаційного процесу у досліджуваних групах**

Проведене дослідження встановило зворотну кореляцію між концентрацією альбуміну та рівнем СРБ (r=-0,37, p<0,01). Статистично значущі кореляції також були виявлені між альбуміном і СРБ у першому (r=-0,32, p<0,01) і в другому (r=-0,23, p = 0,03) триместрах, але не в третьому (r=-0,03, p>0,05). Стать плода не впливала на рівні СРБ та альбуміну протягом жодного з триместрів. Не було виявлено значущих кореляцій між рівнями СРБ протягом будь-якого з триместрів і вагою плода при народженні, а також між рівнями СРБ протягом будь-якого з триместрів і тривалістю народження плода.

Заключення

Важливою характеристикою успішної імплантації та вдалого продовження і завершення вагітності є запалення. Сироваткові рівні IL-1β,

TNF-α, INF-γ, IL-2, IL-4, IL-6 та СРБ впродовж індукованої під час ДРТ вагітності у жінок пізнього репродуктивного віку відрізняються від аналогічних рівнів у жінок активного репродуктивного віку з вагітністю після ДРТ та впродовж вагітності у жінок пізнього репродуктивного віку після природньої концепції більш високими значеннями, тоді як сироватковий вміст IL-10 є нижчим. Більш високі рівні вказаних цитокінів та СРБ на тлі знижених рівнів альбуміну у вагітних пізнього репродуктивного віку після ДРТ у порівнянні з аналогічними показниками у вагітних активного репродуктивного віку 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 програмах ДРТ вагітності у жінок пізнього репродуктивного віку.

Кількісна оцінка СРБ може бути потенційним маркером результату ДРТ, але її прогностичну цінність ще потрібно дослідити у великих проспективних дослідженнях. Надалі кількісне визначення циркулюючого СРБ перед початком ДРТ може допомогти виявити пацієнток із поганим прогнозом ДРТ, що дозволить скасувати програму ДРТ або лікування до зачаття задля мінімізації медичних ризиків і витрат.

Індукована у програмах ДРТ вагітність у жінок пізнього репродуктивного віку характеризується зниженими рівнями альбуміну в сироватці периферичної крові, що потребує відповідної лікувально-профілактичної корекції під час ведення вагітності.. Вивчення взаємозв’язку між альбуміном і СРБ може стати інструментом скринінгу запалення для спрямування терапевтичного втручання та уникнення надмірної корекції запалення у пацієнток.

5.4. Забезпеченість організму жінок магнієм та декотрими мікроелементами впродовж гестації та після пологів

Під час дослідження вимірювали рівень сироваткового Mg, Cu, Zn та Se у терміні 11-12, 18-20 і 29-31 тижня вагітності та після пологів, одночасно досліджували вміст Mg у еритроцитах крові у терміні 11-12, 18-20 і 29-31 тижня вагітності.

Під час обстеження жінок у терміні 11-12 тижнів вагітності середній рівень сироваткового Mg був у межах референтної норми в усіх групах і вірогідно не відрізнявся у групі БП від аналогічного показника у групі В і у групі К1 –(0,811±0,011) ммоль/л проти (0,823±0,011) ммоль/л ($p_{бп-в}$>0,05) і (0,826±0,005) ммоль/л ($p_{бп-к}$>0,05) відповідно (рис. 5.14).

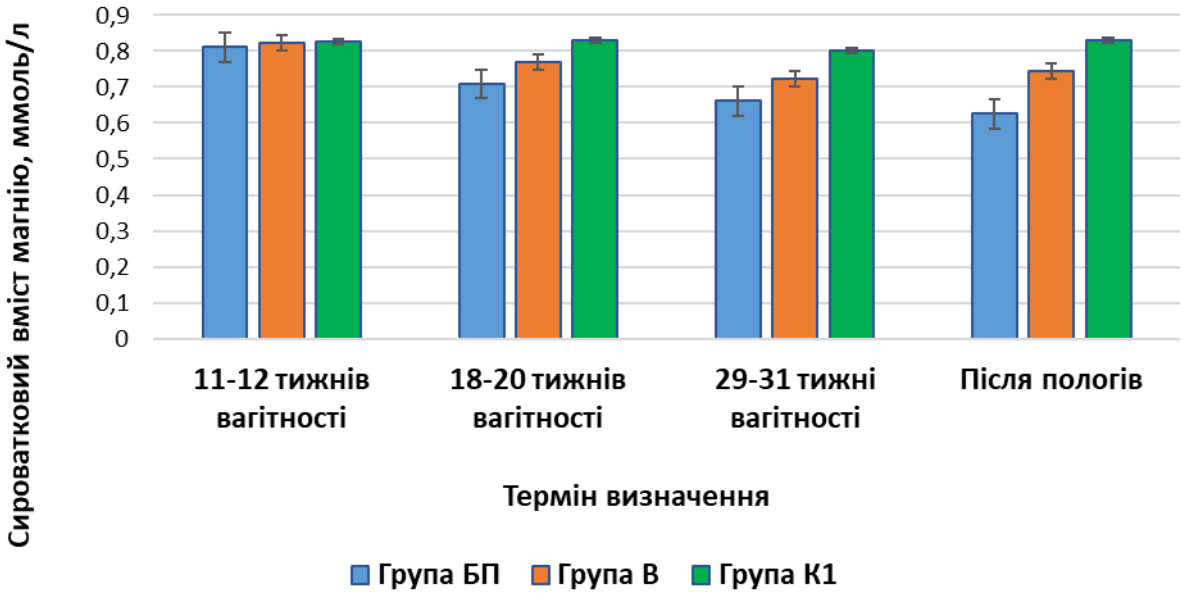

Рис. 5.14. **Вміст Mg у сироватці крові в динаміці вагітності та після пологів**

У терміні 18-20 тижнів середній рівень сироваткового Mg групі БП був нижчий, ніж у групі В і у групі К1 відповідно у 1,08 раза і у 1,17 раза – (0,709±0,011) ммоль/л проти (0,768±0,011) ммоль/л ($p_{бп-в}$<0,01) і (0,830±0,003) ммоль/л ($p_{бп-к}$<0,01); у терміні 29-31 тижня у 1,09 раза і у 1,21 раза – (0,661±0,010) ммоль/л проти (0,724±0,011) ммоль/л ($p_{бп-в}$<0,01) і (0,801±0,002) ммоль/л ($p_{бп-к}$<0,01), після пологів у 1,19 раза і у 1,33 раза – (0,625±0,44)

ммоль/л проти (0743±0,010) ммоль/л ($p_{бп-в}$<0,01) і (0,831±0,002) ммоль/л ($p_{бп-к}$<0,01) (див. рис. 5.19).

Виходячи з того, що Mg міститься переважно в середині клітин - в еритроцитах, м'язах, печінці, кістках (1/3 - 1/2 всього магнію організму) та інших тканинах і лише близько 1% - у позаклітинній рідині та плазмі, а також того, що нормальні рівні Mg в сироватці крові не виключають загального дефіциту цього макроелемента, одночасно з визначенням рівня Mg в сироватці крові вагітних було проведено його визначення в еритроцитах крові обстежуваних жінок впродовж вагітності. Вміст Mg в еритроцитах крові у терміні вагітності 11–12 тижнів у групі БП (1,46±0,03) ммоль/л був нижчий за аналогічний показник у групі В (1,61±0,04) ммоль/л і у групі К1 (1,80±0,01) ммоль/л відповідно в 1,11 раза ($p_{бп-в}$<0,01) і в 1,23 раза ($p_{бп-к}$<0,01); у терміні 18-20 тижнів у 1,05 раза і у 1,18 раза – (1,51±0,03) ммоль/л проти (1,58±0,03) ммоль/л ($p_{бп-в}$>0,05) і (1,78±0,01) ммоль/л ($p_{бп-к}$<0,01); у терміні 29-31 тижня вагітності у 1,16 раза і у 1,36 раза – (1,26±0,03) ммоль/л проти (1,46±0,03) ммоль/л ($p_{бп-в}$<0,01) і (1,70±0,01) ммоль/л ($p_{бп-к}$<0,01) (рис. 5.15).

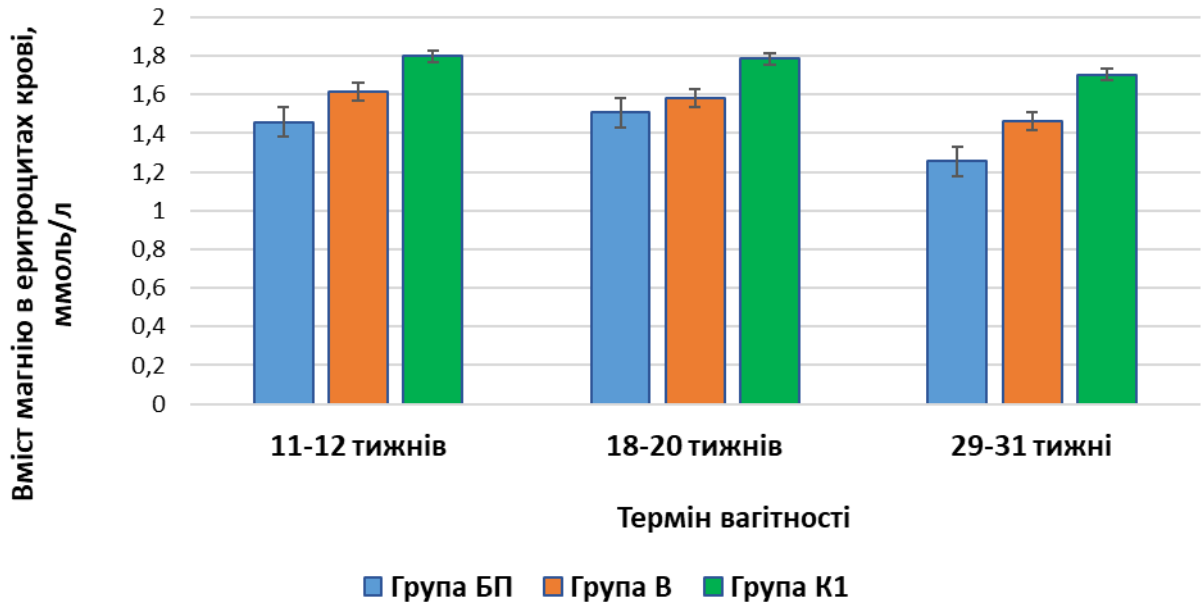

Рис. 5.15. **Вміст Mg у еритроцитах крові в динаміці вагітності**

Впродовж вагітності та після пологів сироваткові рівні Cu у жінок усіх досліджуваних груп знаходилися в межах референтної норми, але у терміні вагітності 11-12 тижнів середній сироватковий рівень міді у групі БП демонстрував нижчий показник, ніж у групі В і у групі К1 відповідно у 1,16 раза і у 1,17 раза – (18,04±0,38) мкмоль/л проти (20,85±0,03) мкмоль/л ($p_{бп-в}$<0,01) і (21,06±0,28) мкмоль ($p_{бп-к}$<0,01); у 18-20 тижнів у 1,12 і 1,16 раза – (19,04±0,32) мкмоль/л проти (21,33±0,44) мкмоль/л ($p_{бп-в}$<0,01) і (22,08±0,20) мкмоль ($p_{бп-к}$<0,01); у 29-31 тижні у 1,13 і 1,18 раза – (20,12±0,37) мкмоль/л проти (22,72±0,49) мкмоль/л ($p_{бп-в}$<0,01) і (23,80±0,32) мкмоль ($p_{бп-к}$<0,01); після пологів у 1,12 і 1,13 раза – (18,48±0,37) мкмоль/л проти (20,75±0,40) мкмоль/л ($p_{бп-в}$<0,01) і (20,86±0,17) мкмоль ($p_{бп-к}$<0,01) (рис. 5.16).

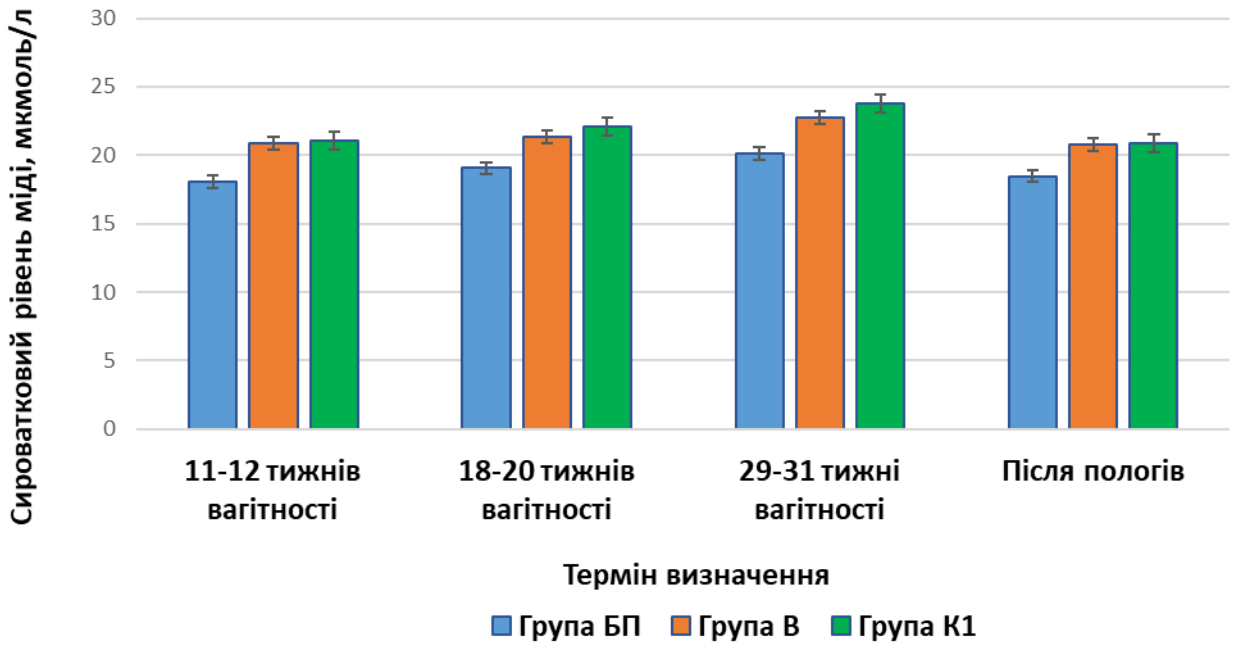

Рис. 5.16. **Вміст Cu у сироватці крові в динаміці вагітності та після пологів**

Сироваткові рівні Zn у жінок досліджуваних груп В і К1 знаходилися в межах референтної норми впродовж усієї вагітності та після пологів, тоді як у групі БП значення реєструвалися в межах референтної норми тільки у першому та другому триместрі. У 18-20 тижнів вагітності сироваткові рівні Zn у жінок усіх досліджуваних груп знаходилися в межах референтної норми. У

терміні вагітності 11-12 тижнів середній сироватковий вміст Zn у групі БП був нижче, ніж у групі В і у групі К1 відповідно у 1,13 раза і у 1,19 раза – (11,41±0,17) мкмоль/л проти (12,92±0,46) мкмоль/л ($p_{бп-в}$<0,01) і (13,63±0,13) мкмоль ($p_{бп-к}$<0,01); у 18-20 тижнів у 1,17 раза і у 1,27 раза – (10,52±0,21) мкмоль/л проти (12,28±0,26) мкмоль/л ($p_{бп-в}$<0,01) і (13,34±0,12) мкмоль ($p_{бп-к}$<0,01); у 29-31 тижні у 1,25 раза і у 1,30 раза – (9,65±0,21) мкмоль/л проти (12,02±0,26) мкмоль/л ($p_{бп-в}$<0,01) і (12,54±0,12) мкмоль ($p_{бп-к}$<0,01); після пологів у 1,32 і 1,33 раза – (8,42±0,21) мкмоль/л проти (11,08±0,21) мкмоль/л ($p_{бп-в}$<0,01) і (11,24±0,08) мкмоль ($p_{бп-к}$<0,01) (рис. 5.17).

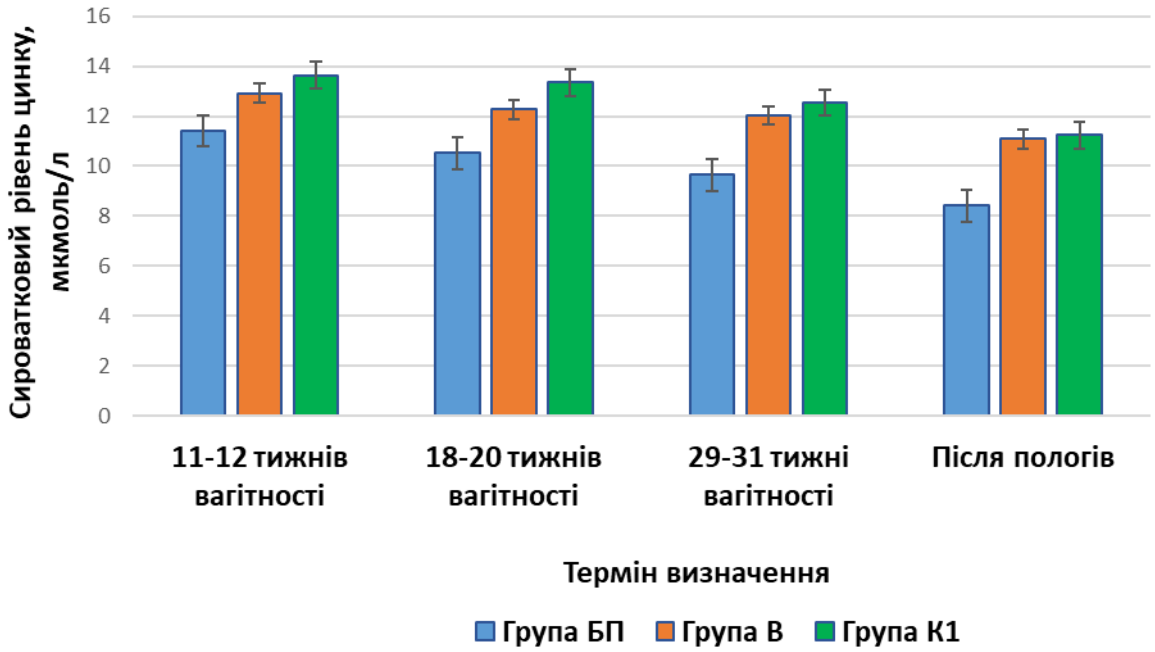

Рис. 5.17. **Вміст Zn у сироватці крові в динаміці вагітності та після пологів**

Сироваткові рівні Se у осіб груп В і К1 знаходилися в межах референтної норми впродовж усієї вагітності та після пологів, тоді як у групі БП значення реєструвалися в межах референтної норми тільки під час вагітності, а після пологів були менші за нижню межу референтного інтервалу. У терміні вагітності 11-12 тижнів середній сироватковий вміст Se у групі БП був меншим, ніж у групі В і у групі К1 відповідно у 1,11 раза і у 1,16 раза – (1,51±0,02) ммоль/л проти (1,68±0,15) ммоль/л ($p_{бп-в}$<0,01) і (1,76±0,02) ммоль

($p_{бп-к}$<0,01); у 18-20 тижнів у 1,26 раза і у 1,29 раза – (1,10±0,0,02) ммоль/л проти (1,39±0,03) мкмоль/л ($p_{бп-в}$<0,01) і (1,42±0,01) ммоль ($p_{бп-к}$<0,01); у 29-31 тижні у 1,33 раза і у 1,42 раза – (0,92±0,02) ммоль/л проти (1,22±0,03) ммоль/л ($p_{бп-в}$<0,01) і (1,31±0,01) ммоль ($p_{бп-к}$<0,01); після пологів у 1,51 і 1,60 раза – (0,70±0,02) ммоль/л проти (1,06±0,02) ммоль/л ($p_{бп-в}$<0,01) і (1,12±0,01) мкмоль ($p_{бп-к}$<0,01) (рис. 5.18).

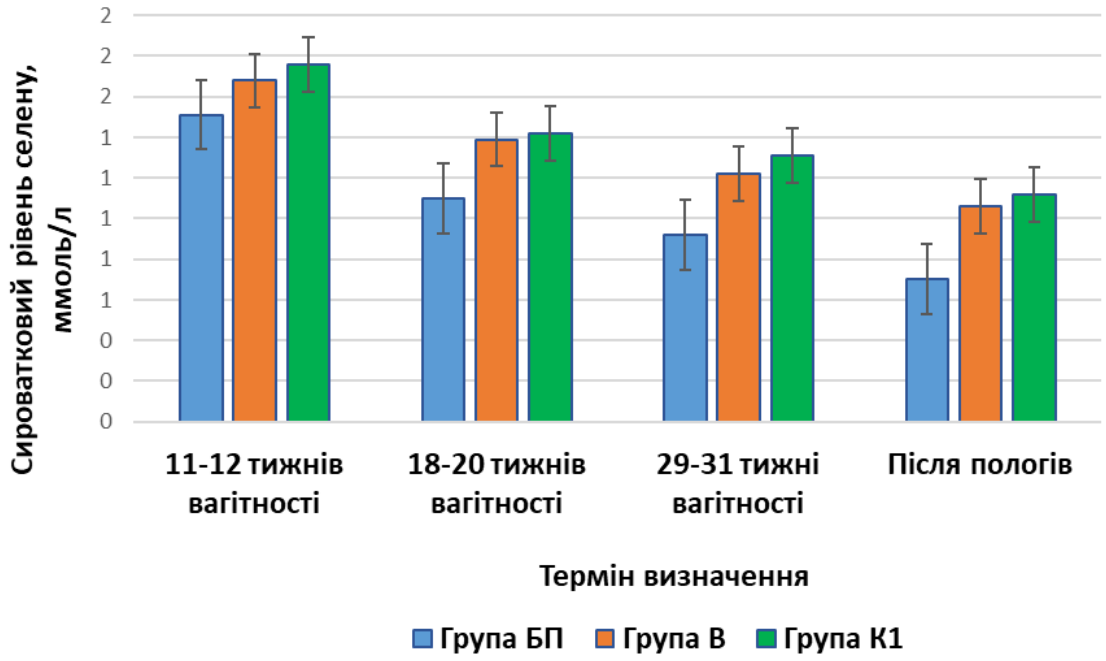

Рис. 5.18. **Вміст Se у сироватці крові в динаміці вагітності та після пологів**

Заключення

Mg – життєво необхідний макроелемент, який бере активну участь у забезпеченні фізіологічного перебігу вагітності та нормального розвитку плода. Рівень сироваткового магнію у 7-8 тижнів вагітності не має статистично вірогідних відмінностей серед вагітних пізнього та активного репродуктивного віку після ДРТ і особами з вагітністю після природного зачаття, але вміст магнію в еритроцитах вагітних пізнього репродуктивного віку після ДРТ нижчий, ніж аналогічний у вагітних активного репродуктивного віку з вагітністю після ДРТ та у жінок пізнього репродуктивного віку з вагітністю після природньої концепції.

Вміст як сироваткового, так і еритроцитарного Mg у жінок пізнього репродуктивного віку у другому та третьому триместрах вагітності та після пологів вірогідно нижчий аналогічних рівнів у жінок активного репродуктивного віку з вагітністю після ДРТ та у жінок пізнього репродуктивного віку з вагітністю після природньої концепції.

Результати проведеного дослідження свідчать про доцільність визначення параметрів магнієвого дефіциту за вмістом Mg в еритроцитах, оскільки його рівень у сироватці крові при цьому ще є нормальним, тобто знаходиться в межах референтного інтервалу.

Аналіз динаміки вмісту мікроелементів впродовж вагітності як в групах після ДРТ, та і у групі К1 показав підвищення сироваткового вмісту Cu на тлі зниження рівнів Zn та Se у сироватці крові, при цьому рівні Cu, Zn та Se у вагітних пізнього репродуктивного віку були достовірно нижчими, ніж у жінок з активного репродуктивного віку після ДРТ і жінок пізнього репродуктивного віку після природної концепції. У комплекс нутрицевтивної підтримки індукованої в програмах ДРТ вагітності у жінок пізнього репродуктивного віку доцільно включати добавки таких мікроелементів як Cu, Zn та Se.

5.5. Показники метаболічної системи вітаміну D

У обстежених жінок визначали рівень загального 25(OH)D, вільного 25(OH)D, біодоступного 25(OH)D в сироватці крові та сироватковий вміст протеїну, який зв’язує VD (VDBP).

Розподіл рівнів 25(OH)D у венозній крові у досліджуваних групах був гомогенним. Аналіз розподілу концентрації 25(OH)D показав, що у вагітних групи БП рівень 25(OH)D реєструвався в нормі у 30,00 % (21) жінок, у групі В – у 37,93 % (22) проти 42,11 % (24) у групі К1. Рівень 25(OH)D у межах 20-30 нг/мл відповідно у групі БП спостерігався у 51,43 % (36) випадках, у групі В – у 37,93 % (22) проти 38,60 % (22) у контрольній групі К1. Концентрація

25(OH)D нижче за 20 нг/мл відмічалася серед жінок з індукованою вагітністю у групі пізнього репродуктивного віку у 18,57 % (13) випадках і у групі жінок з індукованою вагітністю активного репродуктивного віку – у 24,14 % (14) проти 19,30 % (11) у у групі К1 (табл. 5.2).

Таблиця 5.2.

Розподіл концентрації 25(OH)D у венозній крові вагітних досліджуваних груп у терміні 11-12 тижнів, n (%)

Концентрація 25(OH)D	Група БП (n=65)	Група В (n=58)	Група К1 (n=57)
<20 нг/мл	13 (18,57)	14 (24,14)	11 (19,30)
20-30 нг/мл	36 (51,43)	22 (37,93)	22 (38,60)
>30 нг/мл	21 (30,00)	22 (37,93)	24 (42,11)

Примітка. Статистично значимої різниці між групами не виявлено (p>0,05).

Середній рівень загального 25(OH)D в сироватці крові статистично не відрізнявся між досліджуваними групами і дорівнював (29,74±0,97) нг/мл у групі БП, (30,16±1,37) нг/мл у групі В, (28,56±1,76) нг/мл у групі К1 (табл. 5.3).

Таблиця 5.3.

Показники ендокринної системи вітаміну D у жінок досліджуваних груп у першому триместрі вагітності, M±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).

Однак, у терміні 11-12 тижнів рівень VDBP склав відповідно у групі БП (423,25±8,41) мкг/мл, у групі В – (422,36±8,54) мкг/мл і у групі К1 – (498,73±9,24) мкг/мл ($p_{бп-к}$<0,01, $p_{в-к}$<0,01, $p_{бп-в}$<0,01); альбуміну – (37,29±0,41) г/л, (44,62±0,75) г/л і (49,01±0,42) г/л ($p_{бп-к}$<0,01, $p_{в-к}$<0,01, $p_{бп-в}$<0,01), розрахунковий вміст вільного 25(OH)D – (5,90±0,20) пг/мл, (6,23±0,17) пг/мл і (4,70±0,14) пг/мл ($p_{бп-к}$<0,01, $p_{в-к}$<0,01, $p_{бп-в}$<0,01), біодоступного 25(OH)D — (2,77±0,10) нг/мл, (2,57±0,10) нг/мл і (1,96±0,06) нг/мл ($p_{I-к}$<0,01, $p_{II-к}$<0,01, p_{I-II}<0,01) відповідно.

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) зворотно 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).

Заключення

Отримані дані показують, що існують значні відмінності в метаболізмі 25(OH)D між когортами безплідних пацієнтів та фертильною контрольною групою пізнього репродуктивного віку, між вагітними з індукованою вагітністю різних вікових груп. Незважаючи на схожі рівні загального 25(OH)D, альбумін, VDBP, вільний 25(OH)D та біодоступний 25(OH)D відрізняються між групами. Це дає додаткове уявлення про відмінності у стані здоров'я та забезпеченості VD при індукованій вагітності, коли йдеться про безплідну популяцію.

Рівень загального 25(OH)D може вводити в оману при оцінці статусу VD при безплідді та вагітності. Отримані дані показують, що, хоча рівень загального 25(OH)D у сироватці периферичної крові не різниться між безплідними та фертильними жінками, рівні VDBP нижчі, а вільного 25(OH)D та біодоступного 25(OH)D вищі у вагітних з індукованою вагітністю порівняно з такими у вагітних після природного зачаття. Більш старший вік

матері корелює з більш низьким VDBP і вищими концентраціями вільного та біодоступного 25(OH)D. Ці мало вивчені компоненти метаболічної системи VD забезпечують альтернативні та нові можливості для покращення нашого розуміння функцій VD під час вагітності та потенційної оптимізації перебігу та наслідків вагітності.

5.6. Особливості метаболізму омега-3 поліненасичених жирних кислот

У терміні 18-20 тижнів вагітності досліджували насиченість організму осіб ω3 ПНЖК. Проведене дослідження виявило, що рівні ω3 ПНЖК у периферичній крові обстежених вагітних після ДРТ були нижчими за аналогічні в групі вагітних після природного запліднення (рис. 5.19).

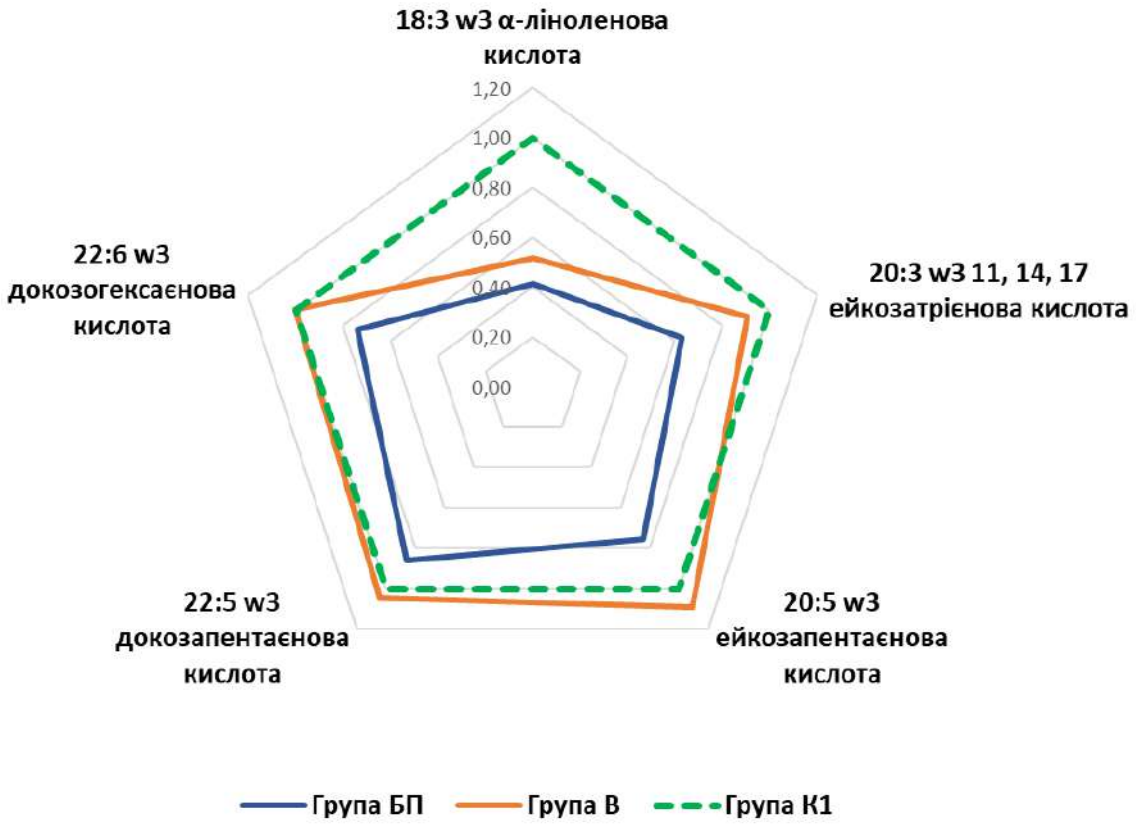

Рис. 5.19. **Вміст ω3 ПНЖК у периферичній крові вагтних груп БП і В відносно аналогічних у групі К1, прийнятих за одиницю (- - -)**

При цьому загальна сума досліджуваних ω3 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) у 1,34 раза ($p_{бп-в}$<0,01) і у групі К1 ((108,40±1,91) мг/л) у 1,38 раза ($p_{бп-к}$<0,01).

Аналіз вмісту в периферичної крові ω3 ПНЖК серед жінок з індукованою в програмах ДРТ вагітністю показав, що рівні усіх вивчаємих ω3 ПНЖК у групі БП порівняно з аналогічними показниками осіб групи В були зниженими: 18:3 ω3 α-ліноленової кислоти – у 1,26 раза ((4,21±0,05) мг/л проти (5,29±0,05) мг/л, $p_{бп-в}$<0,01), 20:3 ω3 11, 14, 17 ейкозатрієнової кислоти – у 1,43 раза ((2,36±0,02) мг/л проти (3,38±0,02) мг/л, $p_{бп-в}$<0,01), 20:5 ω3 ЕПК – у 1,45 раза ((11,76±0,15) мг/л проти (17,06±0,58) мг/л, $p_{бп-в}$<0,01), 22:5 ω3 докоза-пентаєнової кислоти – у 1,22 раза ((14,89±0,15) мг/л проти (18,11±0,14) мг/л, $p_{бп-в}$<0,01), 22:6 ω3 ДГК – у 1,36 раза ((45,44±0,52) мг/л проти (61,86±0,55) мг/л, $p_{бп-в}$<0,01) (табл. 5.4).

Таблиця 5.4.

Рівні ω3 ПНЖК у обстежених вагітних в залежності від характеру концепції та віку, мг/л, M±SEM

Група	18:3 ω3 α-ліноле-нова кислота	20:3 ω3 11, 14, 17 ейкоза-трієнова кислота	20:5 ω3 ЕПК	22:5 ω3 докоза-пентаєнова кислота	22:6 ω3 ДГК
БП, n=65	4,21±0,05 в,к	2,36±0,02 в,к	11,76±0,15 в,к	14,89±0,15 в,к	45,44±0,52 в,к
В, n=58	5,29±0,05 бп,к	3,38±0,02 бп,к	17,06±0,58 бп,к	18,11±0,14 бп,к	61,73±0,54 бп,к
К1, n=57	10,19±0,24	3,74±0,11	15,61±0,87	17,30±0,62	61,57±1,48

Примітка. $^{бп, в, к}$ – статистично значима різниця з показником групи БП, В, К1 (p<0,01).

Заключення

У жінок пізнього репродуктивного віку у другій половині вагітності у периферичній крові знижені рівні ω3 ПНЖК. Це зниження більш виражено у

когорті жінок з вагітністю, індукованою в програмах ДРТ, що робить доцільним застосування вказаних мікронутрієнтів для підтримки вагітності і розвитку плода як при природній, так і при штучній концепції.

5.7. Функціональні особливості ендотеліальної системи під час вагітності, індукованої в програмах допоміжних репродуктивних технологій

Вивчали біохімічні показники 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).

Як при вагітності у жінок пізнього репродуктивного віку, так і у жінок з індукованою вагітністю реєстрували поступове збільшення з 7-8 тижнів продукції вільного L-аргініну і продукції NO, що проявлялося підвищенням концентрації сумарних NOx.

У терміні вагітності 7-8 тижнів середній сироватковий вміст вільного L-аргініну у групі БП був меншим, ніж у групі В і у групі К1 відповідно у 1,08 раза і у 1,23 раза – (28,55±0,52) мг/л проти (30,81±0,50) мг/л ($p_{бп-в}$<0,01) і (34,99±0,27) мг/л ($p_{бп-к}$<0,01); у 11-12 тижнів у 1,10 раза і у 1,25 раза – (30,63±0,52) мг/л проти (33,66±0,51) мг/л ($p_{бп-в}$<0,01) і (38,38±0,27) мг/л; у 18-20 тижнів у 1,12 раза і у 1,19 раза – (40,44±0,31) мг/л проти (45,21±0,58) мг/л ($p_{бп-в}$<0,01) і (48,07±0,26) мг/л ($p_{бп-к}$<0,01) (рис. 5.20).

Рівень сумарних NOx у групі БП був нижчим, ніж у групі В і у групі К1 відповідно у 1,14 раза і у 1,38 раза – (19,20±0,32) мкмоль/л проти (21,81±0,39) мкмоль/л ($p_{бп-в}$<0,01) і (26,53±0,20) мкмоль/л ($p_{бп-к}$<0,01); у 11-12 тижнів у 1,10 раза і у 1,25 раза – (20,28±0,42) мкмоль/л проти (24,71±0,51) мкмоль/л ($p_{бп-в}$<0,01) і (28,64±0,20) мкмоль/л; у 18-20 тижнів у 1,12 раза і у 1,19 раза – (20,92±0,17) мкмоль/л проти (26,64±0,63) мкмоль/л ($p_{бп-в}$<0,01) і (29,45±0,17) мкмоль/л ($p_{бп-к}$<0,01). (рис. 5.21).

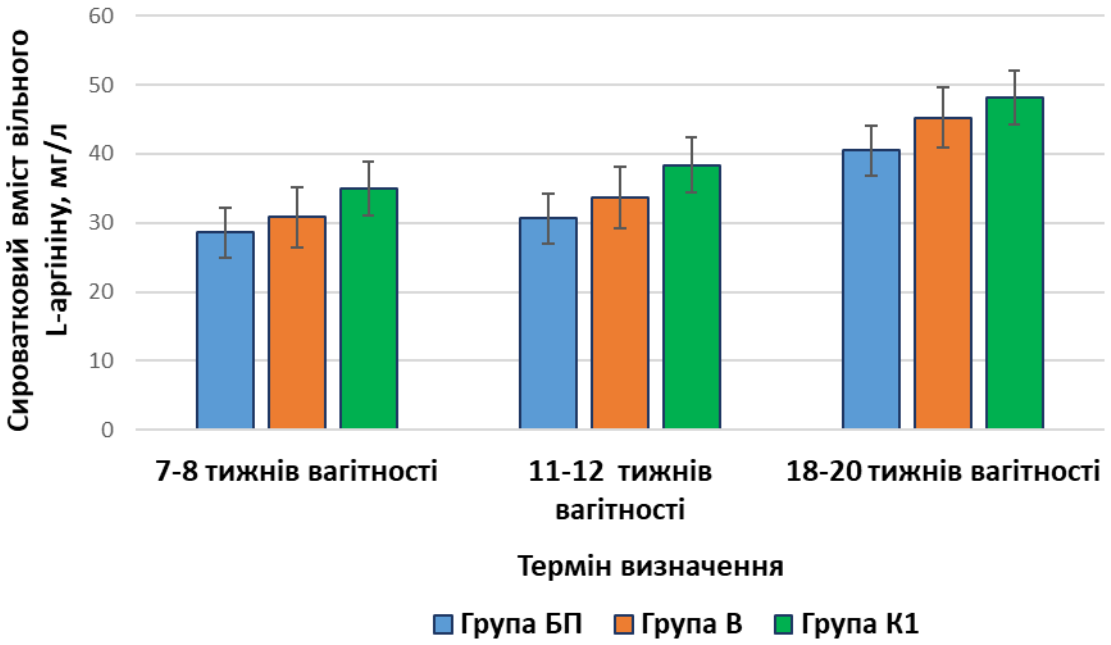

Рис. 5.20. **Вміст у сироватці крові вільного L-аргініну в динаміці вагітності у досліджуваних групах**

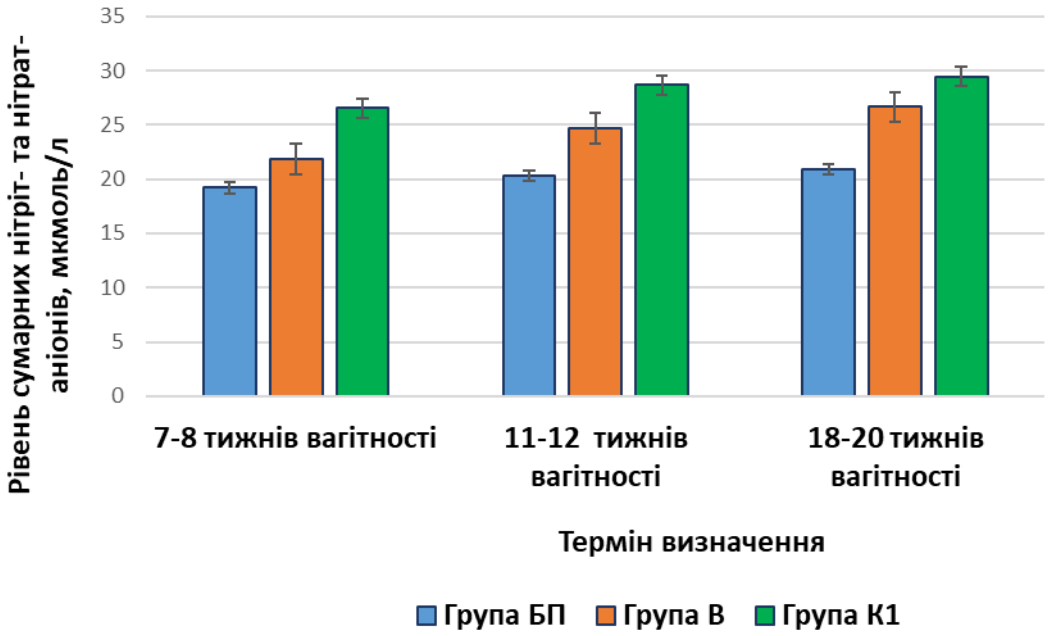

Рис. 5.21. **Вміст у сироватці крові сумарних NOx в динаміці вагітності у досліджуваних групах**

Заключення

У жінок з вагітністю, індукованою у програмах ДРТ спостерігаються знижені рівні показників нітрозативного обміну, таких як сироваткового вмісту попередника NO вільного L-аргініну та концентрації сумарних NOx, що вказує на порушення функціональної активності ендотеліальної системи і може бути чинником плацентаасоційованих захворювань вагітності. Рівні вільного L-аргініну та концентрації сумарних NOx у сироватці крові у вагітних пізнього репродуктивного віку після ДРТ в динаміці вагітності нижчі, ніж аналогічні у вагітних активного репродуктивного віку після ДРТ і у вагітних пізнього репродуктивного віку після природньої концепції.

5.8. Особливості фето-матково-плацентарного кровоплину

Гемодинамічні процеси в системі мати-плацента-плід є віддзеркаленням перебігу вагітності та стану плода. Усім жінкам проведена доплерометрія правої та лівої маткової артерії у 11-13, 29-31 і 36-37 тижнів вагітності, пупкової артерії та середньої мозкової артерії у 29-31 і 36-37 тижнів вагітності.

Визначення маткової перфузії у 11-13 тижнів вагітності показало зниження середнього ПІ правої маткової артерії у групі БП у 1,41 раза і у групі В у 1,33 раза порівняно з контролем (1,33±0,08 і 1,42±0,08 проти (1,88±0,05), $p_{бп-к}<0,01$ $p_{в-к}<0,01$, $p_{бп-в}>0,05$), середнього ПІ лівої маткової артерії у групі БП у 1,42 раза і у групі В у 1,33 раза порівняно з контролем (1,50±0,06 і 1,47±0,07 проти 1,91±0,06, $p_{бп-к}<0,01$ $p_{в-к}<0,01$, $p_{бп-в}>0,05$) (рис. 5.22).

У 29-31 тиждень вагітності у групі БП середній ПІ 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 ($p_{бп-в}>0,05$, $p_{бп-к}<0,05$, $p_{в-к}<0,03$), 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 ($p_{бп-в}>0,05$, $p_{бп-к}>0,05$, $p_{в-к}>0,05$); у пупковій артерії – 0,97±0,02 проти 0,99±0,02 і 1,04±0,04 ($p_{бп-в}>0,05$, $p_{бп-к}>0,05$, $p_{в-к}>0,05$); у середній мозковій артерії – 2,20±0,07 проти 2,40±0,07 і 1,79±0,05 ($p_{бп-в}>0,05$, $p_{бп-к}<0,01$, $p_{в-к}<0,01$) (див. рис. 5.22).

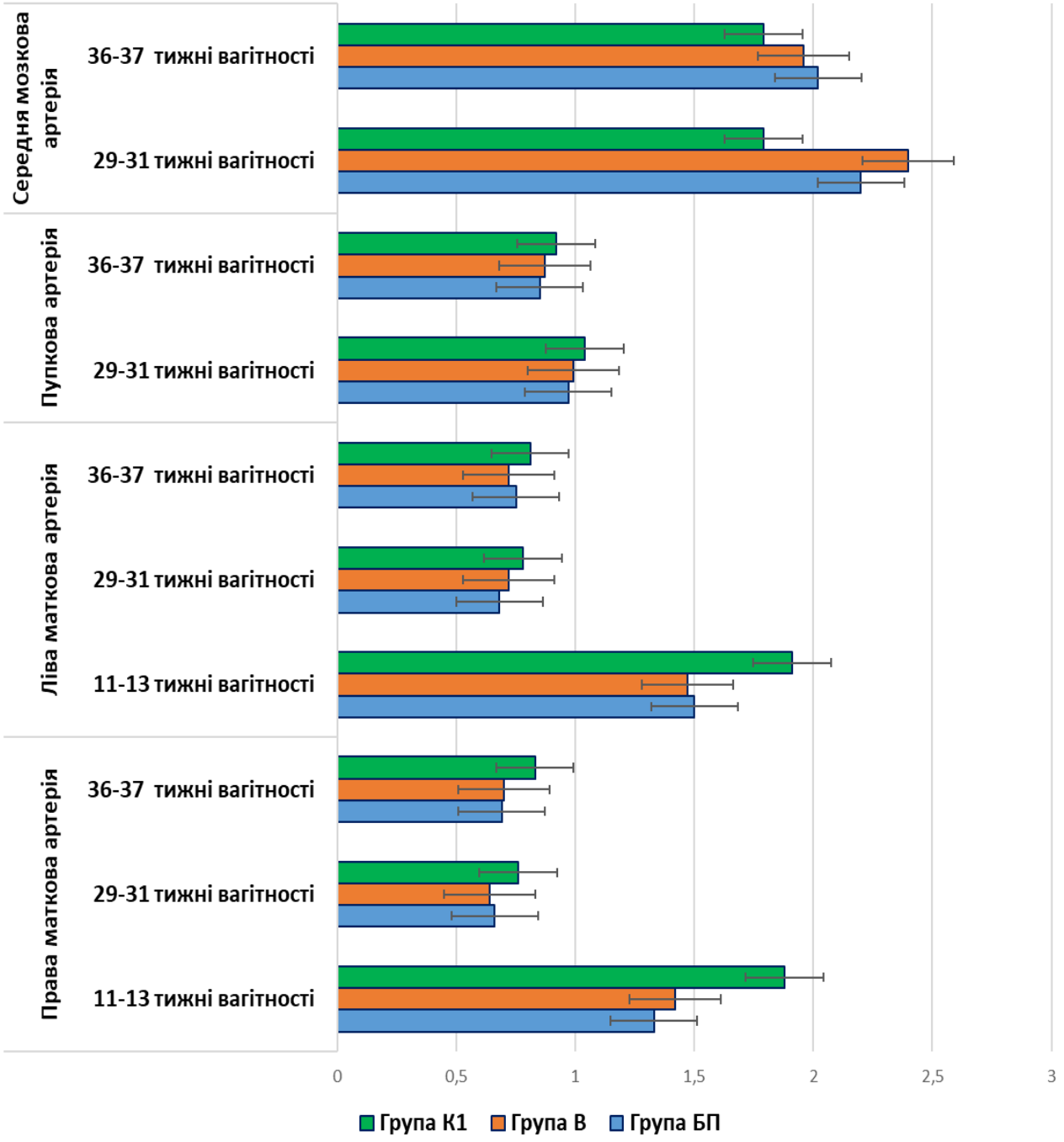

Рис. 5.22. **Пульсативний індекс артерій ФМПК в динаміці вагітності**

У 36-37 тижнів вагітності у групі БП середній ПІ 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 ($p_{бп-в}$>0,05, $p_{бп-к}$<0,04, $p_{в-к}$<0,01), 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 ($p_{бп-в}$>0,05, $p_{бп-к}$>0,05, $p_{в-к}$>0,05); у пупковій артерії – 0,85±0,03 проти 0,87±0,02 і 0,92±0,03 ($p_{бп-в}$>0,05,

$p_{бп-к}$>0,05, $p_{в-к}$>0,05); у середній мозковій артерії – 2,02±0,06 проти 1,96±0,07 і 1,69±0,04 ($p_{бп-в}$>0,05, $p_{бп-к}$<0,01, $p_{в-к}$<0,03) (див. рис. 5.27).

Заключення

Серед жінок з індукованою у програмах ДРТ вагітністю відсутня різниця у показниках кровотоку у ФМПК в залежності від віку.

У 11-13 тижнів вагітності реєструється вірогідне зниження середнього ПІ правої маткової артерії у жінок після ДРТ у групі пізнього репродуктивного віку у 1,41 раза і у групі активного репродуктивного віку у 1,33 раза порівняно з контролем (1,33±0,08 (p<0,01) і 1,42±0,08 (p<0,01) проти 1,88±0,05), середнього ПІ лівої маткової артерії відповідно у 1,42 раза і у групі В у 1,33 раза порівняно з контролем (1,50±0,06 (p<0,01) і 1,47±0,07 (p<0,01) проти 1,91±0,06).

У жінок з індукованою у програмах ДРТ вагітністю у 29-31 і 36-37 тижнів вагітності при доплерометрії судин ФМПК спостерігається тенденція до зниження ПІ у маткових артеріях та пупковій артерії, яке не є вірогідним, тоді як у середній мозковій артерії у жінок пізнього і активного репродуктивного віку після ДРТ реєструється підвищення ПІ у середній мозковій артерії у 29-31 тижні гестації відповідно у 1,23 раза (p<0,01) і у 1,34 раза (p<0,01) (2,20±0,07 і 2,40±0,07 проти 1,79±0,05) та у 36-37 тижні гестації – у 1,20 раза (p<0,01) і у 1,16 раза (p<0,03) (2,02±0,06 і 1,96±0,07) проти 1,69±0,04).

5.9. Психологічний компонент гестаційної домінанти та якість життя

Поруч із яскраво вираженим у поведінці обстежених жінок прагненням до зачаття і народження дитини їхнє ставлення до материнства не було однозначно приймаючим. У кожної жінки спостерігали комбінацію різних типів ПКГД. У табл. 5.5 представлений розподіл ПКГД серед досліджуваних груп.

Таблиця 5.5.

Розподіл переважного типу ПКГД серед досліджуваних груп, n (%)

Тип ПКГД	Група БП (n=65)	Група В, n=58	Група К1, n=57
Оптимальний	24 (36,92) [в]	8 (13,79) [к,бп]	25 (43,86)
Гіпогестогнозичний	20 (30,77) [к,в]	6 (10,34) [бп]	6 (10,53)
Ейфорійний	7 (10,77) [в]	29 (50,00) [к,бп]	10 (17,54)
Тривожний	12 (18,46)	12 (20,69)	16 (28,07)
Депресивний	2 (3,08)	3 (5,17)	0 (0,00)

Примітка. [бп, в, к] – статистично значима різниця з показником групи БП, В, К1 ($p<0,05$).

Риси оптимального типу ПКГД переважали у 36,92 % (24) пацієнток групи БП ($ВШ_{бп-в}$ 3,66 [1,49-9,00], $p_{бп-в}<0,01$; $ВШ_{бп-к}$ 0,75 [0,36-1,55], $p_{бп-к}>0,05$), у 13,79 % (8) жінок групи В ($ВШ_{в-к}$ 0,20 [0,08-0,51], $p_{в-к}<0,01$) і у 43,86 % (25) вагітних групи К1. Оптимальний тип ПКГД відзначався в жінок, які відповідально, але без зайвої тривоги відносилися до своєї вагітності. У цих випадках, як правило, спостерігалися найбільш високі показники самоактуалізації, свідомості та цінності материнства. Відносини в сім'ї були в основному гармонійними. Жінка, переконавшись, що вагітність настала, продовжувала вести активний спосіб життя, своєчасно відвідувала жіночу консультацію, виконувала усі рекомендації лікарів, незважаючи на побутову або професійну зайнятість, стежила за своїм здоров'ям, із задоволенням та успішно займалася на курсах допологової підготовки. Такі вагітні мали потребу у згуртованості, зв'язності з оточуючими, в увазі до своїх потреб та були неготовими ними жертвувати «за вказівкою» оточуючих. У контролі своїх емоцій та імпульсів вагітні з переважанням оптимального ПКГД були впевнені у тому, що вагітні жінки мають особливий соціальний статус та привілеї. Тип відносин з лікарем був адекватний, конгруентний, такий, що забезпечував комплаєнс.

Риси гіпогестогнозичного типу ПКГД превалювали у 30,77 % (20) жінок групи БП ($ВШ_{бп-в}$ 3,85 [1,42-10,43], $p_{бп-в}$<0,01; $ВШ_{бп-к}$ 3,78 [1,39-10,23], $p_{бп-к}$<0,01), у 10,34 % (6) осіб групи В ($ВШ_{в-к}$ 0,98 [0,30-3,24], $p_{в-к}$>0,05) і у 10,53 % (6) групи К1. Гіпогестогнозичний тип ПКГД нерідко зустрічався у жінок, захоплених роботою. Такі жінки нерідко займали керівні посади. Вони побоювалися, що у разі ДРТ та з віком підвищується ризик виникнення ускладнень. З іншого боку, ці жінки були не схильні змінювати життєвий стереотип, до призначення будь-яких препаратів під час вагітності відносилися дуже прискіпливо, ігнорували деякі діагностичні процедури, скептично ставилися до курсів допологової підготовки, часто перевіряли усі призначення лікаря у інтернет-мережах. У вагітних з гіпогестогнозичним типом ПКГД у найбільшому ступені проявлялася суперечливість цінностей та мотивації, що свідчило за наявність кризису материнської рольової ідентичності. Тип відносин з лікарем був конфронтуючий або підкреслено-байдужий.

Ознаки ейфорійного типу ПКГД були переважними у 10,07 % (14) жінок групи БП ($ВШ_{бп-в}$ 0,27 [0,12-0,58], $p_{бп-в}$<0,01; $ВШ_{бп-к}$ 1,29 [0,52-3,18], $p_{в-к}$>0,05), у 50,00 % (29) пацієнток групи В ($ВШ_{в-к}$ 4,70 [2,00-11,05], $p_{в-к}$<0,01) проти 17,54 % (10) вагітних у групі К1. Ейфорійний тип ПКГД відзначався частіше у тих жінок, які довго лікувалися від безпліддя, або у жінок з істеричними рисами особистості. Нерідко вагітність у них ставала засобом маніпулювання, способом зміни стосунків із чоловіком, досягнення меркантильних цілей. При цьому вони декларували надмірну любов до майбутньої дитини, нездужання і труднощі, що виникають, перебільшували. Жінки були претензійними, вимагали від оточуючих підвищеної уваги, виконання будь-яких забаганок. Лікарі, курси допологової підготовки відвідувалися, але далеко не до всіх порад пацієнтки дослухалися і не всі рекомендації виконували чи робили це формально. Предикторами ейфорійного типу ставлення до вагітності була відсутність очікування від інших обману та маніпуляцій, відсутність потреби у контролі своїх емоцій та підвищена вимогливість до оточуючих, прискіпливість, пошук схвалення.

Ознаки тривожного типу ПКГД реєструвалися у всіх обстежених, але були переважними у 18,46 % (12) жінок групи БП ($ВШ_{бп-в}$ 0,87 [0,36-2,12], $p_{бп-в}>0,05$); $ВШ_{бп-к}$ 0,73 [0,31-1,67], $p_{бп-к}>0,05$), у 20,69 % (12) пацієнток групи В ($ВШ_{в-к}$ 0,83 [0,36-1,94], $p_{в-к}>0,05$) проти 28,07 % (16) осіб групи К1. Тривожний тип ПКГД характеризується високим рівнем тривоги у вагітної, що впливало на її соматичний стан. Тривога була частіше цілком виправданою та зрозумілою (наявність гострих чи хронічних захворювань, дисгармонічні відносини в сім'ї, незадовільні матеріально-побутові умови тощо, переселення, ускладнення під час вагітності). У низці випадків чинники тривоги були надуманими та необґрунтованими. Деякі жінки переоцінювали наявні проблеми, або не могли пояснити, з чим пов'язана тривога, яку вона постійно відчувавали. Деякі жінки ставали плаксивими, невпевненими у собі, часом підозрілими. Нерідко вони мали порушення сну: він становився неспокійним, переповненим неприємними жахливими сновидіннями, які нерідко переривалися. Часто тривога супроводжувалася іпохондричністю. Жінки набагато частіше, ніж потрібно, зверталися до лікаря з приводу проведення діагностичних та лікувальних процедур, просили провести додаткове ультразвукове дослідження, додатковий огляд, підкреслено скрупульозно виконували рекомендації та призначення, вимагали додаткових новітніх методів та препаратів. Вони часто займалися самолікуванням, призначенням вітамінно-мінеральних комплексів. Тип відносин з лікарем був вимогливий, рентний, неконгруентний. У третьому триместрі формувався синдром тривожного очікування пологів.

Ознаки депресивного типу превалювали лише у 3,08 % (2) вагітних групи БП і у 5,17 % (3) жінок групи В ($p_{бп-в}>0,05$, $p_{пб-к}>0,05$, $p_{в-к}>0,05$). Депресивний тип ПКГД проявлявся насамперед різко зниженим тлом настрою у вагітних. Жінка, яка мріяла про дитину, могла стверджувати, що тепер не хоче її, недооцінювала себе, не вірила у свою здатність виносити і народити здорову дитину, боялася померти під час пологів. Часто у неї виникали думки про власну потворність, марність, невідповідність вимогам, тобто виникали

дисморфоманічні ідеї. Жінка вважала, що так бажана вагітність «знівечила її», боялася бути покинутою чоловіком, часто плакала. У деяких сім'ях подібна поведінка майбутньої матері погіршувала її стосунки з чоловіком. Це ще більше посилювало її стан. Так як депресивні люди взагалі не схильні нічого проектувати, а лише інтроєцювати, то такі вагітні були тихими, спокійними, досить легкими у спілкуванні. Вони нікого не критикували і нікого не ненавиділи, вони критикували і ненавиділи тільки себе. При депресивному типі ПКГД у вагітних була дуже добре розвинена емпатія. Це були добрі та терплячі жінки, дуже чуйні до проблем інших. Депресивні характеристики ПКГД із віком знижувалися.

Встановлено, що за всіма шкалами SF-36 пацієнтки групи БП мали статистично вірогідно нижчі оцінки (рис. 5.23).

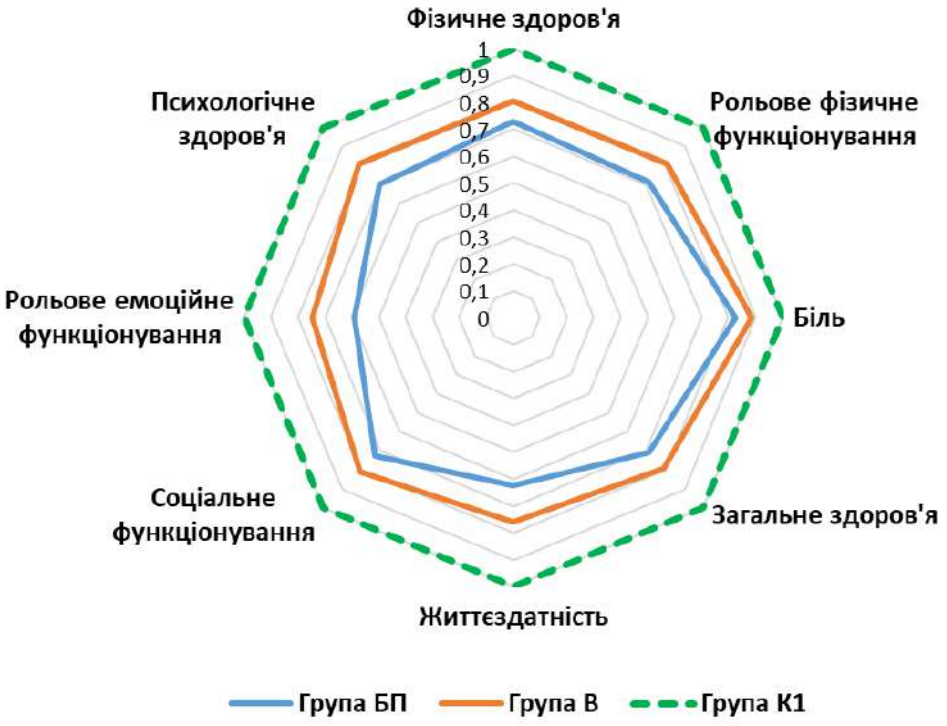

Рис. 5.23. **Зміщення показників якості життя у групах жінок пізнього та активного репродуктивного віку з індукованою вагітністю у програмах ДРТ відносно аналогічних показників у жінок пізнього репродуктивного віку після природної концепції, прийнятих за одинцю (- - -)**

У групі БП була зниженою оцінка 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) (див. рис. 5.28).

Заключення

Під час вагітності, індукованої в програмах ДРТ, ПКГД у жінок пізнього репродуктивного віку відрізняється 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], p<0,01) і гіпогестогнозичного типу у 2,98 раза (30,77 % проти 10,34 %; ВШ 3,85 [1,42-10,43], p<0,01), меншою зустрічальністю переважання ейфорійного типу у 4,97 раза (10,07 % проти 50,00 %; ВШ 0,27 [0,12-0,58], p<0,01).

У пізньому репродуктивному віці ПКГД в жінок з вагітністю, індукованою в програмах ДРТ, відрізняється від ПКГД у осіб після природньої концепції більшою частотою переважання рис гіпогестогнозичного типу в 2,87 раза (30,77 % проти 10,53 %; ВШ 3,78 [1,39-10,23], p<0,01).

Якість життя в жінок з вагітністю, індукованою у програмах ДРТ, в пізньому репродуктивному віці має нижчі показники, ніж у осіб з вагітністю після ДРТ в активному репродуктивному віці і у пацієнток пізнього репродуктивного віку з вагітністю після природньої концепції, що потребує проведення психоемоційної підтримки.

Матеріали розділу представлені у друкованих працях [410-422].

РОЗДІЛ 6
МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЛАЦЕНТ ВІД ПОРОДІЛЬ ПІЗНЬОГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ З ОДНОПЛІДНОЮ ВАГІТНІСТЮ, ІНДУКОВАНОЮ В ПРОГРАМАХ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ

Зростаюча кількість доказів підтримує гіпотезу про те, що різні несприятливі наслідки вагітності, які спостерігаються після ДРТ, відбуваються через неоптимальну плацентацію, викликану аномальною функцією трофобласту. Проведене поглиблене гістопатологічне дослідження та імунофенотипування 65 послідів від породіль групи БП, з яких у 46,15 % (30) випадків вагітність була першою (підгрупа I) і у 53,85 % (35) вагітність була повторною (підгрупа II), а також 30 послідів від породіль групи контролю, серед яких у 30,00 % (9) випадків вагітність була першою і у 70,00 % (21) вагітність була повторною. Проведено вивчення морфологічних особливостей вільозного дерева та мікроциркуляції у плацентах, експресію маркера гіпоксії HIF-1α у ворсинчастому хоріоні, маркера ендотеліальних клітин CD34 в судинному руслі вільозного дерева і ендотеліальної синтази оксиду азоту (eNOS).

6.1. Морфологічні особливості вільозного дерева та мікроциркуляції у плацентах від вагітностей, індукованих в програмах допоміжних репродуктивних технологій, в жінок пізнього репродуктивного віку

У контрольній групі гістоструктура плацент була в межах норми. Базальна пластина у всіх досліджуваних плацентах мала типову будову без патологічних змін. Вона була представлена екстравільозним трофобластом, децидуальною тканиною ендометрія, фібриноїдом та материнськими судинами.

Стан термінальних ворсин хоріону плаценти є одним з визначальних компонентів відповідності гістологічної структури плаценти терміну вагітності. Звісно, що у зрілих плацентах на долю термінальних ворсин хоріону припадає до половини від загального обсягу ворсин, проміжних зрілих – до третини, стовбурових – до п'ятої частини, тоді як кількість проміжних незрілих ворсин – до двадцятої частини.

У контрольній групі термінальний тип будови вільозного дерева реєстрували у 76,67 % (23) плацентах, у групі БП – у 69,23 % (45) ($p>0,05$). Серед плацент групи БП спостерігали тенденцію до збільшення відсотку термінального типу будови вільозного дерева з наявністю питомої ваги термінальних ворсин до 40-50 % у підгрупі з вилікуваним первинним безпліддям і тенденцію до зниження у підгрупі з вилікуваним вторинним безпліддям (рис. 6.1).

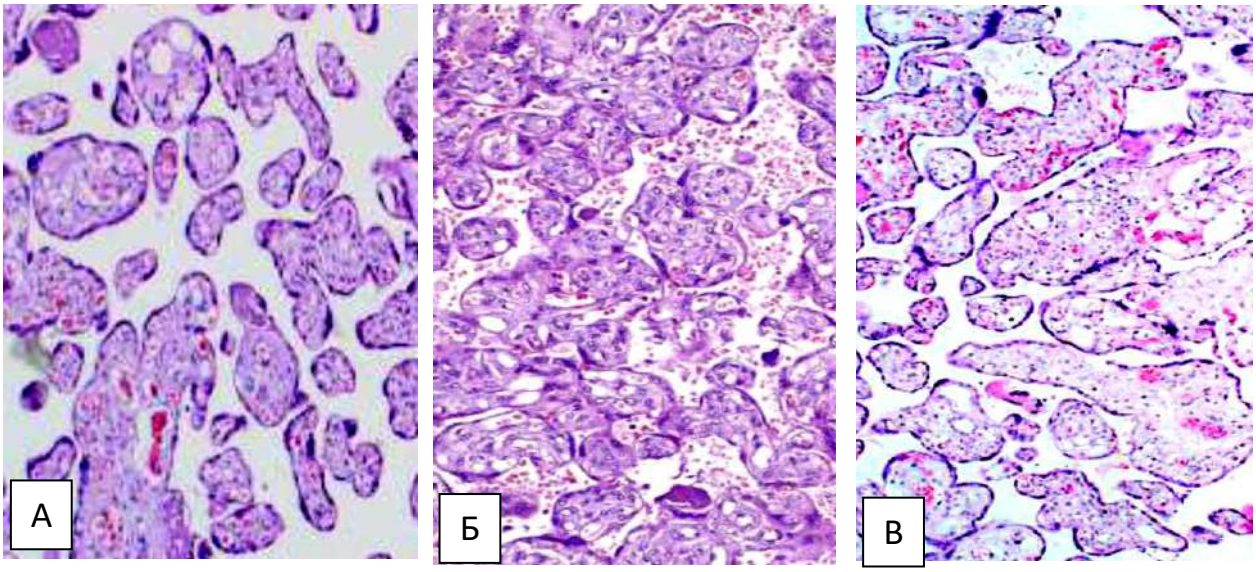

Рис. 6.1. **Вільозне дерево в плацентах від індукованої в програмах ДРТ вагітності в жінок пізнього репродуктивного віку з переважанням питомої ваги:**

А – термінальних ворсин;

Б – проміжних зрілих ворсин;

В – проміжних незрілих ворсин.

H&E. Зб. × 100

Термінальні ворсини хоріону представляли альвеолоподібні вирости зрілих проміжних ворсин і були кінцевим розгалуженням вільозного дерева з мало звивистою кінцевою бічною гілкою, що мала вузький перешийок і розширену центральну частину. Ворсини мали по 5-8 капілярів, діаметр яких варіював в залежності від місця розташування. Синусоїдно розширені капіляри зустрічалися в центральній частині, а капіляри з вузьким просвітом були характерні для зони перешийка. Капілярні синусоїди знаходилися у безпосередньому контакті з поверхнею трофобласту, формували синцитіо-капілярні мембрани (див. рис. 6.1(А)).

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 % (6) ($p_к$>0,05), у підгрупі з первинним безпліддям – 9,09 % (3), p_{II}>0,05, $p_к$>0,05), у підгрупі з вторинним безпліддям – 9,38 % (6), $p_к$>0,05), у контролі – 6,67 % (2).

Гіпоплазія термінальних ворсин хоріону, яка характеризується зниженням кількості термінальних ворсин нижче 40 % та зменшенням їх розмірів, найчастіше визначалася у підгрупі з вторинним безпліддям – 40,63 % (13), p_I<0,05, $p_к$<0,04) плацент, а в підгрупі з первинним безпліддям цей показник не мав вірогідних відмінностей від аналогічного показника у групі К – 18,18 % (6), $p_к$>0,05) проти 16,67 % (5).

У підгрупі з вилікуваним первинним безпліддям у 3,03 % (1) (p_{II}>0,05, $p_к$>0,05) випадків визначалася гіперплазія термінальних ворсин хоріону та звуження міжворсинчастого простору, у підгрупі з вилікуваним вторинним безпліддям таких випадків не реєстрували ($p_к$>0,05), у контролі спостерігали у 6,67 % (2) плацент. Цей стан свідчить про гіперпластичні процеси та значну напругу компенсаторно-пристосувальних реакцій плаценти, що може призвести до формування хронічної плацентарної дисфункції.

Серед генерації проміжних зрілих ворсин також реєстрували переважання показників чисельного співвідношення 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 % (27) ($p_{II}>0,05$, $p_к>0,05$) плацентах, що було максимальним серед усіх груп, у підгрупі з вилікуваним вторинним безпліддям – у 65,63 % (21) ($p_к>0,05$), що стало мінімальним показником серед інших груп, у групі контролю – у 70,00 % (21) 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 (див. рис. 6.1(Б)).

Поява великої кількості проміжних зрілих ворсин (понад 30 %) у плацентах свідчить про порушення диференціювання та формування термінальних ворсин хоріону: гіперплазію проміжних зрілих ворсин відмічали у 18,18 % (6) ($p_{II}>0,05$, $p_к>0,05$) випадків у підгрупі з первинним безпліддям, у 21,88 % (7) – у підгрупі з вторинним безпліддям та у 23,33 % (7) ($p_к>0,05$) випадків у групі контролю. Зниження кількості проміжних зрілих ворсин спостерігали лише у підгрупі з вторинним безпліддям та у групі контролю – відповідно у 12,50 % (4) ($p_I<0,04$, $p_к>0,05$) і 6,67 % (2) плацент. Персистенцію проміжних незрілих ворсин хоріону реєстрували тільки у підгрупі з первинним безпліддям та в групі контролю – 6,06 % (2) ($p_{II}>0,05$, $p_к>0,05$) та 3,33 % (1) плацент відповідно. Їх відмінною особливістю була наявність ретикулярної строми, в якій знаходилися множинні круглі порожнини – стромальні канали, у просвіті яких знаходилися плацентарні макрофаги (див. рис. 6.1(В)).Тільки у підгрупі з вторинним безпліддям відзначали вогнищеве підвищення числа стовбурових ворсин у 3,13 % (1) ($p_I>0,05$, $p_к>0,05$) плацент.

Таким чином, у плацентах від породіль пізнього репродуктивного віку з вилікуваним вторинним безпліддям відзначали підвищення числа плацент зі зміненим співвідношенням генерацій ворсин, характерним для ранніх термінів вагітності.

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-пристосувальних можливостей посліду (рис. 6.2).

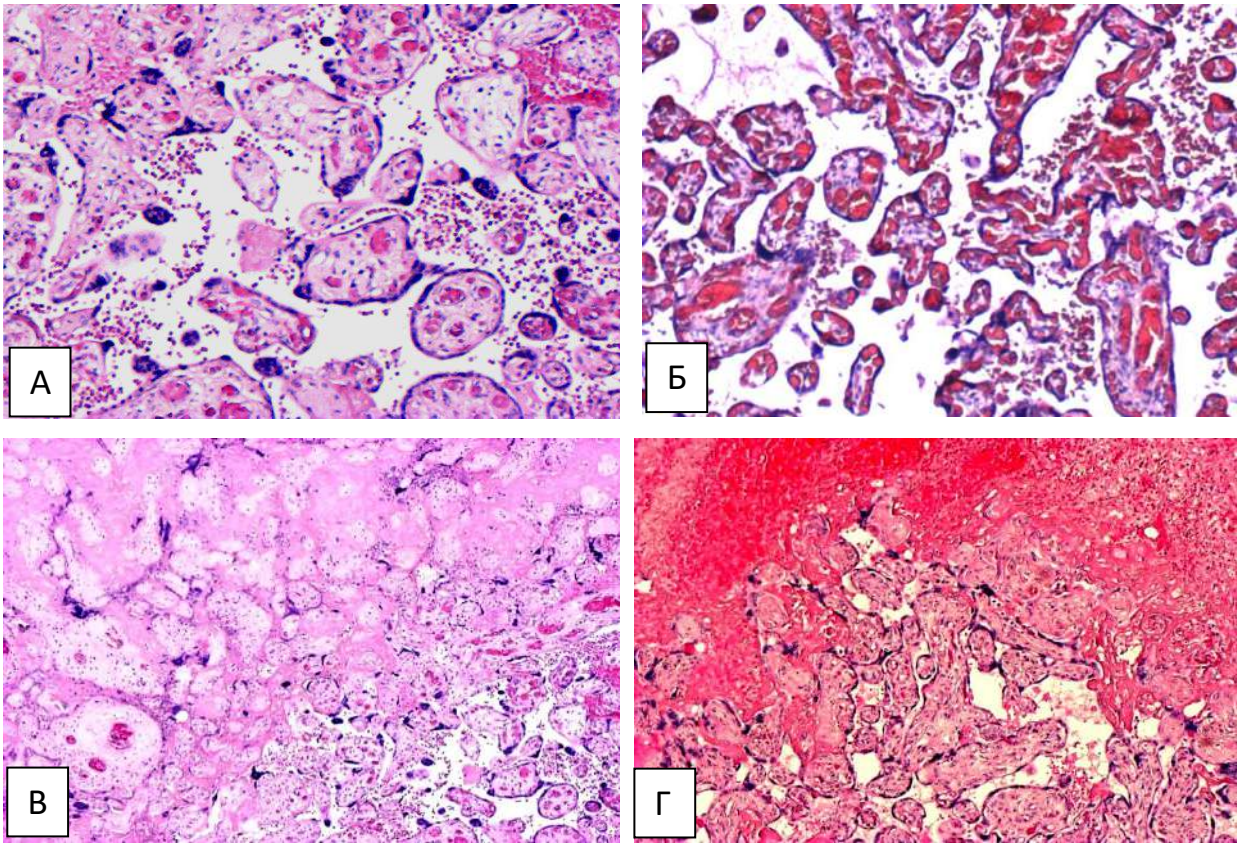

Рис. 6.2. **Циркуляторні зміни у ворсинчастому хоріоні плацент від індукованої в програмах ДРТ вагітності в жінок пізнього репродуктивного віку:**

А – помірні циркуляторні зміни у ворсинчастому хоріоні;

Б – виражене застійне повнокров'я ворсин;

В – старі білі інфаркти з некротизованими, позбавленими синцитію, склеєними між собою проміжними ворсинами з рясним відкладенням фібриноїду, у великих стовбурових ворсинах відзначається тромбоз судин, у деяких – облітерація судин по периферії інфаркту;

Г – геморагічний інфаркт.

H&E, Зб. × 100

Повноцінний матково-плацентарний кровообіг, необхідний для безперервного надходження в інтервільозний простір достатнього кількості материнської крові, забезпечує нормальний 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 % (18), $p_к>0,05$, $p_{II}>0,05$), у підгрупі з вторинним безпліддям – у 68,75 % (22) ($p_к>0,05$) та у контролі – у 73,33 % (22). 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 % (12) ($p_к>0,05$) випадках, тоді як у контролі – лише у 3,33 % (1). При вилікуваному первинному безплідді виражені циркуляторні зміни реєстрували у 24,24 % (8) ($p_к<0,02$, $p_{II}>0,05$) плацентах, при вилікуваному вторинному безплідді – у 12,50 % (4) ($p_к>0,05$) (рис. 6.3).

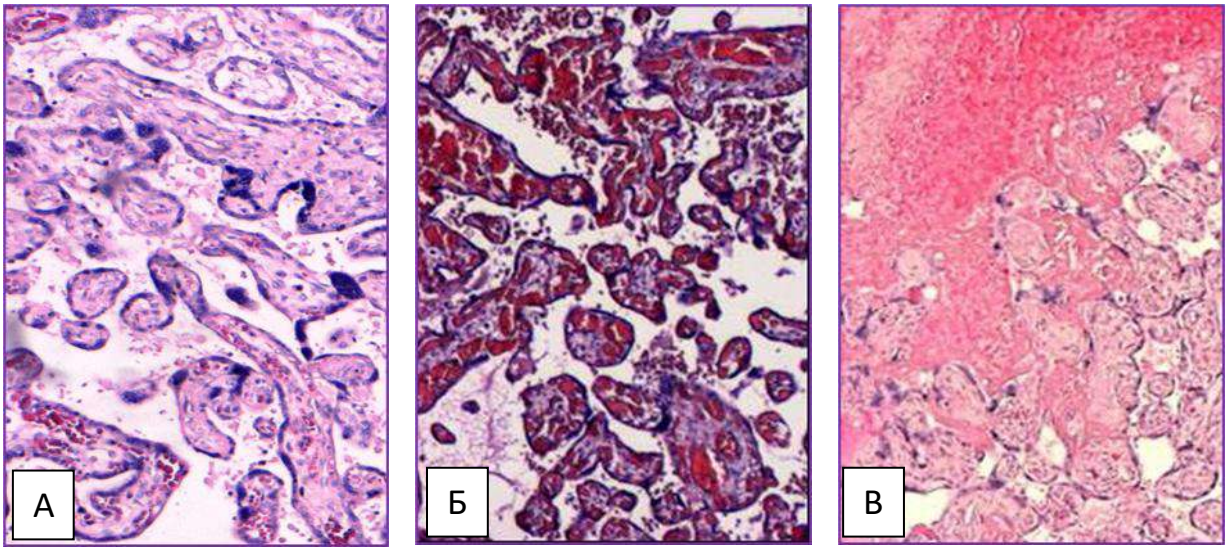

Рис. 6.3. **Циркуляторні зміни в ворсинчастому хоріоні від породіль з вилікуваним безпліддям в програмах ДРТ і доношеній вагітності:**

А – помірно виражений ступінь;

Б – виражений ступінь;

В – міжворсинчастий тромб, оточений деякою кількістю некротизованих ворсин, замурованих у фібрин.

H&E. Зб. × 30

Виражені циркуляторні зміни проявлялися вираженою ектазією з застійним повнокров'ям судин ворсин хоріону, крововиливами в строму та значною гіперваскуляризацією ворсин.

У досліджуваних плацентах спостерігали також як у групі БП, так і в контрольній групі синцитіальні вузлики (рис. 6.4(А)) та бруньки (рис. 6.4(Б)), у вигляді накопичення ядер хоріального синцитію з утворенням вибухаючих структур; синцитіо-капілярні мембрани в термінальних ворсинах хоріона (рис. 6.4(В)); відкладення фібриноїду та солей кальцію в інтервільозному просторі (рис. 6.4(Г)), але в плацентах від вагітностей ці зміни були більш поширеними й більш вираженими.

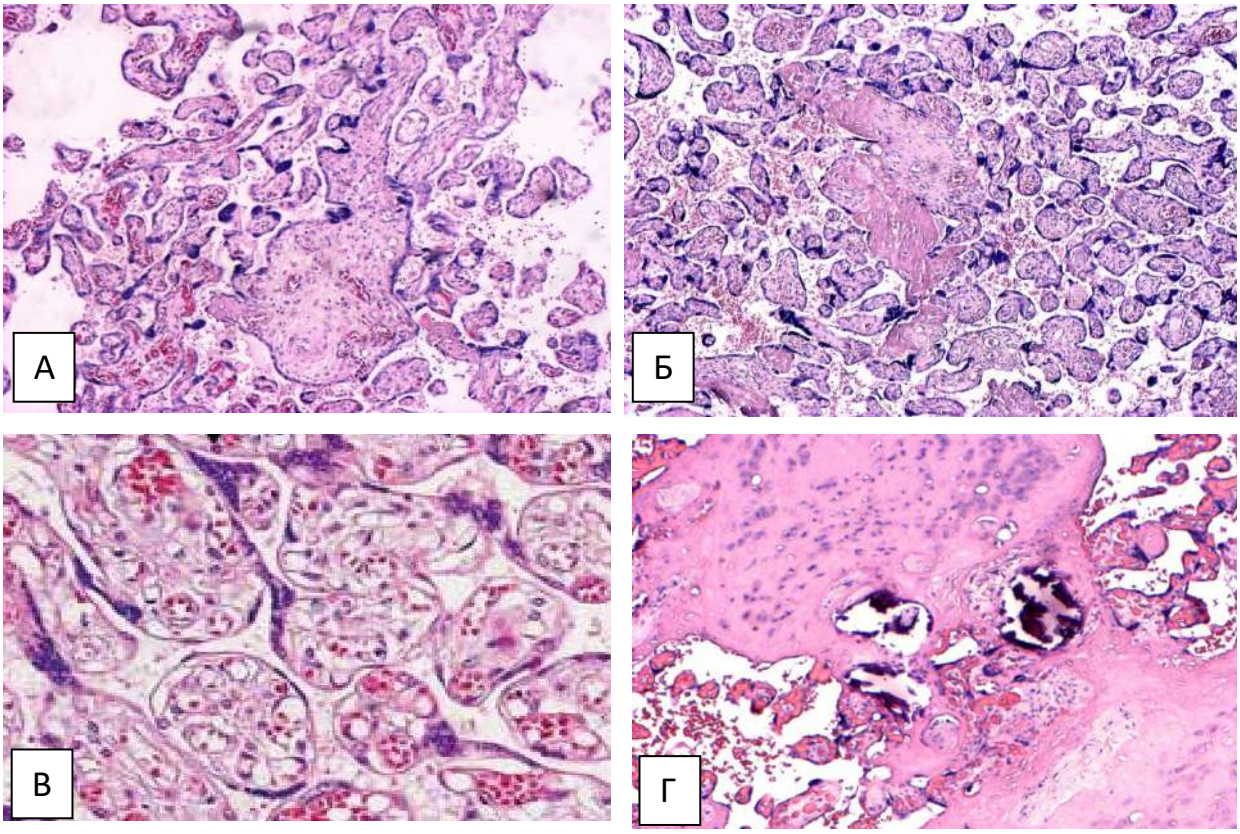

Рис. 6.4. **Особливості гістоструктури плацент від жінок пізнього репродуктивного віку з індукованою в програмах ДРТ вагітністю:**

А – синцитіальні вузлики;

Б – бруньки;

В – синцитіокапілярні мембрани;

Г – відкладення солей кальцію в масах фібриноїду.

Н&Е. Зб. × 100 (А, Б, Г), × 400 (В)

У досліджуваних плацентах групи БП спостерігали інволюційно-дистрофічні зміни, 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 (рис. 6.5).

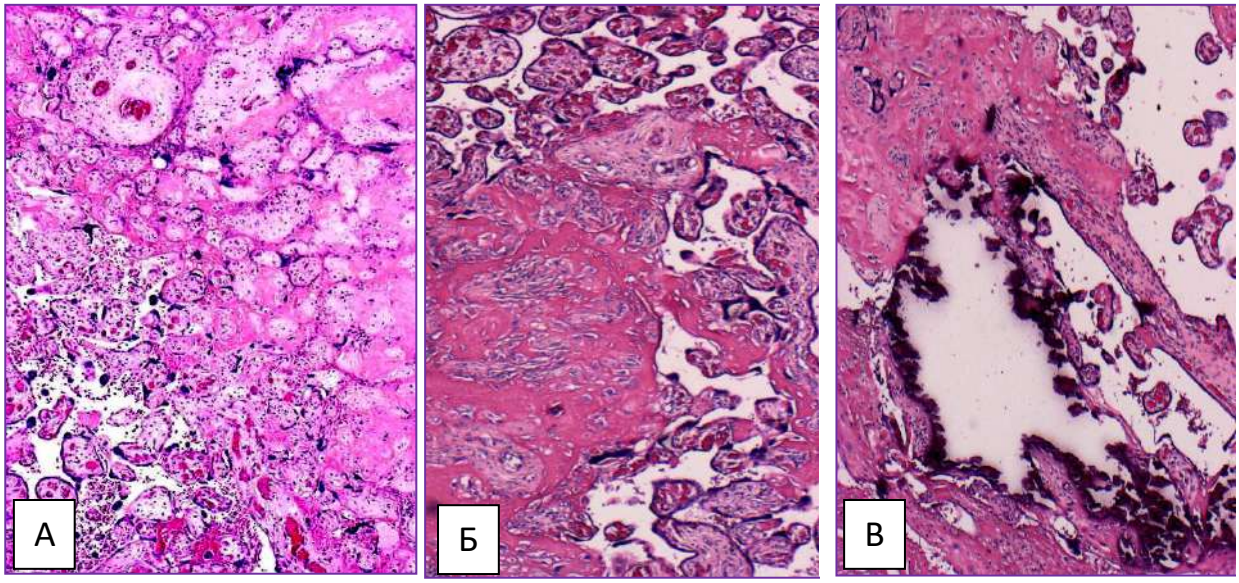

Рис. 6.5. **Мікропрепарати зразків плацент з інволюційно-дистрофічними змінами від породіль з вилікуваним безпліддям в програмах ДРТ і доношеній вагітності:**

А – старі білі інфаркти з некротизованими, позбавленими синцитію, склеєними між собою рясним відкладенням фібриноїду вторинними ворсинами, в великих стовбурових ворсинах тромбоз судин, в деяких – облітерація судин, по периферії інфаркту визначаються збережені ворсини з наявністю синцитіальних бруньок, різким повнокров’ям;

Б – групи замурованих у фібриноїд ворсин з втратою синцитіотрофобласту, термінальні ворсини з наявністю синцитіальних вузликів;

В – відкладення депозитів солей кальцію.

H&E. Зб. × 30

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 посліду. У проведеному дослідженні хронічна плацентарна дисфункція морфологічно була зареєстрована у групі БП у 38,46 % (25) випадках проти 16,67 % (5) у контролі (ВШ 3,12 [1,06-9.22]). При цьому найчастіше вона зустрічалася у підгрупі з вилікуваним вторинним безпліддям – у 51,52 % (17) випадків, тоді як у підгрупі з вилікуваним первинним безпліддям – у 25,00 % (8) (ВШ 4,41 [1,51-12,86]).

Серед форм хронічної плацентарної дисфункції найчастіше зустрічалася дисоційована форма з вогнищевим переважанням проміжних ворсин зрілого та незрілого типів, що свідчило про часткову затримку формування окремих котиледонів та нерівномірне дозрівання ворсин. Також 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 % (5/8) ($p_{II}>0,05$, $p_к>0,05$) випадків, у підгрупі з вилікуваним вторинним безпліддям – 94,12 % (16/17) ($p_к>0,05$), у групі контролю – 80,00 % (4/5).

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 % (2/17) ($p_I>0,05$, $p_к>0,05$) 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 % (3/8) (p_{II}>0,05, $p_к$>0,05) випадків і у групі контролю – у 20,00 % (1/5): відмічали гіперплазію, гіпертрофію, гіперваскуляризацію та агрегацію термінальних ворсин хоріону, що супроводжувалося збільшенням маси плаценти та підвищенням плодово-плацентарного кровотоку.

За ступенем вираженості компенсаторно-пристосувальних процесів компенсована стадія хронічної плацентарної дисфункції переважала у всіх досліджуваних випадках: при вилікуваному первинному безплідді та у контролі у 100,0 % (8/8) (p_{II}>0,05, $p_к$>0,05) і у 100,0 % (5/5) випадках відповідно та у 88,24 % (15/17) ($p_к$>0,05)) – при вилікуваному вторинному безплідді. Субкомпенсована стадія хронічної плацентарної дисфункції зустрічалася у 11,76 % (2) (p_I>0,05, $p_к$>0,05) випадках у підгрупі з вилікуваним вторинним безпліддям.

Заключення

Термінальний тип розвитку ворсинчастого хоріону, характерний для доношеного терміну гестації, є переважним у жінок пізнього репродуктивного віку як після проведення ДРТ, так і після природної концепції. Вагітність після ДРТ в жінок пізнього репродуктивного віку, особливо при вилікуваному вторинному безплідді, може супроводжуватися порушенням морфології вільозного дерева і мікроциркуляції в плацентах, формуванням хронічної плацентарної дисфункції, яка морфологічно реєструється у 38,46 % випадках проти 16,67 % у контролі (ВШ 3,12 [1,06-9.22]). При цьому найчастіше хронічна плацентарна дисфункція зустрічається у жінок з вилікуваним вторинним безпліддям – у 51,52 % випадках проти 25,00 % випадків у осіб з вилікуваним первинним безпліддям (ВШ 4,41 [1,51-12,86]).

6.2. Експресія маркера гіпоксії HIF-1α у ворсинчастому хоріоні плацент від жінок пізнього репродуктивного віку з вагітністю, індукованою в програмах ДРТ

Дослідження експресії маркера гіпоксії HIF-1α у ворсинчастому хоріоні плацент від жінок пізнього репродуктивного віку з вагітністю, індукованою в програмах ДРТ, показало збільшення площі імунозабарвлення у групі БП до (5,38±0,11) % відносно (2,96±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±0,12) % проти (4,81±0,10) % ($p<0,01$) (рис. 6.6).

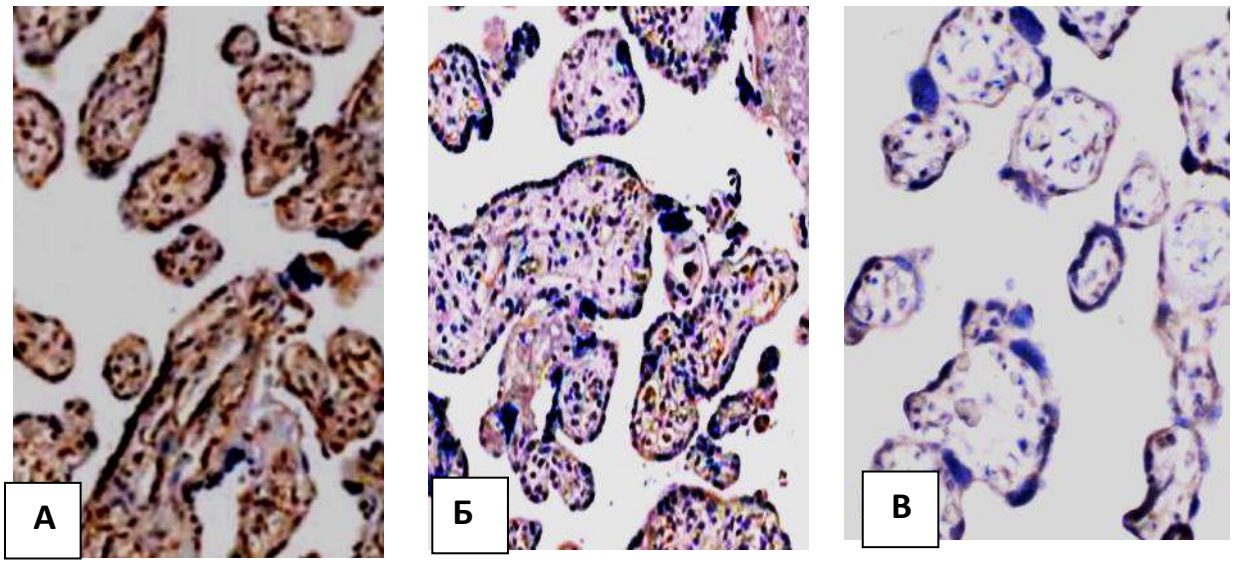

Рис. 6.6. **Експресія HIF-1α у ворсинчастому хоріоні плацент від жінок пізнього репродуктивного віку:**

А – від пацієнтки з вилікуваним первинним безпліддям в програмах ДРТ;

Б – від пацієнтки з вилікуваним вторинним безпліддям в програмах ДРТ;

В – від пацієнтки з природною концепцією.

ІГХ. Забарвлення МАТ до HIF-1α. Зб. × 200.

Як видно з рис. 6.6, у плацентах групи БП реєструвалося підвищення оптичної щільності імунозабарвлення HIF-1α ((0,23±0,01) ум.од.) при

зіставленні з групою контролю ((0,16±0,01) ум.од., p<0,01), в підгрупі плацент від жінок з вилікуваним первинним безпліддям ((0,23±0,01) ум.од.) – при зіставленні з такою в підгрупі жінок з вилікуваним вторинним безпліддям ((0,20±0,01) ум.од., p<0,01), що можна пояснити тим, що в умовах гіпоксії спостерігається надлишкове накопичення HIF-1α не тільки в цитоплазмі клітин, але й в їх ядрах.

Заключення

У зв'язку з широким застосуванням методів ДРТ виникає питання про повноцінність плацентарного комплексу при індукованій вагітності. Отримані дані свідчать про надлишковий рівень HIF-1α і відповідну наявність гіпоксії у ворсинчастому хоріоні плацент жінок пізнього репродуктивного віку, вагітність у яких була індукована в програмах ДРТ. Рівень HIF-1α більший у плацентах від першопороділь. У тканинах плаценти під впливом гіпоксії йде активація певних шляхів метаболізму, що призводить до неадекватного утворення в ендотелії та секреції біологічно активних речовин, викликає системну судинну дисфункцію ендотеліальних клітин та може мати такі клінічні наслідки, як плацентаасоційовані захворювання під час вагітності.

6.3. Особливості експресії маркера ендотеліальних клітин CD34 в судинному руслі вілльозного дерева плаценти

Одним з важливих параметрів функціональної активності плаценти є васкуляризація ворсинчастого хоріона, яка оцінюється за характером експресії ендотеліального маркера CD34.

Позитивне імунозабарвлення з МАТ до CD34 спостерігали у всіх препаратах плацент в ендотелії ворсинчастого хоріону.

Встановлено, що ендотелій капілярів ворсинчастого хоріона у жінок з вилікуваним безпліддям в програмах ДРТ був менш залучений в експресію CD34, ніж в контролі. Найбільша площа експресії CD34 в ворсинчастому хоріоні плацент спостерігалася у групі контролю і склала (9,49±0,47) %, в

підгрупі з вилікуваним первинним безпліддям вона була нижче в 1,11 раза ((8,51±0,17) %, $p_к$<0,01) і в підгрупі з вилікуваним вторинним безпліддям менше в 1,29 раза ((7,34±0,15) %, $p_к$ <0,01). У свою чергу площа експресії CD34 в ворсинчастому хоріоні плацент в підгрупі з вилікуваним первинним безпліддям перевищувала таку в підгрупі з вилікуваним вторинним безпліддям в 1,16 раза (p_{I-II}<0,01) (рис. 6.7).

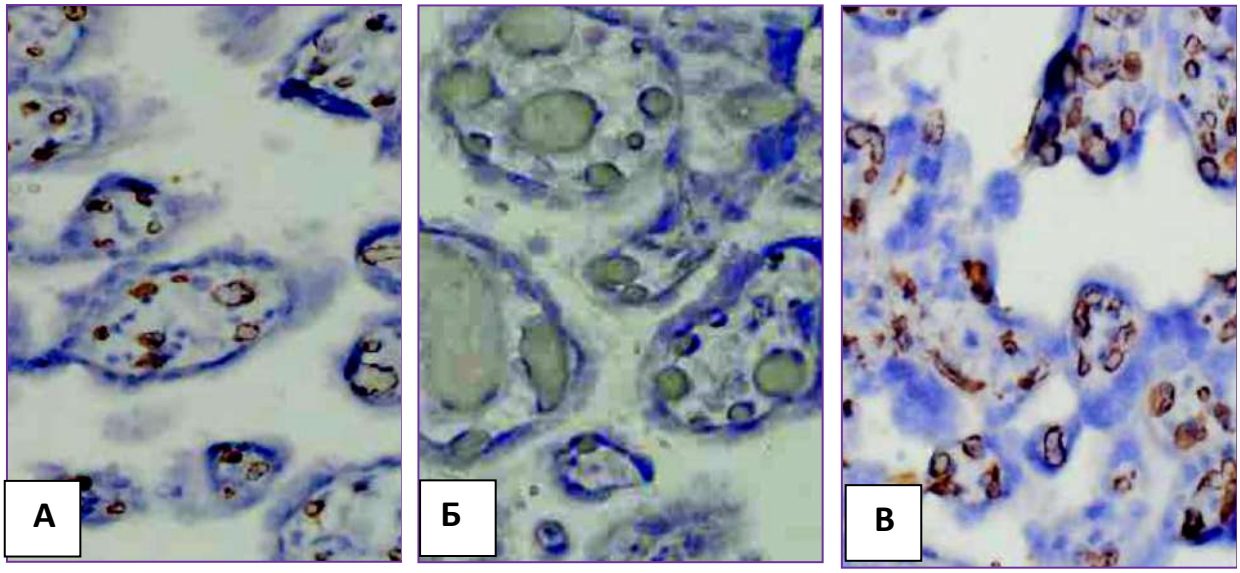

Рис. 6.7. **Експресія CD34 в ендотелії капілярів ворсинчастого хоріона плацент:**

А – у породіллі П. 33 років з вилікуваним в програмі ДРТ первинним безпліддям;

Б – у породіллі Н. 32 років з вилікуваним в програмі ДРТ вторинним безпліддям;

В – у породіллі М. 34 років контрольної групи.

ІГХ з МАТ до CD34. Зб. × 150.

Найбільша оптична щільність експресії CD34 у ворсинчастому хоріоні плацент відмічалася в жінок з вилікуваним первинним безпліддям – (0,22± 0,01) ум. од., яка перевищувала аналогічну у пацієнток з вторинним безпліддям ((0,19±0,01) ум. од.) в 1,33 раза (p_{I-II} <0,01) і в контролі ((0,20±0,01) ум.од.) – в 1,25 раза ($p_{I-к}$<0,01).

Отримані дані свідчать про більш інтенсивне накопиченні CD34 у ворсинчастому хоріоні плацент при зменшенні площі експресії, що особливо проявляється при первинному безплідді. 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 програмах ДРТ вагітності.

Заключення

При ІГХ дослідженні позитивна реакція з антитілами до CD34 визначалася в синцитіотрофобласті та ендотелії капілярів ворсин хоріону, що забезпечувало підтримку низького судинного опору у системі плодово-плацентарного кровообігу. Особливостями експресії CD34 в ворсинчастому хоріоні плацент від породіль з доношеною вагітністю, індукованою в програмах ДРТ, в когорті жінок з вилікуваним первинним безпліддям є зниження площі експресії CD34 з одночасним збільшенням її інтенсивності, а в когорті жінок з вилікуваним вторинним безпліддя – зниження площі експресії CD34 з інтенсивністю, яка не відрізняється від фізіологічної.

6.4. Експресія ендотеліальної синтази оксиду азоту в клітинах ворсинчастого хоріону плацент

Виявлена виражена ІГХ-експресія eNOS у нормальних клітинах синцитіотрофобласту (рис. 6.8(А)) та у клітинах трофобласта екстраворсинок (рис. 6.8(Г)) плацент групи контролю. Площа експресії eNOS у плацентах групи БП була достовірно нижчою ((8,08±0,15) %) при порівнянні з групою контролю ($p<0,01$). При оцінці експресії eNOS всередині групи ДРТ спостерігалося достовірне зниження експресії даного маркера у підгрупі з вторинним безпліддям ((2,65±0,19) %) при порівнянні з підгрупою з первинним безпліддям ((3,78±0,27) %). В групі БП в обох підгрупах відзначалося підвищення оптичної щільності eNOS ((0,16±0,01) ум.од. та

(0,13±0,02) ум.од.), порівняно з групою контролю ((0,10±0,01) ум.од., p<0,05), що є проявом компенсаторно-пристосувальної реакції плаценти на зменшення площі експресії даного маркера, внаслідок чого відбувається його більш інтенсивне накопичення (див. рис. 6.8).

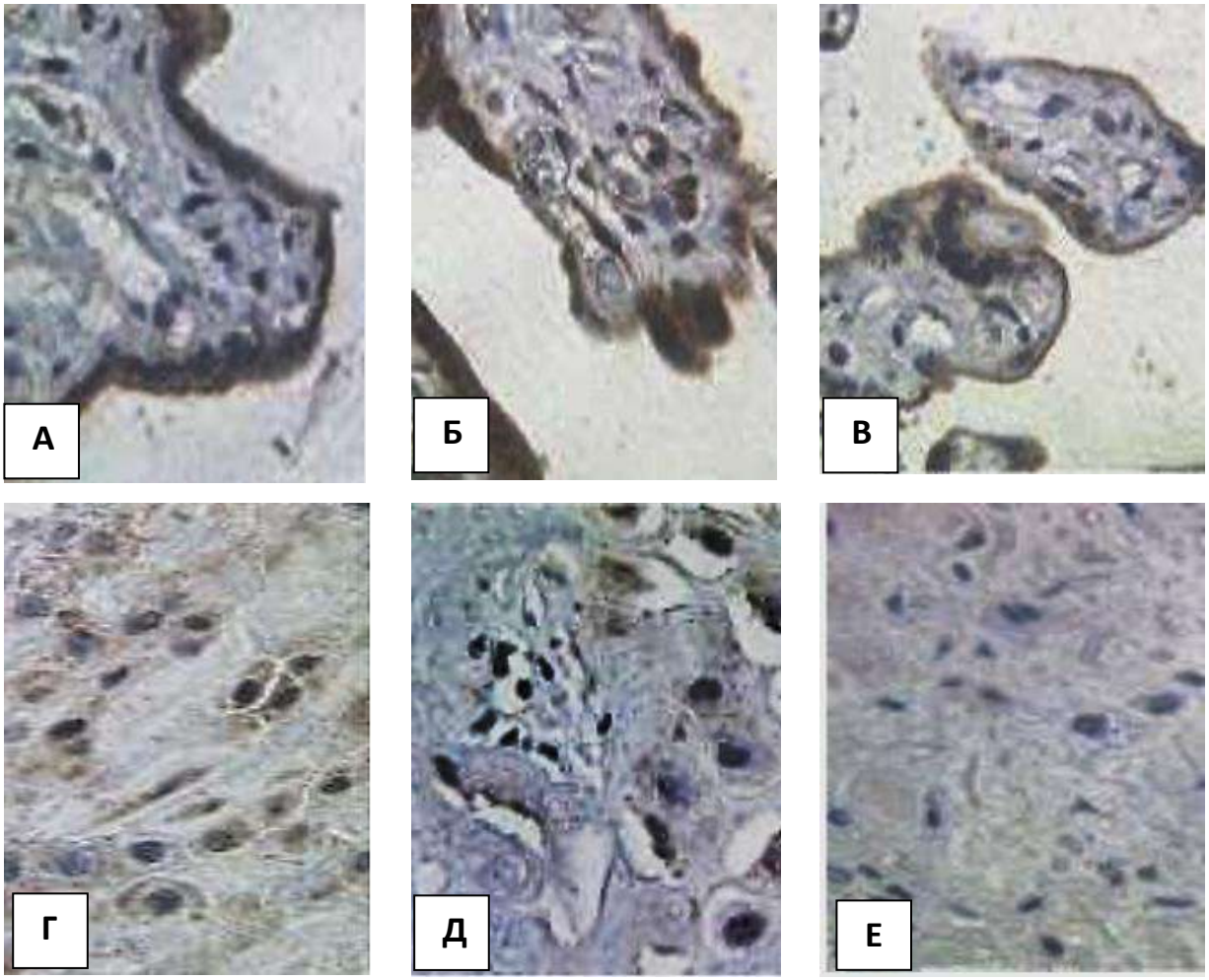

Рис. 6.8. **ІГХ-експресія eNOS у клітинах синцитіотрофобласту:**

А –групи контролю,

Б – підгрупи І з прееклампсією,

В – підгрупи ІІ з СЗРП;

у екстраворсинчастих клітинах трофобласту:

Г – групи контролю,

Д – підгрупи І з прееклампсією,

Е – підгрупи ІІ з СЗРП.

ІГХ з МАТ до eNOS. Зб.×150

Заключення

У жінок пізнього репродуктивного віку в плацентах після ДРТ площа експресії eNOS є достовірно нижчою, ніж у плацентах при вагітності, що настала природно. Спостерігається зниження функціональної активності eNOS у ворсинчастому хоріоні, що може призвести до порушення функції ендотелію та підвищення судинного опору в системі плацентарного кровообігу. Виявлено зниження експресії eNOS у плаценті при вилікуваному вторинному безплідді порівняно з такою у пацієнток з вилікуваним первинним безпліддям.

6.5. Порівняльні результати дослідження плацент від породіль пізнього репродуктивного віку з вагітністю, індукованою в програмах допоміжних репродуктивних технологій з використанням донорських та аутологічних ооцитів

При гістологічному дослідженні плацент від 56 породіль після ДРТ/ДО у порівнянні з плацентами від 49 породіль після ДРТ/АО реєстрували збільшення синцитіальних вузлів, коли накопичення ядер синцитіотрофобласту вздовж стовбурових ворсинок або на одному, чи на кількох полюсах дистальних ворсинок плаценти було надмірним для гестаційного віку, – 75,00 % (42/56) випадків у групі ДРТ/ДО проти 34,69 % (17/49) (ВШ 5,65 [2,43-13,13], $p<0,01$) у групі ДРТ/АО; у тому числі, серед жінок з передчасними пологами – 87,50 % (7/8) проти 50,00 % (3/6) (ВШ 7,00 [0,50-97,76], $p>0,05$); серед породіль з терміновими пологами – 72,92 % (35/48) проти 32,56 % (14/43) (ВШ 5,58 [2,27-13,73], $p<0,01$) (рис. 6.9).

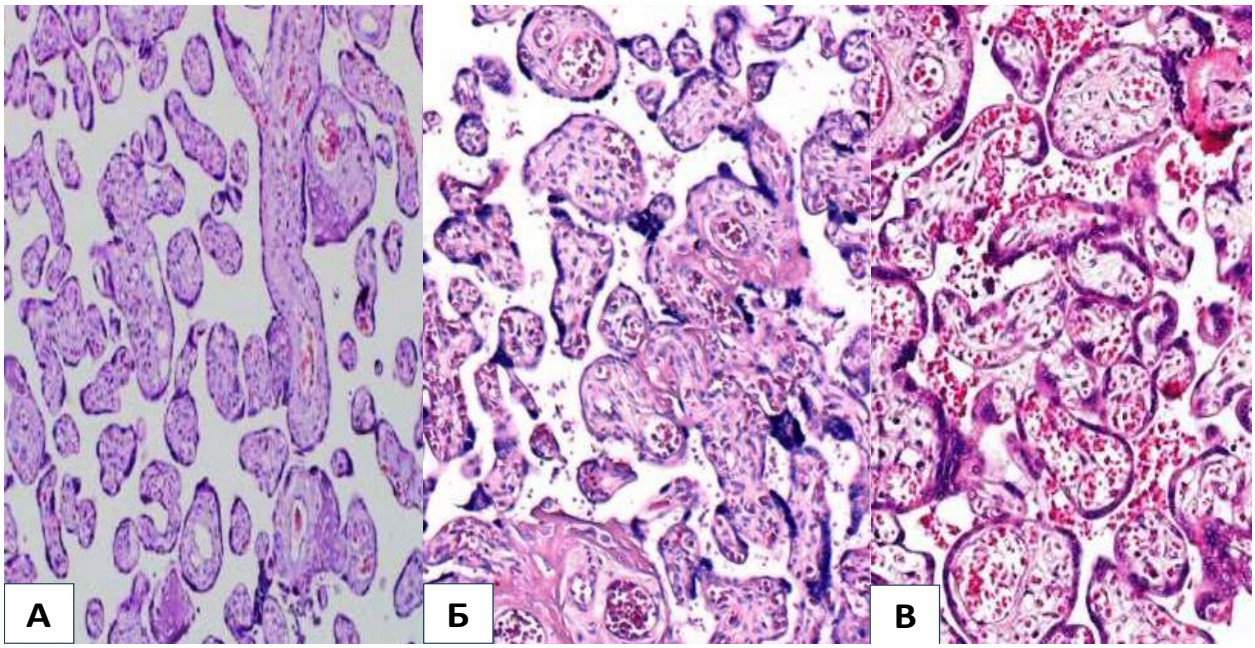

Рис. 6.9. Мікроскопія плацент:

А – термінальний тип розвитку вілльозного дерева у пацієнтки групи К;

Б, В – збільшення синцитіальних вузлів у пацієнток груп ДРТ/ДО і ДРТ/АО.

H&E. А – Зб. × 100; Б, В – Зб. × 200

Усі випадки з проявами гестаційної гіпертензії або прееклампсії в обох групах ДРТ продемонстрували надмірну кількість синцитіальних вузлів для гестаційного віку – 12 (21,43 %) і 5 (10,20 %) ($p>0,05$).

У групі ДРТ/ДО у послідах у 5,47 раза частіше, ніж у групі ДРТ/АО відмічали явища хронічного децидуїту, коли виявляли хронічний запальний інфільтрат (≥ 20 мононуклеарних клітин з/без плазматичних клітин) у decidua basalis, – 44,64 % (25/56) проти 8,16 % (4/49) (ВШ 9,07 [2,87-26,67], $p<0,01$) (рис. 6.10).

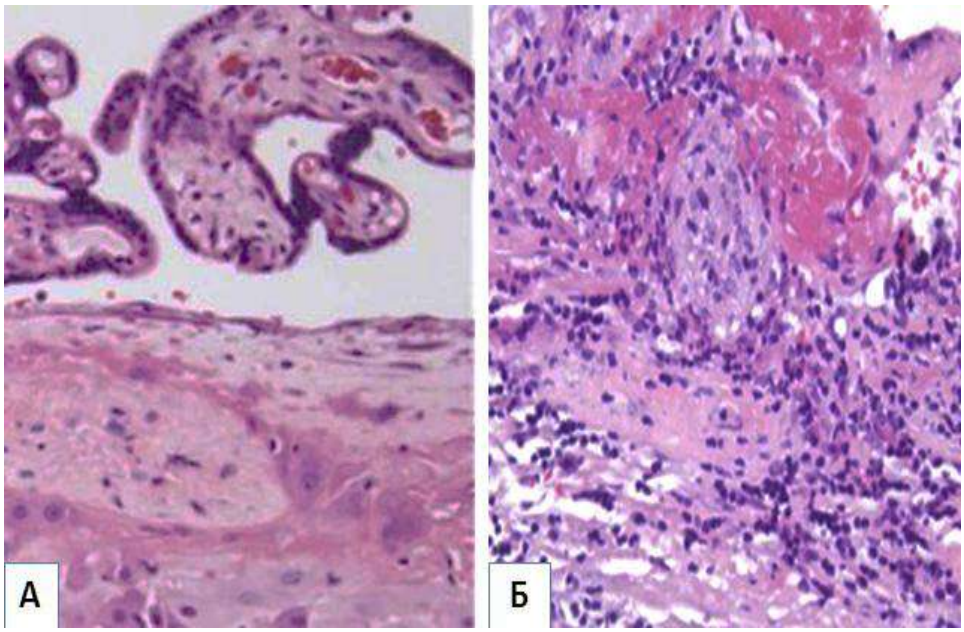

Рис. 6.10. **Мікроскопія плацент:**

А – Нормальні ворсини та базальна пластинка плаценти від породіллі з вагітністю після природного зачаття групи К.

Б – Хронічний децидуїт з щільною інфільтрацією базальної пластинки плаценти та закріплюючих ворсинок мононуклеарами та плазматичними клітинами у породіллі з вагітністю після ДРТ/ДО.

H&E. Зб. × 200

Спостережуваний хронічний децидуїт у випадках ДРТ/ДО дифузно вражав базальну пластинку плацент (див. рис. 5(Б)) на відміну від вогнищевого розподілу в плацентах ДРТ/АО. Інфільтрація мононуклеарними запальними клітинами була у вигляді інтенсивних смуг у випадках ДРТ/ДО порівняно з легкою інфільтрацією, яка була виявлена у випадках ДРТ/АО. У той же час у групі ДРТ/ДО лише у одному з 25 випадків (4,00 %) хронічний децидуїт був пов’язаний з закріплюючими ворсинками, вбудованими в базальну пластинку, з прилеглими термінальними ворсинками, тоді як у 3 з 4 випадків (75,00 %) хронічного децидуїту у групі ДРТ/АО спостерігали базальний вілліт (ВШ 0,01 [0,01-0,28], $p<0,01$).

Важливою відмінністю плацент у групі ДРТ/ДО при хронічному децидуїті у 88,00 % випадків було щільне відкладення фібриноїду в базальній

пластинці, яке не спостерігалося в базальних пластинках плацент у жінок після ДРТ/АО (p<0,01) (рис. 6.11).

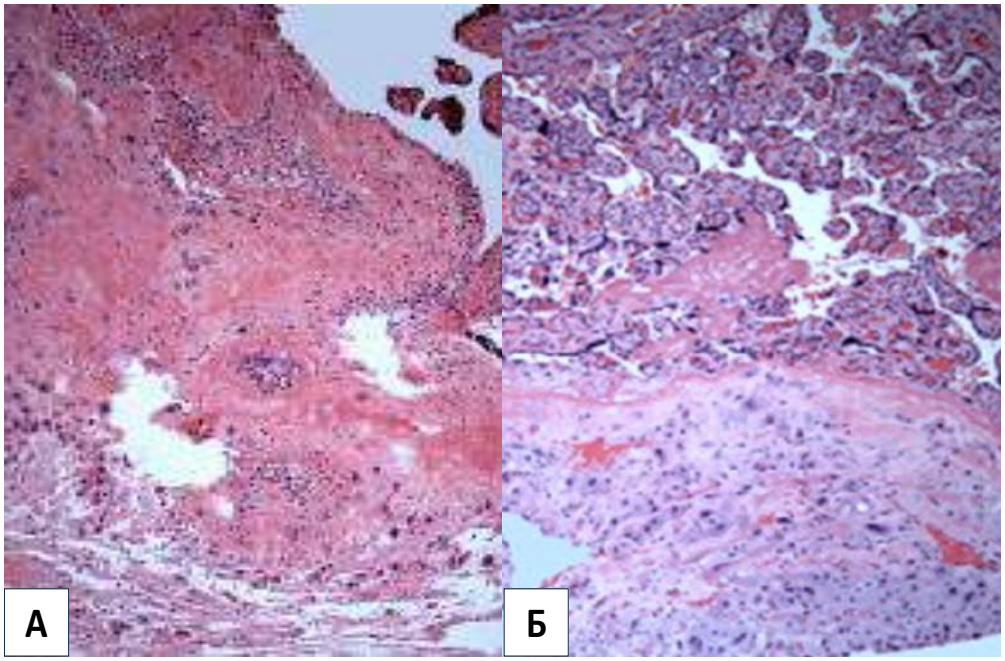

Рис. 6.11. **Мікроскопія плацент:**

А – щільне відкладення фібриноїду в базальній пластинці плаценти жінки після ДРТ/ДО.

Б – нормальне відкладення фібриноїду в базальній пластинці плаценти жінки після ДРТ/АО.

H&E. Зб. × 200.

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 % (3/56) плацентах у групі ДРТ/ДО і 6,12 % (3/49) плацентах групи ДРТ/АО (ВШ 0,87 [0,17-4,51], p>0,05).

Виявлені ураження паренхіми у плацентах від жінок з вагітністю після ЗІВ являли собою міжворсинчастий тромб та інфаркт. Міжворсинчастий тромб був діагностований у 10/56 (17,86 %) плацент у групі ДРТ/ДО і в 4/49 (8,16 %) плацент у групі ДРТ/АО (ВШ 2,45 [0,71-8,37], p>0,05). Жодна з плацент у групі ДРТ/ДО не мала інфарктів, але він був виявлений у 7/49 (14,29 %) плацент у групі ДРТ/АО (p<0,01) (рис. 6.12).

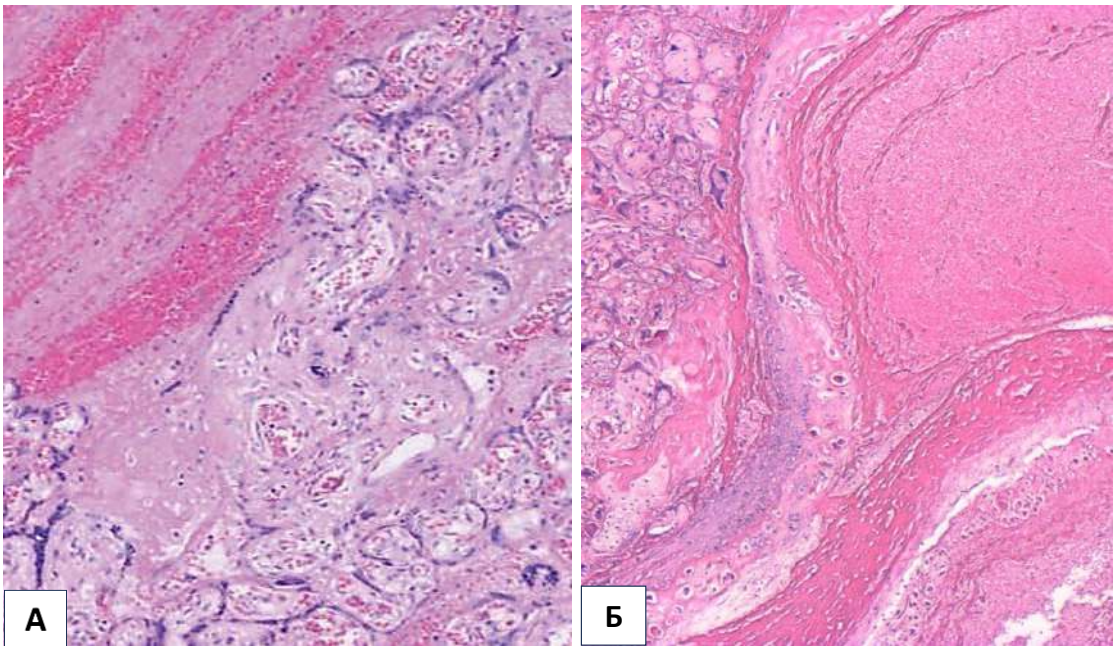

Рис. 6.12. **Мікроскопія плацент:**

А – міжворсинчастий тромб у плаценті жінки після ЗІВ/ДО.

Б – інфаркт плаценти жінки після ДРТ/АО.

H&E. Зб. × 200

Заключення

Вагітність після ДРТ/ДО порівняно з ДРТ/АО 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. Отримані дані є підґрунтям щодо доцільності розробки лікувально-

профілактичних стратегій при веденні вагітності після ДРТ/ДО у жінок пізнього репродуктивного віку.

Матеріали розділу викладені у друкованих працях [405, 423-428].

РОЗДІЛ 7
ОЦІНКА ЗАСТОСУВАННЯ РОЗРОБЛЕНОЇ ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНОЇ МЕТОДИКИ ВЕДЕННЯ ВАГІТНИХ ПІЗНЬОГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ З ВАГІТНІСТЮ, ІНДУКОВАНОЮ В ПРОГРАМАХ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ

7.1. Розроблена лікувально-профілактична методика ведення вагітності у жінок пізнього репродуктивного віку з вагітністю, індукованою в програмах допоміжних репродуктивних технологій

Вагітні основної групи БО відповідно до розробленої методики ведення вагітності у першому триместрі гестаційного періоду отримували:

1) гестагени перорально (дидрогестерон по 10 мг 2 рази на добу) та вагінально (вагінальні таблетки мікронізованого прогестерону) по 200 мг 3 рази на добу;

2) гель естрадіолу гемігідрату 0,1 %-й 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;

3) гранульований магнієвий комплекс, видобутий з мінералів Мертвого моря (Ізраїль) 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;

4) пероральний розчин L-аргініну аспартату по 5 мл (1 мл розчину містить 200 мг L-аргініну) аспартату 4 рази на добу;

5) ω3-ПНЖК 1000 МО 1 раз на добу;

6) VD3 по 2 000 МО 1 раз на добу, при наявності недостатності або дефіциту сироваткового рівня 25(OH) D – по 4 000 МО 1 раз на добу 3-4 місяці;

7) селен (елементарний) (з 20 мг L-селенометіоніну) 100 мкг по 1 таб. 1 раз на добу;

8) 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 фумарату) – 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.

Вагітні основної групи БО відповідно до розробленої методики ведення вагітності з 12-го по 36-й тиждень вагітності отримували:

1) гестагени перорально (дидрогестерон по 10 мг 2 рази на добу до 20-го тижня вагітності) та сублінгвальні таблетки мікронізованого прогестерону 50 мг по 2 таб. 3 рази на добу;

2) препарати відповідно пунктів 3) - 8), перераховані при веденні вагітності до 12 тижнів вагітності;

3) препарати ацетилсаліцилової кислоти 100-150 мг 1 раз на добу.

Вагітні групи БП отримували до 12-го тижня вагітності:

1) гестагени вагінально (вагінальні таблетки мікронізованого прогестерону) по 200 мг 3 рази на добу;

2) 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;

3) вітамінно-мінеральний комплекс, у складі якого риб'ячий жир 438,6 мг, в т. ч. докозагексаєнова кислота (ДГК) 250,0 мг, елементарне залізо 30,0 мг, фолат 800,0 мкг, в т. ч. фолієва кислота 400,0 мкг і левомефолієва

кислота 400,0 мкг, йод (йодид калію) - 200,0 мкг, холекальциферол (вітамін D3) - 50,0 мкг.

З 12-го по 36-й тиждень вагітні групи порівняння БП приймали:

1) препарати ацетилсаліцилової кислоти 100-150 мг 1 раз на добу;

2) вітамінно-мінеральний комплекс, у складі якого риб'ячий жир 438,6 мг, в т. ч. докозагексаєнова кислота (ДГК) 250,0 мг, елементарне залізо 30,0 мг, фолат 800,0 мкг, в т. ч. фолієва кислота 400,0 мкг і левомефолієва кислота 400,0 мкг, йод (йодид калію) - 200,0 мкг, холекальциферол (вітамін D3) - 50,0 мкг.

У групах БО і БП рекомендували симптоматичне лікування у наступних випадках:

– при наявності гематом, кров'янистих виділень зі статевих шляхів вагітні отримували транексамову кислоту по 1,0 внутрішньовенно або перорально по 500 мг 4 рази на добу 3-5 діб;

– при наявності загрози переривання вагітності пропонували 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 наявності істміко-цервікальної недостатності постановку акушерського перфорованого песарію доктора Арабін;

– 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 на добу.

Жінки з прееклампсією та гіпертензією велися відповідно існуючому Усі уніфікованому клінічному протоколу «Гіпертензивні розлади під час вагітності, пологів та у післяпологовому періоді» (Наказ МОЗУ від 24 січня 2022 року № 151).

Усі препарати, використані у дослідженні, дозволені для застосування на території України.

7.2. Лабораторно-інструментальні результати застосування розробленої лікувально-профілактичної методики ведення вагітності у жінок пізнього репродуктивного віку з вагітністю, індукованою в програмах допоміжних репродуктивних технологій

Проведений аналіз застосування розробленої лікувально-профілактичної методики ведення вагітності у жінок пізнього репродуктивного віку з вагітністю, індукованою в програмах ДРТ, на функціональну активність оваріо-хоріально-плацентарного комплексу у терміні 7-8 тижнів, 11-12 тижнів, 18-20 тижнів і 29-31 тиждень гестації.

Середній сироватковий рівень Р4 у групах БО і БП у 7-8 тижнів вагітності вірогідно не відрізнявся, але був нижчим, ніж аналогічний рівень у групі К1 у 1,27 раза і у 1,21 раза – (21,12±0,57) нг/мл і (22,23±0,70) нг/мл проти (26,82±0,39) нг/мл ($p_{бо-к}$<0,01, $p_{бп-к}$<0,01; $p_{бо-бп}$>0,05). У 11-12 тижнів вагітності сироватковий рівень Р4 у групі БО був більшим, ніж аналогічний вміст у групі БП у 1,08 раза, але як у групі БО у 1,05 раза, так і у групі БП у 1,14 раза був нижчий, ніж у групі К1 – (31,32±0,34) нг/мл і (28,91±0,62) нг/мл проти (32,95±0,27) нг/мл ($p_{бо-к}$<0,01, $p_{бп-к}$<0,01; $p_{бо-бп}$<0,01); у 18-20 тижнів гестації сироваткова концентрація Р4 у групі БО була вище, ніж така у групі БП у 1,17 раза, при цьому нижче у групі БО і у групі БП, ніж аналогічний показник у групі К1 у 1,20 раза і у 1,24 раза – (42,62±0,59) нг/мл і (36,37±0,063) нг/мл проти (45,08±0,55) нг/мл ($p_{бо-к}$<0,01, $p_{бп-к}$<0,01; $p_{бо-бп}$<0,01); у 29-31 тиждень вагітності середній сироватковий рівень Р4 у групі БО був більшим, ніж такий

у групі БП у 1,20 раза, але у групі БО і у групі БП був нижчим, ніж аналогічний рівень у групі К1 у 1,06 раза і у 1,27 раза – (109,02±0,59) нг/мл і (90,96±2,40) нг/мл проти (115,93±0,96) нг/мл ($p_{бо-к}$<0,01, $p_{бп-к}$<0,01; $p_{бо-бп}$<0,01) (рис. 7.1).

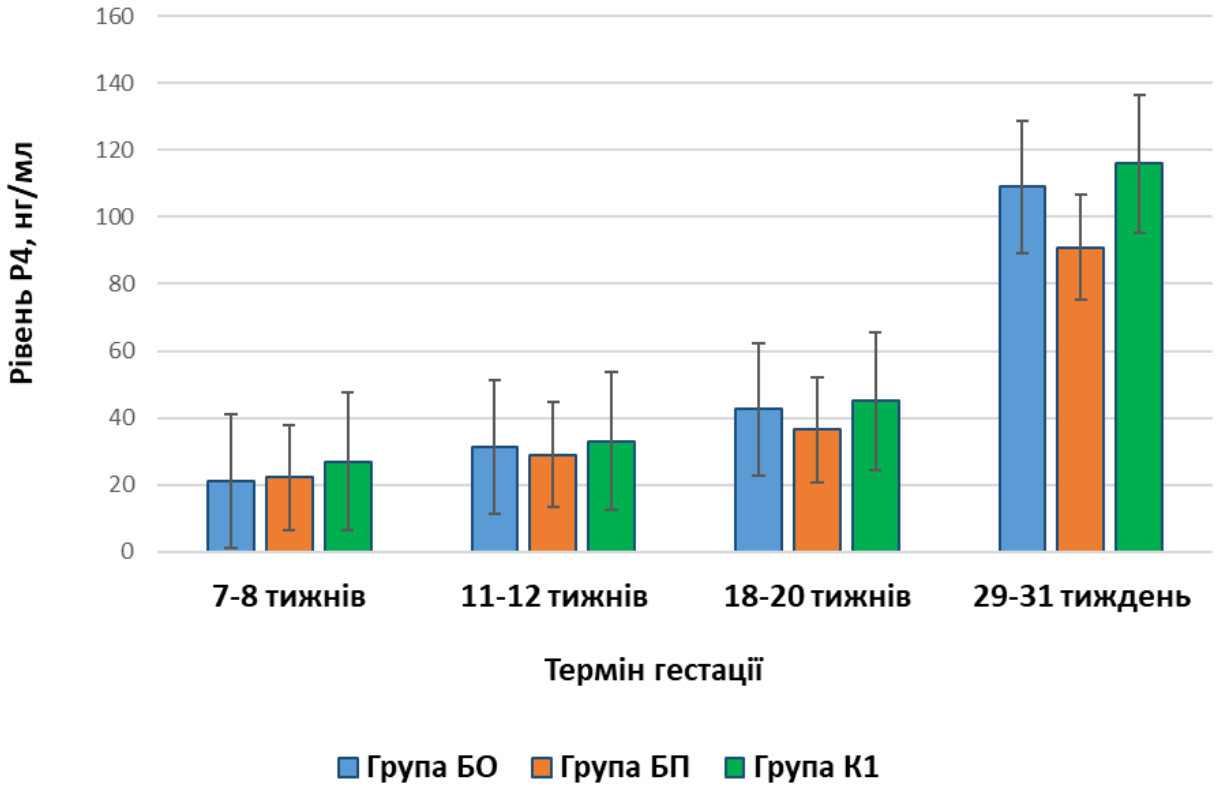

Рис. 7.1. **Середній сироватковий рівень Р4 у досліджуваних групах в динаміці гестації в залежності від методики ведення вагітності**

Сироватковий рівень PLGF у 7-8 тижнів вагітності у групах БО і БО не мав вірогідних відмінностей, але був у групі БО у 1,19 раза і у групі БП у 1,25 раза нижче, ніж у групі К1 – (0,155±0,004) мг/л і (0,147±0,002) мг/л проти (0,185±0,007) мг/л) ($p_{бо-к}$<0,01, $p_{бп-к}$<0,01, $p_{бо-бп}$>0,05) (рис. 7.2).

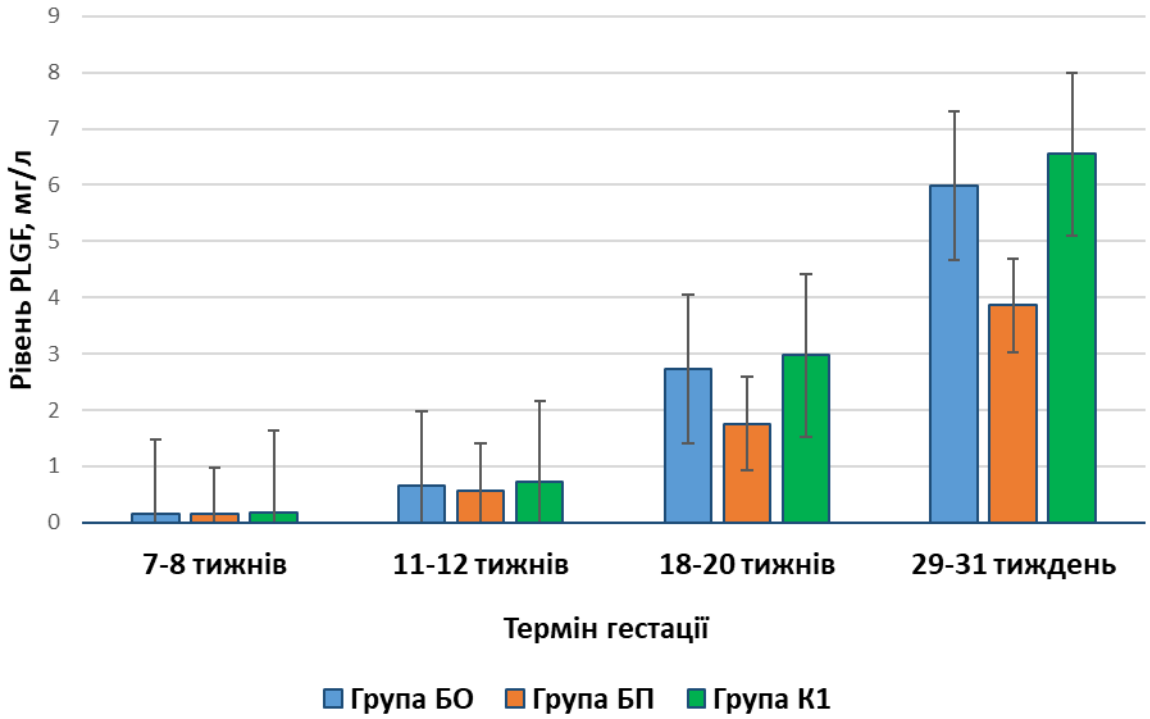

Рис. 7.2. **Середній сироватковий рівень PLGF у досліджуваних групах в динаміці гестації в залежності від методики ведення вагітності**

У 11-12 тижнів вагітності середній сироватковий рівень PLGF у групі БО перевищував аналогічний у групі БП у 1,14 раза, при цьому у групі БО у 1,11 раза і у групі БП у 1,26 раза був менше, ніж у групі К1 – (0,655±0,007) мг/л і (0,576±0,007) мг/л проти (0,726±0,010) мг/л) ($p_{бо-к}$<0,01, $p_{бп-к}$<0,01, $p_{бо-бп}$<0,01); у 18-20 тижнів гестації середня концентрація PLGF у групі БО була більша за таку у групі БП у 1,55 раза, при цьому у групі БО у 1,09 раза і у групі БП у 1,69 раза була менша, ніж у групі К1 – (2,722±0,047) мг/л і (1,756±0,068) мг/л проти (2,977±0,061) мг/л) ($p_{бо-к}$<0,01, $p_{бп-к}$<0,01, $p_{бо-бп}$<0,01); сироватковий вміст PLGF у 29-31 тиждень вагітності у групі БО був вищим порівняно з таким у групі БП у 1,55 раза, але у групі БО реєструвався на нижчому у 1,09 раза рівні та у групі БП у 1,69 раза, ніж у групі К1 – (5,988±0,104) мг/л і (3,863±0,150) мг/л проти (6,548±0,135) мг/мл ($p_{бо-к}$<0,01, $p_{бп-к}$<0,01, $p_{бо-бп}$<0,01) (див. рис. 7.2).

Сироватковий рівень β-ХГЛ у 7-8 тижнів вагітності між групами БО і БП не мав вірогідних відмінностей, але у групі БО був нижчий у 1,34 раза і у групі

БП у 1,25 раза порівняно з аналогічним у групі К1 – (79,82±2,63) нг/мл і (85,52±3,38) нг/мл проти (107,02±5,95) нг/мл ($p_{бо-к}$<0,01, $p_{бп-к}$<0,01, $p_{бо-бп}$ >0,05); сироватковий рівень β-ХГЛ у 11-12 тижнів гестації у групі БО був нижчим у 1,12 раза і у групі БП у 1,35 раза, ніж у групі К1 – (32,80±1,95) нг/мл і (27,28±1,07) нг/мл проти (36,75±1,72) нг/мл ($p_{бо-к}$<0,01, $p_{бп-к}$<0,01, $p_{бо-бп}$<0,02); сироваткова концентрація β-ХГЛ у 18-20 тижнів вагітності була менша у групі БО у 1,30 раза і у групі БП у 2,08 раза за таку у групі К1 – (6,73±0,30) нг/мл і (4,21±0,27) нг/мл проти (8,77±0,38) нг/мл ($p_{бо-к}$<0,01, $p_{бп-к}$<0,01, $p_{бо-бп}$<0,01); сироватковий вміст β-ХГЛ у 29-31 тиждень у групі БО був більший, ніж у групі БП у 1,14 раза, але менший у 1,18 раза у групі БО і у 1,35 раза у групі БП, ніж у групі К1 – (140,37±4,39) нг/мл і (122,63±4,04) нг/мл проти (165,91±9,25) нг/мл ($p_{бо-к}$<0,01, $p_{бп-к}$<0,01, $p_{бо-бп}$<0,01) (рис. 7.3).

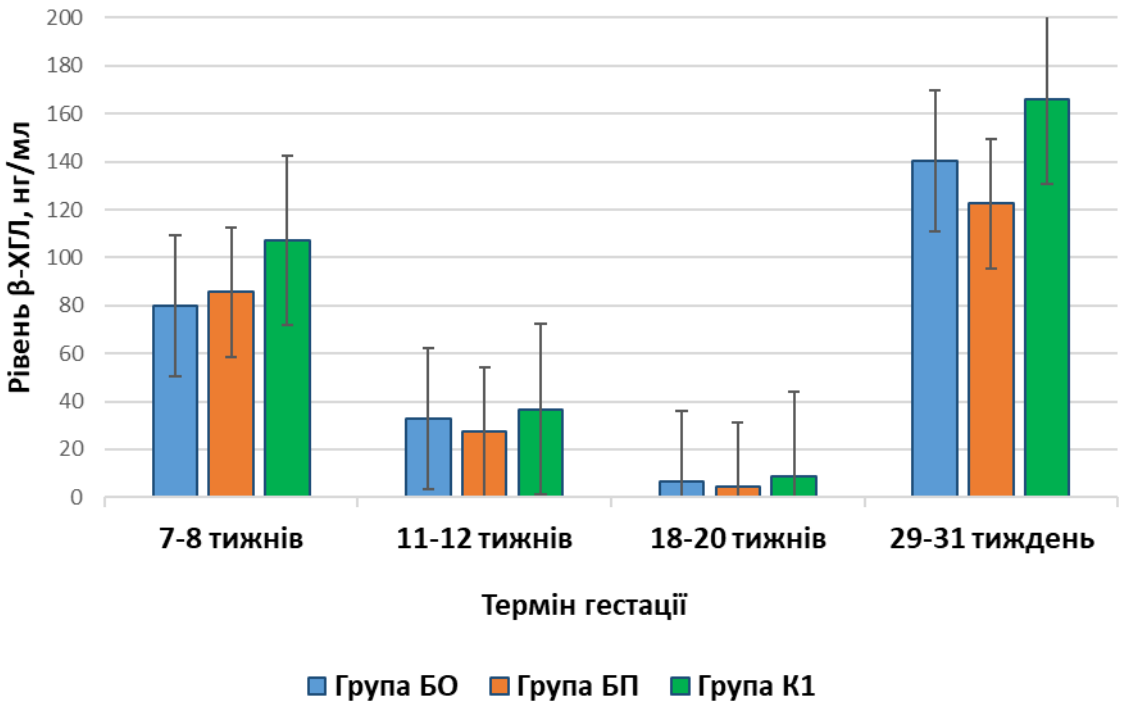

Рис. 7.3. **Середній сироватковий рівень β-ХГЛ у досліджуваних групах в динаміці гестації в залежності від методики ведення вагітності**

Сироваткова концентрація PAPP-A у 7-8 тижнів гестації у групі БО перевищувала таку у групі БП у 1,16 раза, у той же час була менша у групі БО

у 1,51 раза і у групі БП у 1,82 раза за аналогічну у групі К1 – (0,30±0,01) мМО/мл (0,26±0,01) мМО/мл проти і (0,48±0,04) мМО/мл ($p_{бо-к}$<0,01, $p_{бп-к}$<0,01, $p_{бо-бп}$<0,01); у 11-12 тижнів рівень РАРР-А у групі БО перевищував аналогічний у групі БП у 1,14 раза, але був у групі БО у 1,14 і у групі БП у 1,30 раза нижчим, ніж у групі К1 – (2,30±0,02) мМО/мл і (2,02±0,04) мМО/мл проти (2,63±0,07) мМО/мл ($p_{бо-к}$<0,01, $p_{бп-к}$<0,01, $p_{бо-бп}$<0,01); у 18-20 тижнів рівень РАРР-А у групі БО був більшим за такий у групі БП у 1,12 раза, а у групі БО у 1,18 раза і у групі БП меншим 1,22 раза, ніж у групі К1 – (7,62±0,23) мМО/мл і (6,79±0,23) мМО/мл проти (8,26±0,21) мМО/мл (($p_{бо-к}$<0,04, $p_{бп-к}$<0,01, $p_{бо-бп}$<0,01); сироватковий вміст РАРР-А на 29-31-й тиждень перевищував аналогічний у групі БП у 1,21 раза і був у групі БО у 1,24 раза і у БП у 1,50 раза більшим, ніж у групі К1 – (10,05±0,30) мМО/мл і (8,28±0,28) мМО/мл проти (12,44±0,32) мМО/мл ($p_{бо-к}$<0,01, $p_{бп-к}$<0,01, $p_{бо-бп}$<0,01) (рис. 7.4).

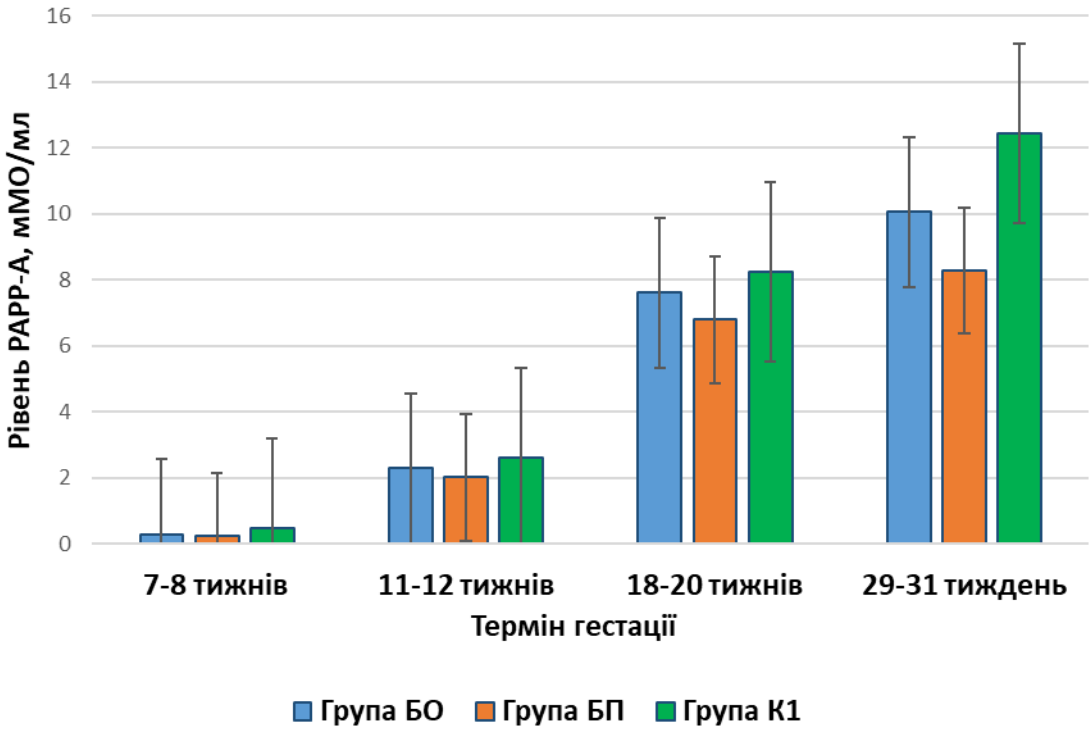

Рис. 7.4. **Середній сироватковий рівень РАРР-А у досліджуваних групах в динаміці гестації в залежності від методики ведення вагітності**

Середня сироваткова концентрація Е3в у терміні гестації 7-8 тижнів між групами БО і БП не мала вірогідних відмінностей, але була у групі БО нижче у 1,24 раза і у групі БП у 1,28 раза порівняно з контролем – (1,53±0,04) нг/мл і (1,48±0,06) нг/мл проти (1,90±0,07) нг/мл ($p_{бо-к}$<0,01, $p_{бп-к}$<0,01, $p_{бо-бп}$>0,05); вміст Е3в у 11-12 гестації у групі БО і у групі БП статистично вірогідно не відрізнявся, але у групі БО був нижчим у 1,06 раза і у групі БП у 1,17 раза, ніж у групі К1 – (6,20±1,18) нг/мл і (5,66±0,25) нг/мл проти (6,60±0,18) нг/мл ($p_{бо-к}$>0,05, $p_{бп-к}$<0,01, $p_{бо-бп}$>0,05); сироваткова концентрація Е3в у 18-20 тижнів гестації вірогідно перевищувала аналогічну у групі БП у 1,13 раза, проте була у групі БО у 1,06 раза і у групі БП у 1,20 раза менша, ніж у групі К1 – (14,48±0,42) нг/мл (12,79±0,30) нг/мл проти і (15,41±0,40) нг/мл ($p_{бо-к}$>0,05, $p_{бп-к}$<0,01, $p_{бо-бп}$<0,01); рівень Е3в у 29-31 тиждень гестації у групі БО і у групі БП статистично вірогідно не відрізнявся, але був у групі БО у 1,10 раза і у групі БП у 1,63 раза вище, ніж у групі К1 – (17,26±0,34) нг/мл і (11,70±0,48) нг/мл проти (19,02±0,52) нг/мл ($p_{бп-в}$<0,01, $p_{бп-к}$<0,01; $p_{бо-бп}$<0,01) (рис. 7.5).

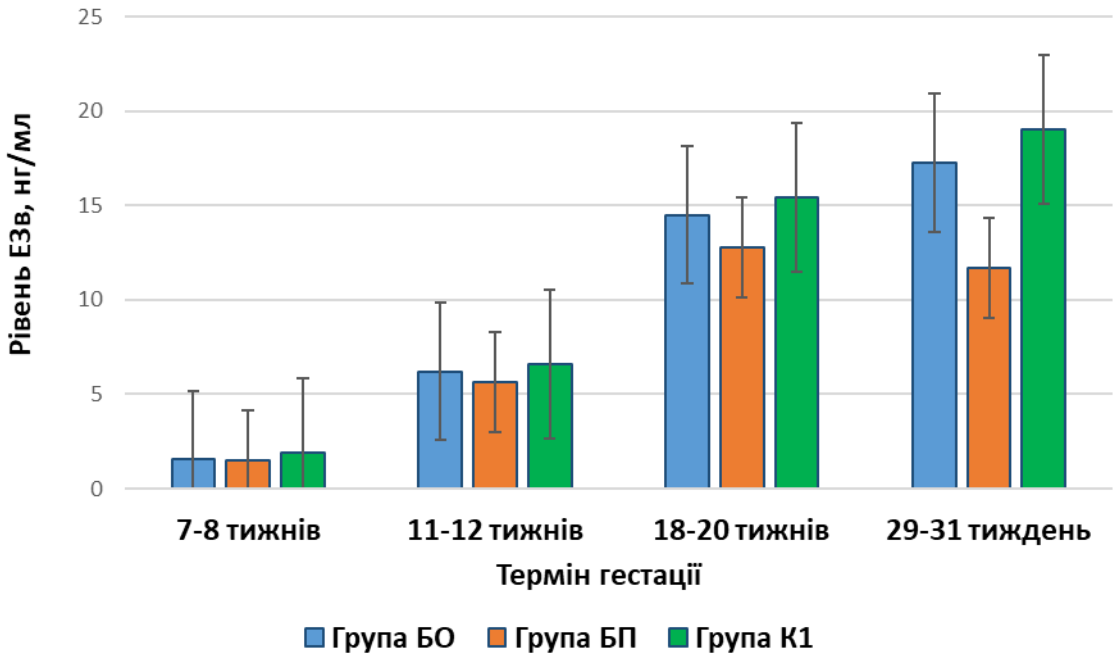

Рис. 7.5. **Середній сироватковий рівень Е3в у досліджуваних групах в динаміці гестації в залежності від методики ведення вагітності**

Середній сироватковий рівень АФП у 7-8 тижнів вагітності у групах БО і БП статистично вірогідно не відрізнявся, але був нижчим порівняно з контролем – у 1,30 раза і у 1,31 раза – (5,55±0,27) нг/мл і (5,52±0,27) нг/мл проти (7,21±0,18) нг/мл ($p_{бо-к}$<0,01, $p_{бп-к}$<0,01, $p_{бо-бп}$>0,05); вміст АФП у 11-12 тижнів вірогідно у групах БО і БП не відрізнявся, але був нижчим порівняно з групою К1 у 1,30 раза і у 1,31 раза – (9,27±0,45) нг/мл і (9,22±0,46) нг/мл проти (12,04±0,30) нг/мл ($p_{бо-к}$<0,01, $p_{бп-к}$<0,01, $p_{бо-бп}$>0,05); рівень АФП у 18-20 тижнів гестації у групі БО перевищував аналогічний у групі БП у 1,25 раза і був у групі БО у 1,17 раза і у групі БП у 1,47 раза менше, ніж у групі К1 – (53,19±2,33) нг/мл і (42,52±1,64) нг/мл проти (62,49±1,56) нг/мл ($p_{бо-к}$<0,01, $p_{бп-к}$<0,01, $p_{бо-бп}$ <0,01); середній сироватковий рівень АФП у 29-31 тиждень гестації у вагітних групи БО перевищував аналогічний у вагітних групи БП у 1,24 раза і був у групі БО у 1,28 раза і у групі БП 1,58 раза меншим, ніж у контролі – (109,78±6,72) нг/мл і (88,01±4,38) нг/мл проти (139,36±3,48) нг/мл ($p_{бо-к}$<0,01, $p_{бп-к}$<0,01, $p_{бо-бп}$ <0,01) (рис. 7.6).

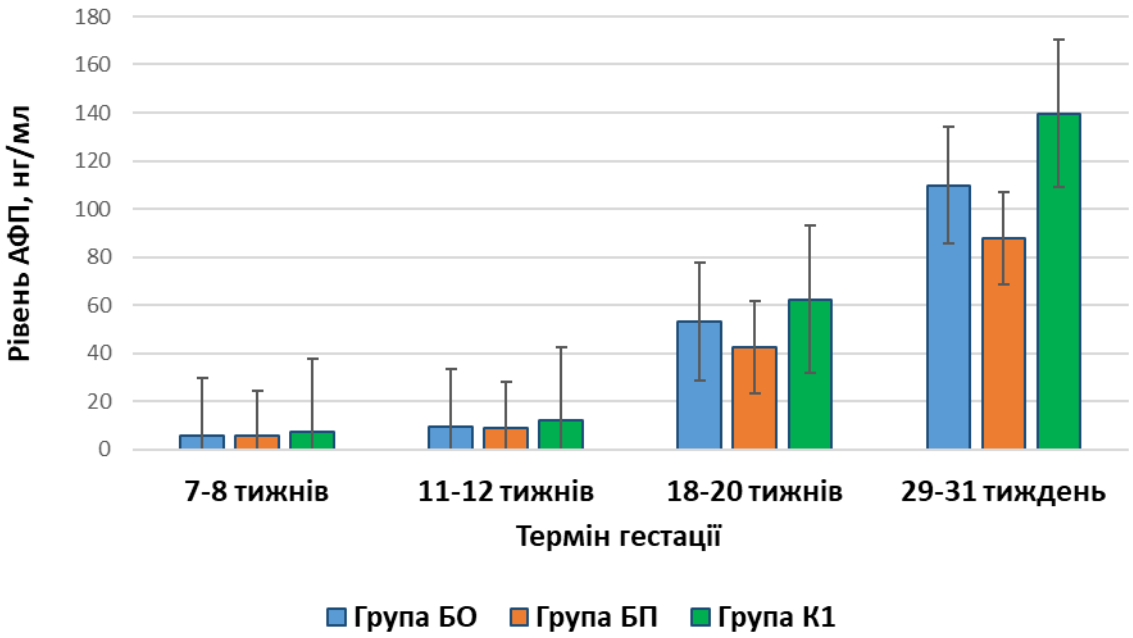

Рис. 7.6. **Середній сироватковий рівень АФП у досліджуваних групах в динаміці гестації в залежності від методики ведення вагітності**

Таким чином, застосування розробленої методики ведення вагітних пізнього репродуктивного віку з індукованою вагітністю покращує функцію оваріально-хоріально-плацентарного комплексу, що проявляється вірогідним підвищенням рівнів Р4, PLGF, β-ХГЛ, PAPP-A, Е3в, АФП у сироватці крові відносно аналогічних рівнів у жінок пізнього репродуктивного віку з вагітністю, які велися за стандартною методикою.

Проведено вивчення впливу розробленої методики ведення вагітних пізнього репродуктивного віку з індукованою вагітністю на рівні сироваткових цитокінів, таких як IL-1β, TNF-α, INF-γ, IL-2, IL-4, IL-6, СРБ та альбуміну в динаміці гестаційного процесу.

Сироватковий вміст IL-1β у терміні гестації 7-8 тижнів у жінок у групі БО не відрізнявся від аналогічного у групі БП, але був порівняно з жінками групи К1 більше у 1,22 раза і у 1,21 раза – (10,34±0,10) пг/мл і (10,24±0,15) пг/мл проти (8,47±0,17) пг/мл ($p_{бо-к}<0,01$, $p_{бп-к}<0,01$, $p_{бо-бп}>0,05$); у терміні 11-12 тижнів вміст IL-1β у групі БО був нижчим порівняно з аналогічним у групі БП 1,53 раза, але був у групі БО у 1,05 раза і у групі БП у 1,60 раза вищим, ніж у контролі – (8,16±0,10) пг/мл і (12,47±1,68) пг/мл проти (7,78±0,13) пг/мл ($p_{бо-к}<0,01$, $p_{бп-к}<0,01$, $p_{бо-бп}<0,01$); у терміні 18-20 тижнів сироватковий вміст IL-1β у групі БО був меншим за такий у групі БП у 2,55 раза, при цьому у групі БО у 1,25 раза і у групі БП у 2,85 раза був вище, ніж у групі К1 – (6,14±0,14) пг/мл і (15,62±2,34) пг/мл проти (5,48±0,11) пг/мл ($p_{бо-к}<0,01$, $p_{бп-к}<0,01$, $p_{бо-бп}<0,01$); у 29-31 тиждень сироваткова концентрація IL-1β у групі БО була менше, ніж у групі БП у 2,79 раза, при цьому у групі БО у 1,25 раза і у групі БП у 3,49 раза перевищувала аналогічну у групі К1 – (6,12±0,17) пг/мл і (17,08±2,63) пг/мл проти (4,89±0,10) пг/мл ($p_{бо-к}<0,01$, $p_{бп-к}<0,01$, $p_{бо-бп}<0,01$) (рис. 7.7).

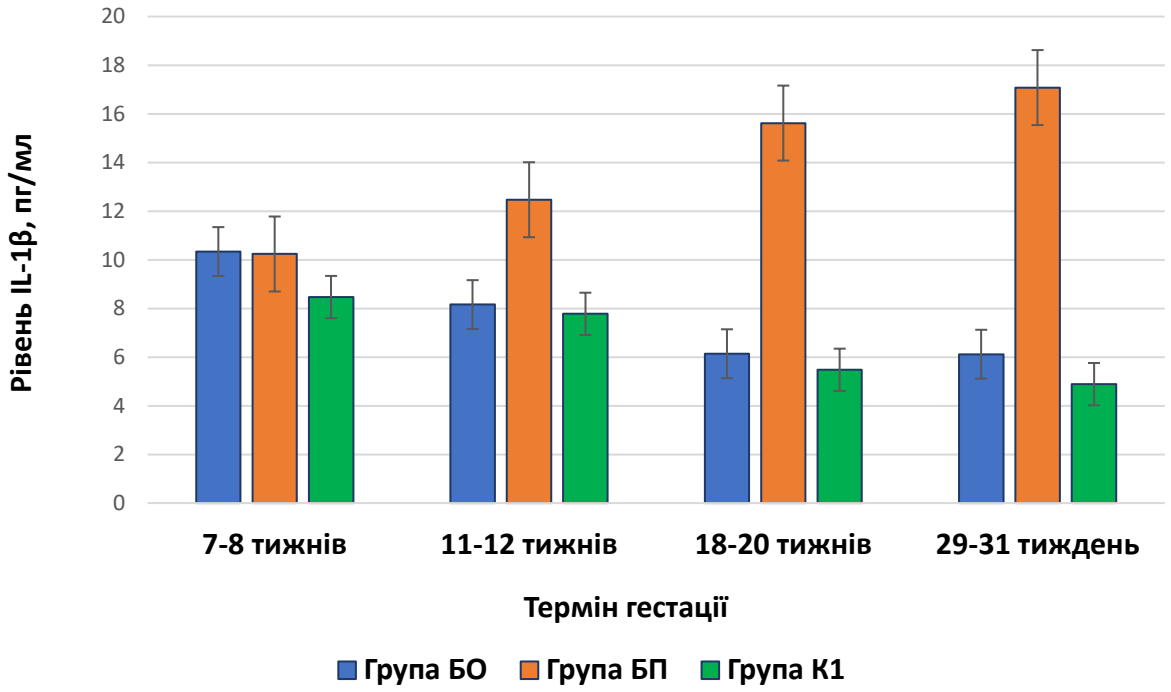

Рис. 7.7. **Сироваткові рівні IL-1β в динаміці гестаційного процесу у досліджуваних групах в залежності від методики ведення вагітності**

При аналізі результатів вмісту TNF-α у сироватці периферичної крові вагітних групи БО відзначена відсутність статистично значимої різниці відносно аналогічного рівня у групі БП у 7-8 тижнів гестації, але у групі БО у 4,05 раза і у групі БП у 3,97 раза зареєстрований підвищений вміст TNF-α порівняно з контролем – (41,99±0,91) пг/мл і (41,23±1,28) пг/мл проти (10,38±0,78) пг/мл ($p_{бо-к}$<0,01, $p_{бп-к}$<0,01, $p_{бо-бп}$>0,05); у терміні 11-12 тижнів сироватковий вміст TNF-α у жінок групи БО був нижчим за такий у групі БП у 1,22 раза, при цьому у групі БО у 3,10 раза і у групі БП у 3,78 раза перевищував аналогічний рівень у груп К1 – (56,94±0,93) пг/мл і (69,32±2,20) пг/мл проти (18,34±0,85) пг/мл ($p_{бо-к}$<0,01, $p_{бп-к}$<0,01, $p_{бо-бп}$<0,01); у 18-20 тижнів сироватковий рівень TNF-α був нижче за такий у групі БП у 1,35 раза, але у групі БО у 2,58 раза і групі БП у 3,49 раза був більше, ніж в контролі – (73,35±1,43) пг/мл і (99,27±3,28) пг/мл проти (28,46±0,88) пг/мл ($p_{бо-к}$<0,01, $p_{бп-к}$<0,01, $p_{бо-бп}$<0,01); у 29-31 тиждень сироваткова концентрація TNF-α у групі БО була меншою, ніж у групі БП у 1,52 раза, при цьому у групі БО у 2,26

раза і у групі БП у 3,44 раза була вищою, ніж у групі К1 – (73,34±1,86) пг/мл і (111,75±3,69) пг/мл проти (32,49±0,98) пг/мл ($p_{бо-к}$<0,01, $p_{бп-к}$<0,01, $p_{бо-бп}$<0,01) (рис. 7.8).

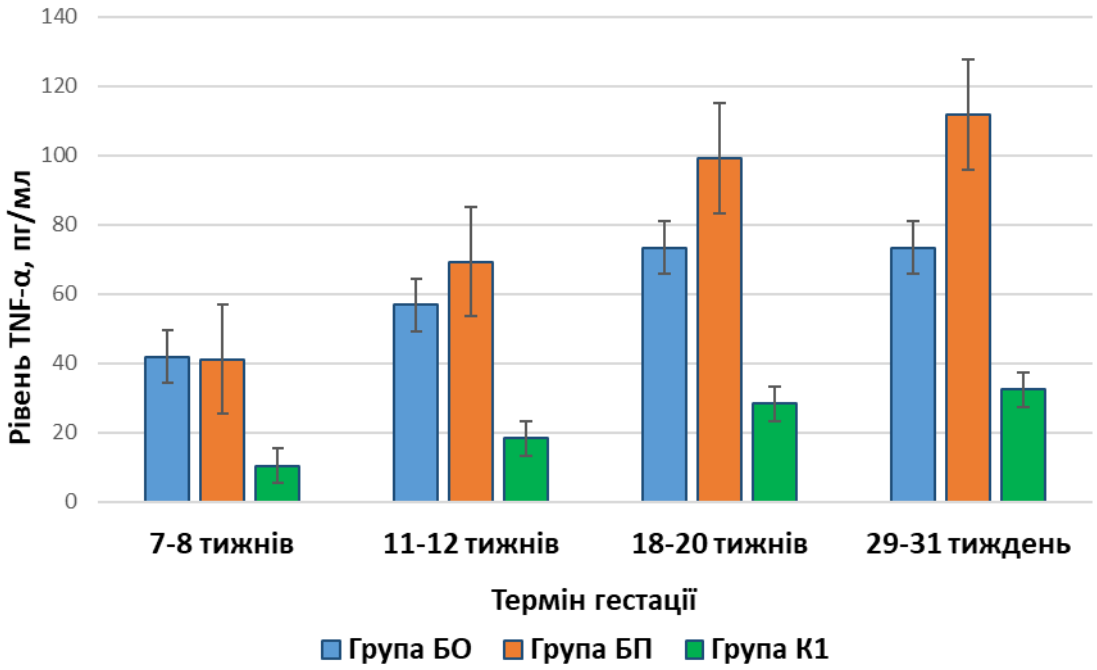

Рис. 7.8. **Сироваткові рівні TNF-α в динаміці гестаційного процесу у досліджуваних групах в залежності від методики ведення вагітності**

Сироватковий рівень IFN-γ у жінок груп БО у 7-8 тижнів вагітності між собою вірогідно не відрізнявся, але статистично значимо перевищував у групі БО у 1,81 раза і у групі БП у 1,64 раза аналогічний показник групи К1 – (59,19±4,30) пг/мл і (53,63±4,07) пг/мл проти (32,68±0,44) пг/мл ($p_{бо-к}$<0,01, $p_{бп-к}$<0,01, $p_{бо-бп}$>0,05); у терміні 11-12 тижнів сироватковий вміст IFN-γ у вагітних групи БО був менший за такий у групі БП у 1,30 раза, при цьому рівень його у групі БО 1,91 раза і у групі БП у 2,48 раза був більший за такий у контролі – (54,41±3,64) пг/мл і (70,64±1,64) пг/мл проти (28,53±5,17) пг/мл ($p_{бо-к}$<0,01, $p_{бп-к}$<0,01, $p_{бо-бп}$<0,01); у терміні 18-20 тижнів гестації сироватковий рівень IFN-γ був нижчий у групі БО, ніж у групі БП у 1,52 раза, але у групі БО у 2,29 раза і у групі БП у 3,49 був більший, ніж у контролі рівень – (45,53±1,26) пг/мл і (69,17±1,92) пг/мл проти (19,84±0,84) пг/мл ($p_{бо-к}$<0,01, $p_{бп-к}$<0,01, $p_{бо-}$

$_{бп}$<0,01); у 29-31 тиждень вагітності сироватковий вміст IFN-γ у групі БО був більший за такий у групі БП у 1,16 раза та у групі БО у 3,01 раза і у групі БП у 3,49 раза перевищував аналогічний у групі К1 – (99,57±3,53) пг/мл і (115,34±3,56) пг/мл проти (33,04±1,14) пг/мл ($p_{бо-к}$<0,01, $p_{бп-к}$<0,01, $p_{бо-бп}$<0,01) (рис. 7.9).

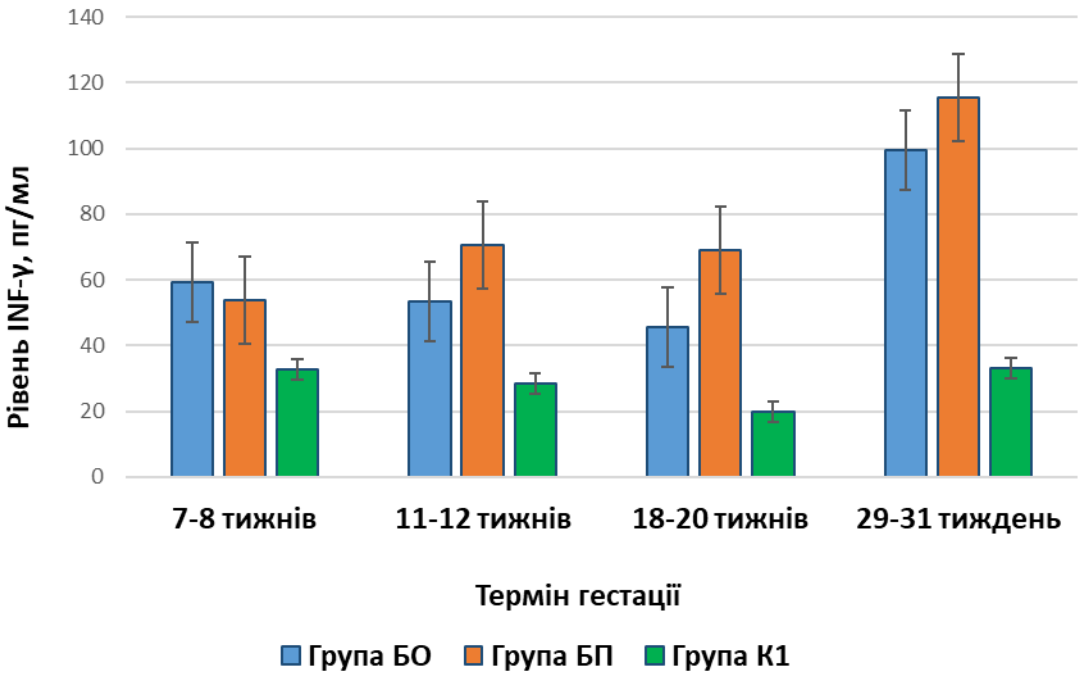

Рис. 7.9. **Сироваткові рівні IFN-γ в динаміці гестаційного процесу у досліджуваних групах в залежності від методики ведення вагітності**

Сироватковий вміст IL-2 у терміні вагітності 7-8 тижнів у групах БО і БП не мав вірогідних відмінностей, але у групі БО у 6,95 раза і у групі у 7,04 раза був вищий за такий у групі К1 – (4,95±0,09) пг/мл і (5,01±0,09) пг/мл проти (0,71±0,09) пг/мл ($p_{бо-к}$<0,01, $p_{бп-к}$<0,01, $p_{бо-бп}$>0,05); у терміні 11-12 тижнів рівень IL-2 у групі БО у 14,50 раза і у групі БП у 16,53 раза був більший за такий у контролі – (16,19±0,30) пг/мл і (18,45±0,24) пг/мл проти (1,12±0,25) пг/мл ($p_{бо-к}$<0,01, $p_{бп-к}$<0,01, $p_{бо-бп}$<0,01); у терміні 18-20 тижнів сироваткова концентрація IL-2 у групі БО перевищувала аналогічний показник у групі БП у 2,56 раза і була у групі БО у 7,30 раза і у групі БП у 18,67 раза вищою, ніж у групі К1 – (20,08±0,38) пг/мл і (51,34±1,00) пг/мл проти (2,75±0,29) пг/мл ($p_{бо-}$

$_{к}$<0,01, $p_{бп-к}$<0,01, $p_{бо-бп}$<0,01); у 29-31 тиждень сироватковий вміст IL-2 у групі БО був нижчий порівняно з групою БП у 2,64 раза, але у групі БО у 7,82 раза і у групі БП у 20,67 раза перевищував аналогічний у контролі – (18,80±0,70) пг/мл і (49,70±1,88) пг/мл проти (2,40±0,52) пг/мл ($p_{бо-к}$<0,01, $p_{бп-к}$<0,01, $p_{бо-бп}$<0,01) (рис. 7.10).

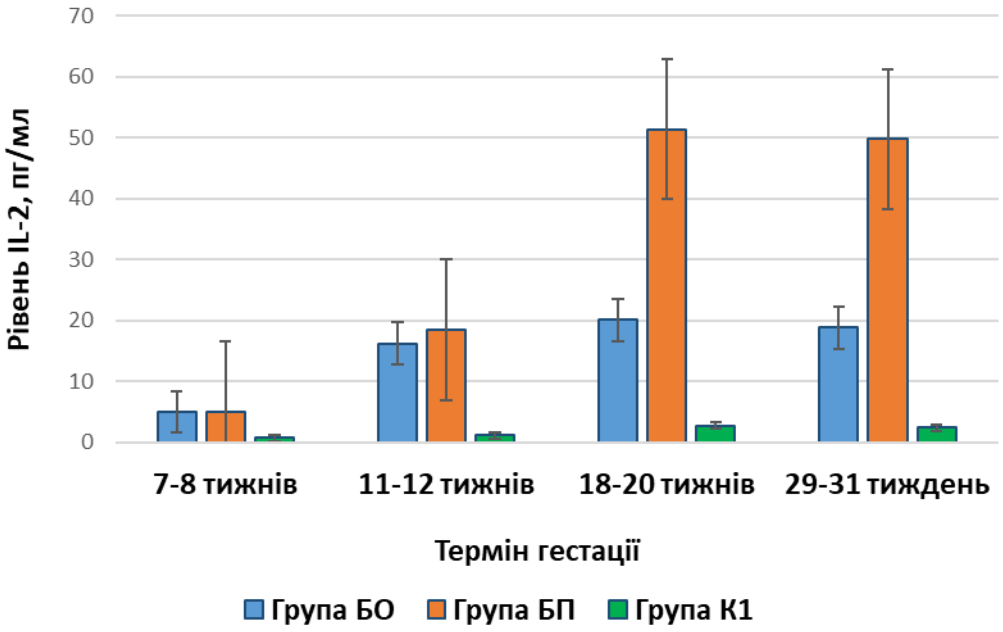

Рис. 7.10. **Сироваткові рівні IL-2 в динаміці гестаційного процесу у досліджуваних групах в залежності від методики ведення вагітності**

Вміст IL-6 у сироватці крові вагітних групи БО у 7-8 тижнів гестації не мав вірогідних відмінностей з таким у групі БП, у той же час його рівень у групі БО у 1,41 раза і у групі БП у 1,31 раза перевищував аналогічний у групі К1 – (75,13±2,04) пг/мл і (70,01±2,79) пг/мл проти (53,41±2,65) пг/мл ($p_{бо-к}$<0,01, $p_{бп-к}$<0,01, $p_{бо-бп}$>0,05); у терміні 11-12 тижнів сироватковий рівень IL-6 у групі БО був нижчий за такий у групі БП у 1,17 раза, але рівень його у групі БО перевищував у 1,23 раза і у групі БП у 1,43 раза такий у групі К1 – (76,22±1,28) пг/мл і (88,81±5,43) пг/мл проти (62,12±2,57) пг/мл ($p_{бо-к}$<0,01, $p_{бп-к}$<0,01, $p_{бо-бп}$<0,03); у терміні 18-20 тижнів сироватковий рівень IL-6 у групі БО був менше, ніж такий у групі БП у 1,42 раза, рівень його у групі БО у 1,35 раза

і у групі БП у 1,92 раза перевищував аналогічний у контролі – (96,05±2,56) пг/млі (136,20±2,72) пг/мл проти (70,92±2,05) пг/мл ($p_{бо-к}$<0,01, $p_{бп-к}$<0,01, $p_{бо-бп}$<0,01); у 29-31 тиждень сироваткова концентрація IL-6 у групі БО була нижче такої у групі БП у 1,20 раза, при цьому вона у групі БО у 1,64 раза і у групі БП у 1,96 раза раза перевищувала аналогічну у групі К1 – (108,76±3,76) пг/мл і (130,09±4,38) пг/мл проти (66,40±0,76) пг/мл ($p_{бо-к}$<0,01, $p_{бп-к}$<0,01, $p_{бо-бп}$<0,01) (рис. 7.11).

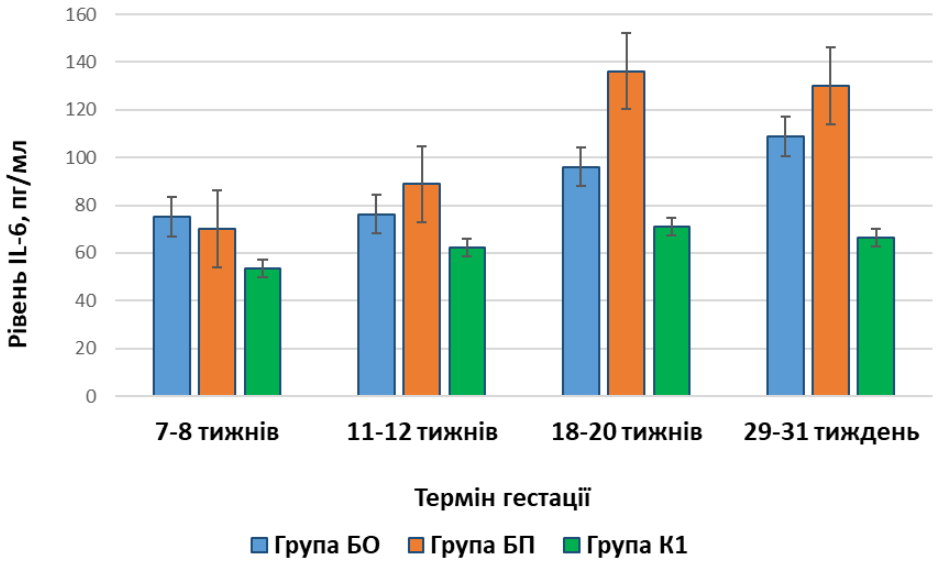

Рис. 7.11. **Сироваткові рівні IL-6 в динаміці гестаційного процесу у досліджуваних групах в залежності від методики ведення вагітності**

Аналіз цитокінів, які відносяться до Th2 типу імунної відповіді, показав, що сироваткові рівні IL-4 у 7-8 тижнів вагітності між групами БО і БП не відрізнялися, але у групі БО у 1,86 раза і у групі БП у 1,59 раза перевищували аналогічні у контролі – (38,53±2,39) пг/мл і (32,98±1,97) пг/мл проти (20,74±0,71) пг/мл ($p_{бо-к}$<0,01, $p_{бп-к}$<0,01, $p_{бо-бп}$>0,05); у терміні 11-12 тижнів вміст IL-4 у групі БО був менше, ніж у групі БП у 1,28 раза, при цьому рівень IL-4 у групі БО був у 2,26 раза і у групі БП у 2,90 раза більше, ніж у групі К1 – (55,36±3,38) пг/мл і (71,04±4,15) пг/мл проти (24,46±0,96) пг/мл ($p_{бо-к}$<0,01, $p_{бп-к}$<0,01, $p_{бо-бп}$<0,01); у терміні 18-20 тижнів вміст IL-4 у групі БО був менше, ніж у групі БП у 1,32 раза, але у групі БО у 2,52 раза і у групі БП у 3,33 раза

був вище контрольних значень – (64,58±3,87) пг/мл і (85,46±5,06) пг/мл проти (25,65±1,18) пг/мл ($p_{бо-к}$<0,01, $p_{бп-к}$<0,01, $p_{бо-бп}$<0,01); у 29-31 тиждень вагітності сироватковий рівень IL-4 був нижчим, ніж у групі БП у 1,26 раза, але у групі БО у 2,39 раза і у групі БП у 3,01 раза вище аналогічного показника у групі К1 – (68,40±3,16) пг/мл і (86,32±5,20) пг/мл проти (28,67±1,20) пг/мл ($p_{бо-к}$<0,01, $p_{бп-к}$<0,01, $p_{бо-бп}$<0,01) (рис. 7.12).

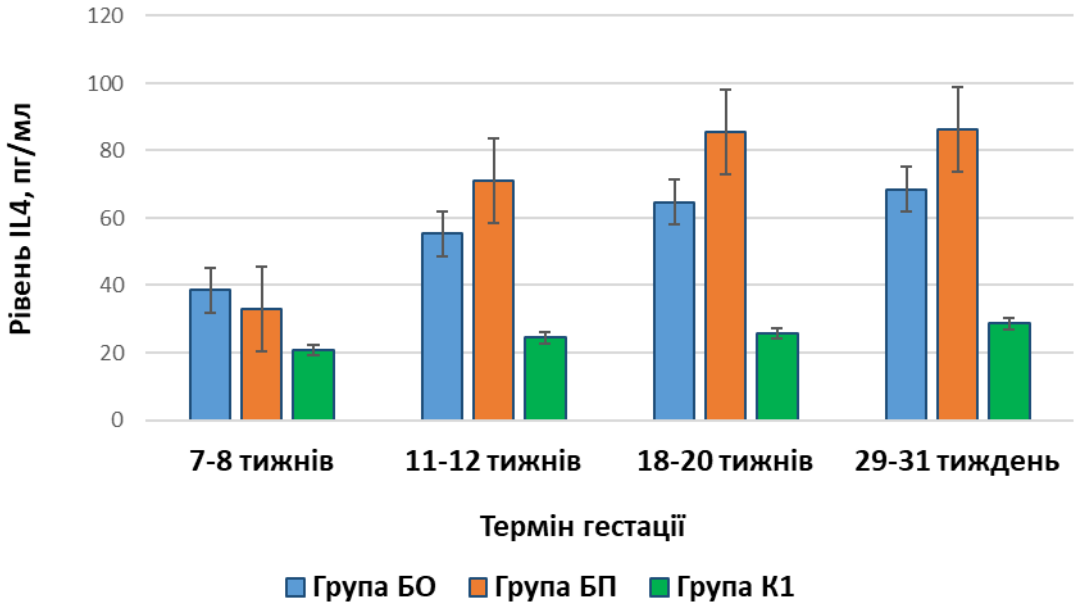

Рис. 7.12. **Сироваткові рівні IL-4 в динаміці гестаційного процесу у досліджуваних групах в залежності від методики ведення вагітності**

Концентрація сироваткового IL-10 у групах БО і БП у 7-8 тижнів гестації статистично значимо не відрізнялася, але у групі БО у 1,25 раза і у групі БП у 1,25 раза була менше, ніж у контролі – (36,67±0,20) пг/мл і (36,45±0,12) пг/мл проти (45,69±1,24) пг/мл ($p_{бо-к}$<0,01, $p_{бп-к}$<0,01, $p_{бо-бп}$>0,05); у терміні 11-12 тижнів рівні IL-10 у групах БО і БП не мали вірогідної різниці, але були у групі БО у 1,24 раза і у групі БП у 1,33 раза нижчими порівняно з аналогічними у групі К1 – (41,97±1,33) пг/мл і (39,21±1,05) пг/мл проти (52,17±1,13) пг/мл ($p_{бо-к}$<0,01, $p_{бп-к}$<0,01, $p_{бо-бп}$>0,05); у терміні 18-20 тижнів сироватковий вміст IL-10 у вагітних групи БО перевищував аналогічний у групі БП у 1,21 раза, при цьому його вміст у групі БО у 1,34 раза і у групі БП у 1,62 раза був нижчим,

ніж у контролі – (43,24±1,38) пг/мл і (35,77±1,06) пг/мл проти (58,12±1,12) пг/мл ($p_{бо-к}$<0,01, $p_{бп-к}$<0,01, $p_{бо-бп}$<0,01); у 29-31 тиждень сироваткова концентрація IL-10 у групі БО була менше, ніж у групі БП 1,39 раза. Але у групі БО була нижчою 1,40 раза і у групі БП у 1,94 раза – (44,72±0,90) пг/мл і (32,25±0,72) пг/мл проти (62,52±0,51) пг/мл ($p_{бо-к}$<0,01, $p_{бп-к}$<0,01, $p_{бо-бп}$<0,01) (рис. 7.13).

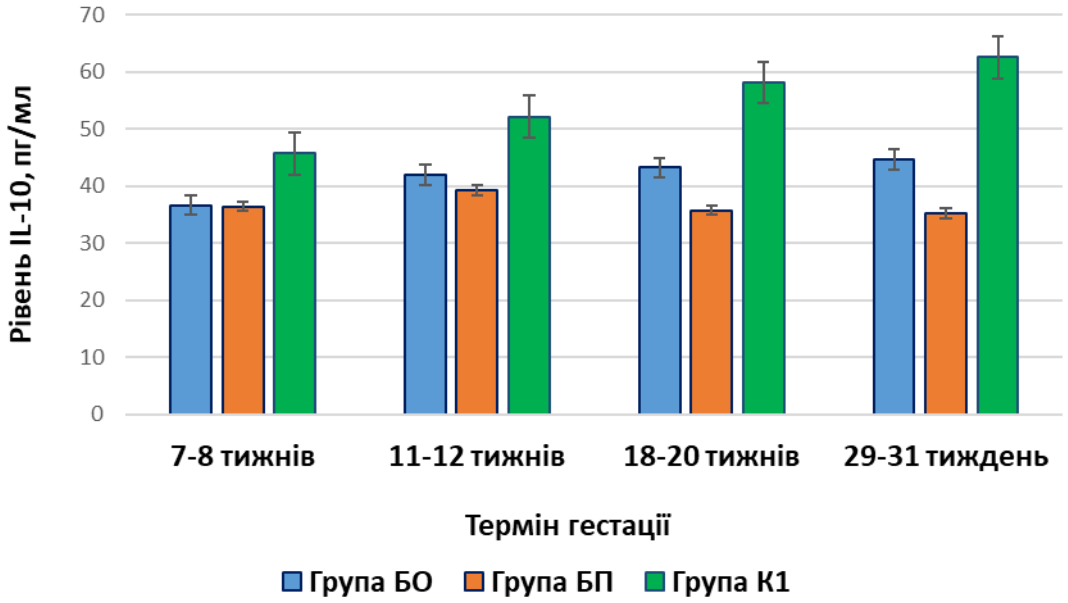

Рис. 7.13. **Сироваткові рівні IL-10 в динаміці гестаційного процесу у досліджуваних групах в залежності від методики ведення вагітності**

Сироваткові рівні СРБ у 7-8 тижнів гестації між групами БО і БП вірогідно не відрізнялися, але у групі БО у 1,89 раза і у групі БП у 1,79 раза були збільшені порівняно з аналогічними показниками у групи К1 – (3,06±0,07) мг/л і (2,89±0,08) мг/л проти (1,62±0,08) мг/л ($p_{бо-к}$<0,01, $p_{бп-к}$<0,01, $p_{бо-бп}$>0,05); у терміні 11-12 тижнів вміст СРБ у групі БО був нижче, ніж у групі БП у 1,19 раза, але у групі БО у 1,54 і у групі БП у 1,83 раза перевищував аналогічний у групі К1– (5,06±0,13) мг/л і (6,02±0,19) мг/л проти (3,29±0,18) мг/л ($p_{бо-к}$<0,01, $p_{бп-к}$<0,01, $p_{бо-бп}$<0,01); у терміні 18-20 тижнів рівень СРБ у вагітних групи БО був менше, ніж у вагітних групи БП у 1,13 раза, у той же час його вміст у групі БО у 1,74 раза і у групі БП у 1,97 раза був вище, ніж у

контролі – (6,47±0,19) мг/л і (7,32±0,24) мг/л проти (3,72±0,22) мг/л ($p_{бо-к}$<0,01, $p_{бп-к}$<0,01, $p_{бо-бп}$<0,01); у 29-31 тиждень сироваткова концентрація СРБ у групі БО була нижча, ніж у групі БП у 1,15 раза, у той же час ВМІСТ СРБ у групі БО у 1,67 раза і у групі БП у 1,91 раза був вищим, ніж у контролі – (8,11±0,24) мг/л і (9,29±0,30) мг/л проти (4,87±0,27) мг/л ($p_{бо-к}$<0,01, $p_{бп-к}$<0,01, $p_{бо-бп}$<0,01) (рис. 7.14).

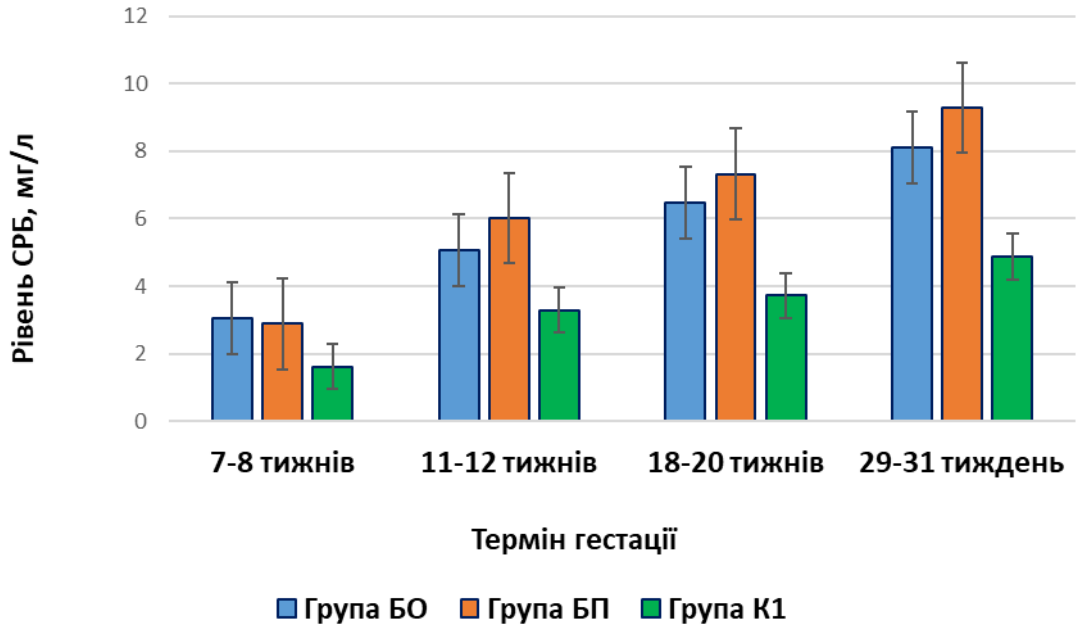

Рис. 7.14. **Сироваткові рівні СРБ в динаміці гестаційного процесу у досліджуваних групах в залежності від методики ведення вагітності**

Сироваткова концентрація альбуміну у 7-8 тижнів вагітності статистично вірогідно не відрізнялася між групами БО і БП, була зниженою у вагітних групи БО у 1,29 раза і групи БП у 1,32 раза порівняно з такою у групі К1 – (41,22±0,41) г/л і (40,19±0,44) г/л проти (53,21 ± 0,50) г/л ($p_{бо-к}$<0,01, $p_{бп-к}$<0,01, $p_{бо-бп}$>0,05); у терміні 11–12 тижнів вагітності сироваткова концентрація альбуміну не мали вірогідних відмінностей між групами БО і БП , але були зниженою у групі БО у 1,28 раза і у групі БП у 1,31 раза відносно аналогічного показника контролю – (38,33±0,55) г/л (37,29±0,41) /г/л проти (49,01±0,42) г/л ($p_{бо-к}$<0,01, $p_{бп-к}$<0,01, $p_{бо-бп}$>0,05); у терміні 18-20 тижнів

рівень альбуміну у групі БО був вищий, ніж у групі БП у 1,08 раза, при цьому у групі БО у 1,28 раза і у групі БП у 1,38 раза був нижчий, ніж у групі К1 – (36,51±0,63) г/л і (33,86±0,44) г/л проти (46,76±0,55) г/л ($p_{бо-к}$<0,01, $p_{бп-к}$<0,01, $p_{бо-бп}$<0,01); у терміні 31-32 тижня сироваткова концентрація альбуміну у групі БО була більшою, ніж у групі БП у 1,09 раза, але у групі БО у 1,28 раза і у групі БП у 1,40 раза була меншою, ніж у контролі – (34,92±0,57) г/л і (31,90±0,44) г/л проти і (44,55±0,59) г/л ($p_{бо-к}$<0,01, $p_{бп-к}$<0,01, $p_{бо-бп}$<0,01) (рис. 7.15).

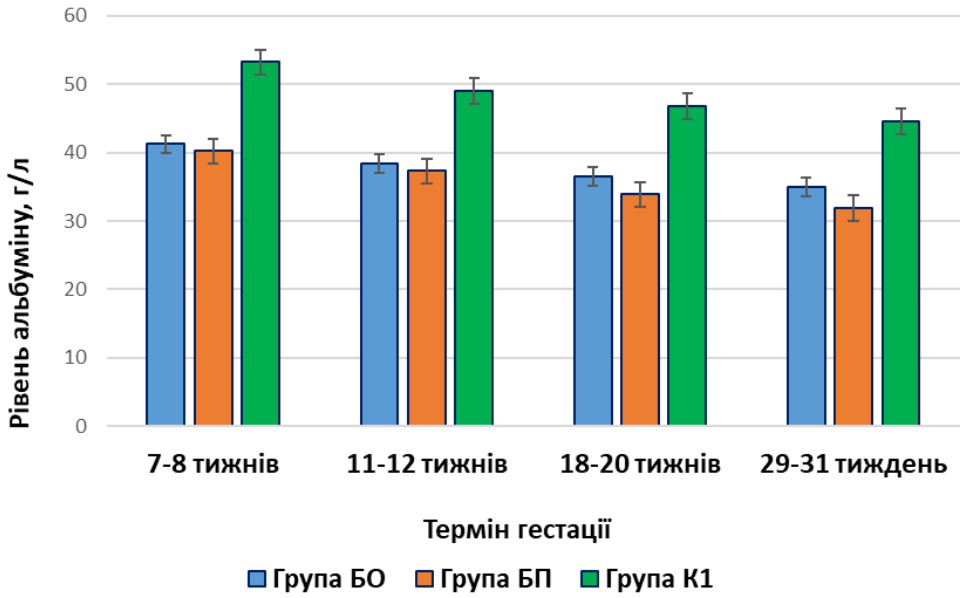

Рис. 7.15. **Сироваткові рівні альбуміну в динаміці гестаційного процесу у досліджуваних групах в залежності від методики ведення вагітності**

Таким чином, застосування розробленої методики ведення індукованої в програмах ДРТ вагітності у жінок пізнього репродуктивного віку порівняно з традиційною приводить до вірогідного зниження сироваткових рівнів IL-1β, TNF-α, INF-γ, IL-2, IL-4, IL-6 та СРБ впродовж гестаційного періоду та підвищення сироваткового вмісту IL-10 та альбуміну.

Проаналізована забезпеченість організму жінок пізнього репродуктивного віку Mg, Cu, Zn та Se впродовж гестаційного періоду та після пологів в залежності від методики ведення вагітності.

У 11-12 тижнів вагітності середній рівень сироваткового Mg був у межах референтної норми в усіх групах і вірогідно між групами не відрізнявся: у групі БО він дорівнював (0,812±0,010) ммоль/л, у групі БП 0,811±0,011) ммоль/л, у групі К1 проти (0,826±0,005) ммоль/л л ($p_{бо-к}$>0,05, $p_{бп-к}$>0,05, $p_{бо-бп}$>0,05); у 18-20 тижнів вміст сироваткового Mg у групі БО перевищував аналогічний у групі БП у 1,11 раза і був у групі БО у 1,06 раза і у групі БП у 1,17 раза нижчий за такий у групі К1 – (0,785±0,006) ммоль/л і (0,709±0,011) ммоль/л проти (0,830±0,003) ммоль/л ($p_{бо-к}$<0,01, $p_{бп-к}$<0,01, $p_{бо-бп}$<0,01); у терміні 29-31 тижні концентрація сироваткового Mg у групі БО була більше за таку у групі БП у 1,14 раза, при цьому у групі БО у 1,06 раза і у групі БП у 1,21 раза менша контрольних значень – (0,753±0,008) ммоль/л і (0,661±0,010) ммоль/л проти (0,801±0,002) ммоль/л ($p_{бо-к}$<0,01, $p_{бп-к}$<0,01, $p_{бо-бп}$<0,01); після пологів середній рівень сироваткового Mg у групі БО перевищував аналогічний у групі БП у 1,20 раза і був у групі БО у 1,11 раза і у групі БП у 1,33 раза більший аналогічного рівня у групі К1 – (0,751±0,009) ммоль/л і (0,625±0,44) ммоль/л проти (0,831±0,002) ммоль/л ($p_{бо-к}$<0,01, $p_{бп-к}$<0,01, $p_{бо-бп}$<0,01) (рис. 7.16).

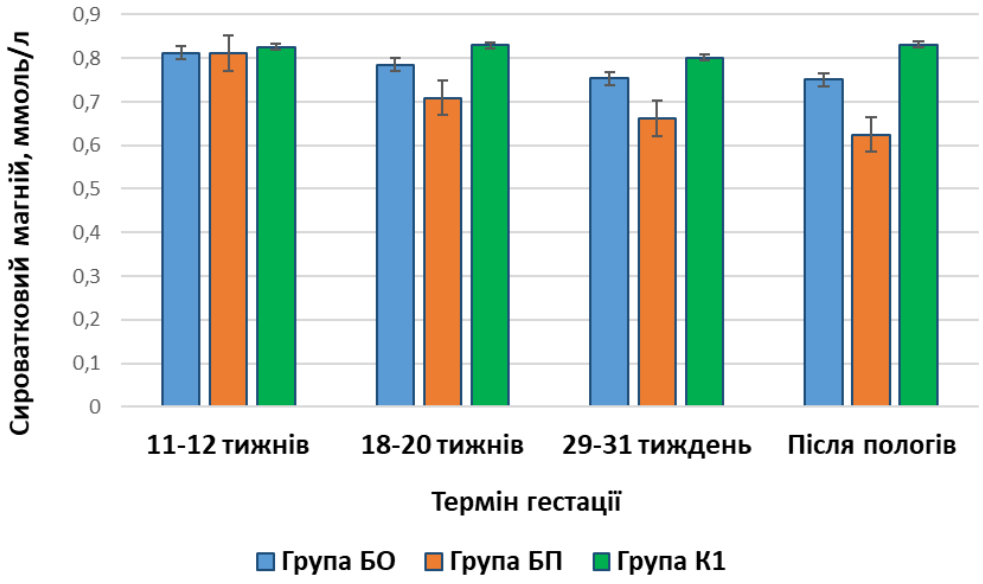

Рис. 7.16. **Вміст Mg у сироватці крові в динаміці вагітності та після пологів в залежності від методики ведення вагітності**

Вміст Mg в еритроцитах крові у терміні вагітності 11–12 тижнів у групах БО і БП не мав вірогідних відмінностей, але у групі БО був вищий 1,20 раза і у групі БП у 1,23 раза, ніж у контролі – (1,49±0,03) ммоль/л і (1,46±0,03) проти (1,80±0,01) ммоль/л ($p_{бо-к}$<0,01, $p_{бп-к}$<0,01, $p_{бо-бп}$>0,05); у терміні 18-20 тижнів у групі БО був більший, ніж у групі БП у 1,06 раза і у групі БО у 1,12 раза і у групі БП у 1,18 раза був менше такого у групі К1 – (1,60±0,03) ммоль/л і (1,51±0,03) ммоль/л проти (1,78±0,01) ммоль/л ($p_{бо-к}$<0,03, $p_{бп-к}$<0,01, $p_{бо-бп}$<0,01); у терміні 29-31 тижня вміст Mg в еритроцитах крові у групі БО перевищував такий у групі БП у 1,28 раза, але у групі БО у 1,06 раза і у групі БП у 1,36 раза був нижчий аналогічного вмісту у групі К1 – (1,61±0,03) ммоль/л і (1,26±0,03) ммоль/л проти (1,70±0,01) ммоль/л ($p_{бо-к}$<0,03, $p_{бп-к}$<0,01, $p_{бо-бп}$<0,01) (рис. 7.17).

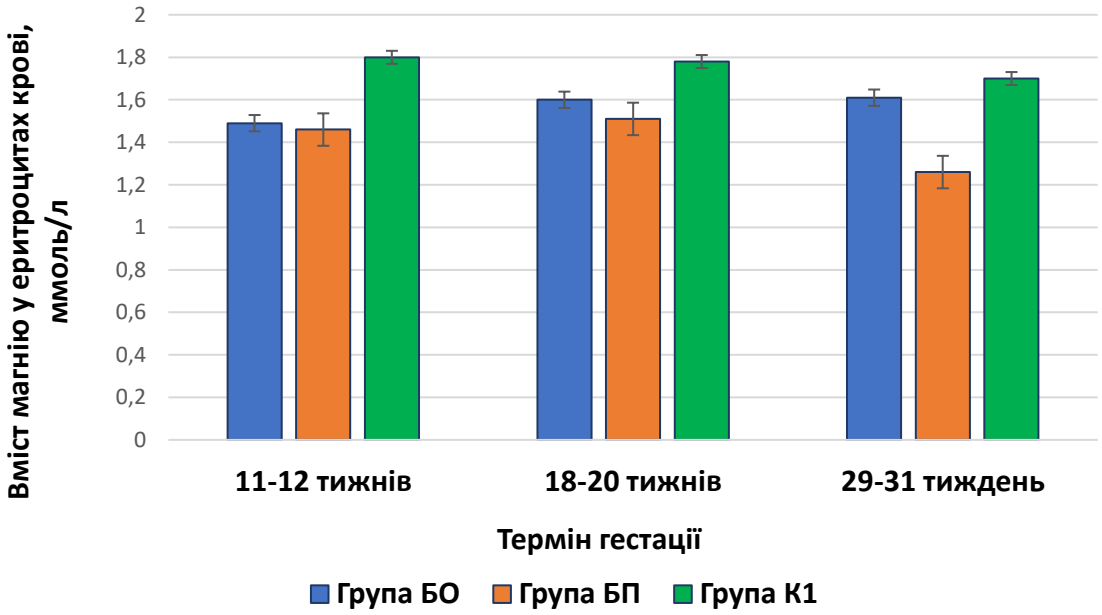

Рис. 7.17. **Вміст Mg у еритроцитах крові в динаміці вагітності в залежності від методики ведення вагітності**

У терміні вагітності 11-12 тижнів середній сироватковий рівень Cu у групі БО вірогідно не відрізнявся від аналогічного показника, але у групі БО у 1,16 раза і у групі БП у 1,17 раза був нижчий за такий у групі К1 – (18,13±0,34) мкмоль/л і (18,04±0,38) мкмоль/л проти (21,06±0,28) мкмоль ($p_{бо-к}$<0,01, $p_{бп-}$

$_{к}$<0,01, $p_{бо-бп}$>0,05); у 18-20 тижнів концентрація Cu у сироватці крові у групі БО була більша за таку у групі БП у 1,08 раза, у групі БО у 1,07 і у групі БП у 1,16 раза була менше, ніж у групі К1 – (20,62±0,38) мкмоль/л і (19,04±0,32) мкмоль/л проти (22,08±0,20) мкмоль/л ($p_{бо-к}$<0,01, $p_{бп-к}$<0,01, $p_{бо-бп}$<0,01); у 29-31 тижні середній сироватковий рівень Cu у групі БО перевищував такий у групі БП у 1,06 раза, у групі БО у 1,11 раза і у групі БП у 1,18 раза був нижчий контрольних значень – (21,36±0,45) мкмоль/л і (20,12±0,37) мкмоль/л проти (23,80±0,32) мкмоль ($p_{бо-к}$<0,01, $p_{бп-к}$<0,01, $p_{бо-бп}$<0,03); після пологів рівень Cu у групі БО був більше, ніж у групі БП у 1,05 раза, при цьому у групі БО у 1,05 раза і у групі БП у 1,13 раза був менше за такий у групі К1 – (19,92±0,35) мкмоль/л і (18,48±0,37) мкмоль/л проти і (20,86±0,17) мкмоль ($p_{бо-к}$<0,02, $p_{бп-к}$<0,01, $p_{бо-бп}$<0,01) (рис. 7.18).

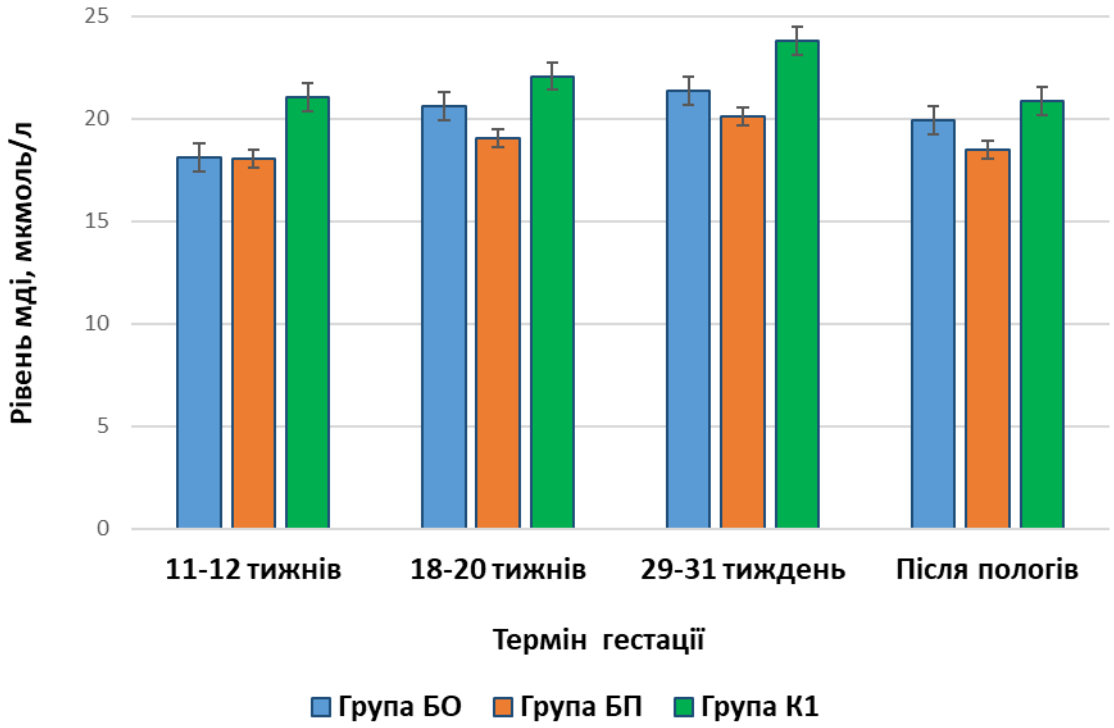

Рис. 7.18. **Вміст Cu у сироватці крові в динаміці вагітності та після пологів в залежності від методики ведення вагітності**

Рівень Zn у сироватці крові у 11-12 тижнів вагітності у жінок групи БО був більший, ніж у групі БП у 1,06 раза, у той же час у групі БО він у 1,13 раза і у групі БП у 1,19 раза був нижчим, ніж у групі К1 – (12,07±0,17) мкмоль/л і

(11,41±0,17) мкмоль/л проти (13,63±0,13) мкмоль/л ($p_{бо-к}$<0,01, $p_{бп-к}$<0,01, $p_{бо-бп}$<0,01); у 18-20 тижнів гестації сироватковий вміст Zn у групі БО перевищував аналогічний у групі БП у 1,13 раза, але у групі БО у 1,13 раза і у групі БП у 1,19 раза був меншим, ніж у групі К1 – (11,85±0,17) мкмоль/л і (10,52±0,21) мкмоль/л проти (13,34±0,12) мкмоль ($p_{бо-к}$<0,01, $p_{бп-к}$<0,01, $p_{бо-бп}$<0,01); у 29-31 тижні рівень Zn у групі БО був більший за аналогічний у групі БП у 1,19 раза, у той же час у групі БО у 1,09 раза і у групі БП у 1,30 раза був нижче контрольних показників – (11,53±0,17) мкмоль/л і (9,65±0,21) мкмоль/л проти (12,54±0,12) мкмоль ($p_{бо-к}$<0,01, $p_{бп-к}$<0,01, $p_{бо-бп}$<0,01); після пологів сироваткова концентрація Zn у групі БО була більшою такої у групі БП у 1,28 раза, але у групі БО у 1,05 раза і у групі БП у 1,30 раза була нижче, ніж у групі К1 – (10,76±0,17) мкмоль/л і (8,42±0,21) мкмоль/л проти (11,24±0,08) мкмоль/л ($p_{бо-к}$<0,01, $p_{бп-к}$<0,01, $p_{бо-бп}$<0,01) (рис. 7.19).

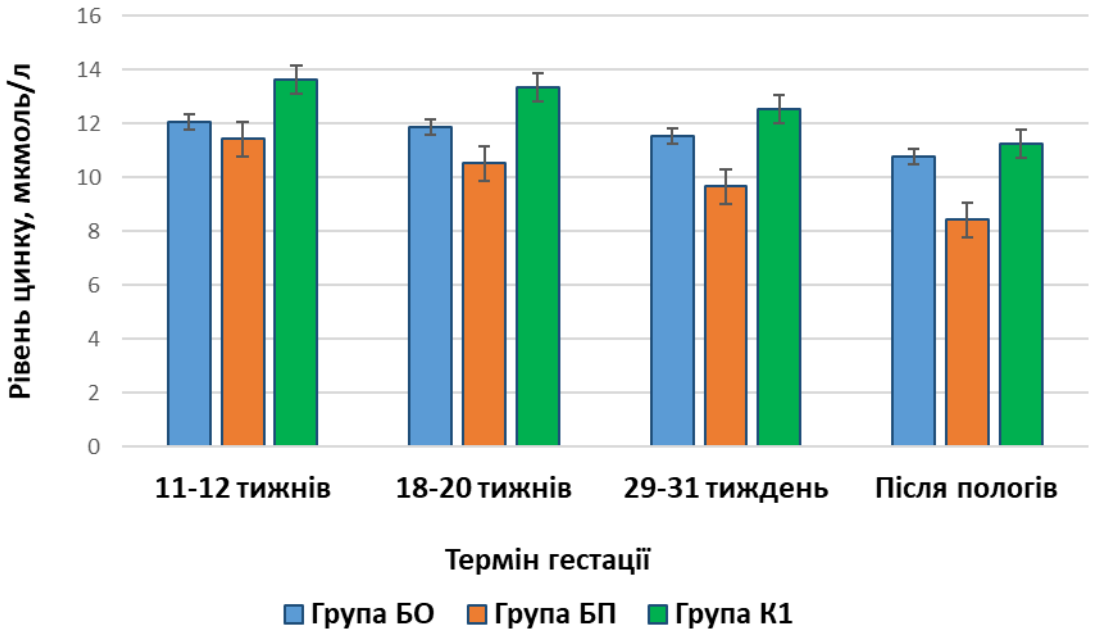

Рис. 7.19. **Вміст Zn у сироватці крові в динаміці вагітності та після пологів в залежності від методики ведення вагітності**

У терміні вагітності 11-12 тижнів середній сироватковий вміст Se у групі БО не мав вірогідних відмінностей порівняно з аналогічним у групі БП, але у групі БО у 1,12 раза і у групі БП у 1,16 раза був меншим, ніж у групі К1 –

(1,57±0,02) ммоль/л і (1,51±0,02) ммоль/л проти (1,76±0,02) ммоль/л ($p_{бо-к}$<0,01, $p_{бп-к}$<0,01, $p_{бо-бп}$>0,05); у 18-20 тижнів у групі БО перевищував аналогічний у групі БП у 1,22 раза і був у групі БО у 1,06 раза і у групі БП у 1,29 раза нижчим, ніж у контролі – (1,34±0,02) ммоль/л і (1,10±0,0,02) ммоль/л проти (1,42±0,01) ммоль/л ($p_{бо-к}$<0,01, $p_{бп-к}$<0,01, $p_{бо-бп}$<0,01); у 29-31 тижні сироватковий вміст Se у групі БО був більший такого у групі БП у 1,39, у той час у групі БП статистично вірогідно не відрізнявся і у групі БП був менший у 1,42 раза контрольних значень – (1,28±0,02) ммоль/л і (0,92±0,02) ммоль/л проти (1,31±0,01) ммоль/л ($p_{бо-к}$>0,05, $p_{бп-к}$<0,01, $p_{бо-бп}$<0,01); після пологів вміст Se у сироватці крові у групі БО перевищував аналогічний у групі БП у 1,36 раза, але у групі Бо у 1,18 раза і у групі БП у 1,60 раза був меншим за такий у групі К1 – (0,95±0,01) ммоль/л і (0,70±0,02) ммоль/л проти (1,12±0,01) ммоль/л ($p_{бо-к}$<0,01, $p_{бп-к}$<0,01, $p_{бо-бп}$<0,01) (рис. 7.20).

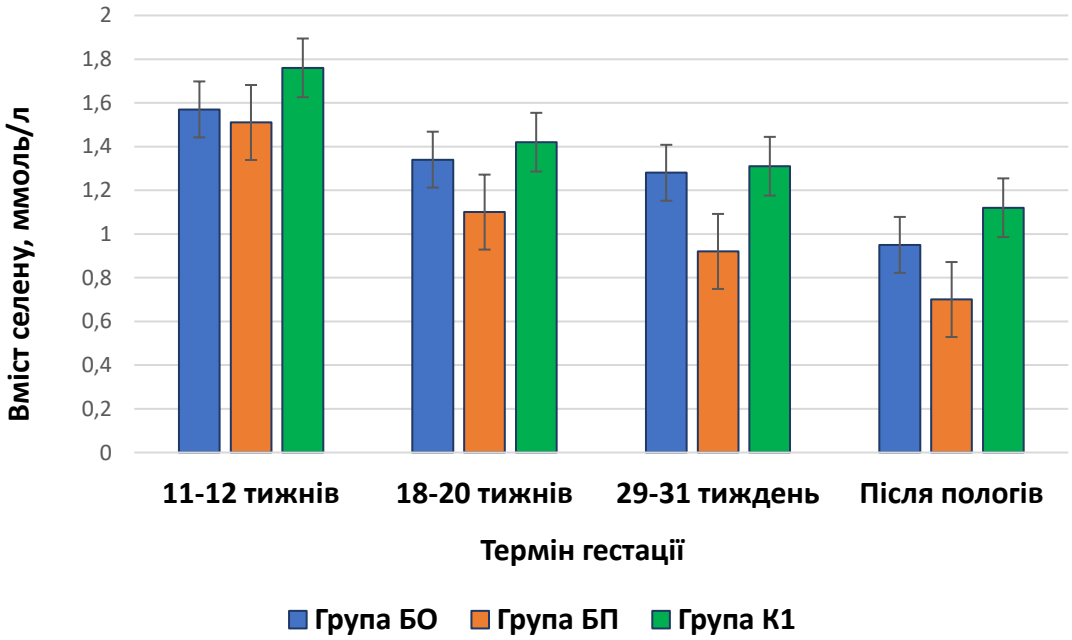

Рис. 7.20. **Вміст Se у сироватці крові в динаміці вагітності та після пологів в залежності від методики ведення вагітності**

Таким чином, застосування запропонованої методики ведення індукованої вагітності у жінок пізнього репродуктивного віку привело до

підвищення сироваткового вмісту Mg, Cu, Zn та Se у жінок впродовж вагітності та після пологів.

У обстежених жінок визначали рівень загального 25(OH)D в сироватці крові в динаміці вагітності. У 11-12 тижнів вагітності середній рівень загального 25(OH)D в сироватці крові у вагітних досліджуваних груп вірогідно не відрізнявся і склав у групі БО (30,70±1,06) нг/мл, у групі БП – (29,74±0,97) нг/мл проти (28,56±1,76) нг/мл у групі К1 ($p_{бо-к}$>0,05, $p_{бп-к}$>0,05, $p_{бо-бп}$>0,05); у 18-20 тижнів рівень загального 25(OH)D у групі БО перевищував аналогічний у групі БП у 1,15 раза, але у групах БО і БП не мав вірогідних відмінностей порівняно з контролем – (34,66±1,03) нг/мл і (30,13±0,81) нг/мл проти (31,81±1,11) нг/мл у групі К1 ($p_{бо-к}$>0,05, $p_{бп-к}$>0,05, $p_{бо-бп}$<0,01)); у 29-30 тижнів рівень загального 25(OH)D у групі БО перевищував аналогічний у групі БП у 1,22 раза, у групі БО був більший, ніж у групі К1 у 1,16 раза, а у у групі БП статистично вірогідно не відрізнявся від контрольних значень – (42,08±1,03) нг/мл і (34,39±0,95) нг/мл проти (33,46±1,11) нг/мл у групі К1 ($p_{бо-к}$<0,01, $p_{бп-к}$>0,05, $p_{бо-бп}$<0,01) (рис. 7.21).

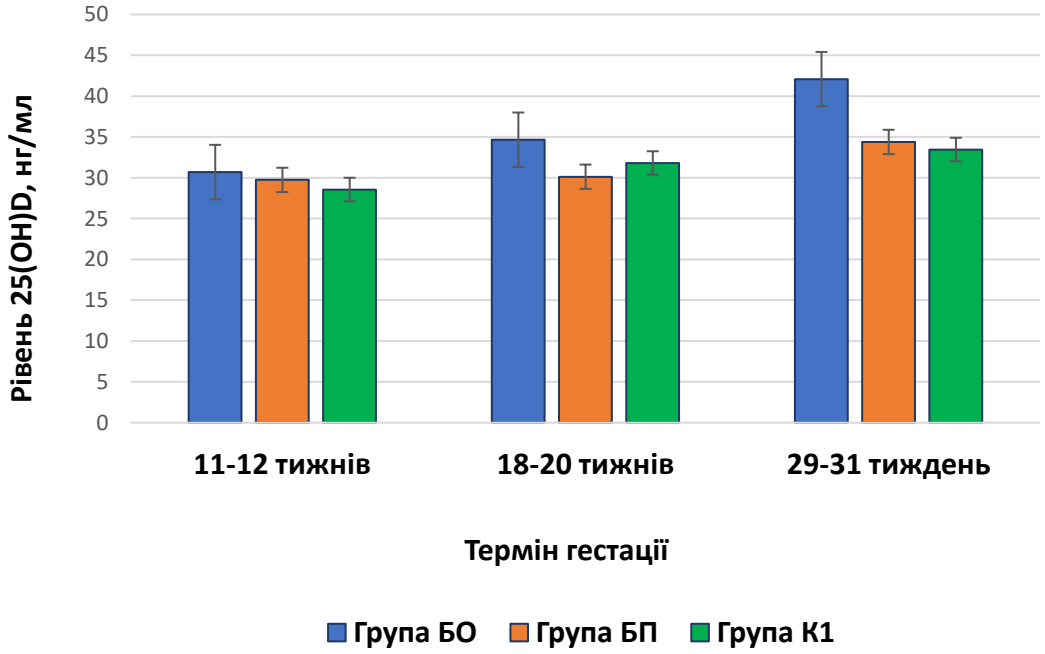

Рис. 7.21. **Вміст 25(OH)D у сироватці крові в динаміці вагітності та після пологів в залежності від методики ведення вагітності**

Використання запропонованої методики ведення вагітності привело до покращення метаболізму ω3 ПНЖК в динаміці гестаційного процесу (рис. 7.22).

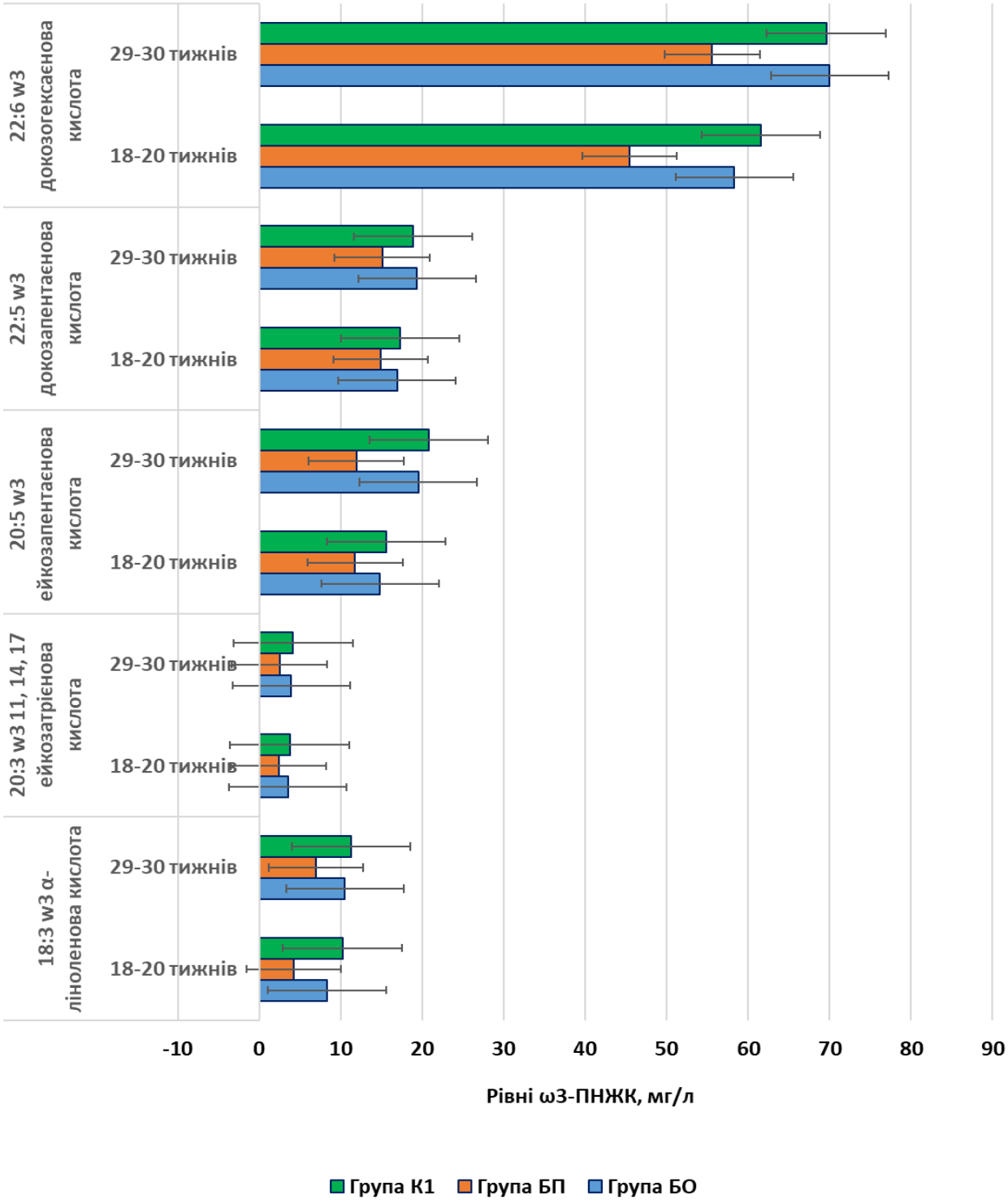

Рис. 7.22. **Вміст ω3 ПНЖК у периферичній крові в динаміці вагітності в залежності від методики ведення**

Так, застосування препаратів ω3 ПНЖК з моменту звернення до лікаря з приводу вагітності у групі БО привело до того, що рівень 18:3 ω3 α-ліноленової кислоти у 18-20 тижнів перевищував аналогічний у групі БП у 1,97 раза, при цьому рівень 18:3 ω3 α-ліноленової кислоти у групі БО був нижчий у 1,23 раза і у групі БП у 2,42 раза порівняно з таким показником у групі К1 – (8,31±0,05) мг/л і (4,21±0,05) мг/л проти (10,19±0,24) мг/л К1 ($p_{бо-к}$<0,01, $p_{бп-к}$<0,01, $p_{бо-бп}$<0,01); у 29-30 тижнів вміст 18:3 ω3 α-ліноленової кислоти у вагітних групи БО був більший за такий у групі БП у 1,51 раза, а її вміст у групі БО був менший у 1,08 раза і у групі БП у 1,62 раза, ніж в контролі – (10,49±0,39) мг/л і (6,96±0,05) мг/мл проти (11,28±0,26) мг/л ($p_{бо-к}$<0,01, $p_{бп-к}$<0,01, $p_{бо-бп}$<0,01) (див. рис. 7.22).

Вміст 20:3 ω3 11, 14, 17 ейкозатрієнової кислоти у групі БО у 18-20 тижнів гестації перевищував аналогічний у групі БП у 1,49 раза, але був у групі БО був нижчий у 1,07 раза і у групі БП у 1,59 раза порівняно з аналогічним показником у групі К1 – (3,50±0,02) мг/л і (2,36±0,02) мг/л проти (3,74±0,11) мг/л ($p_{бо-к}$<0,03, $p_{бп-к}$<0,01, $p_{бо-бп}$<0,01); у 29-30 тижнів вміст 20:3 ω3 11, 14, 17 ейкозатрієнової кислоти у вагітних групи БО був більший за такий у групі БП у 1,58 раза, а її вміст у групі БО був менший у 1,06 раза і у групі БП у 1,68 раза, ніж в контролі – (3,92±0,04) мг/л і (2,48±0,02) мг/мл проти (4,16±0,09) мг/л у групі К1 ($p_{бо-к}$<0,01, $p_{бп-к}$<0,01, $p_{бо-бп}$<0,01) (див. рис. 7.22).

Концентрація 20:5 ω3 ЕПК у 18-20 тижнів гестації була вища за таку у групі БП у 1,26 раза, при цьому у групі БО була нижча у 1,05 раза і у групі БП у 1,33 раза порівняно з контролем – (14,34±0,14) мг/л і (11,76±0,15) мг/л проти (15,61±0,87) мг/л ($p_{бо-к}$>0,05, $p_{бп-к}$<0,01, $p_{бо-бп}$<0,01); у 29-30 тижнів концентрація 20:5 ω3 ЕПК у вагітних групи БО була більше за таку у групі БП у 1,64 раза, тоді як її вміст у групі БО був менший у 1,06 раза і у групі БП у 1,75 раза, ніж в контролі – (19,53±0,20) мг/л і (11,92±0,19) мг/мл проти (20,80±0,92) мг/л у групі К1 ($p_{бо-к}$>0,05, $p_{бп-к}$<0,01, $p_{бо-бп}$<0,01) (див. рис. 7.22).

Рівень 22:5 ω3 докоза-пентаєнової кислоти у 18-20 тижнів перевищував аналогічний у групі БП у 1,14 раза, при цьому у групі БО був нижчим у 1,02

раза і у групі БП у 1,16 раза порівняно з показником у групі К1 – (16,92±0,14) мг/л і (14,89±0,15) мг/л проти (17,30±0,62) мг/л ($p_{бо-к}$>0,05, $p_{бп-к}$<0,01, $p_{бо-бп}$<0,01); у 29-30 тижнів вміст 22:5 ω3 докоза-пентаєнової кислоти у вагітних групи БО був більший за такий у групі БП у 1,28 раза, а її вміст у групі БО був більший у 1,03 раза і менший у групі БП у 1,25 раза, ніж в контролі – (19,37±0,21) мг/л і (15,10±0,20) мг/мл проти (18,86±0,66) мг/л у групі К1 ($p_{бо-к}$>0,05, $p_{бп-к}$<0,01, $p_{бо-бп}$<0,01) (див. рис. 7.22).

Вміст 22:6 ω3 ДГК у 18-20 тижнів перевищував аналогічний у групі БП у 1,28 раза, при цьому групі БО був нижчий у 1,06 раза і у групі БП у 1,35 раза порівняно з таким показником у групі К1 – (58,31±0,49) мг/л і (45,44±0,52) мг/л проти (61,57±1,48) мг/л ($p_{бо-к}$<0,04, $p_{бп-к}$<0,01, $p_{бо-бп}$<0,01); у 29-30 тижнів вміст 22:6 ω3 ДГК у вагітних групи БО був більший за такий у групі БП у 1,26 раза, у той же час її вміст у групі БО не відрізнявся від контрольних значень і у групі БП був у 1,25 раза менше, ніж в контролі – (70,00±0,49) мг/л і (55,61±0,52) мг/мл проти (69,60±1,86) мг/л ($p_{бо-к}$>0,05, $p_{бп-к}$<0,01, $p_{бо-бп}$<0,01) (див. рис. 7.22).

Загальний рівень ω3 ПНЖК у групі БО у 18-20 тижнів гестації перевищував аналогічний у групі БП у 1,29 раза, при цьому загальний рівень ω3 ПНЖК у групі БО був нижчий у 1,06 раза і у групі БП у 1,38 раза порівняно з таким показником у групі К1 – (101,88±0,84) мг/л і (78,67±0,89) мг/л проти (108,40±1,91) мг/л ($p_{бо-к}$<0,01, $p_{бп-к}$<0,01, $p_{бо-бп}$<0,01); у 29-30 тижнів загальний вміст ω3 ПНЖК у вагітних групи БО був більший за такий у групі БП у 1,34 раза, при цьому їх вміст у групі БО не відрізнявся від контрольних показників і у групі БП був менший, ніж у групі К1 у 1,35 раза – (121,31±0,97) мг/л і (92,06±0,90) мг/л проти (124,70±3,04) мг/л ($p_{бо-к}$>0,05, $p_{бп-к}$<0,01, $p_{бо-бп}$<0,01) (рис. 7.23).

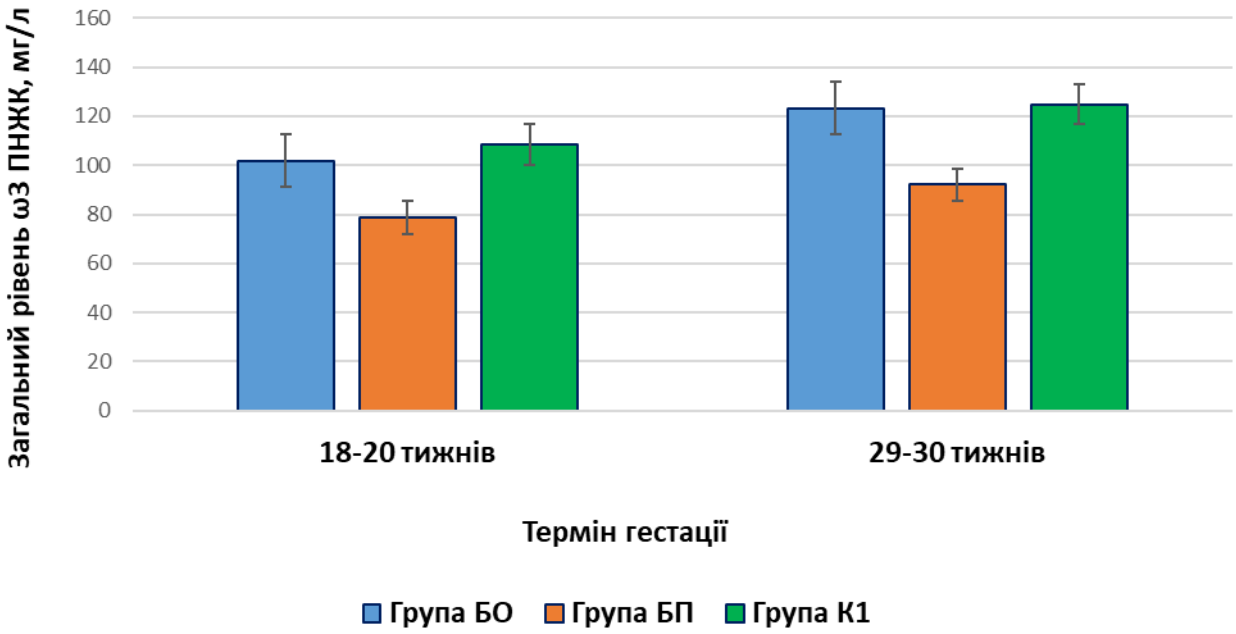

Рис. 7.23. **Загальний вміст ω3 ПНЖК у периферичній крові в динаміці вагітності в залежності від методики ведення**

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 продукції оксиду азоту, що проявлялося підвищенням концентрації сумарних нітріт-аніонів.

У терміні вагітності 7-8 тижнів середній сироватковий вміст вільного L-аргініну у групі БО не мав вірогідних відмінностей з таким у групі БП, але був у групі БО був меншим у 1,20 раза і у групі БП у 1,23 раза, ніж у групі К1– (29,19±0,38) мг/л і (28,55±0,52) мг/л проти (34,99±0,27) мг/л ($p_{бо-к}$<0,01, $p_{бп-к}$<0,01, $p_{бо-бп}$>0,05); у 11-12 тижнів рівень L-аргініну у групі БО перевищував аналогічний у групі БП у 1,21 раза, при цьому його вміст у групі БО був в 1,03 раза і у групі БП у 1,25 менше контрольних значень – (37,21±0,38) мг/л і (30,63±0,52) мг/л проти (38,38±0,27) мг/л ($p_{бо-к}$<0,01, $p_{бп-к}$<0,01, $p_{бо-бп}$<0,01); у 18-20 тижнів гестації концентрація L-аргініну у групі БО була більше за таку у групі БП у 1,19 раза, при цьому вона у групі БО не відрізнялася від такої в контролі і була у групі БП більше, ніж у групі К1 у 1,19 раза – (48,08±0,31)

мг/л і (40,44±0,31) мг/л проти (48,07±0,26) мг/л ($p_{бо-к}$>0,05, $p_{бп-к}$<0,01, $p_{бо-бп}$<0,01) (рис. 7.24).

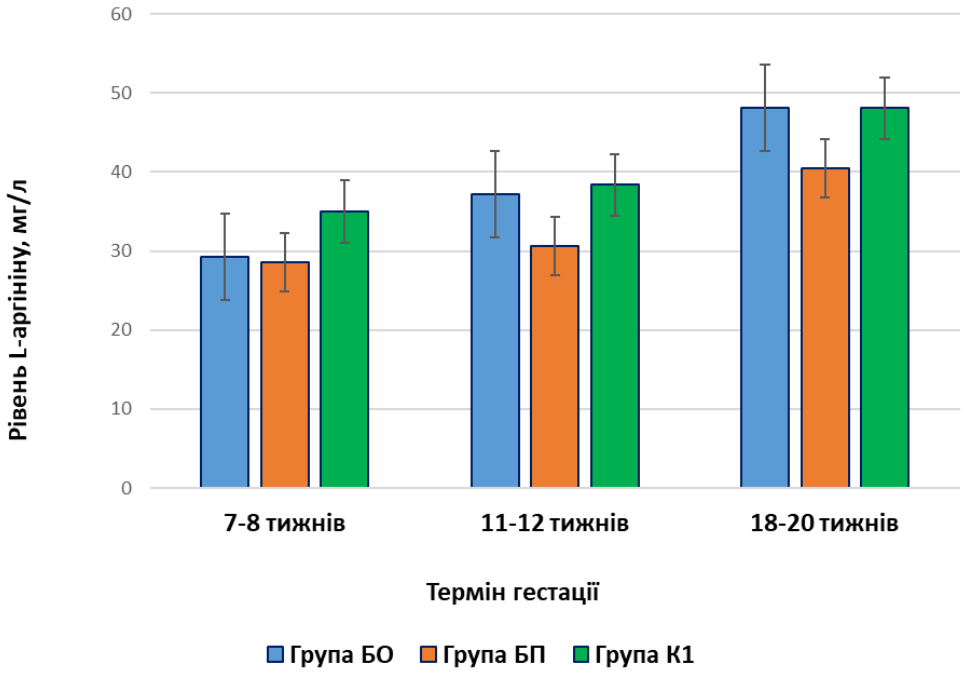

Рис. 7.24. **Вміст вільного L-аргініну у периферичній крові в динаміці вагітності в залежності від методики ведення**

Рівень сумарних NOx у 7-8 тижнів гестації у групі БО статистично вірогідно не відрізнявся від аналогічного показника у групі БП, але у групі БО був у 1,35 раза і у групі БП у 1,38 раза нижче, ніж у групі К1 – (19,68±0,39) мкмоль/л і (19,20±0,32) мкмоль/л проти (26,53±0,20) мкмоль/л ($p_{бо-к}$<0,01, $p_{бп-к}$<0,01, $p_{бо-бп}$>0,05); концентрація сумарних NOx у 11-12 тижнів у групі БО перевищувала таку у групі БП у 1,36 раза, при цьому у групі БО у 1,03 раза і у групі БП і у 1,41 раза була більшою порівняно з групою К1 – (27,68±0,23) мкмоль/л і (20,28±0,42) мкмоль/л проти (28,64±0,20) мкмоль/л ($p_{бо-к}$<0,01, $p_{бп-к}$<0,01, $p_{бо-бп}$<0,01); у 18-20 тижнів вміст сумарних NOx у групі БО був більший за такий у групі БП у 1,42 раза, при цьому у групі БО статистично вірогідно не відрізнявся від аналогічного вмісту у групі К1, але у групі БП був менший за такий у контролі у 1,41 раза – (29,74±0,30 мкмоль/л і (20,92±0,17)

мкмоль/л проти (29,45±0,17) мкмоль/л ($p_{бо-к}$>0,05, $p_{бп-к}$<0,01, $p_{бо-бп}$<0,01) (рис. 7.25).

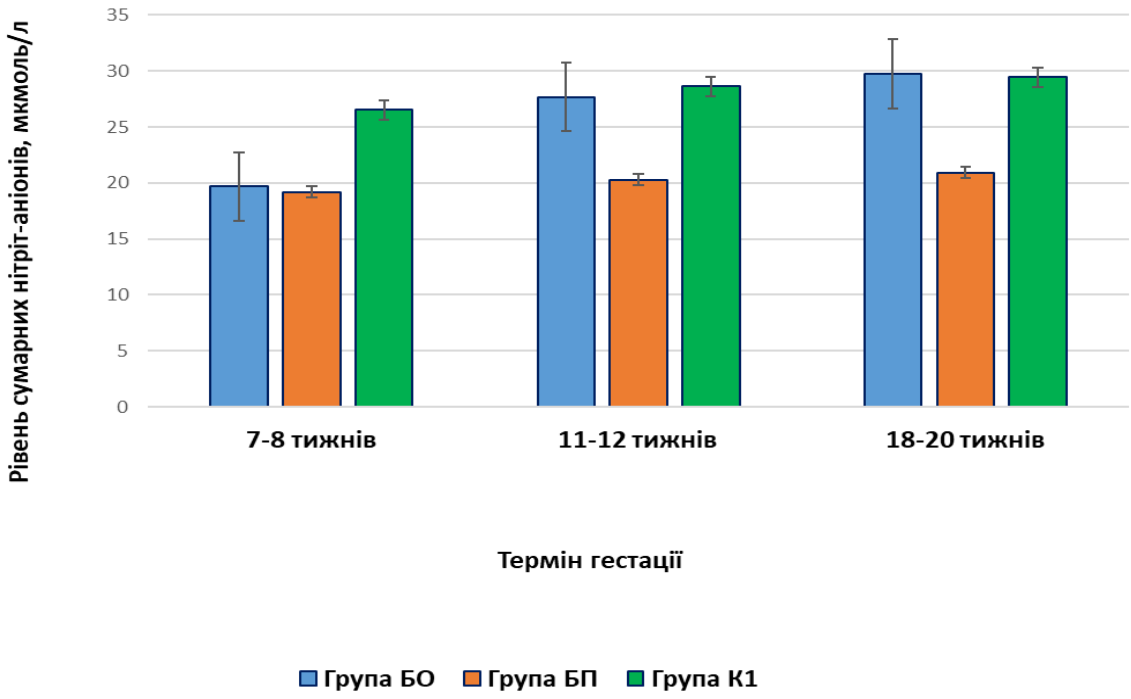

Рис. 7.25. **Рівень сумарних NOx у периферичній крові в динаміці вагітності в залежності від методики ведення**

Проведення цервікометрії у 18-20 тижнів вагітності показало, що загальна довжина шийки матки у групі БО не відрізнялася від такої у групі БП, у групі БО у 1,10 раза і у групі БП у 1,09 раза була довшою, ніж у групі К1 – (38,12±0,62) мм і (37,69±1,05) мм проти (34,53±0,64) мм ($p_{бо-к}$<0,01, $p_{бп-к}$<0,01, $p_{бо-бп}$>0,05). Ширина шийки матки у групах БО і БП не мала вірогідних відмінностей, але у групі БО у 1,18 раза і у групі БП у 1,25 раза була меншою, ніж у групі К1 – (24,64±0,67) мм і (23,37±0,50) мм проти (29,13±0,64) мм ($p_{бо-к}$<0,01, $p_{бп-к}$<0,01, $p_{бо-бп}$>0,05). Товщина нижнього маткового сегменту між групами статистично вірогідно не відрізнялася і склала у групі БО (14,80±0,44) мм, у групі БП – (14,41±0,39) мм проти (14,10±0,47) мм ($p_{бо-к}$>0,05, $p_{бп-к}$>0,05, $p_{бо-бп}$>0,05) (рис. 7.26).

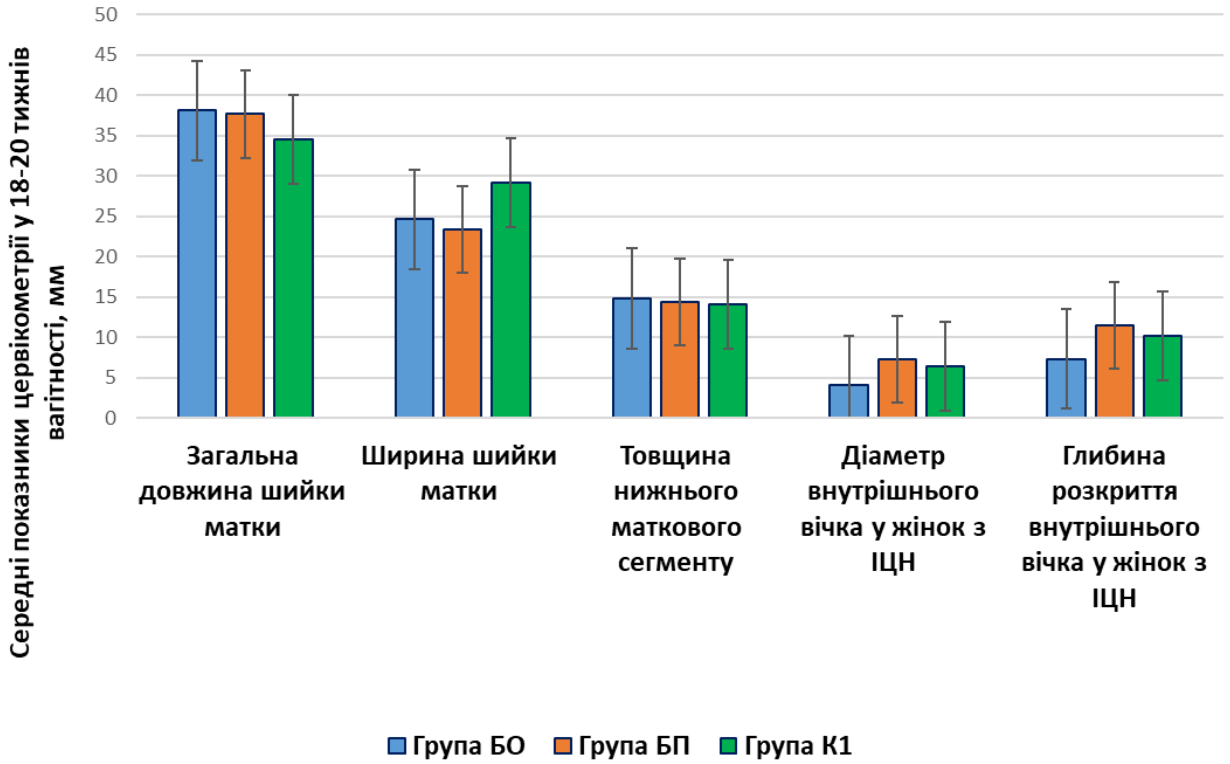

Рис. 7.26. **Дані цервікометрії у 18-20 тижнів вагітності у жінок досліджуваних груп**.

Як видно з рис. 7.26, у жінок з ІЦН у 18-20 тижнів гестації діаметр внутрішнього вічка у групі БО був менший за такий у групі БП у 1,79 раза, при цьому між групами БО і БП і групою К1 вірогідно не відрізнявся – (4,05±0,17) мм, (7,27±0,39) мм проти (6,43±0,45) мм ($p_{бо-к}$>0,05, $p_{бп-к}$>0,05, $p_{бо-бп}$<0,01); глибина розкриття внутрішнього вічка у групі БО була меншою за таку у групі БП у 1,57 раза, а поміж групами БО і БП та К1 не мала вірогідних відмінностей – (7,34±0,40) мм, (11,51±0,47) мм проти (10,20±0,79) мм ($p_{бо-к}$>0,05, $p_{бп-к}$>0,05, $p_{бо-бп}$<0,01). Т-подібну форму внутрішнього вічка мали 64 (86,49 %) жінки групи БО, 47 (72,31 %) групи БП і 54 (94,74 %) групи К1 ($СШ_{бо-бп}$ 2.4511 [1,0374-5,7914), $p_{бо-бп}$<0,05; $СШ_{бо-к}$ 0,3556 [0,0931-1,3580), $p_{бо-к}$>0,05; $СШ_{бп-к}$ 0,1451 [0,0402-0,5235), $p_{бп-к}$<0,01) (рис. 7.27).

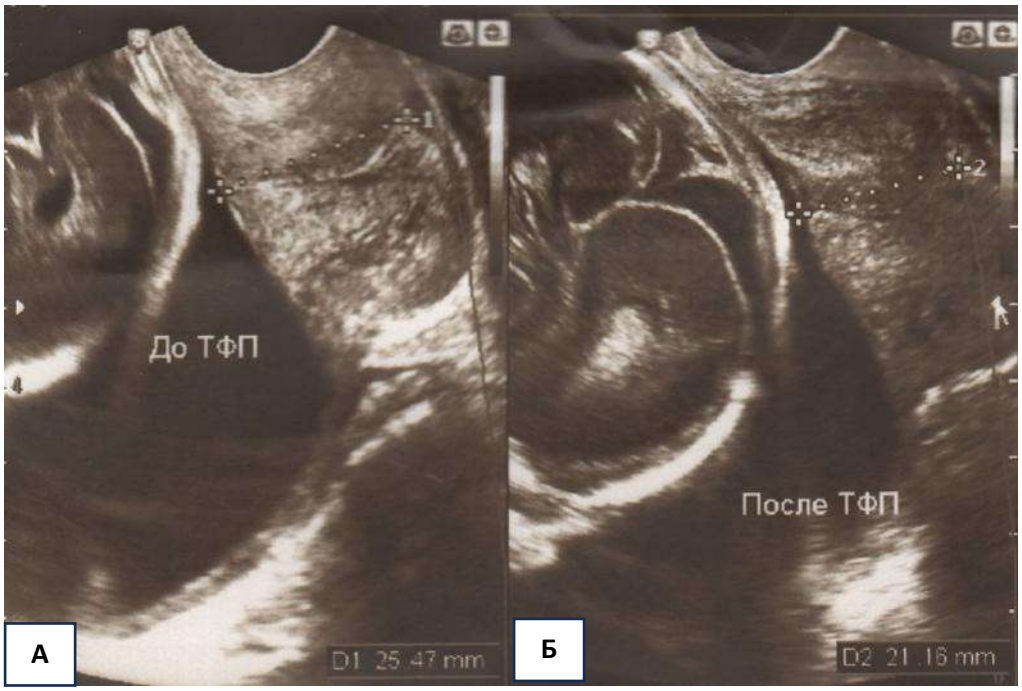

Рис. 7.27. Вагінальна цервікометрія до (А) та після (Б) проведення фундальної проби у жінки в терміні гестації 20 тижнів: функціональна довжина шийки матки до проби – 25 мм, після проби – 21 мм, ширина шийки матки – 31 мм та 34 мм, товщина нижнього сегмента – 7 мм та 7 мм, діаметр внутрішнього зіва – 0 мм та 0 мм, глибина розкриття внутрішнього зіва – 0 мм та 0 мм, форма внутрішнього зіва – Т-подібна. Акушерський песарій доктора Арабін введений у терміні 20 тижнів вагітності.

Розкриття внутрішнього вічка при цервікометрії у 18-20 тижнів гестації виявлено у 10 (13,51 %) вагітних групи БО, у 18 (27,69 %) жінок групи БП і у 3 (5,26 %) осіб групи К1 ($СШ_{бо-бп}$ 0,4080 [0,1727-0,9640), $p_{бо-бп}<0,05$; $СШ_{бо-к}$ 2,8125 [0,7364-10,7421), $p_{бо-к}>0,05$; $СШ_{бп-к}$ 6,8396 [1,9104-24,8756), $p_{бп-к}<0,01$). V-подібне розкриття внутрішнього вічка при цервікометрії у термін 19-20 тижнів вагітності виявлено у 10 (13,51 %) вагітних групи БО, у 13 (20,00 %) жінок групи БП і у 3 (5,26 %) осіб групи К1 ($СШ_{бо-бп}$ 0,6250 [0,2536-1,5403), $p_{бо-бп}>0,05$; $СШ_{бо-к}$ 2,8125 [0,7364-10,7421), $p_{бо-к}>0,05$; $СШ_{бп-к}$ 4,5000 [1,2119-16,7094), $p_{бп-к}<0,03$). U-подібне розкриття внутрішнього вічка при цервікометрії у 19-20 тижнів вагітності зареєстровано тільки у 5 (7,69 %) вагітних групи БП ($p_{бо-к}>0,05$, $p_{бп-к}<0,01$, $p_{бо-бп}<0,04$) (рис. 7.28, рис. 7.29).

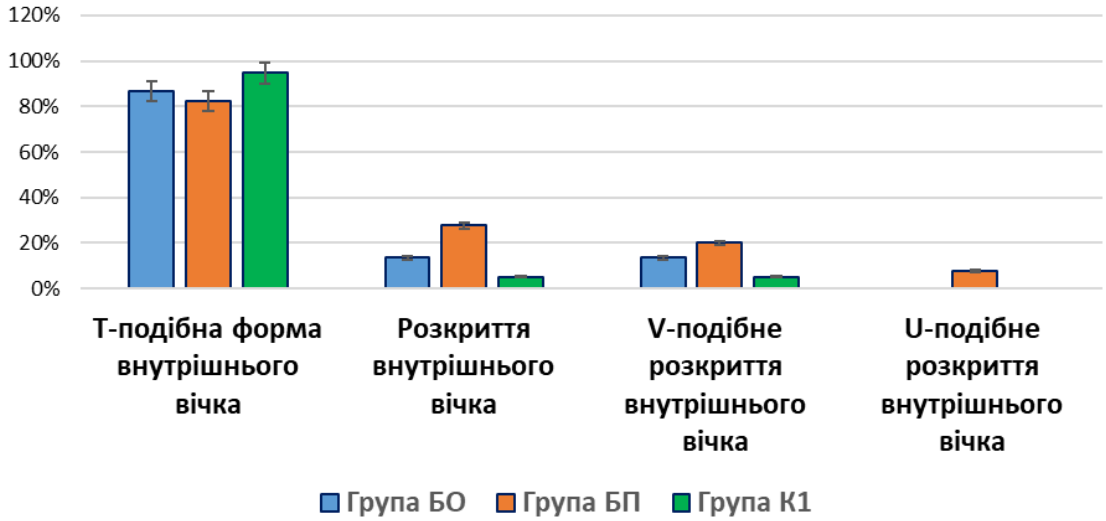

Рис. 7.28. **Дані цервікометрії у 18-20 тижнів вагітності у жінок досліджуваних груп з ІЦН**

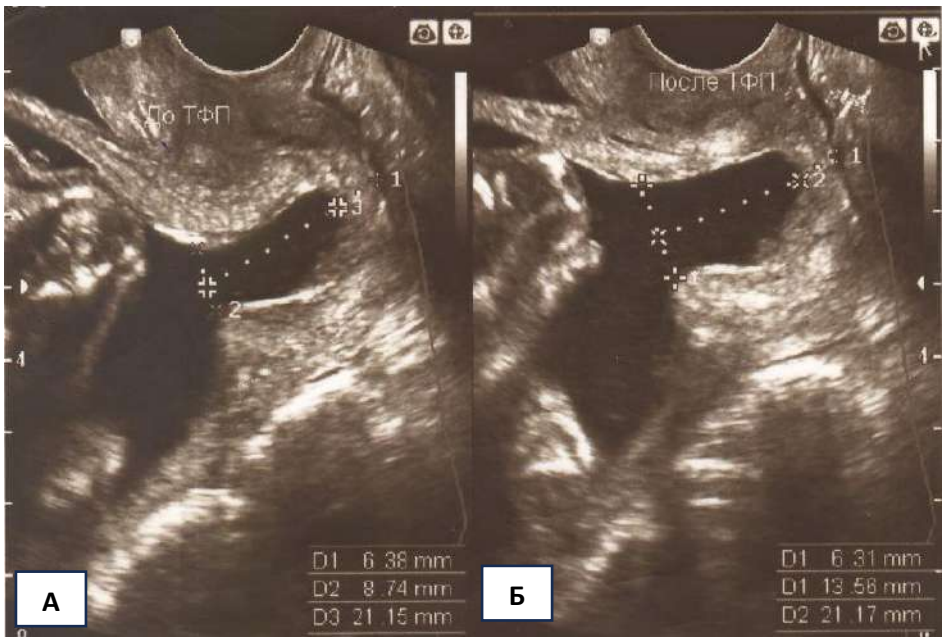

Рис. 7.29. **Вагінальна цервікометрія до (А) та після (Б) проведення фундальної проби у вагітної у терміні гестації 18-19 тижнів:** функціональна довжина шийки матки до проби – 6,38 мм, після проби – 6,31 мм, ширина шийки матки – 28,11 мм та 31,12 мм, товщина нижнього сегмента – 6 мм та 6 мм, діаметр внутрішнього зіва – 8,74 мм та 13,58 мм, глибина розкриття внутрішнього зіва – 21,15 мм та 21,17 мм, форма внутрішнього зіва – U-подібна. Акушерський песарій доктора Арабін введений у терміні 19-20 тижнів гестації.

Доплерометричне дослідження маткової перфузії у 11-13 тижнів вагітності показало відсутність статистично значимих відмінностей середнього ІП правої маткової артерії у групі БО і у групі БП, тоді цей показник у групі БО у 1,50 раза і у групі БП у 1,41 раза був менший порівняно з контролем – 1,25±0,06 і 1,33±0,07 проти 1,88±0,05 ($p_{бо-к}<0,01$, $p_{бп-к}<0,01$, $p_{бо-бп}>0,05$); середній ІП лівої маткової артерії у 11-13 тижнів вагітності у групі БО був менший за такий у групі БП у 1,13 раза, при цьому середній ІП лівої маткової артерії у групі БО у 1,39 раза і у групі БП у 1,23 раза був менший порівняно з контролем – 1,37±0,04 і 1,55±0,06 проти 1,91±0,06 ($p_{бо-к}<0,01$, $p_{бп-к}<0,01$, $p_{бо-бп}<0,01$).

У 29-31 тиждень вагітності середній ІП у правій матковій артерії у групі БО був менший за аналогічний показник у групі БП у 1,13 раза, у групі БО був у 1,22 раза і у групі БП у 1,08 раза нижчий, ніж у групі К1 – 0,62±0,02 і 0,70±0,02 проти 0,76±0,02 ($p_{бо-к}<0,01$, $p_{бп-к}<0,05$, $p_{бо-бп}<0,01$). У 29-31 тиждень вагітності у групі БО середній ІП у лівій матковій артерії був нижчий за такий у групі БП у 1,18 раза, у групі БО був у 1,21 раза нижчий, ніж у групі К1, і у групі БП вірогідно від контрольних показників не відрізнявся – 0,64±0,02 і 0,75±0,02 проти 0,78±0,03 ($p_{бо-к}<0,01$, $p_{бп-к}>0,05$, $p_{бо-бп}<0,01$).

У 36-37 тижнів вагітності не зареєстровано статистично значимих відмінностей середнього ІП правої маткової артерії у групі БО і у групі БП, у той же час у групі БО у 1,25 раза і у групі БП у 1,12 раза він був менший порівняно з контролем – 0,66±0,03 і 0,74±0,03 проти 0,83±0,03 ($p_{бо-к}<0,01$, $p_{бп-к}<0,04$, $p_{бо-бп}>0,05$); середній ІП лівої маткової артерії у 36-37 тижнів гестації у групі БО був менший за такий у групі БП у 1,35 раза, цей показник у групі БО був у 1,22 раза менший порівняно з контролем, а у групі БП не мав вірогідних відмінностей з контролем – 0,67±0,02 і 0,90±0,04 проти 0,81±0,03 ($p_{бо-к}<0,01$, $p_{бп-к}>0,05$, $p_{бо-бп}<0,01$) (рис. 7.30).

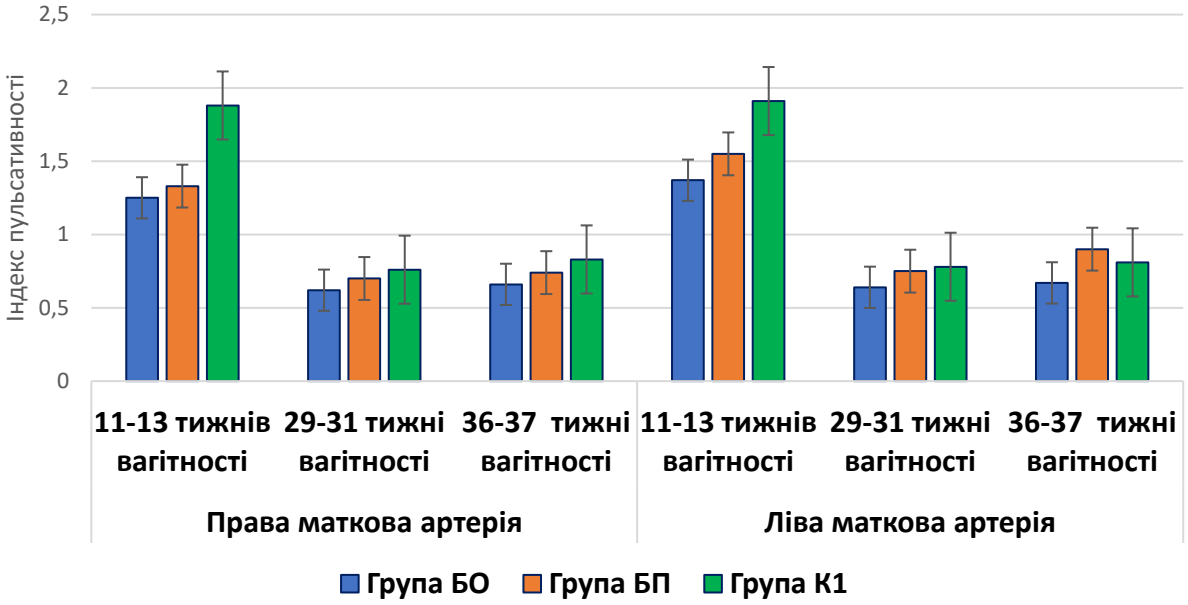

Рис. 7.30. **Індекс пульсативності маткових артерій в динаміці вагітності в залежності від використаних методик ведення вагітності**

У 29-31 тиждень вагітності середній ІП у пупковій артерії плода у групі БО не мав вірогідних відмінностей з аналогічним показником у групі БП, у групі БО був у 1,09 раза більший порівняно з контролем і у групі БП не мав відмінностей з аналогічним показником у групі К1 – 0,95±0,02 і 1,00±0,02 проти 1,04±0,04 ($p_{бо-к}<0,05$, $p_{бп-к}>0,05$, $p_{бо-бп}>0,05$); у 36-37 тижнів вагітності не зареєстровано статистично значимих відмінностей між досліджуваними групами щодо середнього ІП пупкової артерії плода – 0,84±0,02 у групі БО, 0,87±0,03 у групі БП проти 0,83±0,03 у групі К1 ($p_{бо-к}>0,05$, $p_{бп-к}>0,05$, $p_{бо-бп}>0,05$). У 29-31 тиждень вагітності середній ІП у середній мозковій артерії плода між групами БО і БП не мав вірогідних відмінностей, у групі БО був більший за аналогічний показник у групі К1 у 1,25 раза, у групі БП теж у 1,25 раза – 2,23±0,06 і 2,24±0,07 проти 1,79±0,05 ($p_{бо-к}<0,01$, $p_{бп-к}<0,01$, $p_{бо-бп}>0,05$); у 36-37 тижнів вагітності не зареєстровано статистично значимих відмінностей середнього ІП середньої мозкової артерії плода між групами БО і БП, у той же час у групі БО цей показник у 1,19 раза і у групі БП у 1,18 раза

був вищий порівняно з контролем – 2,00±0,04 і 1,99±0,06 проти 1,69±0,04 ($p_{бо-к}$<0,01, $p_{бп-к}$<0,01, $p_{бо-бп}$>0,05) (рис. 7.31).

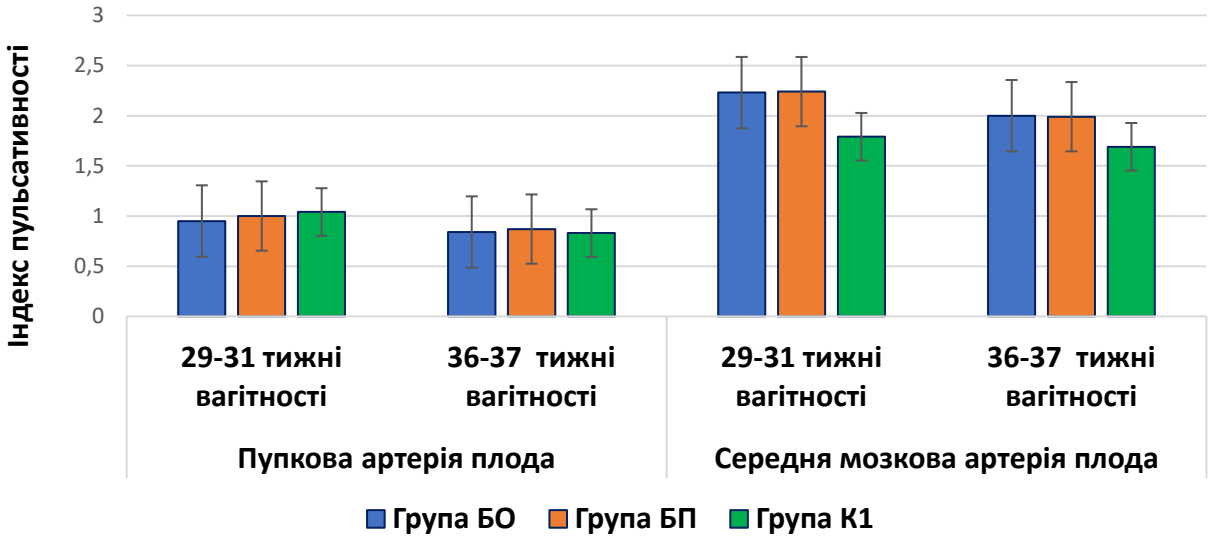

Рис. 7.31. **Індекс пульсативності маткових артерій в динаміці вагітності в залежності від використаних методик ведення вагітності**

Заключення

Застосування розробленої лікувально-профілактичної методики ведення вагітності у жінок пізнього репродуктивного віку з вагітністю, індукованою в програмах допоміжних репродуктивних технологій приводить до покращення показників: функціональної активності оваріо-хоріально-плацентарного комплексу, що проявляється вірогідним підвищенням рівнів Р4, PLGF, β-ХГЛ, PAPP-A, Е3в, АФП; цитокінового профілю і продукції білків запалення – до вірогідного зниження сироваткових рівнів IL-1β, TNF-α, INF-γ, IL-2, IL-4, IL-6 та СРБ впродовж гестаційного періоду та підвищення сироваткового вмісту IL-10 та альбуміну; вітамінно-мінерального обміну – підвищує забезпеченість організму жінок пізнього репродуктивного віку VD, Mg, Cu, Zn та Se впродовж гестаційного періоду та після пологів; метаболізму ω3 ПНЖК в динаміці гестаційного процесу; нітрозативного статусу – значимо збільшується продукція вільного L-аргініну і оксиду азоту, що проявляється підвищенням концентрації сумарних NOx. У вагітних з використанням розробленої лікувально-профілактичної методики ведення вагітності рідше

спостерігається розкриття внутрішнього вічка (13,51 % проти 27,69 %, ВШ 0,4080 [0,1727-0,9640), p<0,05), кращі показники кровотоку у лівій матковій артерії впродовж вагітності і у правій матковій артерії у терміні 29-31 тиждень гестації.

7.3. Клінічна ефективність застосування розробленої лікувально-профілактичної методики ведення індукованої у програмах допоміжних репродуктивних технологій вагітності в жінок пізнього репродуктивного віку.

Проаналізований перебіг вагітності у досліджуваних групах в залежності від методики ведення (табл. 7.1).

Таблиця 7.1.

Особливості перебігу вагітності у жінок досліджуваних груп

Показник	Група		
	БО, n=74	БП, n=65	К1, n=57
1	*2*	*3*	*4*
Загроза викидня, n (%)	7 (9,46) к,бп	20 (30,77) бо	13 (22,81)
Загроза передчасних пологів, n (%)	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)
Центральне передлежання хоріону, n (%)	10 (13,51) к	4 (6,15)	1 (1,78)
Ретроплацентарна гематома, n (%)	0 (0,00) бп	7 (10,77) к,бо	0 (0,00)
Крайове передлежання плаценти до 30 тижнів вагітності, n (%)	4 (5,41)	6 (9,23)	2 (3,51)
Крайове передлежання плаценти після 30 тижнів вагітності, n (%)	0 (0,00)	0 (0,00)	1 (1,78)

Продовження табл. 7.1.

1	*2*	*3*	*4*
Низька плацентація до 30 тижнів вагітності, n (%)	15 (20,27)	23 (35,38)	16 (28,07)
Низька плацентація після 30 тижнів вагітності, n (%)	0 (0,00)	7 (10,77) к	1 (1,75)
Центральне передлежання плаценти до 30 тижнів вагітності, n (%)	4 (5,41)	0 (0,00)	0 (0,00)
Центральне передлежання плаценти після 30 тижнів вагітності, n (%)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)
Дисфункція плаценти, n (%)	6 (8,11) к,бп	18 (27,69) бо	13 (22,81)
Передчасне відшарування нормально розташованої плаценти, n (%)	0 (0,00)	4 (6,15)	1 (1,75)
Залізодефіцитна анемія, n (%)	2 (2,70) к,бп	8 (13,11) бо	7 (12,28)
Гестаційні розлади під час вагітності, n (%)	10 (13,51)	14 (21,88)	7 (12,28)
Гіпертензія, яка існувала до вагітності, n (%)	7 (9,46)	4 (6,15)	2 (3,51)
Гестаційна гіпертензія, n (%)	0 (0,00)	5 (7,69)	2 (3,51)
Прееклампсія легкої та помірної важкості, n (%)	2 (2,70)	5 (7,69)	2 (3,51)
Важка прееклампсія, n (%)	1 (1,35)	3 (4,62)	1 (1,75)
Гестаційний цукровий діабет, n (%)	4 (5,41)	11 (16,92)	2 (3,51)
Гестаційний стеатогепатоз, n (%)	2 (2,70)	9 (13,85)	1 (1,75)
Істміко-цервікальна недостатність, n (%)	10 (13,51) к,бп	18 (27,69) к,бо	3 (5,26)
Маловоддя, n (%)	2 (2,70)	2 (3,08)	1(1,75)
Багатоводдя, n (%)	6 (8,11)	4 (6,15)	9 (15,79)
Термін гестації під час пологів, M±SEM, тижні	38,53±0,22 бп	37,65±0,18 к,бо	38,74±0,23

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

Встановлено, що застосування розробленої лікувально-профілактичної методики ведення індукованої у програмах ДРТ вагітності в жінок пізнього репродуктивного віку привело до зниження кількості випадків загрози викидня у 2,93 раза – 9,46 % проти 27,69 % (ВШ 0,2351 [0,0918-0,6018], p<0,01), загрози передчасних пологів у 4,10 раза – 6,76 % проти 27,69 % (ВШ 0,1892 [0,0657-0,5450], p<0,01), ретрохоріальних гематом у 2,05 раза – 13,51 % проти 27,69 % (ВШ 0,3783 [0,1610-0,8889], p<0,03), крайового передлежання хоріону у 1,60 раза – 29,73 % проти 47,69 % (ВШ 0,4640 [0,2312-0,9314], p<0,04), ретроплацентарних гематом – 0,00 % проти 10,77 % (p<0,01), дисфункції плаценти у 3,41 раза – 8,11 % проти 27,69 % (ВШ 0,2304 [0,0851-0,6237], p<0,01), залізодефіцитної анемії у 4,86 раза – 2,70 % проти 13,11 % (ВШ 0,1979 [0,0404-0,9686], p<0,05), ІЦН у 2,05 раза – 13,51 % проти 27,69 % (ВШ 0,4080 [0,1727-0,9640], p<0,05), збільшення терміну гестації під час пологів – (38,53±0,22) проти (37,65±0,18) тижня.

Зареєстрована тенденція до зниження гіпертензивних розладів під час гестації при використанні розробленої методики: у групі БО у жодному випадку не спостерігали гестаційної гіпертензії, у групі БП – у 5 (7,69 %) вагітних (p>0,05), кількість випадків прееклампсії легкої та помірної важкості у групі БО була менша, ніж у групі БП у 2,85 раза (ВШ 0,3333 [0,0624-1,7801], p>0,05).

За кількістю випадків ПРПО досліджувані групи були гомогенними: 7 (9,59 %) жінок у групі БО, 6 (9,53 %) – у групі БП, 5 (8,77 %) – у групі К1 (табл. 7.2).

Таблиця 7.2.

Характер пологів у досліджуваних групах, n (%)

Показник	Група		
	БО, n=74	БП, n=65	К1, n=57
1	*2*	*3*	*4*
ПРПО	7 (9,59)	6 (9,23)	5 (8,77)
Термінові пологи	69 (93,24) ^{бп}	52 (80,00) ^{к,бо}	53 (92,08)

Продовження табл. 7.2.

1	*2*	*3*	*4*
Передчасні пологи	5 (6,76) ^{бп}	13 (20,00) ^{к,бо}	4 (7,02)
Пологи через природні статеві шляхи	25 (33,78) ^{к}	22 (33,85) ^{к}	41 (71,93)
Кесарів розтин	49 (66,22) ^{к}	43 (66,15) ^{к}	16 (28,07)

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

Застосування розробленої лікувально-профілактичної методики ведення індукованої у програмах ДРТ вагітності в жінок пізнього репродуктивного віку привело до збільшення частоти термінових пологів – 93,24 % проти 80,00 % (ВШ 3,4500 [1,1571-10,2861], $p<0,03$), зменшення кількості передчасних пологів – 6,76 % проти 20,00 % (ВШ 0,2899 [0,0972-0,8642], $p<0,03$). Вірогідних відмінностей між групою БО і К1 за частотою термінових та передчасних пологів не виявлено. Зареєстрована статистично значима різниця між групами БП і К1 за частотою термінових пологів – 80,00 % проти 92,08 % (ВШ 0,3019 [0,0924-0,9866], $p<0,05$) і передчасних пологів – 20,00 % проти 7,02 % (ВШ 3,3125 [1,0136-10,8252], $p<0,03$).

Частота пологів через природні статеві шляхи у група БО (25 (33,78 %) випадків) і групі БП (22 (33,85 %)) була нижчою відповідно у 2,13 раза і у 2,12 раза, ніж у групі К1 (41 (71,93 %), $ВШ_{бо-к}$ 0,1991 [0,0938-0,4224], $p_{бо-к}<0,01$; $ВШ_{бп-к}$ 0,1997 [0,0922-0,4326], $p_{бп-к}<0,01$). Кількість випадків оперативного розродження шляхом кесаревого розтину у групі БО (49 (66,22 %)) і у групі БП (43 (66,15 %)) перевищувала аналогічний показник у групі К1 (16 (28,07 %)) відповідно у 2,36 раза і у 2,36 раза ($ВШ_{бо-к}$ 5,0225 [2,3672-10,6565], $p_{бо-к}<0,01$; $ВШ_{бп-к}$ 5,0085 [2,3117-10,8513], $p_{бп-к}<0,01$).

Частота СЗРП у групі БО була вірогідно нижча за таку у групі БП у 9,12 раза – 1 (1,35 %) випадок проти 8 (12,31 %) ($ВШ_{бо-бп}$ 0,0976 [0,0119-0,8031], $p_{бо-бп}<0,04$) і за аналогічну у групі К1 невірогідно нижча у 6,50 раза – 1 (1,35 %) випадок проти 5 (8,77 %) ($ВШ_{бо-к}$ 0,1425 [0,0162-1,2557], $p_{бо-к}>0,05$). Зріст

новонародженого у групі БО ((53,27±0,55) см) перевищував такий у групі БП ((51,55±0,45) см) і вірогідно не відрізнявся від такого у групі К1((53,84±0,48) см) ($p_{бо-к}$>0,05, $p_{бп-к}$<0,01, $p_{бо-бп}$<0,02). Маса новонародженого у групі БО ((3 510±76) г) була більша за таку у групі БП ((3 412±70) г) і вірогідно не відрізнялася від такої у групі К1((3 448±74) г) ($p_{бо-к}$>0,05, $p_{бп-к}$>0,05, $p_{бо-бп}$<0,05). Оцінка стану новонародженого за шкалою Апгар на 1-й хв у групі БО ((7,85±0,06) бала) була вища за таку у групі БП ((7,58±0,06) бала) і статистично не відрізнялась від такої у групі К1 ((7,88±0,07) бала) ($p_{бо-к}$>0,05, $p_{бп-к}$<0,01, $p_{бо-бп}$<0,01). Оцінка стану новонародженого за шкалою Апгар на 5-й хв у групі БО ((8,16±0,05) бала) не відрізнялась від аналогічної у групі БП ((8,09±0,04) бала) і статистично була більше, ніж у групі К1 ((7,96±0,08) бала) ($p_{бо-к}$<0,04, $p_{бп-к}$>0,05, $p_{бо-бп}$>0,05) (табл. 7.3).

Таблиця 7.3.

Стан новонароджених дітей

Показник	Група		
	БО, n=74	БП, n=65	К1, n=57
СЗРП, n (%)	1 (1,35) ^{бп}	8 (12,31) ^{бо}	5 (8,77)
Зріст новонародженого, 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
Оцінка за шкалою Апгар на 5-й хв., M±SEM, бали	8,16±0,05 ^{к}	8,09±0,04	7,96±0,08

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

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; болю – (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 (рис. 7.32).

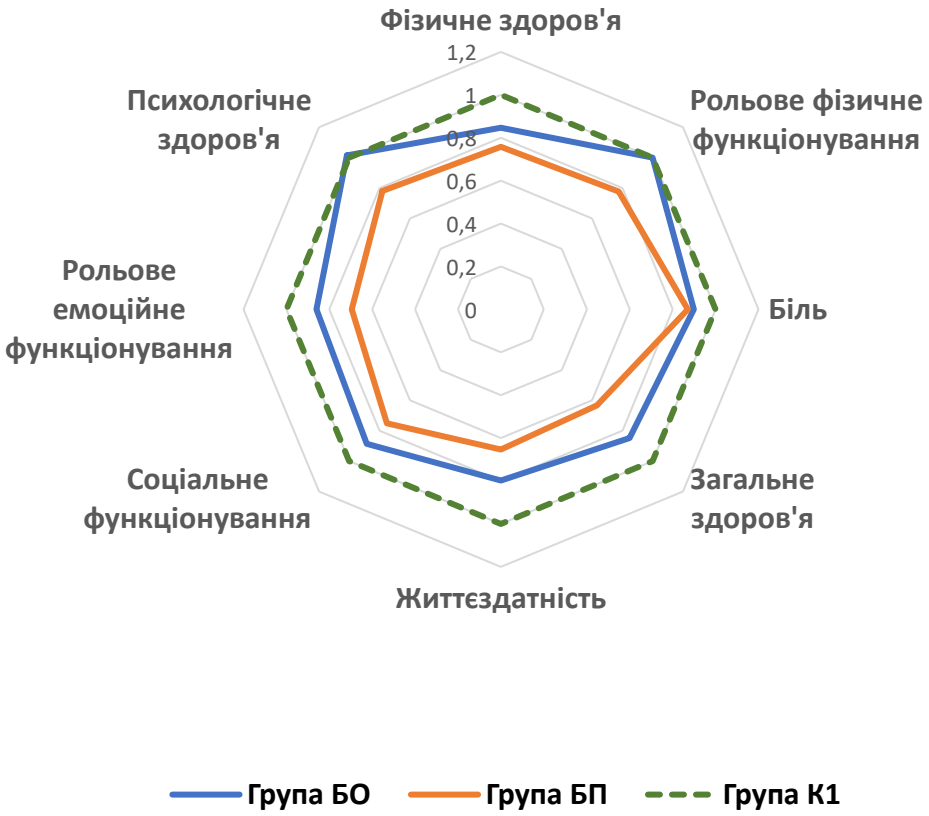

Рис. 7.32. **Зміщення показників якості життя у групах жінок пізнього репродуктивного віку з індукованою вагітністю у програмах ДРТ в залежності від методики ведення відносно аналогічних показників у жінок пізнього репродуктивного віку після природної концепції, прийнятих за одинцю (- - -)**

Заключення

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 0,2351 [0,0918-0,6018]), загрози передчасних пологів – 6,76 % проти 27,69 % (ВШ 0,1892 [0,0657-0,5450]), ретрохоріальних гематом – 13,51 % проти 27,69 % (ВШ 0,3783 [0,1610-0,8889]), крайового передлежання хоріону – 29,73 % проти 47,69 % (ВШ 0,4640 [0,2312-0,9314]), ретроплацентарних гематом – 0,00 % проти 10,77 % ($p<0,01$), дисфункції плаценти – 8,11 % проти 27,69 % (ВШ 0,2304 [0,0851-0,6237]), залізодефіцитної анемії – 2,70 % проти 13,11 % (ВШ 0,1979 [0,0404-0,9686]), ІЦН – 13,51 % проти 27,69 % (ВШ 0,4080 [0,1727-0,9640]), збільшення терміну гестації під час пологів – (38,53±0,22) проти (37,65±0,18) тижнів, збільшення частоти термінових пологів – 93,24 % проти 80,00 % (ВШ 3,4500 [1,1571-10,2861]), зменшення кількості передчасних пологів – 6,76 % проти 20,00 % (ВШ 0,2899 [0,0972-0,8642]) і частоти СЗРП – 1,35 % проти 12,31 % (ВШ 0,0976 [0,0119-0,8031]), підвищення зросту новонародженого – (53,27±0,55) см проти (51,55±0,45) см ($p<0,02$) та його маси – (3 510±76) г проти (3 412±70) г ($p<0,05$), збільшення оцінки стану новонародженого за шкалою Апгар на 1-й хв – 7,85±0,06 проти (7,58±0,06) бала ($p<0,01$), підвищення всіх показників за всіма шкалами SF-36 у терміні гестації 36 тижнів: за шкалою фізичного здоров'я – 76,15±1,55 проти 68,15±2,31 бала, рольового фізичного функціонування – 85,59±2,18 проти (66,39±2,23) бала, болю – 75,72±2,73 проти (73,36±3,22) бала, загального здоров'я – 72,44±1,84 проти (54,07±1,64) бала, життєздатності – 58,16±2,22 проти (47,63±2,16) бала, соціального функціонування – 72,22±2,10 проти (61,26±2,20) бала, рольового емоційного функціонування – 66,24±1,80 проти (53,56±2,04) бала, психологічного здоров'я – 69,47±1,82 проти (53,42±2,31) бала.

Матеріали розділу представлені у друкованих працях [411, 422, 429-434].

РОЗДІЛ 8
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

В умовах сьогодення тенденція до більш пізнього народження дитини спостерігається все частіше в розвинених країнах. Природні процеси старіння ендокринної системи та органів, які беруть участь у заплідненні й виношуванні вагітності, мають першочергове значення. Водночас завдяки успіхам сучасних технологій у безплідних жінок пізнього репродуктивного віку з'являється можливість втілити мрію щодо материнства за допомогою ДРТ. На заваді цьому може стати наявність соматичної та гінекологічної патології, яка на тлі вагітності, що настала завдяки застосуванню ДРТ, обумовлює ризик розвитку ускладнень вагітності, пологів, післяпологового та неонатального періоду. Отже, незважаючи на прицільне вивчення, проблема забезпечення неускладненого перебігу вагітності після 35 років далека від розуміння і розв'язання [426, 431, 381].

Підставою для виділення вагітних пізнього репродуктивного віку в окрему групу є дані про поступове зниження функції репродуктивної системи вже після 30 років. Вищевказаний біологічний феномен деякі дослідники пов'язують з низьким рівнем стероїдних гормонів крові, зумовленим виснаженням овариального резерву («вік яєчників»). Інші схильні відводити визначальну роль в цьому процесі зниженню сприйнятливості ендометрія («вік ендометрія») і чутливості гормональних рецепторів міометрію («вік матки»). Так чи інакше, вікові зміни організму жінки, на думку більшості авторів, є фактором ризику виникнення ускладнень вагітності, пологів і післяпологового періоду, що дозволяє віднести таку вагітність до «проблемної». Незважаючи на підвищений інтерес до вивчення даної проблеми серед акушерів-гінекологів та педіатрів, до кінця не ясний цілий ряд аспектів «пізньої» вагітності і пологів, особливо в програмах ДРТ.

Представляють інтерес психологічний статус, гінекологічна і коморбідна соматична захворюваність, вікові зміни репродуктивної системи і їх зв'язок з розвитком ускладнень вагітності та пологів в пізньому репродуктивному віці, комплекс лікувально-профілактичних заходів з метою зниження акушерської та перинатальної захворюваності. Крім того, актуально вивчення не тільки перинатальних наслідків, а й подальшого фізичного і психічного розвитку дітей, народжених жінками віком понад 35 років.

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

Для рішення поставленої мети на підставі ретроспективного аналізу медичної документації проаналізовані результативність програм ДРТ та вплив штучного запліднення з АО на перебіг вагітності, пологів і стан новонароджених у жінок пізнього репродуктивного віку; ретроспективно встановлена роль товщини ендометрія в день тригера овуляції під час проведення програм ДРТ та вплив проведення штучного запліднення з ДО на результати вагітності у жінок пізнього репродуктивного віку; досліджені особливості мікробіоти цервіко-вагінального компартменту, гормонального та цитокінового статусу в динаміці вагітності, сироваткові та еритроцитарні рівні Mg і забезпеченість основними мікронутрієнтами, метаболізм системи VD, рівні ω3 ПНЖК, функціональні особливості ендотеліальної системи, стан фето-матково-плацентарного кровотоку, психологічний компонент гестаційної домінанти та якість життя під час вагітності, морфофункціональні особливості плацент від породіль пізнього репродуктивного віку з одноплідною вагітністю, індукованою в програмах ДРТ; розроблена

комплексна лікувально-профілактична методика ведення вагітності, індукованої в програмах ДРТ у жінок пізнього репродуктивного віку і оцінена ефективність її застосування.

У роботі застосовані такі методи дослідження, як клініко-анамнестичні, антропометричні, загальні клініко-лабораторні, внутрішнє та зовнішнє акушерське обстеження, імунохімічні, спектрофотометричні, мікробіологічні, інструментальні, психометричні, морфологічні та імуногістохімічні, статистичні.

На першому етапі дослідження проведено ретроспективний аналіз статистичної звітності про ДРТ за 6 років роботи відділення репродукції Університетської клініки № 1 «Центр відновної та реконструктивної медицини» ОНМеДУ. Серед 2414 розпочатих програм ДРТ 56,30 % склали жінки активного репродуктивного віку (<35 років) і 43,70 % пацієнтки пізнього репродуктивного віку (≥ 35 років).

Встановлено, що результативність лікування безпліддя в програмах ДРТ залежить від віку жінок – клінічна вагітність у осіб понад 35 років настає – 32,98 % проти 67,02 %; ВШ 1,92 [1,60-2,30]). 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]) [406].

Проспективне дослідження F. O. Adebayoet al. (2023) визначило аналогічний вплив віку жінки на результат настання вагітності після IVF-ET [435]. Клінічна частота вагітності для жінок віком до 30 років становила 69,4 %, тоді як частота вагітності для пацієнток віком 30-34 роки, 35-39 років і 40-43 роки становила 52,6 %, 24,7 % і 9,4 % відповідно (p<0,0001). Отримані нами дані також співпадають з результатами International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technologies (ICMART) 2025 року [436].

Для визначення впливу ДРТ 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 програмах ДРТ АО з ендометрієм нормальної товщини у день тригера овуляції групи 1А, і 56 здорових осіб ≥ 35 років з вагітністю після природної концепції групи 2А; вивчений стан новонароджених і показники здоров'я 105 дітей до одного року групи 1Б від жінок групи 1А і 56 дітей до одного року групи 2Б від жінок групи 2А. Контрольна група вагітних з самостійною вагітністю 2А підбиралася парно-зв'язаним методом і була однорідна з основною групою 1А за віком та антропометричними показниками. Середній вік жінок групи 1А складав (38,08±0,25) року, групи 2А – (39,42±0,47) року ($p>0,05$), а ІМТ – (24,10±0,32) кг/м^2 проти (23,41±0,55) кг/м^2 ($p>0,05$).

Жінки ≥ 35 років з заплідненням після ДРТ порівняно з особами ≥ 35 років після природньої концепції частіше мали в анамнезі гінекологічну патологію у вигляді хронічного сальпінгоофориту (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 ендометрія (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 відбивалося на настанні і перебігу вагітності.

При аналізі екстрагенітальної патології встановлено, що у осіб групи 1А порівняно з особами групи 2А 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]), хвороби травного тракту (33,33 % проти 7,55 %, ВШ 6,13 [2,05-18,35]), хронічні запальні захворювання 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 ≥ 35 років у осіб групи 1А порівняно з особами групи 2А 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 є частіше передчасними в 1,84 раза – 16,19 % проти 3,37 % (ВШ 5,22 [1,16-23,47]). Жінки ≥ 35 років після ДРТ порівняно з особами ≥ 35 років після природньої концепції частіше розроджувалися шляхом операції кесарів розтин – 77,14 % проти 16,07 % (ВШ 17,63 [7,56-41,08]).

Отримані дані співпадають з результатами метааналізу R. L. Pinheiro et al. (2019) [437], за результатами якого постулюється, що жінки похилого віку мають вищий ризик несприятливих акушерських та перинатальних наслідків. Хоча більшість несприятливих наслідків можна пояснити фізіопатологічними змінами жіночого репродуктивного апарату, які виникають із старінням та супутніми захворюваннями, згідно з існуючою літературою, похилий вік матері може бути незалежним фактором ризику сам по собі [437].

Із збільшенням використання ДРТ оцінка потенційних ризиків для здоров'я дітей, зачатих за допомогою ДРТ, є важливою для громадського здоров'я [438]. У літературі вказується, що діти, народжені від старших першопороділь матерів більш підтверджені патологічним процесам, які знижують їх адаптивні можливості в періоді ранньої кардіо-респіраторної адаптації та період аутостабілізації внутрішніх органів [439].

При проведеному нами 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 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) [402].

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 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]) [403].

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) [403].

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.

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 пацієнток групи Т були з тонким ендометрієм та 105 осіб групи 1А з ендометрієм нормальної товщини.

Аналіз ускладнень під час гестації при індукованій одноплідній вагітності в залежності від товщини ендометрія у день тригера овуляції показав, що жінок з вихідним тонким ендометрієм та аутологічним ДРТ від

пацієнток групи контролю відрізняє більша частота гестаційного пієлонефриту (10,91 % проти 0,00 %, p<0,01), загрози викидня – у 9,84 раза (52,73 % проти 5,36 %; ВШ 19,71 [5,49-70,73]), загрози передчасних пологів – у 9,17 раза (32,73 % проти 3,57 %; ВШ 13,14 [2,87-60,03]), плацентарної дисфункції – у 7,12 раза (38,18 % проти 5,36 %; ВШ 10,91 [3,02-39,41]), гестаційних набряків – у 6,62 раза (23,64 % проти 3,57 %; ВШ 8,36 [1,79-39,08]) [404].

Під час гестації для жінок програм ДРТ 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]), 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]), СЗРП – 12,73 % проти 3,81 % (ВШ 3,68 [1,03-13,19]) [404, 407].

Під час пологів породіль з вихідним тонким ендометрієм в програмах ДРТ АО від вагітних з вихідним ендометрієм нормальної товщини відрізняла більша частота прееклампсії у пологах – 12,73 % проти 3,81 % (ВШ 3,68 [1,03-13,19], p<0,05), 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 після ДРТ АО з вихідним тонким ендометрієм порівняно з породіллями 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 вага 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) [404].

Породіль після ДРТ/АО з вихідним ендометрієм нормальної товщини від породіль після природньої концепції відрізняє менший середній термін гестації на момент пологів ((38,31±0,23) тижня проти (38,89±0,21) тижня, p<0,01), менша частота нормальних пологів – 20,95 % проти 51,79 % (ВШ 0,25 [0,12-0,50]), більша частота передчасних пологів – 16,19 % проти 3,72 % (ВШ 5,22 [1,16-23,47]), ускладнених пологів – 79,05 % проти 48,21 % (ВШ 4,05 [2,00-8,19]), кесаревого розтину – 77,14 % проти 16,07 % (ВШ 17,63 [7,56-41,08]), менша оцінка по шкалі Апгар на 1-й хв ((7,39±0,10) бала проти (7,80±0,11) бала, p<0,01).

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 програмах 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 природньої концепції.

Середній вік жінок з вилікуваним безпліддям групи ДРТ/ДО дорівнював (42,04±0,27) року, групи ДРТ/АО – (41,63±0,16) року, групи К – (41,46±0,18) року, ІМТ відповідно – (24,43±0,54) кг/м^2, (24,09±0,75) кг/м^2, (23,25±0,37) кг/м^2. Середня тривалість безпліддя між групами ДРТ/ДО і ДРТ/АО не мала вірогідних відмінностей – (9,38±0,78) року проти (10,20±0,82) року.

Вагітних після ДРТ/ДО від вагітних після ДРТ/АО відрізняла менша наявність випадків чоловічого безпліддя – 64,29 % проти 95,92 % (ВШ 0,08 [0,02-0,35]), попередніх вагітностей – 39,29 % проти 69,39 % (ВШ 0,29 [0,13-0,64]1) і попередніх пологів – 17,86 % проти 36,73 % (ВШ 0,37 [0,13-0,92]). 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 ІЦН (8,93 % проти 26,53 % (ВШ 0,27 [0,09-0,83], p<0,02) 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. [405]. M. Mascarenhas et al. (2017) [440] у своєму мета-аналізі показали, що існує підвищений ризик передчасних пологів від 10,8 % до 15,9 % після ДРТ/ДО порівняно з таким після ДРТ АО (9 %), низької маси тіла новонародженого – 10,1-14,4% проти 9 %. За даними R. Rahav-Koren et al. (2024) [441], жінки віком 40-45 років, які проходять ДРТ/ДО, мають більший ризик передчасних пологів, можливо, через більшу частоту гіпертензивних розладів під час вагітності. Проведене ретроспективне дослідження у 4 міжнародних центрах ДРТ на 3 континентах показало збільшення частоти передчасних пологів до 37 тижнів і масу тіла для всієї когорти живонароджених від одноплідних вагітностей, індукованих в програмах ДРТ/ДО порівняно з ДРТ/АО. Маса тіла новонароджених при перенесенні свіжих і заморожених донорських ембріонів становила (3166 г ± 601) г і (3137 г ± 626) г відповідно [442].

На другому етапі дослідження проведено визначення ролі вікового фактору та самого ДРТ на перебіг вагітності та пологів при вагітності, індукованій в програмах ДРТ. Проведення комплексного проспективного обстеження 123 жінок з вагітністю, індукованою в програмах ДРТ, в динаміці гестації, серед яких 65 жінок групи БП були у віці ≥ 35 років і 58 осіб у віці < 35 років, а також 57 жінок групи К1 з вагітністю після природної концепції: дослідження мікробіоти цервіко-вагінального компартменту, функціональної активності оваріо-хоріально-плацентарного комплексу, цитокінового профілю та продукції СРБ і альбуміну, забезпеченості організму жінок Mg та декотрими мікроелементами, показників метаболічної системи VD, функціональних особливостей ендотеліальної системи, ФМПК, ПКГД та якості життя, морфофункціональних особливостей послідів.

Середній вік жінок досліджуваних груп Б ((38,37±0,28) року), БО ((38,27±0,30) року), БП ((38,83±0,53) року і К1 ((38,16±0,29) року) не мав статистично значимих відмінностей між собою, але у всіх перерахованих групах був вірогідно більший, ніж у групі В ((30,86±0,38) року).

Виявлені статистично значимі відмінності між клініко-анамнестичними даними вагітних після програм ДРТ в залежності від віку. Жінок пізнього репродуктивного віку від осіб активного репродуктивного віку відрізняла довша середня тривалість безпліддя – 8,77±0,44 проти (4,44±0,40) року; настання вагітності в програмах ДРТ/ДО у 21,58 % проти 0,00 %; більша середня кількість попередніх вагітностей – 0,78±0,11 проти 0,59±0,12; більше число жінок з лейоміомою матки – 33,09 % проти 12,07 % випадків; більш рідка патологія шийки матки в анамнезі – 58,27 % проти 82,76 % осіб; наявність вузлового зобу у 8,63 % випадків проти 0,00 %.

Встановлені клініко-анамнестичні відмінності між вагітними пізнього репродуктивного віку, у яких вагітність була індукована в програмах ДРТ, і вагітними після природного зачаття: у групі Б реєструвався більш пізній вік менархе – 13,44±0,11 проти (12,74±0,16) року; було менше число осіб в анамнезі з рясними менструаціями – 7,91 % проти 24,56 %, з попередніми вагітностями – 45,32 % проти 84,21 %, з попередніми пологами – 19,42 % проти 71,93 %, зі штучними абортами – 12,95 % проти 33,33 %; більша кількість жінок з першою поточною вагітністю – 55,50 % проти 15,79 %, менша кількість осіб з другою поточною вагітністю – 21,58 % проти 36,84 %.

Звертає на себе увагу висока наявність у досліджуваних групах жінок з викиднями: у групі Б – у 28,06 % випадках, у групі В – у 25,86 %, у групі К1 – у 29,82 %.

Серед коморбідних соматичних захворювань у жінок групи Б порівняно з контролем частіше реєстрували ендокринні захворювання – 35,25 % проти 12,28 % випадків, захворювання шлунково-кишкового тракту – 31,65 % проти 14,04 %, захворювання серцево-судинної системи – 27,34 % проти 10,53 %, захворювання сечовидільної системи – 25,90 % проти 12,28 %, алергічну

хворобу у 3,28 раза – 17,27 % проти 5,26 %. Вагітних пізнього репродуктивного віку після програм ДРТ від вагітних після природного зачаття відрізняла більша частота перенесених цистектомій – 13,67 % проти 1,75 %; сальпіголізісу – 13,67 % проти 1,75 %.

Для виявлення особливостей перебігу вагітності, індукованої в програмах ДРТ, в жінок пізнього репродуктивного віку проведено порівняння результатів проспективного дослідження 65 вагітних ≥ 35 років групи БП (основна група), 58 вагітних < 35 років групи В (група порівняння) і 57 вагітних ≥ 35 років після природнього запліднення групи К1 (контрольна група).

Оцінений стан цервіко-вагінального здоров'я наприкінці першого триместру вагітності. Нормальна піхва вкрита тонким шаром прозорої рідини, широко відомої як вагінальний секрет. Виходячи з кількох опублікованих досліджень, нормальний pH вагінального секрету для жінок дітородного віку різних етнічних груп коливається від 3,8 до 5,0, що є характерним для помірно кислого середовища [408]. Відповідно критеріям Амселя нормоценоз піхви характеризується pH < 4,5 [409]. Відповідно інструкції до використання «Тест-смужок Citolab pH для визначення pH вагінального середовища» верхньою межею норми запропоновано pH 4,4.

Проведення pH-метрії вагінального середовища у 12-13 тижнів вагітності показало, що у жінок з вагітністю після ДРТ віком ≥ 35 років pH > 4,4 зустрічається рідше, ніж у вагітних після ДРТ віком < 35 років у 1,48 раза – 38,46 % проти 56,90 % випадків, тоді як від жінок ≥ 35 років з природньою концепцією вірогідно не відрізняється (31,58 %).

Кількість вагітних з підвищеною кількість лейкоцитів у виділеннях з цервікального каналу у жінок з індукованою в програмах ДРТ вагітністю віком ≥ 35 років зустрічається рідше у 1,91 раза – 26,15 % проти 50,00 % у вагітних після ДРТ віком < 35 років), і не має відмінностей від жінок ≥ 35 років з природньою концепцією – 22,81 %, при дослідженні вагінальних виділень відповідно рідше – 24,62 % і 39,66 %.

Підвищена кількість епітеліальних клітин в мазках вагінальних виділень внаслідок надлишкового злущення дистрофічно змінених епітеліоцитів у вагітних після ДРТ спостерігається у віці ≥ 35 років у 89,22 % випадках, < 35 років – у 82,76 % проти 59,65 % у осіб ≥ 35 років з природньою вагітністю.

При мікроскопії цервіко-вагінальних виділень у жінок з індукованою в програмах ДРТ вагітністю віком ≥ 35 років і віком < 35 років, частіше, ніж у вагітних з природньою вагітністю ≥ 35 років переважає паличкова мікрофлора – 84,62 % і 86,1% 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 %), *Enterococcus faecalis* (29,23 % проти 12,28 %), *Staphylococcus haemolyticus* (9,23 % проти 0,00 %) [410].

Добре задокументовано, що ДРТ можуть бути пов’язані зі змінами морфології та структури плаценти, динаміки її росту, імпринтованих і неімпринтованих генів та інших аспектів, що регулюють плацентацію [4]. Аномальна плацентація може проявлятися різними фенотипами, тяжкістю, клінічними станами та наслідками в результаті кількох типів лікування безпліддя та методів, що використовуються в ДРТ. Змінена експресія факторів і молекул, залучених до правильного розвитку плаценти, що призводить до порушення інвазії трофобласту та подальшого зниження судинного ремоделювання та гіпоперфузії плаценти, синцитіотрофобластного стресу підтримує кілька патологічних плацентаасоційованих станів [443-447].

У свою чергу жінки ≥ 35 років, як правило, піддаються підвищеному ризику гестаційного цукрового діабету, гестаційних гіпертензивних розладів, оперативних пологів, у тому числі кесарева розтину [448]; при цьому ті, хто завагітніли за допомогою ДРТ, мають підвищений ризик затримки формування плаценти, що є підгрунтям того, що аномалії плацентації можуть сприяти материнській захворюваності, і це може бути більш вираженим у жінок з безпліддям [449].

Усі жінки в Україні проходять у 11 -13 тижнів + 6 днів вагітності перший пренатальний скринінг: УЗД фетоплацентарної системи з оцінкою її якісних та ехометричних показників, доплерометричне визначення ПІ маткової артерії та біохімічний скринінг, який включає визначення β-ХГЛ та PAPP-A.У групах високого ризику ускладнень вагітності прееклампсією з прогностичною метою у 1-му триместрі використовуються також такий біохімічний маркер, як PlGF. Усі перераховані показники застосуються для розрахунку ризиків за допомогою програмного забезпечення Astraia. Слід відмітити, що Astraia може розраховувати не лише ризики хромосомних аномалій плода, але й надавати безцінну інформацію про вірогідність таких пізніх ускладнень вагітності, як прееклампсія, СЗРП і фетоплацентарної дисфункції, дозволяючи ще з початку 2-го триместру розпочати проведення профілактичних заходів, направлених на попередження таких станів.

Встановлено, що вагітність супроводжується серйозними змінами гемодинаміки матері, які забезпечують правильну імплантацію плаценти, ріст, перфузію та розвиток плода. Цей процес вимагає чіткого балансу між проангіогенними (наприклад, PlGF) і антиангіогенними (наприклад, розчинна fms-подібна тирозинкіназа-1 (sFlt-1)) факторами. Вважається, що порушення регуляції PlGF і sFlt-1 відображають стрес синцитіотрофобласту плаценти, який виробляє ці фактори [450, 451].У відповідь на стрес синцитіотрофобласт плаценти зменшує виробництво PlGF і вивільняє більше sFlt-1 у кровообіг матері. sFlt-1 зв’язується з циркулюючим PlGF і ще більше знижує доступність PlGF. Жінки зі зниженим PlGF і підвищеним sFlt-1 більше схильні до ризику ускладненої вагітності (прееклампсія, спонтанні передчасні пологи і діти, народжені маленькими для гестаційного віку), оцінка співвідношення sFlt-1/PlGF використовується при скринінгу другого триместру для прогнозування прееклампсії [450].

PlGF є васкулогенним та ангіогенним фактором, який належить до сімейства факторів росту судинного ендотелію (VEGF), відіграє центральну роль у ремоделюванні спіральних артерій і розвитку плацентарної капілярної

мережі з низьким опором, впливає на ріст плаценти, диференціацію та інвазію в децидуальну оболонку матері [452]. PlGF вперше був ідентифікований у 1991 році D. Maglione et al. у бібліотеці кДНК плаценти, звідки й назва [453]. Під час вагітності плацента є основним джерелом різкого збільшення циркулюючого PlGF – приблизно у 50 разів порівняно з невагітними. Поза вагітністю PlGF в основному експресується ендотеліальними клітинами [454]. Було виявлено, що PlGF також виробляється злоякісними клітинами, гладкою мускулатурою, перицитами, міоцитами та імунними клітинами [455].

PlGF може бути виявлений у кровообігу матері вже в першому триместрі від 8 тижнів вагітності. Плацентарна експресія PlGF збільшується у 2-му триместрі, що відповідає «другій хвилі» ремоделювання спіральних артерій на 16-18-му тижні вагітності. Вважається, що з 25-го тижня PlGF сприяє зміні розгалуженого ангіогенезу до нерозгалуженого, контролюючи розширення плацентарної капілярної мережі з низьким опором [452]. При прееклампсії PlGF залишається стійко низьким [455, 456]. Циркулюючі рівні PlGF знижуються ще до появи клінічних симптомів прееклампсії та СЗРП [457]. PlGF як незалежний біомаркер має частоту виявлення 55% і 33% для ідентифікації ранньої та пізньої прееклампсії відповідно [458]. На сьогоднішній день встановлено, що найкращий спосіб ідентифікації групи високого ризику по прееклампсії під час вагітності – це комбінація материнських факторів, середнього артеріального тиску (САТ), ПІ маткової артерії і сироваткового PlGF [459].

Альтернативним біохімічним маркером PlGF є PAPP-A, який широко використовується як частина раннього скринінгу на трисомію і залежить від рівнів Zn та Ca [460]. В даний час доведено, що PAPP-A експресується в репродуктивних органах і ембріональних придатках і секретується клітинами кісткового мозку, фібробластами, гладком’язовими клітинами судин, остеобластами, жировою тканиною та іншими компонентами. PAPP-A корелює з метаболізмом глюкози та ліпідів, а також показниками коагуляції у жінок [460, 461]. Під час вагітності PAPP-A виробляється синцитіальним

трофобластом плаценти та потрапляє в кровообіг матері відразу після імплантації [462, 463] Цей білок є металопротеїназою, яка розщеплює інсуліноподібний фактор росту зв’язуючий білок 4 (IGFBP4), діє як ензим, який сприяє росту шляхом зв’язування з поверхнею клітин і вивільнення біоактивного інсуліноподібного фактора росту (IGF) поруч із їхніми рецепторами [462]. Таким чином, завдяки зв’язку між PAPP-A та рівнями біоактивного IGF, він може відігравати важливу роль у плацентації та росту плода [464]. Гестаційний вік підвищує рівень PAPP-A у крові матері, з найвищим рівнем у сироватці крові в термін і швидко знижується після пологів [465] Крім того, концентрація PAPP-A у матері є вищою під час одноплідної вагітності, ніж при багатоплідній вагітності.Багато факторів, таких як вага, статус куріння, вік матері, етнічна приналежність і метод зачаття, можуть впливати на концентрацію PAPP-A в сироватці крові [466].

Низька сироваткова концентрація PAPP-A в кровообігу матері є важливою ознакою ранньої плацентарної дисфункції в першому триместрі вагітності. Однак це ускладнення досягає помітного рівня у 2-му триместрі [467]. Недостатність росту, яка визначається у 2-му триместрі, також безпосередньо пов'язана з поганими неонатальними результатами та поганими результатами вагітності [468]. Коли рівень PAPP-A в крові матері знижений, доступність IGF порушена. Таким чином, низький рівень PAPP-A може збільшити ризик ускладнень вагітності, пов’язаних з плацентою, таких як внутрішньоутробна затримка розвитку, передчасні пологи, малий для гестаційного віку, спонтанний викидень і прееклампсія [469, 470]. Є кілька досліджень, які показують, що рівні PAPP-A в сироватці крові можуть мати слабкий зворотний зв'язок з рівнями глікованого гемоглобіну [471].

ХГЛ – це глікопротеїновий гормон із 237 амінокислот, що складається з двох різних субодиниць α і β, нековалентно пов’язаних зарядовими взаємодіями, які необхідні для біологічної активності гормону. Як правило, концентрація β-ХГЛ у сироватці та сечі експоненціально зростає в першому триместрі вагітності, подвоюючись приблизно кожні 24 години протягом

перших 8 тижнів. Пік зазвичай припадає на 10-й тиждень вагітності, а потім рівні знижуються приблизно до 16-го тижня вагітності, потім вони залишаються досить постійними до терміну пологів [472-474].

ХГЛ є надзвичайно важливим багатогранним гормоном, який бере участь у гормональних взаємодіях ФМПК, а також нейроендокринних та метаболічних змінах, які відбуваються в матері та плоді під час вагітності та під час пологів: потенційний біомаркер прееклампсії, сироватковий маркер для скринінгу синдрому Дауна та вирішальний маркер у діагностиці гестаційної трофобластичної хвороби [474]. ХГЛ – одна з перших молекул, що виділяється ембріоном. Його РНК транскрибується вже на стадії восьми клітин, і бластоциста виробляє білок до імплантації. Під час імплантації ХГЛ в основному секретується синцитіотрофобластом і менше цитотрофобластом.

Зв'язуючись зі своїм рецептором, ХГЛ діє на кілька типів клітин: клітини жовтого тіла, клітини гладких м'язів міометрія, ендотеліальні клітини та децидуальні клітини [474]. Класичний ХГЛ має ангіогенну дію і виконує багато своїх функцій через регуляцію експресії фактора росту ендокринних залоз і VEGF та їх рецепторів [475]. ХГЛ збільшує утворення кровоносних судин, а також міграцію та дозрівання перицитів у різних моделях *in vitro* та *in vivo*. Завдяки цій дії трофобласт може утворювати пробки, які запобігають кровотечі материнської крові в міжворсинчасті простори під час ранньої вагітності [475, 476]. Він також посилює секрецію VEGF через активацію ядерного фактору-кВ на ангіогенез під час лютеїнової фази [477]. Крім того, ХГЛ захищає судинні ендотеліальні клітини від окислювального стресу через інгібування апоптозу, активацію сигналізації клітинного виживання та збереження функції мітохондрій [478].

G. Jing et al. (2021) [479] показали, що зниження виробництва β-ХГЛ у жінок на ранніх термінах вагітності зменшує ангіогенез і зрештою призводить до аномального ангіогенезу ворсинок, механізму, який може бути важливим фактором завмерлої вагітності. Імуномодулюючі властивості ХГЛ різноманітні та важливі для материнської толерантності ембріона, важливого

механізму ембріональної імплантації та розвитку [480]. ХГЛ модулює баланс між клітинами запального типу Th1/Th17 і клітинами Th2/Treg протизапального типу, і тому відіграє фундаментальну роль у імплантації ембріона [481].

Порушення у виробництві та циркулюючому рівні ХГЛ протягом певних періодів вагітності пов'язані з великою кількістю ускладнень вагітності, таких як викидні [482], хромосомні аномалії плода [483], прееклампсія [484], порушення у рості та розвитку плода [485] та гестаційних трофобластичних захворюваннях [486]. Дуже високі концентрації ХГЛ мають шкідливий вплив на тканини плода, особливо на стероїдогенез гонад плода [487]. Щоб уникнути цього, вважається, що макрофаги людської фетальної тканини усувають надлишок ХГЛ. M. Yamaguchi et al. (2013) показали, що ХГЛ індукує утворення вакуолей у моноцитах людини, і припустили, що ці вакуолі будуть залучені до захисту тканин плода [488].

Стероїдні гормони прогестагени, естрогени, андрогени та глюкокортикоїди, а також їх попередник холестерин необхідні для успішного встановлення та підтримки вагітності та належного розвитку плода [489]. Р4 – це ендогенний стероїдний гормон, який у жінок зазвичай виробляється корою надниркових залоз, а також яєчниками. Р4 також секретується жовтим тілом яєчників протягом перших восьми-десяти тижнів вагітності, а потім плацентою на пізнішій стадії вагітності [489, 490]. Р4 відіграє життєво важливу роль у підтримці функціонування матки під час вагітності. Дефіцит цього стероїдного гормону корелює з викиднем та передчасними пологами. Однією з основних функцій Р4 протягом вагітності є підтримка зниженого рівня судинного тонусу в міометрії. Р4 також впливає на вироблення медіаторів запалення, таких як Т-клітини людини, в порожнині матки. Таким чином, дефіцит Р4 призводить до збільшення скоротливості міометрія в поєднанні зі зниженням боротьби з імунологічними загрозами, що зрештою призводить до підвищеного ризику викидня та передчасних пологів

плода [491]. Р4 може позитивно модулювати продукцію PAPP-A, сприяючи проліферації трофобласта [492].

Естріол (Е3), стероїдний гормон, що секретується плацентою, належить до естрогенних гормонів і також може бути використаний як маркер материнської сироватки [493, 494]. Е3, ймовірно, бере участь в ангіогенезі та регуляції плацентарної васкуляризації, що спрямовано на збільшення матково-плацентарного кровотоку, оновлення трофобластів і, отже, фетоплацентарного обміну [495-499]. Таким чином, протягом третього триместру вагітності Е3 позитивно корелює з вагою та розміром новонародженого при народженні, а також вагою плаценти [499].

Біологічні функції АФП досі обговорюються, але він, ймовірно, відіграє важливу роль на інтерфейсі плода та матері [500-504]. При трисомії 21 рівень АФП у материнській сироватці падає приблизно до 0,8 МоМ і тому може використовуватися як біомаркер Т21 протягом другого триместру [492]. Але АФП бере участь у багатьох фізіологічних процесах, таких як контроль росту, клітинна проліферація [505], запалення, імуномодуляція [506, 507] та апоптоз [508]. Як і у випадку з альбуміном, зв'язувальна здатність АФП дозволяє йому модулювати біодоступність ендогенних лігандів, необхідних для ембріофетального розвитку (наприклад, жирних кислот у нервовій тканині), або екзогенних потенційно токсичних лігандів (наприклад, білірубіну, естрогенів, важких металів, ретиноїдів) [492].

Визначення перерахованих сироваткових біохімічних маркерів важливо не тільки для виявлення хромосомних аномалій плода, але й для оцінки функціонування оваріально-хоріально-фетоплацентарного комплексу і своєчасного проведення лікувально-профілактичних заходів. Особливої значимості це питання набуває у жінок пізнього репродуктивного віку з вагітністю, індукованою у програмах ДРТ, при цьому залишається багато невирішених питань.

Тому була оцінена функціональна активність оваріо-хоріально-фетоплацентарного комплексу при індукованій вагітності в програмах ДРТ в

залежності від віку та способу зачаття. Встановлено, що у жінок ≥ 35 років після ДРТ з першого триместру гестації починає формуватися плацентарна дисфункція, яка проявляється вірогідним зниженням рівнів сироваткових біохімічних маркерів оваріально-хоріально-фетоплацентарного комплексу.

Так, у 7-8 тижнів вагітності середній сироватковий рівень Р4 у групі БП був статистично вірогідно нижчим, ніж аналогічний рівень у групі В і у групі К1 – (22,23±0,70) нг/мл проти (23,82±0,66) нг/мл і (26,82±0,39) нг/мл; PLGF – (0,15±0,01) мг/л проти (0,17±0,01) мг/л і (0,18±0,01) мг/л); β-ХГЛ – (85,52±3,38) нг/мл проти (97,54±5,67) нг/мл і (107,02±5,95) нг/мл; PAPP-A – (0,26±0,01) мМО/мл проти (0,40±0,03) мМО/мл і (0,48±0,04) мМО/мл; Е3в – (1,48±0,06) нг/мл проти (1,72±0,06) нг/мл і (1,90±0,07) нг/мл; АФП – (5,52±0,27) нг/мл проти (6,00±0,37) нг/мл і (7,21±0,18) нг/мл [417, 420].

У 11-12 тижнів вагітності середній сироватковий вміст Р4 у групі БП був вірогідно меншим, ніж аналогічний вміст у групі В і у групі К1 – (28,91±0,62) нг/мл проти (31,91±0,35) нг/мл і (32,95±0,27) нг/мл; PLGF – (0,58±0,01) мг/л проти (0,69±0,01) мг/л і (0,73±0,01) мг/л); β-ХГЛ – (27,28±1,07) нг/мл проти (34,67±1,92) нг/мл і (36,75±1,72) нг/мл; PAPP-A – (2,02±0,04) мМО/мл проти (2,49±0,05) мМО/мл і (2,63±0,07) мМО/мл; Е3в – (5,66±0,25) нг/мл проти (6,51±1,17) нг/мл і (6,60±0,18) нг/мл; АФП – (9,22±0,46) нг/мл проти (10,02±0,61) нг/мл і (12,04±0,30) нг/мл [417, 420].

У 18-20 тижнів вагітності середня сироваткова концентрація Р4 у групі БП була вірогідно нижча, ніж аналогічний показник у групі В і у групі К1 – (36,37±0,063) нг/мл проти (43,80±0,62) нг/мл і (45,08±0,55) нг/мл; PLGF – (1,76±0,07) мг/л проти (2,88±0,06) мг/л і (2,98±0,06) мг/л); β-ХГЛ – (4,21±0,27) нг/мл проти (7,92±0,40) нг/мл і (8,77±0,38) нг/мл; PAPP-A – (6,79±0,23) мМО/мл проти (8,01±0,25) мМО/мл і (8,26±0,21) мМО/мл; Е3в– (12,79±0,30) нг/мл проти (15,08±0,46) нг/мл і (15,41±0,40) нг/мл; АФП – (42,52±1,64) нг/мл проти (52,03±3,18) нг/мл і (62,49±1,56) нг/мл [417].

У 29-31 тиждень вагітності середній сироватковий рівень Р4 у групі БП був вірогідно статистично нижчим, ніж аналогічний рівень у групі В і у групі

К1 – (90,96±2,40) нг/мл проти (111,94±1,03) нг/мл і (115,93±0,96) нг/мл; PLGF – (3,86±0,15) мг/л проти (6,34±0,12) мг/л і (6,55±0,13) пг/мл; β-ХГЛ – (122,63±4,04) нг/мл проти (159,03±8,48) нг/мл і (165,91±9,25) нг/мл; PAPP-A – (8,28±0,28) мМО/мл проти (11,49±0,38) мМО/мл і (12,44±0,32) мМО/мл; Е3в – (11,70±0,48) нг/мл проти (18,22±0,46) нг/мл і (19,02±0,52) нг/мл; АФП – (88,01±4,38) нг/мл проти (109,78±6,72) нг/мл і (139,36±3,48) нг/мл [417].

Наявність вірогідної статистичної різниці між вказаними показниками оваріально-хоріально-фетоплацентарного комплексу у вагітних віком ≥ 35 років після ДРТ з аналогічними у вагітних віком < 35 років після ДРТ і вагітних віком ≥ 35 років з природною вагітністю, починаючи з 7-8 тижнів гестації, вказує на те, що саме вікові зміни жіночого організму, а також сама процедура ДРТ відповідні за відмінності продукції сироваткових рівнів маркерів оваріально-хоріально-фетоплацентарного комплексу і формування з перших тижнів вагітності дисфункції плаценти.

Проведене проспективне дослідження рівнів сироваткових цитокінів, таких як IL-1β, TNF-α, INF-γ, IL-2, IL-4, IL-6, СРБ та альбуміну в динаміці гестаційного процесу у досліджуваних групах БП, В і К1.

IL-1β – це незамінний прозапальний цитокін, який сприяє проліферації та дозріванню В-клітин, активації NK-клітин та стимуляції Т-клітин, і є одним з перших, що включається у відповідну захисну відповідь під впливом патогенних факторів [509, 510]. IL-1β є цитокіном Th1, але також пов'язаний з Th17-відповідями [511]. У плаценті IL-1β сприяє диференціації та рухливості трофобластів у екстравільозних трофобластах першого триместру [8, 9]. Поліморфізм гена IL-1β (-511C/T) може призвести до збільшення продукції IL-1β та частки NK-клітин у популяції лімфоцитів. IL-1β індукує продукцію TNF-α, а також IL-2, IL-6. IL-1β опосередковує ініціацію передчасних пологів у контексті інфекції, а підвищений рівень IL-1β у шийці матки, міометрії та амніотичних оболонках за наявності/відсутності інфекції пов'язаний з передчасними пологами [510].Сироватковий вміст IL-1β у жінок групи БП був підвищений у терміні гестації 7-8 тижнів порівняно з особами групи В і з

жінками групи К1 – (10,24±0,15) пг/мл проти (9,21±0,28) пг/мл і (8,47±0,17) пг/мл; у 11-12 тижнів відповідно – (12,47±1,68) пг/мл проти (9,36±0,11) пг/мл і (7,78±0,13) пг/мл; у 18-20 тижнів – (15,62±2,34) пг/мл проти (7,22±0,10) пг/мл і (5,48±0,11) пг/мл, у 29-31 тиждень – (17,08±2,63) пг/мл проти (7,38±0,08) пг/мл і (4,89±0,10) пг/мл [421].

TNF-α – це потужний мультипотентний цитокін із дуже вражаючим спектром впливу на величезну різноманітність клітин, що продукуються макрофагами. Він є одним із найважливіших запальних цитокінів. TNF-α впливає на синтез гормонів, архітектуру плаценти, розвиток ембріона, стероїдогенез, циклічні процеси в матці, диференціацію плаценти та пологи. Підвищений рівень TNF-α пов'язаний зі звичними викиднями та безпліддям [512, 513]. При аналізі результатів вмісту TNF-α у сироватці периферичної крові вагітних групи БП відзначено статистично значиме підвищення рівнів цього цитокіну з аналогічним показником у вагітних групи В і у групі К1: у 7-8 тижнів – (41,23±1,28) пг/мл проти (24,33±02,18) пг/мл і (10,38±0,78) пг/мл); у 11-12 тижнів – (69,32±2,20) пг/мл проти (35,66±2,65) пг/мл і (18,34±0,85) пг/мл; у 18-20 тижнів – (99,27±3,28) пг/мл проти (44,04±2,49) пг/мл і (28,46±0,88) пг/мл; у 29-31 тиждень – (111,75±3,69) пг/мл проти (48,61±2,60) пг/мл ($p<0,01$) і (32,49±0,98) пг/мл ($p<0,01$) [421].

IFN-γ – це прозапальний цитокін, що вивільняється імунними клітинами, включаючи природні кілери та Th1-клітини. Як децидуальні запальні клітини, так і ембріон, що розвивається, вивільняють IFN-γ, який підтримує вагітність, сприяє імплантації шляхом судинного ремоделювання, розвитку судин у місці імплантації та підтримці децидуальної тканини під час розвитку плаценти [511]. Однак надмірний рівень IFN-γ шкідливий для ембріона. Більшість літературних джерел повідомляють про значне підвищення експресії IFN-γ у пацієнток з викиднями або звичним невиношуванням вагітності [513]. IFN-γ у жінок групи БП був вірогідно підвищений у терміні гестації 7-8 тижнів порівняно з таким у вагітних групи В і групи К1– (53,63±4,07) пг/мл проти (47,53±4,69) пг/мл і (32,68±0,44) пг/мл; у 11-12 тижнів – (70,64±1,64) пг/мл

проти (37,29±2,36) пг/мл і (28,53±5,17) пг/мл; у 18-20 тижнів – (69,17±1,92) пг/мл проти (34,45±2,32) пг/мл і (19,84±0,84) пг/мл; у 29-31 тиждень – (115,34±3,56) пг/мл проти (73,80±5,88) пг/мл і (33,04±1,14) пг/мл [421].

IL-2 – це прозапальний цитокін, що секретується Th1-клітинами, який проліферує, активує та мобілізує Т-клітини та природні клітини-кілери [12]. Він діє шляхом зв'язування з IL-2R, впливаючи на диференціацію Т-лімфоцитів в ефекторні та пам'ятні Т-клітини, а також регуляторні Т-клітини, які важливі для запобігання автоімунітету [511]. IL-2 у жінок групи БП був вірогідно вище у терміні гестації 7-8 тижнів порівняно з таким у вагітних групи В і групи К1 – (5,01±0,09) пг/мл проти (2,73±0,29) пг/мл і (0,71±0,09) пг/мл; у 11-12 тижнів – (18,45±0,24) пг/мл проти (8,24±1,03) пг/мл і (1,12±0,25) пг/мл; у 18-20 тижнів – (51,34±1,00) пг/мл проти (10,95±1,20) пг/мл і (2,75±0,29) пг/мл; у 29-31 тиждень– (49,70±1,88) пг/мл проти (17,49±2,12) пг/мл і (2,40±0,52) пг/мл [421].

IL-6 – це плейотропний цитокін, який продукується переважно моноцитами та макрофагами, а також іншими імунними та неімунними клітинами, включаючи Т-клітини та ендотеліальні клітини [511]. IL-6 є ключовим цитокіном, який пригнічує проліферацію Treg-клітин та сприяє диференціації Th17-клітин [513]. IL-6 відіграє важливу роль у початковому ремоделюванні спіральних артерій. Зниження рівня IL-6 зменшує інвазію трофобластів та ремоделювання спіральних артерій. IL-6 впливає не тільки на імплантацію ембріона та розвиток плаценти, але й на імунні адаптації, необхідні для фізіологічного перебігу вагітності. Експресія IL-6 у біологічних рідинах завжди супроводжується великою варіабельністю та залежить від багатьох факторів, що впливають на внутрішньоутробний стан плода, включаючи змішану інфекцію. Крім того, будучи медіатором підгострого та хронічного запалення, IL-6 стимулює нейтрофіли та макрофаги до локального вироблення прозапальних цитокінів [511].Вміст IL-6 у жінок групи БП був вірогідно більший у терміні гестації 7-8 тижнів порівняно з вагітними групи В і групи К1 – (70,01±2,79) пг/мл проти (59,80±5,56) пг/мл і (53,41±2,65) пг/мл;

у 11-12 тижнів – (88,81±5,43) пг/мл проти (68,62±5,19) пг/мл і (62,12±2,57) пг/мл; у 18-20 тижнів у 1,81 і 1,92 раза – (136,20±2,72) пг/мл проти (75,17±6,06) пг/мл і (70,92±2,05) пг/мл пг/мл; у 29-31 тиждень у 1,76 і 1,96 раза – (130,09±4,38) пг/мл проти (74,03±1,98) пг/мл і (66,40±0,76) пг/мл [421].

Протизапальні цитокіни, такі як IL-10 та IL-4, можуть відігравати компенсаторну захисну роль під час вагітності, обмежуючи вироблення макрофагами прозапальних цитокінів. Зниження вироблення IL-4 та IL-10 може підвищити сприйнятливість до інфекцій та призвести до ускладнень вагітності та передчасних пологів [514]. IL-4 є основним цитокіном Т-хелперів 2-го типу, який відіграє ключову роль у регуляції гуморальних імунних відповідей. IL-4 виробляється не лише плацентарними імунними клітинами, але й материнськими децидуальними мембранами, амніохоріальними мембранами, цитотрофобластами та материнськими та фетальними ендотеліальними клітинами. P4 є індуктором IL-4, і разом вони пригнічують Th1-відповіді під час вагітності [514].Аналіз цитокінів, які відносяться до Th2 типу імунної відповіді, показав, що рівні IL-4 були вірогідно збільшені у вагітних групи БП порівняно з аналогічними у групі В – (32,98±1,97) пг/мл проти (29,01±2,42) пг/мл і (20,74±0,71) пг/мл ($p<0,01$); у 11-12 тижнів – (71,04±4,15) пг/мл проти (38,17±3,54) пг/мл і (24,46±0,96) пг/мл; у терміні 18-20 тижнів – (85,46±5,06) пг/мл проти (42,25±3,73) пг/мл і (25,65±1,18) пг/мл; у 29-31 тиждень – (86,32±5,20) пг/мл проти (54,28±7,06) пг/мл і (28,67±1,20) пг/мл [421].

Багатофункціональний протизапальний цитокін IL-10 виробляється макрофагами, тучними клітинами, Th2-клітинами та регуляторними Т-клітинами (Treg). IL-10 контролює запалення, що важливо для успішної вагітності. Treg необхідні для підтримки здорової вагітності, і відомо, що IL-10 опосередковує розвиток Treg [511]. IL-10 – це цитокін Th2, який пригнічує імунну відповідь Th1, зменшуючи експресію TNF-α, IFN-γ та IL-1 [513]. Він сприяє розвитку ембріона, підтримуючи імунологічну толерантність. IL-10 бере участь в імуносупресивній відповіді при застійних явищах; високий

рівень IL-10 у матері пов'язаний з успішною вагітністю, і навпаки [515]. IL-10 відіграє важливу роль у зв'язку імунної відповіді та ангіогенезу та пригнічує тиск ендоплазматичного ретикулуму, сприяючи стабілізації складу білка та енергії. Підвищений стрес ендоплазматичного ретикулуму призводить до активації прозапальних реакцій та плацентарних аномалій [513]. Концентрація сироваткового IL-10 була вірогідно знижена у вагітних групи БП порівняно з аналогічними у групі В і у групі К1 – (36,45±0,12) пг/мл проти (40,58±1,11) пг/мл і (45,69±1,24) пг/мл; у терміні 11-12 тижнів відповідно – (39,21±1,05) пг/мл проти (48,97±1,35) пг/мл і (52,17±1,13) пг/мл; у терміні 18-20 тижнів – (35,77±1,06) пг/мл проти (47,48±1,52) пг/мл і (58,12±1,12) пг/мл; у 29-31 тиждень у 1,41 і 1,94 раза – (32,25±0,72) пг/мл проти (45,51±0,74) пг/мл і (62,52±0,51) пг/мл [421].

Сироваткові рівні СРБ були вірогідно збільшені у вагітних групи БП порівняно з аналогічними показниками у вагітних у групах В і К1 – (2,89±0,08) мг/л проти (2,01±0,14) мг/л і (1,62±0,08) мг/л; у 11-12 тижнів вагітності– (6,02±0,19) мг/л проти (4,24±0,29) мг/л і (3,29±0,18) мг/л; у 18-20 тижнів – (7,32±0,24) мг/л проти (5,79±0,40) мг/л і (3,72±0,22) мг/л; у 29-31 тиждень – (9,29±0,30) мг/л проти (7,16±0,50) мг/л і (4,87±0,27) мг/л [412].

Вміст альбуміну в сироватці крові у 1-му триместрі вагітності був статистично значуще вищим порівняно з 2-м і 3-м триместрами у всіх групах вагітних. У жінок пізнього репродуктивного віку з індукованою в програмах ДРТ вагітністю спостерігалися більш низькі рівні альбуміну порівняно з вагітними пізнього репродуктивного віку після природної концепції та з вагітними активного репродуктивного віку після ДРТ. Так, сироваткові концентрації альбуміну у 7-8 тижні в вагітності були вірогідно знижені у вагітних групи БП порівняно з групою В і у групі К1 – (40,19±0,44) г/л проти (49,97±0,48) г/л і (53,21±0,50) г/л; у 11-12 тижнів – (37,29±0,41) /г/л проти (44,62±0,75) г/л і (49,01±0,42) г/л; у 18-20 тижнів – (33,86±0,44) г/л проти (38,82±1,08) г/л і (46,76±0,55) г/л; у 31-32 тижня – (31,90±0,44) г/л проти (36,22±1,14) г/л і (44,55±0,59) г/л [412].

Проведене дослідження встановило зворотну кореляцію між концентрацією альбуміну та рівнем СРБ (r=-0,37, p<0,01). Статистично значущі кореляції також були виявлені між альбуміном і СРБ у першому (r=-0,32, p<0,01) і в другому (r=-0,23, p = 0,03) триместрах, але не в третьому (r=-0,03, p>0,05). Стать плода не впливала на рівні СРБ та альбуміну протягом жодного з триместрів. Не було виявлено значущих кореляцій між рівнями СРБ протягом будь-якого з триместрів і вагою плода при народженні, а також між рівнями СРБ протягом будь-якого з триместрів і тривалістю народження плода [412].

У літературі вказується, що як ендогенні, так і екзогенні гормони репродуктивної системи можуть впливати на синтез білків печінкою. Встановлено, що ендогенний Р4 може підвищувати рівень СРБ у сироватці крові під час нормального МЦ. Повідомляється, що 10-кратне підвищення рівня Р4 було пов’язане з 19,4 % збільшенням рівня СРБ у сироватці крові в лютеїновій фазі. Було також помічено, що концентрація СРБ корелює з рівнем Е2 впродовж МЦ. Препарати Е2, які застосовуються за підтримки індукованої вагітності у 1-му триместрі, можуть швидко і повністю всмоктуватися через шлунково-кишковий тракт і досягати печінки у високих концентраціях через портальну кров. Цей так званий «ефект першого проходження» відповідає за посилення печінкового синтезу білків [516].

Виявлені у дослідженні зміни експресії СРБ та альбуміну при індукованій в програмах ДРТ вагітності порівняно з вагітністю після природної концепції можна пов’язати із запальними чинниками безпліддя, проведенням інтенсивної гормональної підтримки під час вагітності, а в жінок пізнього репродуктивного віку – ще й з репродуктивним старінням.

Оцінювали забезпеченість організму жінок Mg та деякими мікроелементами впродовж гестації та після пологів. Під час дослідження вимірювали рівень сироваткового Mg, Cu, Zn та Se у терміні 11-12, 18-20 і 29-31 тижні вагітності і після пологів, одночасно досліджували вміст Mg у еритроцитах крові у терміні 11-12, 18-20 і 29-31 тижні вагітності.

Під час обстеження жінок у 11-12 тижнів вагітності середній рівень сироваткового Mg був у межах референтної норми в усіх групах і вірогідно не відрізнявся у групі БП від аналогічного показника у групі В і у групі К1 – (0,811±0,011) ммоль/л проти (0,823±0,011) ммоль/л і (0,826±0,005) ммоль/л відповідно. У 18-20 тижнів рівень сироваткового Mg у групі БП був нижчий, ніж у групі В і у групі К1 – (0,709±0,011) ммоль/л проти (0,768±0,011) ммоль/л і (0,830±0,003) ммоль/л; у 29-31 тиждень – (0,661±0,010) ммоль/л проти (0,724±0,011) ммоль/л і (0,801±0,002) ммоль/л, після пологів – (0,625±0,44) ммоль/л проти (0743±0,010) ммоль/л і (0,831±0,002) ммоль/л [411].

Виходячи з того, що Mg міститься переважно всередині клітин – в еритроцитах, м'язах, печінці, кістках (1/3 - 1/2 всього магнію організму) та інших тканинах і лише близько 1 % - у позаклітинній рідині та плазмі, а також того, що нормальні рівні Mg в сироватці крові не виключають загального дефіциту цього макроелемента, одночасно з визначенням рівня Mg в сироватці крові вагітних було проведено його визначення в еритроцитах крові обстежуваних жінок впродовж вагітності. Вміст Mg в еритроцитах крові у терміні вагітності 11–12 тижнів у групі БП (1,46±0,03) ммоль/л був нижчий за аналогічний показник у групі В (1,61±0,04) ммоль/л і у групі К1 (1,80±0,01) ммоль/л; у 18-20 тижнів – (1,51±0,03) ммоль/л проти (1,58±0,03) ммоль/л і (1,78±0,01) ммоль/л; у 29-31 тиждень – (1,26±0,03) ммоль/л проти (1,46±0,03) ммоль/л і (1,70±0,01) ммоль/л. Результати проведеного дослідження свідчать за доцільність визначення параметрів магнієвого дефіциту за вмістом Mg в еритроцитах, оскільки його рівень у сироватці крові при цьому ще є нормальним, тобто знаходиться в межах референтного інтервалу [412].

Mg є стабілізатором процесів мітозу і мейозу, що є запорукою формування генетично здорового ембріона. Порушення процесів мітозу і мейозу на етапах ембріогенезу в ранні терміни вагітності призводить до формування спорадичних (випадкових) генетичних аномалій ембріона (трисомії, мікроделеції, транслокації хромосом та ін.) і є причиною більше 85 % випадків невиношування вагітності ранніх термінів [252]. Нормалізація Mg

процесів синтезу NO сприяє запобіганню розвитку дисфункції ендотелію та її наслідків – прееклампсії, плацентарній недостатності, передчасним пологам і т.п.; нормалізація процесів гліколізу сприяє профілактиці розвитку гестаційного діабету, а нормалізація білкового синтезу дозволяє попередити розвиток прееклампсії. Отже, можна стверджувати, що біохімічна активність сполук Mg сприяє профілактиці основних акушерських ускладнень, таких, як прееклампсія, плацентарна дисфункція, передчасні пологи, гестаційний цукровий діабет і т. д. [259].

Впродовж вагітності та після пологів сироваткові рівні Cu у жінок усіх досліджуваних груп знаходилися в межах референтної норми, але у терміні вагітності 11-12 тижнів рівень Cu у групі БП демонстрував нижчий показник, ніж у групі В і у групі К1 – (18,04±0,38) мкмоль/л проти (20,85±0,03) мкмоль/л і (21,06±0,28) мкмоль; у 18-20 тижнів – (19,04±0,32) мкмоль/л проти (21,33±0,44) мкмоль/л і (22,08±0,20) мкмоль; у 29-31 тижні – (20,12±0,37) мкмоль/л проти (22,72±0,49) мкмоль/л і (23,80±0,32) мкмоль; після пологів – (18,48±0,37) мкмоль/л проти (20,75±0,40) мкмоль/л і (20,86±0,17) мкмоль [414].

Cu є важливим мікроелементом і відіграє важливу функціональну роль в імунній реактивності [517]. Cu бере участь у функціонуванні кількох купроферментів, необхідних для життєзабезпечення. Дефіцит Cu до порушення продукції АТФ, перекисного окиснення ліпідів, активації гормонів, ангіогенезу та вад розвитку [518]. Дефіцит Cu, викликаний неадекватним харчуванням матері, зустрічається дуже рідко, тоді як помірний дефіцит міді, пов'язаний із вторинними чинниками, такими як різні хвороби, взаємодія генетичних факторів та особливостей харчування, зустрічається частіше і може ускладнити перебіг вагітності. Дефіцит Cu під час вагітності може призвести до ранньої ембріональної загибелі та грубих структурних аномалій, включаючи скелет, легеневу центральну нервову систему та серцево-судинні дефекти [519]. Збільшення вмісту Cu в міру розвитку вагітності може бути частково пов'язане із синтезом церулоплазміну,

основного білка, що зв'язує Cu, внаслідок підвищеного рівня материнського естрогену. Іншою причиною може бути зниження екскреції Cu з жовчю, спричинене гормональними змінами, характерними для вагітності [517]. У проведеному дослідженні, на відміну від Zn, у жодної вагітної жінки не було виявлено дефіциту Cu у сироватці крові. За даними літератури, дуже низька поширеність (2,7 %) дефіциту Cu була зареєстрована у вагітних жінок в Індії [520] та в Китаї [521].

Сироваткові рівні Zn у жінок груп В і К1 знаходилися в межах референтної норми впродовж усієї вагітності та після пологів, тоді як у групі БП значення реєструвалися в межах референтної норми тільки у першому та другому триместрі. При цьому у терміні вагітності 11-12 тижнів вміст Zn у групі БП був нижче, ніж у групі В і у групі К1 – (11,41±0,17) мкмоль/л проти (12,92±0,46) мкмоль/л і (13,63±0,13) мкмоль/л; у 18-20 тижнів – (10,52±0,21) мкмоль/л проти (12,28±0,26) мкмоль/л і (13,34±0,12) мкмоль; у 29-31 тижні – (9,65±0,21) мкмоль/л проти (12,02±0,26) мкмоль/л і (12,54±0,12) мкмоль ; після пологів – (8,42±0,21) мкмоль/л проти (11,08±0,21) мкмоль/л і (11,24±0,08) мкмоль/л [414]. Результати нашого дослідження співпадають з результатами дослідження вагітних жінок Індії та Китаю, в яких повідомлялося про поширеність дефіциту Zn від 22 % до 73,5 % [521-523]. Зниження рівнів Zn можна пояснити непропорційним збільшенням обсягу плазми, і навіть передачею мікроелементу від матері до плода. Іншими причинами можуть бути зниження зв'язування Zn [524], або низька біодоступність у раціоні [525], або дуже висока кількість міді чи заліза у раціоні, які конкурують із цинком у місцях абсорбції [526].

Сироваткові рівні Se у осіб груп В і К1 знаходилися в межах референтної норми впродовж усієї вагітності та після пологів, тоді як у групі БП значення реєструвалися в межах референтної норми тільки під час вагітності, а після пологів були менші за нижню межу референтного інтервалу. У терміні вагітності 11-12 тижнів середній сироватковий вміст Se у групі БП був меншим, ніж у групі В і у групі К1 – (1,51±0,02) ммоль/л проти (1,68±0,15)

ммоль/л і (1,76±0,02) ммоль; у 18-20 тижнів – (1,10±0,0,02) ммоль/л проти (1,39±0,03) мкмоль/л і (1,42±0,01) ммоль; у 29-31 тижні – (0,92±0,02) ммоль/л проти (1,22±0,03) ммоль/л і (1,31±0,01) ммоль; після пологів – (0,70±0,02) ммоль/л проти (1,06±0,02) ммоль/л і (1,12±0,01) мкмоль [414].

Se, важливий мікроелемент, вставляється у вигляді селеноцистеїну в ряд функціональних білків і утворює ядро різних ферментів, які відіграють основну роль у механізмах антиоксидантного захисту, у регуляції окисно-відновного процесу та в метаболізмі гормонів щитоподібної залози [527]. У літературі є деякі дані, які свідчать про те, що субоптимальне споживання Se під час вагітності є поширеним явищем [528] і що недостатнє споживання поживних мікроелементів у цей період може призвести до поганого росту та розвитку плода, а також до поганого результату вагітності [529]. Низький рівень Se асоціюється з несприятливими наслідками вагітності, такими як викидні, дефекти нервової трубки, передчасні пологи, низька вага при народженні, прееклампсія, непереносимість глюкози, гестаційний діабет і навіть діафрагмальна грижа [530-533], хоча його точну роль в етіології цих ускладнень ще не з’ясовано. Жінки з дефіцитом Se, порівняно з жінками з нормальною концентрацією Se, продемонстрували приблизно у вісім разів вищий ризик передчасних пологів і народження в термін дитини з низькою вагою [534]. Дефіцит Se часто спостерігався в умовах несприятливого результату вагітності, включаючи викидень, прееклампсію та передчасні пологи [535]. Статистично значущий позитивний зв'язок спостерігався між рівнями Se у першому триместрі вагітності та моторним розвитком у віці 1 року, а також розвитком мови у віці 2 років [536]. Пренатальне споживання Se корелює з довжиною і шириною мозочка, що свідчить про те, що мозочок може бути використаний як потенційний біомаркер для виявлення можливих несприятливих ефектів через недостатність мікроелементів, особливо Se [538]. Крім того, вагітні жінки з автоімунним тиреоїдитом у поєднанні з низьким рівнем Se мають підвищений ризик несприятливого результату вагітності та післяпологового гіпотиреозу. Однак, незважаючи на те, що вплив

добавок Se на результат вагітності виглядає багатообіцяючим, досі немає чітких рекомендацій щодо його застосування [538].

Проведене нами дослідження показало доцільність включення у комплекс нутрицевтивної підтримки індукованої в програмах ДРТ вагітності у жінок пізнього репродуктивного віку включення добавок таких мікроелементів як Cu, Zn та Se.

У метааналізі J. K. Y. Ko et al. (2022) повідомляється про високу поширеність дефіциту VD серед жінок, які проходять лікування методом ДРТ); з цих жінок у 33,7% було зареєстровано дефіцит VD, у 38,5% – як недостатність і лише у 27,8% – достатній рівень [220].

У обстежених нами жінок визначали рівень загального 25(OH)D, вільного 25(OH)D, біодоступного 25(OH)D в сироватці крові та сироватковий вміст VDBP. Розподіл рівнів 25(OH)D у венозній крові у досліджуваних групах був гомогенним. Аналіз розподілу концентрації 25(OH)D показав, що у вагітних групи БП рівень 25(OH)D реєструвався в нормі у 30,00 % жінок, у групі В – у 37,93 % проти 42,11 % у групі К1. Рівень 25(OH)D у межах 20-30 нг/мл відповідно у групі БП спостерігався у 51,43 % випадках, у групі В – у 37,93 % проти 38,60 % у контрольній групі К1. Концентрація 25(OH)D нижче за 20 нг/мл відмічалася серед жінок з індукованою вагітністю у групі пізнього репродуктивного віку у 18,57 % випадках і у групі жінок з індукованою вагітністю активного репродуктивного віку – у 24,14 % проти 19,30 % у групі К1. Середній рівень загального 25(OH)D в сироватці крові статистично не відрізнявся між досліджуваними групами і дорівнював (29,74±0,97) нг/мл у групі БП, (30,16±1,37) нг/мл у групі В, (28,56±1,76) нг/мл у групі К1 [415].

Однак, у терміні 11-12 тижнів рівень VDBP склав відповідно у групі БП (423,25±8,41) мкг/мл, у групі В – (422,36±8,54) мкг/мл і у групі К1 – (498,73±9,24) мкг/мл; альбуміну – (37,29±0,41) г/л, (44,62±0,75) г/л і (49,01±0,42) г/л; розрахунковий вміст вільного 25(OH)D – (5,90±0,20) пг/мл, (6,23±0,17) пг/мл і (4,70±0,14) пг/мл; біодоступного 25(OH)D — (2,77±0,10) нг/мл, (2,57±0,10) нг/мл і (1,96±0,06) нг/мл відповідно.

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) зворотно 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) [415].

Отримані дані показують, що існують значні відмінності в метаболізмі 25(OH)D між когортами безплідних пацієнтів та фертильною контрольною групою, між вагітними з індукованою вагітністю різних вікових груп. Незважаючи на схожі загальні рівні 25(OH)D, альбумін, VDBP, вільний 25(OH)D та біодоступний 25(OH)D відрізнялися між групами. Це дає додаткове уявлення про відмінності у стані здоров'я та захворювання при індукованій вагітності, коли йдеться про безплідну популяцію.

Відомо, що на метаболізм 25(OH)D впливає ряд факторів: вік, індекс маси тіла, етнічна приналежність та ін. [542]. Той факт, що VDBP може мати різну афінність зв'язування додає додатковий рівень складності [543].

Як вироблення, так і метаболізм VD змінюються з віком. Причини включають зменшення часу перебування на сонці та зниження здатності шкіри виробляти VD. Ізольована старіюча шкіра виробляє приблизно на 40 % менше VD, ніж молодша шкіра [541]. Вікове зниження вироблення VD складає 13 % за десятиліття [543]. Додаткові фактори ризику дефіциту VD пов'язані з відносною віковою резистентністю VD до стимуляції всмоктування кальцію у шлунково-кишковому тракті та віковим зниженням функції нирок. Нирка з віком менш здатна виробляти 1,25-дигідроксивітамін D з (25[OH]D [544].

Більшість попередньої літератури, присвяченої вивченню VD при вагітності, було обмежено одним виміром VD, тобто загальним 25(OH)D. Однак спроби зрозуміти складність метаболічної системи VD та її вплив на вагітність призвели до вивчення інших метаболітів у системі VD, таких як VDBP, основний білок-носій VD. Це пов'язано з більш глибоким розумінням

потенційної ролі VDBP у фізіології, що лежить в основі дефіциту VD, та метаболічних змін під час вагітності [545]. Було показано, що концентрації VDBP різко збільшуються під час вагітності і, таким чином, впливають на біологічно та функціонально активну частину VD, вільний VD, який, як постулюється, більш репрезентативний для статусу вітаміну D у стані вагітності, ніж загальний 25(OH)D [546].

Метаболіти VD циркулюють у зв'язаному вигляді з VDBP і меншою мірою з альбуміном. 25(OH)D зв'язується з VDBP з високою афінністю і, таким чином, знаходиться під сильним впливом VDBP. Для деяких клітин незв'язаний або «вільний» 25(OH)D може бути найбільш біодоступною формою 25(OH)D. VDBP може відігравати ключову роль в інтракринному синтезі 1,25(OH) 2 D імунними клітинами. Вільний або біодоступний 25(OH)D залежить від концентрації VDBP та афінності зв'язування [545].

Передбачається, що сам VDBP впливає на фертильність через його відому імунологічну роль у підтримці середовища толерантності до фетальних та батьківських тканин та їх алоантигенів. Проведене дослідження збігається з результатами пілотного дослідження випадок-контроль J.M.Franasiak et al. (2017), яке показало, що концентрації VDBP фактично нижчі у безплідних жінок у порівнянні з фертильними жінками [234].

VDBP сам по собі на сьогодні вважається потенційним біомаркером наслідків вагітності, оскільки він пов'язаний з такими захворюваннями вагітності, як гестаційний діабет, прееклампсія та передчасні пологи, хоча в даний час література з вивчення цього білка залишається дуже обмеженою [547, 548]. Важливо відзначити, що VDBP пов'язаний з різними біологічними процесами, які часто загострюються або посилюються під час вагітності, включаючи імунорегуляцію, метаболізм глюкози та регуляцію артеріального тиску [547]. VDBP також бере участь у підтримці середовища толерантності до тканини батька та плода та посилення прозапальних станів [549].

Рівень загального 25(OH)D може вводити в оману при оцінці статусу VD при безплідді та вагітності. Отримані дані показують, що, хоча рівень

загального 25(OH)D у сироватці периферичної крові не різниться між безплідними та фертильними жінками, рівні VDBP нижчі, а вільного 25(OH)D та біодоступного 25(OH)D вищі у вагітних з індукованою вагітністю порівняно з такими у вагітних після природного зачаття. Більш старший вік матері корелює з більш низьким VDBP і вищими концентраціями вільного та біодоступного 25(OH)D. Ці мало вивчені компоненти метаболічної системи VD забезпечують альтернативні та нові можливості для покращення нашого розуміння функцій VD під час вагітності та потенційної оптимізації перебігу та наслідків вагітності.

У 18-20 тижнів вагітності досліджували насиченість організму осіб ω3 ПНЖК. Проведене дослідження виявило, що рівні ω3 ПНЖК у периферичній крові обстежених вагітних після ДРТ були нижчими за аналогічні в групі вагітних після природного запліднення.

При цьому загальна сума досліджуваних ω3 ПНЖК у периферичній крові вагтних 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).

Аналіз вмісту в периферичної крові ω3 ПНЖК серед жінок з індукованою в програмах ДРТ вагітністю показав, що рівні усіх вивчаємих ω3 ПНЖК у групі БП порівняно з аналогічними показниками осіб групи В були зниженими: 18:3 ω3 α-ліноленової кислоти – (4,21±0,05) мг/л проти (5,29±0,05) мг/л; 20:3 ω3 11, 14, 17 ейкозатрієнової кислоти – (2,36±0,02) мг/л проти (3,38±0,02) мг/л; 20:5 ω3 ЕПК – (11,76±0,15) мг/л проти (17,06±0,58) мг/л); 22:5 ω3 докоза-пентаєнової кислоти – (14,89±0,15) мг/л проти (18,11±0,14) мг/л); 22:6 ω3 ДГК – (45,44±0,52) мг/л проти (61,86±0,55) мг/л) [413].

Проведене дослідження показало, що вагітні усіх вікових груп незалежно від характеру концепції потребують додаткового прийому ЕПК та ДГК. У жінок з індукованою в програмах ДРТ вагітністю порівняно з особами з природною концепцією рівні у периферичній крові усіх досліджуваних ω3 ПНЖК є статистично значимо меншими. Найбільш потребують добавок ω3 ПНЖК вагітні пізнього репродуктивного віку.

Адекватне споживання довголанцюгових ω3 ПНЖК у раціоні вагітних жінок має важливе значення, особливо це стосується найбільш біологічно активних форм (ДГК та ЕПК), так як ці жирні кислоти підтримують ріст плода, особливо головного мозку та очей, а дефіцит супроводжується порушеннями зору та субоптимальним поведінковим розвитком [550, 551]. У сітківці вміст ДГК складають ~ 80 % всіх ПНЖК. 60 % сухої маси головного мозку становлять жирні кислоти, а ДГК є основною серед них омега-3 жирною кислотою [552]. Дефіцит ω3 ПНЖК у матерів призводить до низьких рівнів ДГК у корі головного мозку потомства і впливає на здатність до навчання у моделях на тваринах. Протягом третього триместру ДГК вибірково накопичується у головному мозку з більшою швидкістю, ніж інші жирні кислоти [552].

ЕПК та ДГК необхідні насамперед для здійснення природного завершення запального процесу (так званий дозвіл запалення), яке здійснюється за участю резолвінів та протектинів, що синтезуються з ДГК та ЕПК [553]. Вплив цих сигнальних молекул на функцію ендотелію, коагуляцію, агрегацію тромбоцитів, вазоспазм (у тому числі спіральних артерій плаценти) не тільки забезпечує фізіологічний перебіг вагітності, але також є важливим для профілактики та терапії акушерських ускладнень (звичне невиношування, надлишкове збільшення маси тіла під час вагітності, прееклампсія), патологій розвитку плода (затримка внутрішньоутробного росту, макросомія, аутизм, порушення зору, алергічні захворювання) та у лікуванні післяпологової депресії [552, 555-558].

Вивчали біохімічні показники функціонального стану ендотеліальної системи за допомогою показників нітрозативного обміну, таких як сироваткового вмісту попередника NO вільного L-аргініну та концентрації сумарних NOx.

Як при вагітності у жінок пізнього репродуктивного віку, так і у жінок з індукованою вагітністю реєстрували поступове збільшення з 7-8 тижнів продукції вільного L-аргініну і NOx. 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. Усім жінкам проведена допплерометрія правої та лівої маткової артерії у 11-13, 29-31 і 36-37 тижнів вагітності, пупкової артерії та середньої мозкової артерії – у 29-31 і 36-37 тижнів вагітності.

Визначення маткової перфузії у 11-13 тижнів вагітності показало зниження середнього ІП 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 ІП 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 ІП 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 тижні вагітності у групі БП середній ІП 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 [418]. 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.

Високий ПІ маткових артерій є добре встановленим фактором ризику прееклампсії та малих для гестаційного віку плодів. Отримані результати щодо зниження ПІ маткових артерій у вагітних з після ЗІВ/ДО з високим ризиком прееклампсії добре узгоджується з ризиком прееклампсії через специфічні аспекти, описані вище. Маркер маткової перфузії ПІ маткових артерій може демонструвати різні рівні внаслідок розвитку компенсаторних механізмів: чим нижчий ПІ маткових артерій, тим вище компенсаційна перфузія дефектної плаценти; чим нижчий ПІ маткових артерій, тим вище вазодилатація матки, необхідна для підтримки адекватної перфузії матки за наявності серцево-судинної дисфункції при гіпертензивних розладах. Більша перфузія матки при ПР може бути зумовлена компенсаційними, багатофакторними механізмами, що включають серцево-судинні, плацентарні, імунні, метаболічні та гормональні дисфункції цих особливих вагітностей. Обговорювані постульовані механізми включають знижену серцево-судинну функцію до гестації, пошкодження трофобласту та фетального материнського бар'єру, опосередковане імунними комплексами пошкодження ендотелію, аномально низькі рівні естрогенів, що модулюють судинний тонус і розвиток [559, 560].

Проведення психометричних обстежень показало, що поруч із яскраво вираженим у поведінці обстежених жінок прагненням до зачаття і народження дитини їхнє ставлення до материнства не було однозначно приймаючим. У кожної 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], p<0,01) і гіпогестогнозичного типу у 2,98 раза (30,77 % проти 10,34 %; ВШ 3,85 [1,42-10,43], p<0,01), меншою зустрічальністю переважання ейфорійного типу у 4,97 раза (10,07 % проти 50,00 %; ВШ 0,27 [0,12-0,58], p<0,01) [416].

У пізньому репродуктивному віці ПКГД в жінок з вагітністю, індукованою в програмах ДРТ, відрізнявся від ПКГД у осіб після природньої концепції більшою частотою переважання рис гіпогестогнозичного типу – 30,77 % проти 10,53 %.

Дослідження, щодо вивчення ПКГД в жінок під час вагітності, індукованої в програмах ДРТ, нечисленні. Є результати оцінки ПКГД у дослідженні L. M. Vygivska et al. (2020) [561]. Ці автори показали, що для 10,0 % жінок, які завагітніли в результаті застосування ДРТ, оптимальний ПКГД був типовим, гіпогестогнозичний тип був у 35,0 % вагітних, ейфорійний – у 32,5 %, тривожний – у 15,0 % та депресивний – у 7,5 % вагітних. Інші типи не набрали достатньо балів і не враховувалися під час розрахунку результатів [561].

Слід зазначити, що гестаційна домінанта забезпечує спрямованість всіх реакцій організму вагітної на створення оптимальних умов розвитку ембріона та плода. Це відбувається шляхом формування, під впливом факторів зовнішнього і внутрішнього середовища, стійкого вогнища збудження в ЦНС, гестаційної домінанти, що має підвищену чутливість до подразників, що мають відношення до вагітності і здатні гальмувати вплив на інші нервові центри. ПКГД в жінок з вагітністю, індукованою в програмах ДРТ, залежить від безліч факторів, у тому числі, вірогідно від віку, що формують особисте ставлення жінки до своєї вагітності, її поведінкові стереотипи. Визначення типу ПКГД може суттєво допомогти при проведенні психокорекції під час спостереження за жінками з індукованими в програмах ДРТ вагітностями, виявлені відхилення можуть коригуватися більш цілеспрямовано.

Встановлено, що за всіма шкалами SF-36 пацієнтки групи БП мали статистично вірогідно нижчі оцінки. У групі БП була зниженою оцінка 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 [419].

Зростаюча кількість доказів підтримує гіпотезу про те, що різні несприятливі наслідки вагітності, які спостерігаються після ДРТ, відбуваються через неоптимальну плацентацію, 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 % вагітність була повторною. Досліджені морфологічні особливості вільозного дерева та мікроциркуляції у плацентах, експресія маркера гіпоксії HIF-1α у ворсинчастому хоріоні, маркера ендотеліальних клітин CD34 в судинному руслі вільозного дерева і експресія eNOS у плаценті.

У контрольній групі гістоструктура плацент була в межах норми.

Стан термінальних ворсин хоріону плаценти є одним з визначальних компонентів відповідності гістологічної структури плаценти терміну вагітності. Звісно, що у зрілих плацентах на долю термінальних ворсин хоріону припадає до половини від загального обсягу ворсин, проміжних зрілих

ворсин – до третини, стовбурових ворсин – до п’ятої частини, тоді як кількість проміжних незрілих ворсин складає до двадцятої частини.

У контролі термінальний тип будови вільозного дерева реєстрували у 76,67 % плацент, 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 підгрупі з вилікуваним первинним безпліддям і тенденцію до зниження у підгрупі з вилікуваним вторинним безпліддям.

Термінальні ворсини хоріону представляли альвеолоподібні вирости зрілих проміжних ворсин і були кінцевим розгалуженням вільозного дерева з мало звивистою кінцевою бічною гілкою, що мала вузький перешийок і розширену центральну частину. Ворсини мали по 5-8 капілярів, діаметр яких варіював в залежності від місця розташування. Синусоїдно розширені капіляри зустрічалися в центральній частині, а капіляри з вузьким просвітом були характерні для зони перешийка. Капілярні синусоїди знаходилися у безпосередньому контакті з поверхнею трофобласту, формували синцитіо-капілярні мембрани.

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 первинним безпліддям – 9,09 %, у підгрупі з 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 вторинним безпліддям – 40,63 % плацент, а в підгрупі з первинним безпліддям цей показник не мав вірогідних відмінностей від аналогічного показника у контролі – 18,18 % проти 16,67 % [426, 427].

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 це у 6,67 % плацент. Цей стан свідчить про гіперпластичні процеси та значну напругу компенсаторно-пристосувальних реакцій плаценти, що може призвести до формування хронічної плацентарної дисфункції.

Серед генерації проміжних зрілих ворсин також реєстрували переважання показників чисельного співвідношення 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, що було максимальним серед усіх груп, у підгрупі з вилікуваним вторинним безпліддям – у 65,63 %, що стало мінімальним показником серед інших груп, 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 [426, 427].

Поява великої кількості проміжних зрілих ворсин (понад 30 %) у плацентах свідчить про 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 у контролі – відповідно у 12,50 % і 6,67 % плацент. 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 [426, 427].

Таким чином, термінальний тип розвитку ворсинчастого хоріону, характерний для доношеного терміну плаценти, був переважним у всіх досліджуваних групах. У плацентах від породіль пізнього репродуктивного віку з вилікуваним вторинним безпліддям відзначали підвищення числа плацент зі зміненим співвідношенням генерацій, характерним для ранніх термінів вагітності.

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-пристосувальних можливостей посліду.

Повноцінний матково-плацентарний кровообіг, необхідний для безперервного надходження в інтервільозний простір достатньої 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 % випадків, 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 %.

Виражені циркуляторні зміни проявлялися вираженою ектазією з застійним повнокров'ям судин ворсин хоріону, крововиливами в строму та значною гіперваскуляризацією ворсин.

У досліджуваних плацентах спостерігали також як у групі БП, так і в контрольній групі синцитіальні вузлики та бруньки у вигляді накопичення ядер хоріального синцитія з утворенням вибухаючих структур; синцитіо-капілярні мембрани в термінальних ворсинах хоріона; відкладення фібриноїду та солей кальцію в інтервільозному просторі, але в плацентах від вагітностей ці зміни були більш поширеними й більш вираженими.

У досліджуваних плацентах групи БП спостерігали інволюційно-дистрофічні зміни, 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 посліду. У проведеному дослідженні хронічна плацентарна дисфункція була зареєстрована у групі БП у 38,46 % випадків проти 16,67 % у контролі. При цьому найчастіше 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 переважанням 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 % [426, 427].

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 вилікуваним 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-пристосувальних 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 % випадків відповідно та у 88,24 % – при вилікуваному вторинному безплідді. Субкомпенсована стадія хронічної плацентарної дисфункції зустрічалася у 11,76 % випадків у підгрупі з вилікуваним вторинним безпліддям.

Дослідження експресії маркера гіпоксії HIF-1α у ворсинчастому хоріоні плацент від жінок пізнього репродуктивного віку з вагітністю, індукованою в програмах ДРТ, показало збільшення площі імунозабарвлення у групі БП до (5,38±0,11) % відносно (2,96±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±0,12) % проти (4,81±0,10) % ($p<0,01$).

У плацентах групи БП реєструвалося підвищення оптичної щільності імунозабарвлення HIF-1α ((0,23±0,01) ум.од.) при зіставленні з групою

контролю ((0,16±0,01) ум.од., p<0,01), в підгрупі плацент від жінок з вилікуваним первинним безпліддям ((0,23±0,01) ум.од.) – при зіставленні з такою в підгрупі з вилікуваним вторинним безпліддям ((0,20±0,01) ум.од.), що можна пояснити тим, що в умовах гіпоксії спостерігається надлишкове накопичення HIF-1α не тільки в цитоплазмі клітин, але й в їх ядрах [425, 428].

Переходячи до обговорення отриманих результатів, слід сказати, що у зв'язку з широким застосуванням методів ДРТ виникає питання щодо повноцінності плацентарного комплексу при індукованих вагітностях. Незважаючи на величезну кількість публікацій, присвячених вивченню плаценти, роботи з оцінки морфофункціонального стану плацент при вагітності, що настала після ДРТ, виконувалися переважно у зарубіжних лабораторіях. Автори при цьому виявляли патологічні зміни на ультраструктурному рівні, зміни у функціях плацентарних генів. Однак, даних про функціональну та структурну організацію плаценти після ДРТ у жінок пізнього репродуктивного віку на доношеному терміні дуже небагато.

Отримані в проведеному дослідженні результати свідчать про надлишковий рівень HIF-1α у ворсинчастому хоріоні і відповідно наявність гіпоксії у плацентах жінок, вагітність у яких була індукована у програмах ДРТ. Рівень HIF-1α був більшим у плацентах від першопороділь. Гіпоксичний стан плаценти може пояснити високий ризик розвитку плацентаасоційованих захворювань під час індукованої вагітності внаслідок інгібіції ендотелій-залежної релаксації [562-564]. Коли матково-плацентарні клітини стикаються з гіпоксією, мітохондрії надмірно продукують активні форми кисню. Надлишок активних форм кисню викликає перекисне окиснення ліпідів, карбонілбілка та пошкодження ДНК, що призводить до дисфункції мітохондрій. Дисфункціональні мітохондрії викликають дисфункцію плаценти за рахунок: (1) стимулювання апоптозу трофобластів, зменшення інвазії трофобластів і, отже, порушення ремоделювання спіральних артерій; (2) збільшення продукції / вивільнення прозапальних цитокінів, включаючи TNF-α, IL-1β та продукції / вивільнення плацентарних гормонів, включаючи

естрогени, хоріонічний гонадотропін та плацентарний лактоген; (3) гіпоксія також через активні мітохондріальні форми кисню стабілізує фактори, що індукуються гіпоксією, які у свою чергу індукують експресію мікроРНК-210 (miR-210) і розчинної Fms-подібної тирозинкінази-1 (sFlt-1). Надлишковий рівень HIF-1α може також знижувати метаболізм мітохондрій. Після попадання в кровотік матері прозапальні цитокіни та sFlt-1 викликають ендотеліальну дисфункцію та/або порушення ангіогенезу [564].

При розвитку матково-плацентарної дисфункції дефективна плацентація та хронічна гіпоксія порушують ріст та розвиток плода й можуть призвести до затримки його внутрішньоутробного росту [565].

Одним з важливих параметрів функціональної активності плаценти є васкуляризація ворсинчастого хоріона, яка оцінюється за характером експресії ендотеліального маркера CD34. CD34 – маркер раннього диференціювання клітин-попередників гемопоезу, ендотеліальних клітин. Імунне фарбування CD34 подвоює чутливість дослідження плаценти та часто покращує діагностику плацентарної мальперфузії, що робить його важливим доповненням до гістології плаценти [566]. Доведена індукуюча роль ендотеліальних молекул адгезії в процесі цитотрофобластичної інвазії [567]. Підвищення або зменшення експресії цього маркера свідчить про патологічні зміни в мікроциркуляторному руслі ворсинчастого хоріона [568].

Експресію CD34 спостерігали у всіх препаратах плацент в ендотелії ворсинчастого хоріону. Встановлено, що ендотелій капілярів ворсинчастого хоріона у жінок з вилікуваним безпліддям в програмах ДРТ був менш залучений в експресію CD34, ніж в контролі. Найбільша площа експресії CD34 в ворсинчастому хоріоні плацент спостерігалася у групі контролю і склала (9,49±0,47) %, вона була нижче в підгрупі з вилікуваним первинним безпліддям ((8,51±0,17) %) і в підгрупі з вилікуваним вторинним безпліддям ((7,34±0,15) %). Найбільша оптична щільність експресії CD34 у ворсинчастому хоріоні плацент відмічалася в жінок з вилікуваним первинним безпліддям – (0,22±0,01) ум. од., яка перевищувала аналогічну у пацієнток з

вторинним безпліддям ((0,19±0,01) ум. од.) і в контролі ((0,20±0,01) ум.од.) [423].

Отримані дані свідчать про більш інтенсивне накопичення CD34 у ворсинчастому хоріоні плацент при зменшенні площі експресії, що особливо проявляється при первинному безплідді. Статистично значуще зниження площі експресії маркера CD 34 в обох підгрупах при співставленні з групою контролю, найімовірніше, демонструє порушення процесів васкуляризації ворсинчастого хоріона і зниження функціональної активності плаценти при індукованій в програмах ДРТ вагітності.

Отримані дані можна співставити з іншими проведеними дослідженнями. При вивченні морфофункціональних особливостей стану фетоплацентарного комплексу у жінок з вагітністю після ДРТ та ранніми передчасними пологами встановлена висока частота диспластичних процесів із проявами альтерації, дисоційованим дозріванням ворсин вілльозного дерева, склерозом строми ворсин, дисциркуляторними порушеннями та достовірним зниженням площі експресії ендотеліальних маркерів CD34 та eNOS, що свідчило про порушення васкуляризації ворсинчастого хоріона зі зниженням функціональної активності плаценти на фоні передчасного розриву плодових оболонок [569]. Зниження експресії маркера CD34 спостерігалося в плацентах при пролонгованій та істинно переношеній вагітності, що свідчило про виражені патоморфологічні порушення в плацентарному комплексі [570]. Згідно з іншим проведеним дослідженням [571], при переношеній вагітності рівень CD34 і інших маркерів (пролактин, мелатонін, NO-синтаза, CD35 та ін.) залишався на такому ж рівні, як й при доношеній вагітності, що могло розглядатися як показник збереження ростової і функціональної активності хоріона.

Модуляція судинної функції відбувається через взаємодію активних форм кисню і NO. Функція та експресія eNOS, здається, пригнічуються підвищеним виробництвом активних форм кисню. Крім того, пероксинітрит ($ONOO^-$) утворюється в результаті поглинання NO активних форм кисню, що

не тільки окислює ліпіди, білки та ДНК, але також порушує судинні сигнальні шляхи. Таким чином, відомо, що збільшення активних форм кисню і подальше посилене утворення ONOO- знижує біодоступність NO і викликає ендотеліальну дисфункцію. Ці ефекти можуть бути ключовими елементами в патогенезі плацентаасоційованих захворювань вагітності [572].

Нами 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±0,15) %) при порівнянні з групою контролю. При оцінці експресії eNOS в плацентах групи БП спостерігалося достовірне зниження експресії даного маркера у підгрупі з вторинним безпліддям ((2,65±0,19) %) при порівнянні з підгрупою з первинним безпліддям ((3,78±0,27) %). В групі БП в обох підгрупах відзначалося підвищення оптичної щільності eNOS ((0,16±0,01) ум.од. та (0,13±0,02) ум.од.), порівняно з групою контролю ((0,10±0,01) ум.од.), що є проявом компенсаторно-пристосувальної реакції плаценти на зменшення площі експресії даного маркера, внаслідок чого відбувається його більш інтенсивне накопичення [424].

Проведено дослідження плацент від 56 породіль, вагітність яких настала в програмах ДРТ/ДО (група ДРТ/ДО), та від 49 породіль групи ДРТ/АО, вагітність у яких настала у програмах ДРТ/АО.

При гістологічному дослідженні плацент від породіль після ДРТ/ДО у порівнянні з плацентами від породіль після ДРТ/АО реєстрували збільшення синцитіальних вузлів, коли накопичення ядер синцитіотрофобласту вздовж стовбурових ворсинок або на одному, чи на кількох полюсах дистальних ворсинок плаценти було надмірним для гестаційного віку, – 75,00 % випадків у групі ДРТ/ДО проти 34,69 % у групі ДРТ/АО; у тому числі, серед жінок 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 прееклампсії 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, коли виявляли хронічний запальний інфільтрат (≥ 20 мононуклеарних клітин з/без плазматичних клітин) у decidua basalis, – 44,64 % проти 8,16 %.

Спостережуваний хронічний децидуїт у випадках ДРТ/ДО дифузно вражав базальну пластинку плацент на відміну від вогнищевого розподілу в плацентах ДРТ/АО. Інфільтрація мононуклеарними запальними клітинами була у вигляді інтенсивних смуг у випадках ДРТ/ДО порівняно з легкою інфільтрацією, яка була виявлена у випадках 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 3 з 4 випадків (75,00 %) 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 спостерігалося 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 % плацент 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.

Дані літератури стверджують, що серед безплідних пар з індукованою у програмах ДРТ вагітністю кілька базових характеристик можуть бути пов'язані з вищим ризиком плацентарної дисфункції та ішемії. Серед них вік матері все ще є одним із головних факторів, пов'язаних з успіхом ДРТ [573]. Хоча це справедливо для ДРТ/АО, деякі дослідження показали, що кумулятивний показник живонародження серед вагітностей, зачатих через ДРТ/ДО, залежать головним чином від віку донора [574]. Насправді кілька факторів можуть взаємодіяти як медіатори дисфункції плаценти: жінки пізнього репродуктивного віку мають більше супутніх захворювань, вищий ризик прееклампсії та мають більш складні моделі мультиморбідності під час вагітності [575]; вік негативно впливає на сприйнятливість ендометрія, тим самим потенційно впливає на імплантацію, функцію плаценти та результат вагітності [576]; етіологія безпліддя також може впливати на результати вагітності; зменшення резерву яєчників, яке є загальним показанням до ДРТ разом із ДО, було запропоновано як індикатор зниження судинної ємності та незалежно пов'язане з вищим ризиком прееклампсії та ураження плацентарної перфузії [577]; передчасне виснаження яєчників, повторна втрата вагітності та ідіопатичне безпліддя пов'язані з декількома основними автоімунними захворюваннями (тобто, системним червоним вовчаком і антифосфоліпідним синдромом), усі стани тісно пов'язані з дисфункцією плаценти, прееклампсією та несприятливим результатом вагітності [578]; ендометріоз пов'язаний зі зниженим виходом ооцитів і нерегульованою децидуалізацією, що призводить до зниження рівня запліднення та підвищеного ризику прееклампсії [579, 580]. При полікістозних яєчниках підвищення окислювального стресу і хронічне запалення призводить до більш високого ризику розвитку у плаценті вілліту нез'ясованої етіології та гіпертензивних розладів вагітності [581]. При змінених шляхах метаболізму ліпідів і глюкози, які нерідко зустрічаються у жінок пізнього репродуктивного віку, відбуваються зміни структури

плаценти, переповнення ворсинок і, нарешті, аномальна функція плаценти [582]. Хоча самі по собі вони не є частим показанням до ДРТ/ДО, вони можуть співіснувати та діяти як фактори, що сприяють дисфункції плаценти, коли йдеться про вагітність через ДРТ/ДО. Протоколи перенесення ембріонів, які зазвичай використовуються, – це природні цикли, стимульовані цикли та запрограмовані цикли. В останньому не відбувається овуляція, отже, немає жовтого тіла. Є послідовні докази того, що жовте тіло виробляє не тільки Р4 і естроген, але також релаксин і VEGF. Було виявлено, що останні два беруть участь у адаптації матері до вагітності нирок і кровообігу та не замінюються під час запрограмованих циклів [583]. Відсутність виробки жовтим тілом релаксину і VEGF може сприяти аномальному середовищу матки, субоптимальній підтримці ендометрія з порушенням децидуалізації та недостатній адаптації матері до вагітності [584]. Таким чином, це призводить до більш високого ризику плацентарної дисфункції, виявленої під час вагітності через ДРТ/ДО. Крім того, порушення сприйнятливості старіючого ендометрія пов'язане з дисфункцією плаценти під час ДРТ [585].

На 3-му етапі дослідження була розроблена схема патогенезу несприятливого перебігу індукованої у програмах ДРТ вагітності у жінок пізнього репродуктивного віку та лікувально-профілактична методика ведення такої вагітності, яка була застосована у вагітних групи БО.

Отримані дані вказують на те, що у розвитку обтяженого перебігу вагітності та пологів, перинатальних ускладнень у жінок пізнього репродуктивного віку грають роль: оваріально-хоріально-плацентарна дисфункці, дисбалнс цитокінів, СРБ та альбуміну, зниження забезпеченості організму вагітних Mg, Zn, Cu та Se, дисфункція иетаболічної системи вітаміну D, гінекологічні та коморбідні соматичні захворювання, знижена якість життя, порушення формування психологічного компоненту гестаційної домінанти, порушення кровотоку у ФМПК, ендотеліальна дисфункція, зниження забезпеченості ω3 ПНЖК, цервіко-вагінальний дисбіоз (рис. 8.1).

Рис. 8.1. **Патогенез акушерських та перинатальних ускладнень індукованої у програмах ДРТ вагітності в жінок пізнього репродуктивного віку**

Була розроблена лікувально-профілактична методика ведення вагітності, індукованої в програмах ДРТ, у жінок пізнього репродуктивного віку, відповідно якій вагітні основної групи БО у першому триместрі вагітності отримували:

– гестагени перорально (дидрогестерон по 10 мг 2 рази на добу) та вагінально (вагінальні таблетки мікронізованого прогестерону) по 200 мг 3 рази на добу;

– гель естрадіолу гемігідрату 0,1 %-й 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 до 11-го тижня вагітності – двічі на добу, з 11 до 12-го тижня вагітності – один раз на добу;

– гранульований магнієвий комплекс, видобутий з мінералів Мертвого моря (Ізраїль) 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 (1 мл розчину містить 200 мг L-аргініну аспартату) 4 рази на добу;

– ω3 ПНЖК 1000 МО 1 раз на добу;

– вітамін D3 по 2 000 МО 1 раз на добу, при наявності недостатності або дефіциту сироваткового рівня 25(OH) 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, вкритій 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 фумарату) – 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.

Вагітні основної групи БО з 12-го по 36-й тиждень вагітності отримували:

– гестагени перорально (дидрогестерон по 10 мг 2 рази на добу до 20-го тижня вагітності) та сублінгвальні таблетки мікронізованого прогестерону 50 мг по 2 таб. 3 рази на добу;

– препарати відповідно пунктів 3) - 8), перераховані при веденні вагітності до 12 тижнів вагітності;

– препарати ацетилсаліцилової кислоти 75-150 мг 1 раз на добу.

Вагітні групи БП отримували до 12-го тижня вагітності:

– гестагени вагінально (вагінальні таблетки мікронізованого прогестерону) по 200 мг 3 рази на добу;

– гель естрадіолу гемігідрату 0,1 %-й 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 до 11-го тижня вагітності – двічі на добу, з 11 до 12-го тижня вагітності – один раз на добу;

– вітамінно-мінеральний комплекс, у складі якого риб'ячий жир 438,6 мг, в т. ч. ДГК 250,0 мг, елементарне залізо 30,0 мг, фолат 800,0 мкг, в т. ч. фолієва кислота 400,0 мкг і левомефолієва кислота 400,0 мкг, йод (йодид калію) - 200,0 мкг, холекальциферол (вітамін D3) - 50,0 мкг.

З 12-го по 36-й тиждень вагітні групи БП приймали:

– препарати ацетилсаліцилової кислоти 100-150 мг 1 раз на добу;

– вітамінно-мінеральний комплекс, у складі якого риб'ячий жир 438,6 мг, в т. ч. ДГК 250,0 мг, елементарне залізо 30,0 мг, фолат 800,0 мкг, в т. ч. фолієва кислота 400,0 мкг і левомефолієва кислота 400,0 мкг, йод (йодид калію) - 200,0 мкг, холекальциферол (вітамін D3) - 50,0 мкг.

У групах БО і БП рекомендували симптоматичне лікування у наступних випадках:

– при наявності гематом, кров’янистих виділень зі статевих шляхів вагітні отримували транексамову кислоту по 1,0 внутрішньовенно або перорально по 500 мг 4 рази на добу 3-5 діб;

– при наявності загрози переривання вагітності пропонували 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 наявності істміко-цервікальної недостатності постановку акушерського перфорованого песарію доктора Арабін;

– 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 на добу.

Жінки з прееклампсією та гіпертензією велися відповідно існуючому уніфікованому клінічному протоколу «Гіпертензивні розлади під час вагітності, пологів та у післяпологовому періоді» (Наказ МОЗУ від 24 січня 2022 року № 151).

Усі препарати, використані у дослідженні, були дозволені для застосування на території України.

Користь від застосування препаратів нутрицевтивної підтримки описана вище.

При веденні вагітних за розробленою методикою застосовували комбінований прийом синтетичного та мікронізованого прогестерону у першій половині вагітності. Прогестагени відрізняються своєю активністю, селективністю зв'язування з рецепторами, біодоступністю та шляхом введення, і ці фактори повинні визначати вибір найбільш відповідного лікування [586-588]. Незважаючи на мікронізацію, пероральний Р4 все ще обмежений низькою біодоступністю [586], що означає необхідність застосування високих доз, що призводить до побічних ефектів, таких як сонливість, нудота та головний біль [587-590]. Вагінальне введення мікронізованого Р4 покращує концентрацію в матці, але може викликати подразнення, вагінальні виділення та кровотечу; часто є дискомфортним; або може бути зниклим, якщо кровотеча сильна [589-593]. Оптимальний рівень у крові досягається при внутрішньом'язовому введенні Р4, але він може спричинити утворення абсцесу та бути надзвичайно болючим [592].

Дидрогестерон є ретропрогестероном та потужним і високоселективним агоністом пероральних рецепторів Р4 [586, 594], що особливо важливо при резистентності до ендогенного Р4, що має місце при СПКЯ, генітальному ендометріозі, при старіючому ендометрії. Зміна просторової орієнтації метильної групи біля вуглецю 10 та подвійний зв'язок між вуглецями 6 та 7 відрізняють дидрогестерон від Р4 та надають йому «вигнутої» форми [586, 586, 594]. Ця унікальна структура призводить до високої пероральної біодоступності, тоді як висока селективність дидрогестерону до рецепторів Р4 означає, що його можна вводити в дозах, у 10–20 разів нижчих, ніж пероральний мікронізований Р4 з більш високою ефективністю [586, 589, 595].

На 4-му етапі проведена оцінка ефективності розробленої лікувально-профілактичної методики ведення вагітності, індукованої в програмах 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±0,34) нг/мл і (28,91±0,62) нг/мл; у 18-20 тижнів – (42,62±0,59) нг/мл проти (36,37±0,063); у 29-31 тиждень – (109,02±0,59) нг/мл проти (90,96±2,40) нг/мл.

Сироватковий рівень PLGF у 11-12 тижнів вагітності перевищував аналогічний у групі БП – (0,655±0,007) мг/л проти (0,576±0,007) мг/л; у 18-20 тижнів – (2,722±0,047) мг/л проти (1,756±0,068) мг/л; у 29-31 тиждень – (5,988±0,104) мг/л проти (3,863±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±1,95) нг/мл проти (27,28±1,07) нг/мл; у 18-

20 тижнів – (6,73±0,30) нг/мл проти (4,21±0,27) нг/мл; у 29-31 тиждень – (140,37±4,39) нг/мл проти (122,63±4,04) нг/мл.

Сироваткова концентрація PAPP-A у 11-12 тижнів у групі БО перевищував аналогічний у групі БП – (2,30±0,02) мМО/мл проти (2,02±0,04) мМО/мл; у 18-20 тижнів – (7,62±0,23) мМО/мл проти (6,79±0,23) мМО/мл; у 29-31 тиждень – (10,05±0,30) мМО/мл і (8,28±0,28) мМО/мл.

Сироваткова концентрація Е3 у 11-12 тижнів гестації у групі БО і у групі БП статистично вірогідно не відрізнялася – (6,20±1,18) нг/мл проти (5,66±0,25) нг/мл; у 18-20 тижнів у групі БО вірогідно перевищувала аналогічну у групі БП – (14,48±0,42) нг/мл проти (12,79±0,30) нг/мл; у 29-31 тиждень гестації – (17,26±0,34) нг/мл проти (11,70±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±2,33) нг/мл проти (42,52±1,64) нг/мл; у 29-31 тиждень – (109,78±6,72) нг/мл проти (88,01±4,38) нг/мл.

Таким чином, застосування розробленої методики ведення вагітних пізнього репродуктивного віку з індукованою вагітністю покращило функцію оваріально-хоріально-плацентарного комплексу, що проявлялося вірогідним підвищенням рівнів Р4, PLGF, β-ХГЛ, PAPP-A, Е3в, АФП у сироватці крові відносно аналогічних рівнів у жінок пізнього репродуктивного віку з вагітністю після ДРТ, які велися за стандартною методикою.

Проведена оцінка впливу розробленої методики ведення вагітних пізнього репродуктивного віку з індукованою вагітністю на рівні сироваткових цитокінів, таких як IL-1β, TNF-α, INF-γ, IL-2, IL-4, IL-6, СРБ та альбуміну в динаміці гестаційного процесу.

Сироватковий вміст IL-1β у 11-12 тижнів у групі БО був нижчим порівняно з аналогічним у групі БП – (8,16±0,10) пг/мл проти (12,47±1,68) пг/мл; у 18-20 тижнів – (6,14±0,14) пг/мл проти (15,62±2,34) пг/мл; у 29-31 тиждень – (6,12±0,17) пг/мл проти (17,08±2,63) пг/мл.

Вміст TNF-α у 11-12 тижнів у жінок групи БО був нижчим за такий у

групі БП – (56,94±0,93) пг/мл проти (69,32±2,20) пг/мл; у 18-20 тижнів – (73,35±1,43) пг/мл проти (99,27±3,28) пг/мл; у 29-31 тиждень – (73,34±1,86) пг/мл проти (111,75±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±3,64) пг/мл проти (70,64±1,64) пг/мл; у терміні 18-20 тижнів – (45,53±1,26) пг/мл проти (69,17±1,92) пг/мл; у 29-31 тиждень – (99,57±3,53) пг/мл проти (115,34±3,56) пг/мл.

Сироватковий вміст IL-2 у терміні 11-12 тижнів був менший, ніж у групі БО – (16,19±0,30) пг/мл проти (18,45±0,24) пг/мл; у терміні 18-20 тижнів – (20,08±0,38) пг/мл проти (51,34±1,00) пг/мл; у 29-31 тиждень – (18,80±0,70) пг/мл проти (49,70±1,88) пг/мл.

Вміст IL-6 у сироватці крові вагітних групи БО був нижчий за такий у групі БП – (76,22±1,28) пг/мл проти (88,81±5,43) пг/мл; у терміні 18-20 тижнів – (96,05±2,56) пг/мл проти (136,20±2,72) пг/мл; у 29-31 тиждень – (108,76±3,76) пг/мл проти (130,09±4,38) пг/мл.

Аналіз цитокінів, які відносяться до Th2 типу імунної відповіді, показав, що сироватковий рівень IL-4 у терміні 11-12 тижнів у групі БО був менше, ніж у групі БП – (55,36±3,38) пг/мл проти (71,04±4,15) пг/мл; у терміні 18-20 тижнів – (64,58±3,87) пг/мл проти (85,46±5,06) пг/мл; у 29-31 тиждень – (68,40±3,16) пг/мл проти (86,32±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 IL-10 у вагітних групи БО перевищував аналогічний у групі БП – (43,24±1,38) пг/мл проти (35,77±1,06) пг/мл; у 29-31 тиждень сироваткова концентрація IL-10 у групі БО була більше, ніж у групі БП – (44,72±0,90) пг/мл проти (32,25±0,72) пг/мл.

Сироватковий рівень СРБ у терміні 11-12 тижнів у групі БО був нижче, ніж у групі БП – (5,06±0,13) мг/л проти (6,02±0,19) мг/л; у терміні 18-20 тижнів – (6,47±0,19) мг/л проьти (7,32±0,24) мг/л; у 29-31 тиждень – (8,11±0,24) мг/л проти (9,29±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±0,63) г/л проти (33,86±0,44) г/л; у терміні 31-32 тижня – (34,92±0,57) г/л проти (31,90±0,44) г/л.

Таким чином, застосування розробленої методики ведення індукованої в програмах ДРТ вагітності у жінок пізнього репродуктивного віку порівняно з традиційною методикою приводить до вірогідного зниження сироваткових рівнів IL-1β, TNF-α, INF-γ, IL-2, IL-4, IL-6 та СРБ впродовж гестаційного періоду та підвищення сироваткового вмісту IL-10 та альбуміну.

Проаналізована забезпеченість організму жінок пізнього репродуктивного віку Mg, Cu, Zn та Se впродовж гестаційного періоду та після пологів в залежності від методики ведення вагітності.

Встановлено, що у 18-20 тижнів вміст сироваткового Mg у групі БО перевищував аналогічний у групі БП – (0,785±0,006) ммоль/л проти (0,709±0,011) ммоль/л; у терміні 29-31 тиждень – (0,753±0,008) ммоль/л проти (0,661±0,010) ммоль/л; після пологів – (0,751±0,009) ммоль/л проти (0,625±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±0,03) ммоль/л проти (1,51±0,03) ммоль/л; у терміні 29-31 тиждень – (1,61±0,03) ммоль/л проти (1,26±0,03) ммоль/л.

Середній сироватковий рівень Cu у групі БО був більший за таку у групі БП – (20,62±0,38) мкмоль/л проти (19,04±0,32) мкмоль/л; у 29-31 тижні – (21,36±0,45) мкмоль/л проти (20,12±0,37) мкмоль/л; після пологів – (19,92±0,35) мкмоль/л проти (18,48±0,37) мкмоль/л.

Рівень Zn у сироватці крові у 18-20 тижнів гестації у групі БО перевищував аналогічний у групі БП – (11,85±0,17) мкмоль/л проти (10,52±0,21) мкмоль/л; у 29-31 тижні – (11,53±0,17) мкмоль/л проти (9,65±0,21) мкмоль/л; після пологів – (10,76±0,17) мкмоль/л проти (8,42±0,21) мкмоль/л.

У терміні вагітності 18-20 тижнів середній сироватковий вміст Se у групі БО перевищував аналогічний у групі БП – (1,34±0,02) ммоль/л проти

(1,10±0,0,02) ммоль/л; у 29-31 тижні – (1,28±0,02) ммоль/л проти (0,92±0,02) ммоль/л проти (1,31±0,01) ммоль/л; після пологів – (0,95±0,01) ммоль/л проти (0,70±0,02) ммоль/л.

Таким чином, застосування запропонованої методики ведення індукованої вагітності у жінок пізнього репродуктивного віку привело до підвищення сироваткового вмісту Mg, Cu, Zn та Se у жінок впродовж вагітності та після пологів.

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±1,03) нг/мл проти (30,13±0,81) нг/мл; у 29-30 тижнів – (42,08±1,03) нг/мл проти (34,39±0,95) нг/мл.

Використання запропонованої методики ведення вагітності привело до покращення метаболізму ω3 ПНЖК в динаміці гестаційного процесу. Так, застосування препаратів ω-3 ПНЖК з моменту звернення до лікаря з приводу вагітності у групі БО привело до того, що рівень 18:3 ω3 α-ліноленової кислоти у 18-20 тижнів перевищував аналогічний у групі БП – (8,31±0,05) мг/л проти (4,21±0,05) мг/л; у 29-30 тижнів вміст 18:3 ω3 α-ліноленової кислоти у вагітних групи БО був більший за такий у групі БП – (10,49±0,39) мг/л проти (6,96±0,05) мг/мл. Вміст 20:3 ω3 11, 14, 17 ейкозатрієнової кислоти у групі БО у 18-20 тижнів гестації перевищував аналогічний у групі БП – (3,50±0,02) мг/л проти (2,36±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 докоза-пентаєнової 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.

Не виявлено вірогідної різниці за показниками цервікометрії у 18-20 тижнів вагітності між групами БО і БП: загальна довжина шийки матки – (38,12±0,62) мм проти (37,69±1,05) мм; ширина шийки матки – (24,64±0,67) мм проти (23,37±0,50) мм; товщина нижнього маткового сегменту – (14,80±0,44) мм проти (14,41±0,39) мм. 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 ІП правої маткової артерії у групі БО і у групі БП; середній ІП 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 тиждень вагітності середній ІП 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 ІП правої маткової артерії у групі БО і у групі БП – 0,66±0,03 проти 0,74±0,03, тоді як середній ІП 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 тиждень вагітності середній ІП 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 тиждень вагітності середній ІП 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.

Проаналізований перебіг вагітності у досліджуваних групах в залежності від методики ведення. 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 [0,08-0,62]), залізодефіцитної анемії – 2,70 % проти 13,11 % (ВШ 0,20 [0,04-0,97]), ІЦН – 13,51 % проти 27,69 % (ВШ 0,41 [0,17-0,96]), збільшення терміну гестації під час пологів – 38,53±0,22 проти (37,65±0,18) тижня.

Зареєстрована тенденція до зниження гіпертензивних розладів під час гестації при використанні розробленої методики: у групі БО у жодному випадку не спостерігали гестаційної гіпертензії, у групі БП – у 7,69 % вагітних ($p>0,05$), кількість випадків прееклампсії легкої та помірної важкості у групі БО була менша, ніж у групі БП у 2,85 раза (ВШ 0,33 [0,06-1,78], $p>0,05$).

За кількістю випадків ПРПО досліджувані групи були гомогенними: 9,59 % жінок у групі БО проти 9,53 % – у групі БП.

Застосування розробленої лікувально-профілактичної методики ведення індукованої у програмах ДРТ вагітності в жінок пізнього репродуктивного віку привело до 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]).

Частота СЗРП у групі БО була вірогідно нижча за таку у групі БП –1,35 % випадків проти 12,31 % (ВШ 0,10 [0,01-0,80]); зріст новонародженого у групі БО ((53,27±0,55) см) перевищував такий у групі БП ((51,55±0,45) см). Маса новонародженого у групі БО ((3 510±76) г) була більша за таку у групі БП ((3 412±70) г). Оцінка стану новонародженого за шкалою Апгар на 1-й хв у групі БО ((7,85±0,06) бала) була вища за таку у групі БП ((7,58±0,06) бала). Оцінка стану новонародженого за шкалою Апгар на 5-й хв у групі БО ((8,16±0,05) бала) не відрізнялась від аналогічної у групі БП ((8,09±0,04) бала).

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; болю – (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.

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 приведене нове рішення актуальної проблеми медицини, а саме акушерства, щодо зниження акушерських і перинатальних ускладнень у жінок пізнього репродуктивного віку при веденні вагітності, індукованої в програмах 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 ускладняється 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 посліду (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 природної концепції (3 596±102) г ($p>0,01$, $p<0,03$).

5. Проведення pH-метрії вагінального середовища у 12-13 тижнів вагітності показує, що у жінок з вагітністю після ДРТ віком ≥ 35 років pH > 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 програмах 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%. Про вагінальний дисбіоз свідчить підвищена кількість епітеліальних клітин в мазках вагінальних виділень внаслідок надлишкового злущення 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 програмах 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 природною вагітністю, починаючі 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-1β, 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 програмах 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 природної 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 природної концепції. Рівень вітамін D-зв'язуючого білка складає відповідно (423,25±8,41) мкг/мл, (422,36±8,54) мкг/мл і (498,73±9,24) мкг/мл ($p<0,01$); альбуміну – (37,29±0,41) г/л, (44,62±0,75) г/л і (49,01±0,42) г/л ($p<0,01$); вміст вільного 25-гідроксивітаміну D – (5,90±0,20) пг/мл, (6,23±0,17) пг/мл і (4,70±0,14) пг/мл ($p<0,01$), біодоступного гідроксивітаміну D — (2,77±0,10) нг/мл, (2,57±0,10) нг/мл і (1,96±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 гідроксивітаміну D ($r=0,31$, $p<0,05$ та $r=0,35$, $p<0,05$ відповідно).

10. Вміст ω3 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 ω3 поліненасичених жирних кислот у периферичній крові ((78,67±0,89) мг/л) нижча за таку у осіб < 35 років ((105,38±0,48) мг/л) і за аналогічну у жінок ≥ 35 років після природної концепції ((108,40±1,91) мг/л). Про негативний вплив віку на забезпеченість ω3 поліненасиченими жирними кислотами під час гестації серед жінок з індукованою в програмах ДРТ вагітністю свідчить зменшення рівнів окремих ω3 поліненасичених жирних кислот у осіб ≥ 35 років порівняно з особами < 35 років: 18:3 ω3 α-ліноленової кислоти – (4,21±0,05) мг/л проти (5,29±0,05) мг/л; 20:3 ω3 11, 14, 17 ейкозатрієнової кислоти – (2,36±0,02) мг/л проти (3,38±0,02) мг/л, 20:5 ω3 ейкозапентаєнової кислоти – (11,76±0,15) мг/л проти (17,06±0,58) мг/л; 22:5 ω3 докозапентаєнової кислоти – (14,89±0,15) мг/л проти (18,11±0,14) мг/л; 22:6 ω3 докозагексаєнової кислоти – ((45,44±0,52) мг/л проти (61,86±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 програмах ДРТ, спостерігаються знижені рівні сироваткового вмісту вільного L-аргініну та концентрації сумарних нітріт-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±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; рівень сумарних нітріт-аніонів відповідно – (19,20±0,32) мкмоль/л проти (21,81±0,39) мкмоль/л і (26,53±0,20) мкмоль/л; (20,28±0,42) мкмоль/л проти (24,71±0,51) мкмоль/л і

(28,64±0,20) мкмоль/л; (20,92±0,17) мкмоль/л проти (26,64±0,63) мкмоль/л і (29,45±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±0,08 і 1,42±0,08 проти 1,88±0,05, середнього індексу пульсативності лівої маткової артерії – 1,50±0,06 і 1,47±0,07 проти 1,91±0,06. У жінок з індукованою у програмах ДРТ вагітністю у 29-31 і 36-37 тижні вагітності при допплерометрії 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 тиждень гестації – відповідно 2,20±0,07 і 2,40±0,07 проти 1,79±0,05 та у 36-37 тижнів гестації – 2,02±0,06 і 1,96±0,07 проти 1,69±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 % (8) (ВШ 4,41 [1,51-12,86]). Це проявляється наявністю гіпоксії з надлишковою експресією HIF-1α, 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±1,33) бала проти (75,22±2,43) бала у вагітних після ДРТ < 35 років і (93,95±0,77) бала у вагітних ≥ 35 років після природної концепції; 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.

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±0,22) проти (37,65±0,18) тижня, 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±0,55) см проти (51,55±0,45) см ($p<0,02$), маси новонародженого – (3 510±76) г проти (3 412±70) г ($p<0,05$), збільшення оцінки стану новонародженого за шкалою Апгар на 1-й хв – (7,85±0,06) бала проти (7,58±0,06) бала ($p<0,01$),

17. Застосування розробленої лікувально-профілактичної методики ведення індукованої у програмах ДРТ вагітності в жінок пізнього репродуктивного віку привело підвищення всіх показників за всіма шкалами SF-36 у терміні гестації 36 тижнів: за шкалою фізичного здоров’я – 76,15±1,55 проти (68,15±2,31) бала, рольового фізичного функціонування – 85,59±2,18 проти (66,39±2,23) бала, болю – 75,72±2,73 проти (73,36±3,22) бала, загального здоров'я –7 2,44±1,84 проти (54,07±1,64) бала, життєздатності – 58,16±2,22

проти (47,63±2,16) бала, соціального функціонування – 72,22±2,10 проти (61,26±2,20) бала, рольового емоційного функціонування – 66,24±1,80 проти (53,56±2,04) бала, психологічного здоров'я – 69,47±1,82 проти (53,42±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 %-й 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 до 11-го тижня вагітності – двічі на добу, з 11 до 12-го тижня вагітності – один раз на добу;
- гранульований магнієвий комплекс, видобутий з мінералів Мертвого моря (Ізраїль) 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(OH) 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, вкритій 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 фумарату) – 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 ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Coticchio G, Behr B, Campbell A, Meseguer M, Morbeck DE, Pisaturo V, et al. Fertility technologies and how to optimize laboratory performance to support the shortening of time to birth of a healthy singleton: a Delphi consensus. J Assist Reprod Genet. 2021 May;38(5):1021-1043. doi: 10.1007/s10815-021-02077-5.

2. Steiner AZ, Jukic AM. Impact of female age and nulligravidity on fecundity in an older reproductive age cohort. Fertil Steril. 2016 Jun;105(6):1584-1588.e1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.02.028.

3. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice and Practice Committee. Female age-related fertility decline. Committee Opinion No. 589. Fertil Steril. 2014 Mar;101(3):633-4. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.12.032.

4. Broekmans FJ, Knauff EA, te Velde ER, Macklon NS, Fauser BC. Female reproductive ageing: current knowledge and future trends. Trends Endocrinol Metab. 2007 Mar;18(2):58-65. doi: 10.1016/j.tem.2007.01.004.

5. Bortoletto P, Willson S, Romanski PA, Davis OK, Rosenwaks Z. Reproductive outcomes of women aged 40 and older undergoing IVF with donor sperm. Hum Reprod. 2021 Jan 1;36(1):229-235. doi: 10.1093/humrep/deaa286.

6. Hipp H, Crawford S, Kawwass JF, Boulet SL, Grainger DA, Kissin DM, et al. National trends and outcomes of autologous in vitro fertilization cycles among women ages 40 years and older. J Assist Reprod Genet. 2017 Jul;34(7):885-894. doi: 10.1007/s10815-017-0926-2.

7. Lee MS, Cantonwine D, Little SE, McElrath TF, Parry SI, Lim K-H, et al. Angiogenic markers in pregnancies conceived through in vitro fertilization. Am J Obstet Gynecol. 2015 Aug;213(2):212.e1-8. doi: 10.1016/j.ajog.2015.03.032.

8. Ananth CV, Vintzileos AM. Ischemic placental disease: epidemiology and risk factors. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2011 Nov;159(1):77-82. doi: 10.1016/j.ejogrb.2011.07.025.

9. Dyer S, Chambers GM, de Mouzon J, Nygren KG, Zegers-Hochschild F, Mansour R, et al. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technologies world report: Assisted Reproductive Technology 2008, 2009 and 2010. Hum Reprod. 2016 Jul;31(7):1588-609. doi: 10.1093/humrep/dew082.

10. Wang X, Xiao Y, Tao T, Xiong W. Influence of maternal age on the birthweight of infants delivered from frozen-thawed blastocyst transfer cycles. Front Endocrinol (Lausanne). 2023 Jul 10;14:1195256. doi: 10.3389/fendo.2023.1195256.

11. Семенюк А. Актуальні аспекти медико-соціальної характеристики первісток різного віку. пар [Інтернет]. 1 лютого 2025 р. Режим доступу з: https://par.org.ua/index.php/par/article/view/241.

12. Carolan M. Maternal age ≥45 years and maternal and perinatal outcomes: a review of the evidence. Midwifery. 2013 May;29(5):479-89. doi: 10.1016/j.midw.2012.04.001.

13. Barbuscia A, Martikainen P, Myrskylä M, Remes H, Somigliana E, Klemetti R, et al. Maternal age and risk of low birth weight and premature birth in children conceived through medically assisted reproduction. Evidence from Finnish population registers. Hum Reprod. 2020 Jan 1;35(1):212-220. doi: 10.1093/humrep/dez275.

14. Saccone G, Gragnano E, Ilardi B, Marrone V, Strina I, Venturella R, et al. Maternal and perinatal complications according to maternal age: A systematic review and meta-analysis. Int J Gynaecol Obstet. 2022 Oct;159(1):43-55. doi: 10.1002/ijgo.14100.

15. Machado-Gédéon A, Badeghiesh A, Baghlaf H, Dahan MH. Adverse pregnancy, delivery and neonatal outcomes across different advanced maternal ages: A population-based retrospective cohort study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X. 2023 Feb 8;17:100180. doi: 10.1016/j.eurox.2023.100180.

16. Glick I, Kadish E, Rottenstreich M. Management of Pregnancy in Women of Advanced Maternal Age: Improving Outcomes for Mother and Baby. Int J Womens Health. 2021 Aug 10;13:751-759. doi: 10.2147/IJWH.S283216. Erratum in: Int J Womens Health. 2023 Oct 25;15:1621-1622. doi: 10.2147/IJWH.S445754.

17. du Fossé NA, van der Hoorn MP, van Lith JMM, le Cessie S, Lashley EELO. Advanced paternal age is associated with an increased risk of spontaneous miscarriage: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update. 2020 Sep 1;26(5):650-669. doi: 10.1093/humupd/dmaa010.

18. Zhang C, Yan L, Qiao J. Effect of advanced parental age on pregnancy outcome and offspring health. J Assist Reprod Genet. 2022 Sep;39(9):1969-1986. doi: 10.1007/s10815-022-02533-w.

19. Kamath MS, Kirubakaran R, Mascarenhas M, Sunkara SK. Perinatal outcomes after stimulated versus natural cycle IVF: a systematic review and meta-analysis. Reprod Biomed Online. 2018 Jan;36(1):94-101. doi: 10.1016/j.rbmo.2017.09.009.

20. Berntsen S, Söderström-Anttila V, Wennerholm UB, Laivuori H, Loft A, Oldereid NB, Romundstad LB, et al. The health of children conceived by ART: 'the chicken or the egg?'. Hum Reprod Update. 2019 Mar 1;25(2):137-158. doi: 10.1093/humupd/dmz001.

21. Goetzinger KR, Shanks AL, Odibo AO, Macones GA, Cahill AG. Advanced Maternal Age and the Risk of Major Congenital Anomalies. Am J Perinatol. 2017 Feb;34(3):217-222. doi: 10.1055/s-0036-1585410.

22. Sugai S, Nishijima K, Haino K, Yoshihara K. Pregnancy outcomes at maternal age over 45 years: a systematic review and meta-analysis. Am J Obstet Gynecol MFM. 2023 Apr;5(4):100885. doi: 10.1016/j.ajogmf.2023.100885.

23. Tinelli A, Andjić M, Morciano A, Pecorella G, Malvasi A, D'Amato A, Sparić R. Uterine Aging and Reproduction: Dealing with a Puzzle Biologic Topic. Int J Mol Sci. 2023 Dec 25;25(1):322. doi: 10.3390/ijms25010322.

24. Дарій ОС. Оптимізація тактики допоміжних репродуктивних технологій у подружніх пар із обтяженим генетичним анамнезом: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.01 “Акушерство та гінекологія” ; Нац. мед. академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика. Київ, 2019. 20 с.

25. Szymusik I, Kosinska-Kaczynska K, Krowicka M, Sep M, Marianowski P, Wielgos M. Perinatal outcome of *in vitro* fertilization singletons - 10 years' experience of one center. Arch Med Sci. 2019 May;15(3):666-672. doi: 10.5114/aoms.2019.82670.

26. Wennerholm UB, Bergh C. Perinatal outcome in children born after assisted reproductive technologies. Ups J Med Sci. 2020 May;125(2):158-166. doi: 10.1080/03009734.2020.1726534.

27. De Geyter C, Calhaz-Jorge C, Kupka MS, Wyns C, Mocanu E, Motrenko T, et al. Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). ART in Europe, 2014: results generated from European registries by ESHRE: The European IVF-monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). Hum Reprod. 2018 Sep 1;33(9):1586-1601. doi: 10.1093/humrep/dey242.

28. Kamath MS, Kirubakaran R, Mascarenhas M, Sunkara SK. Perinatal outcomes after stimulated versus natural cycle IVF: a systematic review and meta-analysis. Reprod Biomed Online. 2018 Jan;36(1):94-101. doi: 10.1016/j.rbmo.2017.09.009.

29. Luke B. Pregnancy and birth outcomes in couples with infertility with and without assisted reproductive technology: with an emphasis on US population-based studies. Am J Obstet Gynecol. 2017 Sep;217(3):270-281. doi: 10.1016/j.ajog.2017.03.012.

30. Ginström Ernstad E, Wennerholm UB, Khatibi A, Petzold M, Bergh C. Neonatal and maternal outcome after frozen embryo transfer: Increased risks in programmed cycles. Am J Obstet Gynecol. 2019 Aug;221(2):126.e1-126.e18. doi: 10.1016/j.ajog.2019.03.010.

31. Saito K, Kuwahara A, Ishikawa T, Morisaki N, Miyado M, Miyado K, et al. Endometrial preparation methods for frozen-thawed embryo transfer are associated with altered risks of hypertensive disorders of pregnancy, placenta accreta, and gestational diabetes mellitus. Hum Reprod. 2019 Aug 1;34(8):1567-1575. doi: 10.1093/humrep/dez079.

32. Sunderam S, Kissin DM, Zhang Y, Folger SG, Boulet SL, Warner L, et al. Assisted Reproductive Technology Surveillance - United States, 2016. MMWR Surveill Summ. 2019 Apr 26;68(4):1-23. doi: 10.15585/mmwr.ss6804a1.

33. Luke B, Brown MB, Eisenberg ML, Callan C, Botting BJ, Pacey A, et al. In vitro fertilization and risk for hypertensive disorders of pregnancy: associations with treatment parameters. Am J Obstet Gynecol. 2020 Apr;222(4):350.e1-350.e13. doi: 10.1016/j.ajog.2019.10.003.

34. Manna C. In: Maternal-Fetal Medicine, Practical Aspects Il. Arduini D., Palermo M.S.F., editors. AMOLCA Publishing House; Medellin, Colombia: 2021.

35. Zhou R, Yu H, Qian N, Jin S, Cai R, Chen L, et al. Secular trends of low birth weight, preterm birth, and small for gestational age in Shanghai from 2004 to 2020: an age-period-cohort analysis. BMC Pregnancy Childbirth. 2023 Jul 26;23(1):540. doi: 10.1186/s12884-023-05799-9.

36. Cavoretto P, Candiani M, Giorgione V, Inversetti A, Abu-Saba MM, Tiberio F, et al. Risk of spontaneous preterm birth in singleton pregnancies conceived after IVF/ICSI treatment: meta-analysis of cohort studies. Ultrasound Obstet Gynecol. 2018 Jan;51(1):43-53. doi: 10.1002/uog.18930.

37. Sha T, Yin X, Cheng W, Massey IY. Pregnancy-related complications and perinatal outcomes resulting from transfer of cryopreserved versus fresh embryos in vitro fertilization: a meta-analysis. Fertil Steril. 2018;109(2):330–342.e9.

38. Qin J, Liu X, Sheng X, Wang H, Gao S. Assisted reproductive technology and the risk of pregnancy-related complications and adverse pregnancy outcomes in singleton pregnancies: a meta-analysis of cohort studies. Fertil Steril. 2016 Jan;105(1):73-85.e1-6. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.09.007.

39. Seshadri S, Morris G, Serhal P, Saab W. Assisted conception in women of advanced maternal age. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2021 Jan;70:10-20. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2020.06.012.

40. Haavaldsen C, Tanbo T, Eskild A. Placental weight in singleton pregnancies with and without assisted reproductive technology: a population study of 536,567 pregnancies. Hum Reprod. 2012 Feb;27(2):576-82. doi: 10.1093/humrep/der428.

41. Hogan RG, Wang AY, Li Z, Hammarberg K, Johnson L, Mol BW, et al. Oocyte donor age has a significant impact on oocyte recipients' cumulative live-birth rate: a population-based cohort study. Fertil Steril. 2019 Oct;112(4):724-730. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.05.012.

42. Li J, Li Y, Duan Y, Xiao X, Luo J, Luo M. Dose-response associations of maternal age with pregnancy complications and multimorbidity among nulliparas and multiparas: A multicentric retrospective cohort study in southern China. J Glob Health. 2023 Sep 29;13:04117. doi: 10.7189/jogh.13.04117.

43. Neykova K, Tosto V, Giardina I, Tsibizova V, Vakrilov G. Endometrial receptivity and pregnancy outcome. J Matern Fetal Neonatal Med. 2022 Jul;35(13):2591-2605. doi: 10.1080/14767058.2020.1787977.

44. Ganer Herman H, Volodarsky-Perel A, Ton Nu TN, Machado-Gedeon A, Cui Y, Shaul J, et al. Diminished ovarian reserve is a risk factor for preeclampsia and placental malperfusion lesions. Fertil Steril. 2023 May;119(5):794-801. doi: 10.1016/j.fertnstert.2023.01.029.

45. Taniguchi M, Akinaga C, Suzuki K, Tarui K, Tamura N, Shiko Y, et al. The effect of assisted reproductive technology on postpartum bleeding: hormonal cycle frozen embryo transfer might increase blood loss. J Anesth. 2023 Nov 9. doi: 10.1007/s00540-023-03268-3.

46. Sauer MV. Reproduction at an advanced maternal age and maternal health. Fertil Steril. 2015 May;103(5):1136-43. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.03.004.

47. Kawwass JF, Badell ML. Maternal and Fetal Risk Associated With Assisted Reproductive Technology. Obstet Gynecol. 2018 Sep;132(3):763-772. doi: 10.1097/AOG.0000000000002786.

48. Martin AS, Chang J, Zhang Y, Kawwass JF, Boulet SL, McKane P, et al; States Monitoring Assisted Reproductive Technology (SMART) Collaborative. Perinatal outcomes among singletons after assisted reproductive technology with single-embryo or double-embryo transfer versus no assisted reproductive technology. Fertil Steril. 2017 Apr;107(4):954-960. doi: 10.1016/j.fertnstert. 2017.01.024.

49. Frederiksen LE, Ernst A, Brix N, Braskhøj Lauridsen LL, Roos L, et al. Risk of Adverse Pregnancy Outcomes at Advanced Maternal Age. Obstet Gynecol. 2018 Mar;131(3):457-463. doi: 10.1097/AOG.0000000000002504.

50. Pinheiro RL, Areia AL, Mota Pinto A, Donato H. Advanced Maternal Age: Adverse Outcomes of Pregnancy, A Meta-Analysis. Acta Med Port. 2019 Mar 29;32(3):219-226. doi: 10.20344/amp.11057.

51. Kanmaz AG, İnan AH, Beyan E, Ögür S, Budak A. Effect of advanced maternal age on pregnancy outcomes: a single-centre data from a tertiary healthcare hospital. J Obstet Gynaecol. 2019 Nov;39(8):1104-1111. doi: 10.1080/01443615.2019.1606172.

52. Claramonte Nieto M, Meler Barrabes E, Garcia Martínez S, Gutiérrez Prat M, Serra Zantop B. Impact of aging on obstetric outcomes: defining advanced maternal age in Barcelona. BMC Pregnancy Childbirth. 2019 Sep 23;19(1):342. doi: 10.1186/s12884-019-2415-3.

53. Correa-de-Araujo R, Yoon SSS. Clinical Outcomes in High-Risk Pregnancies Due to Advanced Maternal Age. J Womens Health (Larchmt). 2021 Feb;30(2):160-167. doi: 10.1089/jwh.2020.8860.

54. Wang Y, Shi H, Chen L, Zheng D, Long X, Zhang Y, et al. Absolute Risk of Adverse Obstetric Outcomes Among Twin Pregnancies After In Vitro Fertilization by Maternal Age. JAMA Netw Open. 2021 Sep 1;4(9):e2123634. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.23634.

55. McLennan AS, Gyamfi-Bannerman C, Ananth CV, Wright JD, Siddiq Z, et al. The role of maternal age in twin pregnancy outcomes. Am J Obstet Gynecol. 2017 Jul;217(1):80.e1-80.e8. doi: 10.1016/j.ajog.2017.03.002.

56. McLennan AS, Gyamfi-Bannerman C, Ananth CV, Wright JD, Siddiq Z, D'Alton ME, et al. The role of maternal age in twin pregnancy outcomes. Am J Obstet Gynecol. 2017 Jul;217(1):80.e1-80.e8. doi: 10.1016/j.ajog.2017.03.002.

57. Palomba S, Santagni S, Gibbins K, La Sala GB, Silver RM. Pregnancy complications in spontaneous and assisted conceptions of women with infertility and subfertility factors. A comprehensive review. Reprod Biomed Online. 2016 Nov;33(5):612-628. doi: 10.1016/j.rbmo.2016.08.007.

58. Бойчук ОГ, Нсан Еком Нсед Е, Дубецький БІ. Особливості перебігу вагітності у жінок з непліддям на тлі внутрішньопечінкого холестазу. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2020;1:68-73. doi:10.11603/24116-4944.2020.1.11488.

59. Hok TT, Loen LK, Tjiat NT. Comparative bacteriology of the endocervical mucus. Am J Obstet Gynecol. 1967 Jul 15;98(6):781-3. doi: 10.1016/0002-9378(67)90193-7.

60. Tomaiuolo R, Veneruso I, Cariati F, D'Argenio V. Microbiota and Human Reproduction: The Case of Female Infertility. High Throughput. 2020 May 3;9(2):12. doi: 10.3390/ht9020012.

61. Ravel J, Gajer P, Abdo Z, Schneider GM, Koenig SS, et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011 Mar 15;108 Suppl 1(Suppl 1):4680-7. doi: 10.1073/pnas.1002611107.

62. Chen C, Song X, Wei W, Zhong H, Dai J, Lan Z, et al. The microbiota continuum along the female reproductive tract and its relation to uterine-related diseases. Nat Commun. 2017 Oct 17;8(1):875. doi: 10.1038/s41467-017-00901-0.

63. Xu J, Bian G, Zheng M, Lu G, Chan WY, Li W, et al. Fertility factors affect the vaginal microbiome in women of reproductive age. Am J Reprod Immunol. 2020 Apr;83(4):e13220. doi: 10.1111/aji.13220.

64. Borovkova N, Korrovits P, Ausmees K, Türk S, Jõers K, Punab M, Mändar R. Influence of sexual intercourse on genital tract microbiota in infertile couples. Anaerobe. 2011 Dec;17(6):414-8. doi: 10.1016/j.anaerobe.2011.04.015.

65. Amabebe E, Anumba DOC. The Vaginal Microenvironment: The Physiologic Role of Lactobacilli. Front Med (Lausanne). 2018 Jun 13;5:181. doi: 10.3389/fmed.2018.00181.

66. Brandão P, Gonçalves-Henriques M. The Impact of Female Genital Microbiota on Fertility and Assisted Reproductive Treatments. J Family Reprod Health. 2020 Sep;14(3):131-149. doi: 10.18502/jfrh.v14i3.4666.

67. Franasiak JM, Scott RT. Endometrial microbiome. Curr Opin Obstet Gynecol. 2017 Jun;29(3):146-152. doi: 10.1097/GCO.0000000000000357. 714

68. Odawara K, Akino R, Sekizawa A, Sakamoto M, Yuriko S, Tanaka K, et al. Examination of clinical factors affecting intrauterine microbiota. Reprod Fertil. 2021 Feb 2;2(1):1-6. doi: 10.1530/RAF-20-0030.

69. Hao X, Li P, Wu S, Tan J. Association of the Cervical Microbiota With Pregnancy Outcome in a Subfertile Population Undergoing In Vitro Fertilization: A Case-Control Study. Front Cell Infect Microbiol. 2021 Sep 23;11:654202. doi: 10.3389/fcimb.2021.654202.

70. Fujii S, Oguchi T. Age- and endometrial microbiota-related delay in development of endometrial receptivity. Reprod Med Biol. 2023 Jun 27;22(1):e12523. doi: 10.1002/rmb2.12523.

71. Moreno I, Codoñer FM, Vilella F, Valbuena D, Martinez-Blanch JF, Jimenez-Almazán J, et al. Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure. Am J Obstet Gynecol. 2016 Dec;215(6):684-703. doi: 10.1016/j.ajog.2016.09.075.

72. Liu Y, Ko EY, Wong KK, Chen X, Cheung WC, Law TS, et al. Endometrial microbiota in infertile women with and without chronic endometritis as diagnosed using a quantitative and reference range-based method. Fertil Steril. 2019 Oct;112(4):707-717.e1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.05.015.

73. Tao X, Franasiak JM, Zhan Y, Scott RT, Rajchel J, Bedard J, et al. Characterizing the endometrial microbiome by analyzing the ultra-low bacteria from embryo transfer catheter tips in IVF cycles: Next generation sequencing (NGS)

analysis of the 16S ribosomal gene. Hum Microbiome J. 2017;3:15–21. doi: 10.1016/j.humic.2017.01.004.

74. Kyono K, Hashimoto T, Nagai Y, Sakuraba Y. Analysis of endometrial microbiota by 16S ribosomal RNA gene sequencing among infertile patients: a single-center pilot study. Reprod Med Biol. 2018 May 6;17(3):297-306. doi: 10.1002/rmb2.12105.

75. Moreno I, Garcia-Grau I, Perez-Villaroya D, Gonzalez-Monfort M, Bahçeci M, Barrionuevo MJ, et al. Endometrial microbiota composition is associated with reproductive outcome in infertile patients. Microbiome. 2022 Jan 4;10(1):1. doi: 10.1186/s40168-021-01184-w.

76. Graspeuntner S, Bohlmann MK, Gillmann K, Speer R, Kuenzel S, Mark H, et al. Microbiota-based analysis reveals specific bacterial traits and a novel strategy for the diagnosis of infectious infertility. PLoS One. 2018 Jan 9;13(1):e0191047. doi: 10.1371/journal.pone.0191047.

77. Koskimies A, Paavonen J, Meyer B, Kajanoja P. Cervicitis and Infertility. Am J Reprod Immunol. 1981;1:299–302. doi: 10.1111/j.1600-0897.1981.tb00061.x.

78. Cheong HC, Yap PSX, Chong CW, Cheok YY, Lee CYQ, Tan GMY, et al. Diversity of endocervical microbiota associated with genital Chlamydia trachomatis infection and infertility among women visiting obstetrics and gynecology clinics in Malaysia. PLoS One. 2019 Nov 18;14(11):e0224658. doi: 10.1371/journal.pone.0224658.

79. Wee BA, Thomas M, Sweeney EL, Frentiu FD, Samios M, Ravel J, et al. A retrospective pilot study to determine whether the reproductive tract microbiota differs between women with a history of infertility and fertile women. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2018 Jun;58(3):341-348. doi: 10.1111/ajo.12754.

80. Sahu MC, Mishra SP, Panda R, Patnaik T. SURVEILLANCE OF MICROBIAL FLORA FOR INFERTILITY COUPLES IN AN INDIAN TERTIARY CARE TEACHING HOSPITAL. Asian J Pharm Clin Res. 2017;10:405. doi: 10.22159/ajpcr.2017.v10i4.16932.

81. Hyman RW, Herndon CN, Jiang H, Palm C, Fukushima M, Bernstein D, et al. The dynamics of the vaginal microbiome during infertility therapy with in vitro fertilization-embryo transfer. J Assist Reprod Genet. 2012 Feb;29(2):105-15. doi: 10.1007/s10815-011-9694-6.

82. Amato V, Papaleo E, Pasciuta R, Viganò P, Ferrarese R, Clementi N, et al. Differential Composition of Vaginal Microbiome, but Not of Seminal Microbiome, Is Associated With Successful Intrauterine Insemination in Couples With Idiopathic Infertility: A Prospective Observational Study. Open Forum Infect Dis. 2019 Dec 10;7(1):ofz525. doi: 10.1093/ofid/ofz525.

83. Haahr T, Humaidan P, Elbaek HO, Alsbjerg B, Laursen RJ, et al. Vaginal Microbiota and In Vitro Fertilization Outcomes: Development of a Simple Diagnostic Tool to Predict Patients at Risk of a Poor Reproductive Outcome. J Infect Dis. 2019 May 5;219(11):1809-1817. doi: 10.1093/infdis/jiy744.

84. Carosso A, Revelli A, Gennarelli G, Canosa S, Cosma S, Borella F, et al. Controlled ovarian stimulation and progesterone supplementation affect vaginal and endometrial microbiota in IVF cycles: a pilot study. J Assist Reprod Genet. 2020 Sep;37(9):2315-2326. doi: 10.1007/s10815-020-01878-4.

85. Skafte-Holm A, Humaidan P, Bernabeu A, Lledo B, Jensen JS, Haahr T. The Association between Vaginal Dysbiosis and Reproductive Outcomes in Sub-Fertile Women Undergoing IVF-Treatment: A Systematic PRISMA Review and Meta-Analysis. Pathogens. 2021 Mar 4;10(3):295. doi: 10.3390/pathogens10030295.

86. Bernabeu A, Lledo B, Díaz MC, Lozano FM, Ruiz V, Fuentes A, et al. Effect of the vaginal microbiome on the pregnancy rate in women receiving assisted reproductive treatment. J Assist Reprod Genet. 2019 Oct;36(10):2111-2119. doi: 10.1007/s10815-019-01564-0.

87. Romero R, Hassan SS, Gajer P, Tarca AL, Fadrosh DW, Nikita L, et al. The composition and stability of the vaginal microbiota of normal pregnant women is different from that of non-pregnant women. Microbiome. 2014 Feb 3;2(1):4. doi: 10.1186/2049-2618-2-4. Erratum in: Microbiome. 2014 Apr 15;2(1):10.

88. Verstraelen H, Verhelst R, Claeys G, De Backer E, Temmerman M, Vaneechoutte M. Longitudinal analysis of the vaginal microflora in pregnancy suggests that L. crispatus promotes the stability of the normal vaginal microflora and that L. gasseri and/or L. iners are more conducive to the occurrence of abnormal vaginal microflora. BMC Microbiol. 2009 Jun 2;9:116. doi: 10.1186/1471-2180-9-116.

89. Aagaard K, Riehle K, Ma J, Segata N, Mistretta TA, Coarfa C, et al. A metagenomic approach to characterization of the vaginal microbiome signature in pregnancy. PLoS One. 2012;7(6):e36466. doi: 10.1371/journal.pone.0036466.

90. Serrano MG, Parikh HI, Brooks JP, Edwards DJ, Arodz TJ, Edupuganti L, et al. Racioethnic diversity in the dynamics of the vaginal microbiome during pregnancy. Nat Med. 2019 Jun;25(6):1001-1011. doi: 10.1038/s41591-019-0465-8.

91. Walther-António MR, Jeraldo P, Berg Miller ME, Yeoman CJ, Nelson KE, Wilson BA, et al. Pregnancy's stronghold on the vaginal microbiome. PLoS One. 2014 Jun 4;9(6):e98514. doi: 10.1371/journal.pone.0098514.

92. Petricevic L, Domig KJ, Nierscher FJ, Sandhofer MJ, Fidesser M, Krondorfer I, et al. Characterisation of the vaginal Lactobacillus microbiota associated with preterm delivery. Sci Rep. 2014 May 30;4:5136. doi: 10.1038/srep05136.

93. Fettweis JM, Serrano MG, Brooks JP, Edwards DJ, Girerd PH, Parikh HI, et al. The vaginal microbiome and preterm birth. Nat Med. 2019 Jun;25(6):1012-1021. doi: 10.1038/s41591-019-0450-2.

94. Haque MM, Merchant M, Kumar PN, Dutta A, Mande SS. First-trimester vaginal microbiome diversity: A potential indicator of preterm delivery risk. Sci Rep. 2017 Nov 23;7(1):16145. doi: 10.1038/s41598-017-16352-y.

95. Lin CY, Lin CY, Yeh YM, Yang LY, Lee YS, Chao A, et al. Severe preeclampsia is associated with a higher relative abundance of Prevotella bivia in the vaginal microbiota. Sci Rep. 2020 Oct 26;10(1):18249. doi: 10.1038/s41598-020-75534-3.

96. Zhu B, Tao Z, Edupuganti L, Serrano MG, Buck GA. Roles of the Microbiota of the Female Reproductive Tract in Gynecological and Reproductive Health. Microbiol Mol Biol Rev. 2022 Dec 21;86(4):e0018121. doi: 10.1128/mmbr.00181-21.

97. Yan C, Hong F, Xin G, Duan S, Deng X, Xu Y. Alterations in the vaginal microbiota of patients with preterm premature rupture of membranes. Front Cell Infect Microbiol. 2022 Aug 8;12:858732. doi: 10.3389/fcimb.2022.858732.

98. Peelen MJ, Luef BM, Lamont RF, de Milliano I, Jensen JS, Limpens J, et al. The influence of the vaginal microbiota on preterm birth: A systematic review and recommendations for a minimum dataset for future research. Placenta. 2019 Apr;79:30-39. doi: 10.1016/j.placenta.2019.03.011.

99. Prince AL, Antony KM, Chu DM, Aagaard KM. The microbiome, parturition, and timing of birth: more questions than answers. J Reprod Immunol. 2014 Oct;104-105:12-9. doi: 10.1016/j.jri.2014.03.006.

100. Bayar E, Bennett PR, Chan D, Sykes L, MacIntyre DA. The pregnancy microbiome and preterm birth. Semin Immunopathol. 2020 Aug;42(4):487-499. doi: 10.1007/s00281-020-00817-w.

101. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. Practice Bulletin No. 172: Premature Rupture of Membranes. Obstet Gynecol. 2016 Oct;128(4):e165-77. doi: 10.1097/AOG.0000000000001712.

102. Bennett PR, Brown RG, MacIntyre DA. Vaginal Microbiome in Preterm Rupture of Membranes. Obstet Gynecol Clin North Am. 2020 Dec;47(4):503-521. doi: 10.1016/j.ogc.2020.08.001.

103. Liu L, Chen J, Chen Y, Jiang S, Xu H, Zhan H, et al. Characterization of Vaginal Microbiota in Third Trimester Premature Rupture of Membranes Patients through 16S rDNA Sequencing. Pathogens. 2022 Jul 28;11(8):847. doi: 10.3390/pathogens11080847.

104. Brown RG, Al-Memar M, Marchesi JR, Lee YS, Smith A, Chan D, et al. Establishment of vaginal microbiota composition in early pregnancy and its

association with subsequent preterm prelabor rupture of the fetal membranes. Transl Res. 2019 May;207:30-43. doi: 10.1016/j.trsl.2018.12.005.

105. Yan C, Hong F, Xin G, Duan S, Deng X, Xu Y. Alterations in the vaginal microbiota of patients with preterm premature rupture of membranes. Front Cell Infect Microbiol. 2022 Aug 8;12:858732. doi: 10.3389/fcimb.2022.858732.

106. Dos Anjos Borges LG, Pastuschek J, Heimann Y, Dawczynski K; PEONS study group; et al. Vaginal and neonatal microbiota in pregnant women with preterm premature rupture of membranes and consecutive early onset neonatal sepsis. BMC Med. 2023 Mar 13;21(1):92. doi: 10.1186/s12916-023-02805-x.

107. Paramel Jayaprakash T, Wagner EC, van Schalkwyk J, Albert AY, Hill JE, Money DM; PPROM Study Group. High Diversity and Variability in the Vaginal Microbiome in Women following Preterm Premature Rupture of Membranes (PPROM): A Prospective Cohort Study. PLoS One. 2016 Nov 18;11(11):e0166794. doi: 10.1371/journal.pone.0166794.

108. Brown RG, Marchesi JR, Lee YS, Smith A, Lehne B, Kindinger LM, et al. Vaginal dysbiosis increases risk of preterm fetal membrane rupture, neonatal sepsis and is exacerbated by erythromycin. BMC Med. 2018 Jan 24;16(1):9. doi: 10.1186/s12916-017-0999-x.

109. Toth B, Würfel W, Bohlmann MK, Gillessen-Kaesbach G, Nawroth F, Rogenhofer N, et al. Recurrent Miscarriage: Diagnostic and Therapeutic Procedures. Guideline of the DGGG (S1-Level, AWMF Registry No. 015/050, December 2013). Geburtshilfe Frauenheilkd. 2015 Nov;75(11):1117-1129. doi: 10.1055/s-0035-1558299.

110. Penta M, Lukic A, Conte MP, Chiarini F, Fioriti D, Longhi C, et al. Infectious agents in tissues from spontaneous abortions in the first trimester of pregnancy. New Microbiol. 2003 Oct;26(4):329-37.

111. Kuon RJ, Togawa R, Vomstein K, Weber M, Goeggl T, Strowitzki T, et al. Higher prevalence of colonization with Gardnerella vaginalis and gram-negative anaerobes in patients with recurrent miscarriage and elevated peripheral natural killer cells. J Reprod Immunol. 2017 Apr;120:15-19. doi: 10.1016/j.jri.2017.03.001.

112. Al-Memar M, Bobdiwala S, Fourie H, Mannino R, Lee YS, Smith A, Marchesi JR, Timmerman D, Bourne T, Bennett PR, MacIntyre DA. The association between vaginal bacterial composition and miscarriage: a nested case-control study. BJOG. 2020 Jan;127(2):264-274. doi: 10.1111/1471-0528.15972.

113. Best KA, McKinney J, Alkhasawneh A, McCullough DC, Sanchez-Ramos L. Amniotic fluid "sludge" due to intra-amniotic infection/inflammation with Candidaalbicans. Am J Obstet Gynecol. 2022 Aug;227(2):329-330. doi: 10.1016/j.ajog.2022.03.054.

114. Vani KT, Wolfe DS. Intra-amniotic Infection. Neoreviews. 2020 Nov;21(11):e772-e777. doi: 10.1542/neo.21-11-e772.

115. Romero R, Gomez-Lopez N, Winters AD, Jung E, Shaman M, Bieda J, et al. Evidence that intra-amniotic infections are often the result of an ascending invasion - a molecular microbiological study. J Perinat Med. 2019 Nov 26;47(9):915-931. doi: 10.1515/jpm-2019-0297.

116. Zhu B, Tao Z, Edupuganti L, Serrano MG, Buck GA. Roles of the Microbiota of the Female Reproductive Tract in Gynecological and Reproductive Health. Microbiol Mol Biol Rev. 2022 Dec 21;86(4):e0018121. doi: 10.1128/mmbr.00181-21.

117. Kindinger LM, Bennett PR, Lee YS, Marchesi JR, Smith A, Cacciatore S, et al. The interaction between vaginal microbiota, cervical length, and vaginal progesterone treatment for preterm birth risk. Microbiome. 2017 Jan 19;5(1):6. doi: 10.1186/s40168-016-0223-9.

118. Chaemsaithong P, Lertrut W, Kamlungkuea T, Santanirand P, Singsaneh A, Jaovisidha A, et al. Maternal septicemia caused by Streptococcus mitis: a possible link between intra-amniotic infection and periodontitis. Case report and literature review. BMC Infect Dis. 2022 Jun 20;22(1):562. doi: 10.1186/s12879-022-07530-z.

119. DiGiulio DB, Romero R, Amogan HP, Kusanovic JP, Bik EM, Gotsch F, et al. Microbial prevalence, diversity and abundance in amniotic fluid during

preterm labor: a molecular and culture-based investigation. PLoS One. 2008 Aug 26;3(8):e3056. doi: 10.1371/journal.pone.0003056.

120. Mendz GL, Kaakoush NO, Quinlivan JA. Bacterial aetiological agents of intra-amniotic infections and preterm birth in pregnant women. Front Cell Infect Microbiol. 2013 Oct 16;3:58. doi: 10.3389/fcimb.2013.00058.

121. Amarasekara R, Jayasekara RW, Senanayake H, Dissanayake VH. Microbiome of the placenta in pre-eclampsia supports the role of bacteria in the multifactorial cause of pre-eclampsia. J Obstet Gynaecol Res. 2015 May;41(5):662-9. doi: 10.1111/jog.12619.

122. Lin CY, Lin CY, Yeh YM, Yang LY, Lee YS, Chao A, et al. Severe preeclampsia is associated with a higher relative abundance of Prevotella bivia in the vaginal microbiota. Sci Rep. 2020 Oct 26;10(1):18249. doi: 10.1038/s41598-020-75534-3.

123. Romero R, Theis KR, Gomez-Lopez N, Winters AD, Panzer JJ, Lin H, et al. The Vaginal Microbiota of Pregnant Women Varies with Gestational Age, Maternal Age, and Parity. Microbiol Spectr. 2023 Aug 17;11(4):e0342922. doi: 10.1128/spectrum.03429-22.

124. Zhu L, Zhang Y, Liu Y, Zhang R, Wu Y, Huang Y, et al. Maternal and Live-birth Outcomes of Pregnancies following Assisted Reproductive Technology: A Retrospective Cohort Study. Sci Rep. 2016 Oct 20;6:35141. doi: 10.1038/srep35141.

125. Jackson RA, Gibson KA, Wu YW, Croughan MS. Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: a meta-analysis. Obstet Gynecol. 2004 Mar;103(3):551-63. doi: 10.1097/01.AOG.0000114989.84822.51.

126. Sabban H, Zakhari A, Patenaude V, Tulandi T, Abenhaim HA. Obstetrical and perinatal morbidity and mortality among in-vitro fertilization pregnancies: a population-based study. Arch Gynecol Obstet. 2017 Jul;296(1):107-113. doi: 10.1007/s00404-017-4379-8.

127. Storgaard M, Loft A, Bergh C, Wennerholm UB, Söderström-Anttila V, Romundstad LB, et al. Obstetric and neonatal complications in pregnancies

conceived after oocyte donation: a systematic review and meta-analysis. BJOG. 2017 Mar;124(4):561-572. doi: 10.1111/1471-0528.14257.

128. Romundstad LB, Romundstad PR, Sunde A, von Düring V, Skjaerven R, Gunnell D, et al. Effects of technology or maternal factors on perinatal outcome after assisted fertilisation: a population-based cohort study. Lancet. 2008 Aug 30;372(9640):737-43. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61041-7.

129. Pinborg A, Wennerholm UB, Romundstad LB, Loft A, Aittomaki K, Söderström-Anttila V, et al. Why do singletons conceived after assisted reproduction technology have adverse perinatal outcome? Systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update. 2013 Mar-Apr;19(2):87-104. doi: 10.1093/humupd/dms044.

130. Камінський ВВ, Бойчук ОГ. Фактори ризику акушерських і перинатальних ускладнень при індукованій вагітності у жінок з патологією печінки. Вісник Вінницького національного медичного університету.2016;20 (1), ч.1:47-50.

131. Woods L, Perez-Garcia V, Kieckbusch J, Wang X, DeMayo F, Colucci F, et al. Decidualisation and placentation defects are a major cause of age-related reproductive decline. Nat Commun. 2017 Sep 5;8(1):352. doi: 10.1038/s41467-017-00308-x.

132. Watanabe S, Kawamoto S, Ohtani N, Hara E. Impact of senescence-associated secretory phenotype and its potential as a therapeutic target for senescence-associated diseases. Cancer Sci. 2017 Apr;108(4):563-569. doi: 10.1111/cas.13184.

133. Pinborg A, Wennerholm UB, Romundstad LB, Loft A, Aittomaki K, Söderström-Anttila V, et al. Why do singletons conceived after assisted reproduction technology have adverse perinatal outcome? Systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update. 2013 Mar-Apr;19(2):87-104. doi: 10.1093/humupd/dms044.

134. Schmitt V, Rink L, Uciechowski P. The Th17/Treg balance is disturbed during aging. Exp Gerontol. 2013 Dec;48(12):1379-86. doi: 10.1016/j.exger.2013.09.003.

135. Goto M. Inflammaging (inflammation + aging): A driving force for human aging based on an evolutionarily antagonistic pleiotropy theory? Biosci Trends. 2008 Dec;2(6):218-30.

136. Jagger A, Shimojima Y, Goronzy JJ, Weyand CM. Regulatory T cells and the immune aging process: a mini-review. Gerontology. 2014;60(2):130-7. doi: 10.1159/000355303.

137. Alvarez-Rodríguez L, López-Hoyos M, Muñoz-Cacho P, Martínez-Taboada VM. Aging is associated with circulating cytokine dysregulation. Cell Immunol. 2012;273(2):124-32. doi: 10.1016/j.cellimm.2012.01.001.

138. Uri-Belapolsky S, Shaish A, Eliyahu E, Grossman H, Levi M, Chuderland D, et al. Interleukin-1 deficiency prolongs ovarian lifespan in mice. Proc Natl Acad Sci U S A. 2014 Aug 26;111(34):12492-7. doi: 10.1073/pnas.1323955111.

139. Orjalo AV, Bhaumik D, Gengler BK, Scott GK, Campisi J. Cell surface-bound IL-1alpha is an upstream regulator of the senescence-associated IL-6/IL-8 cytokine network. Proc Natl Acad Sci U S A. 2009 Oct 6;106(40):17031-6. doi: 10.1073/pnas.0905299106.

140. Acosta JC, Banito A, Wuestefeld T, Georgilis A, Janich P, Morton JP, et al. A complex secretory program orchestrated by the inflammasome controls paracrine senescence. Nat Cell Biol. 2013 Aug;15(8):978-90. doi: 10.1038/ncb2784.

141. Dinarello CA. Biologic basis for interleukin-1 in disease. Blood. 1996 Mar 15;87(6):2095-147.

142. Shirasuna K, Karasawa T, Takahashi M. Exogenous nanoparticles and endogenous crystalline molecules as danger signals for the NLRP3 inflammasomes. J Cell Physiol. 2019 May;234(5):5436-5450. doi: 10.1002/jcp.27475.

143. Shirasuna K, Karasawa T, Takahashi M. Role of the NLRP3 Inflammasome in Preeclampsia. Front Endocrinol (Lausanne). 2020 Feb 25;11:80. doi: 10.3389/fendo.2020.00080.

144. Gal H, Lysenko M, Stroganov S, Vadai E, Youssef SA, Tzadikevitch-Geffen K, et al. Molecular pathways of senescence regulate placental structure and function. EMBO J. 2019 Sep 16;38(18):e100849. doi: 10.15252/embj.2018100849.

145. Vrooman LA, Rhon-Calderon EA, Chao OY, Nguyen DK, Narapareddy L, Dahiya AK, et al. Assisted reproductive technologies induce temporally specific placental defects and the preeclampsia risk marker sFLT1 in mouse. Development. 2020 May 29;147(11):dev186551. doi: 10.1242/dev.186551.

146. Liu S, Diao L, Huang C, Li Y, Zeng Y, Kwak-Kim JYH. The role of decidual immune cells on human pregnancy. J Reprod Immunol. 2017 Nov;124:44-53. doi: 10.1016/j.jri.2017.10.045.

147. Mor G, Cardenas I, Abrahams V, Guller S. Inflammation and pregnancy: the role of the immune system at the implantation site. Ann N Y Acad Sci. 2011 Mar;1221(1):80-7. doi: 10.1111/j.1749-6632.2010.05938.x.

148. Nagamatsu T, Schust DJ. The contribution of macrophages to normal and pathological pregnancies. Am J Reprod Immunol. 2010 Jun;63(6):460-71. doi: 10.1111/j.1600-0897.2010.00813.x.

149. Yang F, Zheng Q, Jin L. Dynamic Function and Composition Changes of Immune Cells During Normal and Pathological Pregnancy at the Maternal-Fetal Interface. Front Immunol. 2019 Oct 18;10:2317. doi: 10.3389/fimmu.2019.02317.

150. Olmos-Ortiz A, Flores-Espinosa P, Mancilla-Herrera I, Vega-Sánchez R, Díaz L, Zaga-Clavellina V. Innate Immune Cells and Toll-like Receptor-Dependent Responses at the Maternal-Fetal Interface. Int J Mol Sci. 2019 Jul 26;20(15):3654. doi: 10.3390/ijms20153654.

151. Raghupathy R. Cytokines and pregnancy complications: modulation for prevention and treatment. Explor Immunol. 2022 June 27;2:414–27. https://doi.org/10.37349/ei.2022.00059.

152. Piekarska K, Dratwa M, Radwan P, Radwan M, Bogunia-Kubik K, Nowak I. Pro- and anti-inflammatory cytokines and growth factors in patients undergoing *in vitro* fertilization procedure treated with prednisone. Front Immunol. 2023 Sep 6;14:1250488. doi: 10.3389/fimmu.2023.1250488.

153. Zhu X, Zhu J. CD4 T Helper Cell Subsets and Related Human Immunological Disorders. Int J Mol Sci. 2020 Oct 28;21(21):8011. doi: 10.3390/ijms21218011.

154. Romagnani S. T cell subpopulations. Chem Immunol Allergy. 2014;100:155-64. doi: 10.1159/000358622.

155. Mosmann TR, Kobie JJ, Lee FE, Quataert SA. T helper cytokine patterns: defined subsets, random expression, and external modulation. Immunol Res. 2009 Dec;45(2-3):173-84. doi: 10.1007/s12026-009-8098-5.

156. Kitazawa J, Kimura F, Nakamura A, Morimune A, Takahashi A, Takashima A, et al. Endometrial Immunity for Embryo Implantation and Pregnancy Establishment. Tohoku J Exp Med. 2020 Jan;250(1):49-60. doi: 10.1620/tjem.250.49.

157. Yang X, Tian Y, Zheng L, Luu T, Kwak-Kim J. The Update Immune-Regulatory Role of Pro- and Anti-Inflammatory Cytokines in Recurrent Pregnancy Losses. Int J Mol Sci. 2022 Dec 21;24(1):132. doi: 10.3390/ijms24010132. 1050

158. Mekinian A, Cohen J, Alijotas-Reig J, Carbillon L, Nicaise-Roland P, Kayem G, et al. Unexplained Recurrent Miscarriage and Recurrent Implantation Failure: Is There a Place for Immunomodulation? Am J Reprod Immunol. 2016 Jul;76(1):8-28. doi: 10.1111/aji.12493.

159. Boomsma CM, Kavelaars A, Eijkemans MJ, Lentjes EG, Fauser BC, Heijnen CJ, et al. Endometrial secretion analysis identifies a cytokine profile predictive of pregnancy in IVF. Hum Reprod. 2009 Jun;24(6):1427-35. doi: 10.1093/humrep/dep011.

160. Zhang C, Deng X, Zhang X, Pan Z, Zhao W, Zhang Y, et al. Association between Serum TNF-α Levels and Recurrent Spontaneous Miscarriage: A Meta-analysis. Am J Reprod Immunol. 2016 Feb;75(2):86-93. doi: 10.1111/aji.12447.

161. Chaouat G, Menu E, Clark DA, Dy M, Minkowski M, Wegmann TG. Control of fetal survival in CBA x DBA/2 mice by lymphokine therapy. J Reprod Fertil. 1990 Jul;89(2):447-58. doi: 10.1530/jrf.0.0890447.

162. Haimovici F, Hill JA, Anderson DJ. The effects of soluble products of activated lymphocytes and macrophages on blastocyst implantation events in vitro. Biol Reprod. 1991 Jan;44(1):69-75. doi: 10.1095/biolreprod44.1.69.

163. Pijnenborg R, Luyten C, Vercruysse L, Keith JC Jr, Van Assche FA. Cytotoxic effects of tumour necrosis factor (TNF)-alpha and interferon-gamma on cultured human trophoblast are modulated by fibronectin. Mol Hum Reprod. 2000 Jul;6(7):635-41. doi: 10.1093/molehr/6.7.635.

164. Munro SK, Balakrishnan B, Lissaman AC, Gujral P, Ponnampalam AP. Cytokines and pregnancy: Potential regulation by histone deacetylases. Mol Reprod Dev. 2021 May;88(5):321-337. doi: 10.1002/mrd.23430.

165. Guven MA, Coskun A, Ertas IE, Aral M, Zencirci B, Oksuz H. Association of maternal serum CRP, IL-6, TNF-alpha, homocysteine, folic acid and vitamin B12 levels with the severity of preeclampsia and fetal birth weight. Hypertens Pregnancy. 2009 May;28(2):190-200. doi: 10.1080/10641950802601179.

166. Wang W, Sung N, Gilman-Sachs A, Kwak-Kim J. T Helper (Th) Cell Profiles in Pregnancy and Recurrent Pregnancy Losses: Th1/Th2/Th9/Th17/Th22/Tfh Cells. Front Immunol. 2020 Aug 18;11:2025. doi: 10.3389/fimmu.2020.02025.

167. Jin LP, Fan DX, Zhang T, Guo PF, Li DJ. The costimulatory signal upregulation is associated with Th1 bias at the maternal-fetal interface in human miscarriage. Am J Reprod Immunol. 2011 Oct;66(4):270-8. doi: 10.1111/j.1600-0897.2011.00997.x.

168. Guo X, Yi H, Li TC, Wang Y, Wang H, Chen X. Role of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) in Human Embryo Implantation: Clinical Implications. Biomolecules. 2021 Feb 10;11(2):253. doi: 10.3390/biom11020253.

169. Kaislasuo J, Simpson S, Petersen JF, Peng G, Aldo P, Lokkegaard E, et al. IL-10 to TNFα ratios throughout early first trimester can discriminate healthy pregnancies from pregnancy losses. Am J Reprod Immunol. 2020 Jan;83(1):e13195. doi: 10.1111/aji.13195.

170. Spence T, Allsopp PJ, Yeates AJ, Mulhern MS, Strain JJ, McSorley EM. Maternal Serum Cytokine Concentrations in Healthy Pregnancy and Preeclampsia. J Pregnancy. 2021 Feb 23;2021:6649608.

171. Yang X, Tian Y, Zheng L, Luu T, Kwak-Kim J. The Update Immune-Regulatory Role of Pro- and Anti-Inflammatory Cytokines in Recurrent Pregnancy Losses. Int J Mol Sci. 2022 Dec 21;24(1):132. doi: 10.3390/ijms24010132.

172. Equils O, Kellogg C, McGregor J, Gravett M, Neal-Perry G, Gabay C. The role of the IL-1 system in pregnancy and the use of IL-1 system markers to identify women at risk for pregnancy complications†. Biol Reprod. 2020 Oct 5;103(4):684-694. doi: 10.1093/biolre/ioaa102.1041

173. Tranquilli AL, Corradetti A, Giannubilo SR, Landi B, Orici F, Emanuelli M. Placental cytokines in the pathogenesis of preeclampsia and HELLP syndrome. Curr Womens Health Rev. 2008 Nov 8;4:280-5. DOI:10.2174/157340408786848241.

174. C Weel I, Romão-Veiga M, Matias ML, Fioratti EG, Peraçoli JC, Borges VT, et al. Increased expression of NLRP3 inflammasome in placentas from pregnant women with severe preeclampsia. J Reprod Immunol. 2017 Sep;123:40-47. doi: 10.1016/j.jri.2017.09.002.

175. Sheibak N, Mahmoudzadeh-Sagheb H, Moudi B, Heidari Z. Elevated immunoexpression of interferon-gamma in placenta tissue samples from pregnancies complicated with preeclampsia compared to the placenta previa. Pregnancy Hypertens. 2020 Oct;22:175-180. doi: 10.1016/j.preghy.2020.08.003.

176. Aggarwal R, Jain AK, Mittal P, Kohli M, Jawanjal P, Rath G. Association of pro- and anti-inflammatory cytokines in preeclampsia. J Clin Lab Anal. 2019 May;33(4):e22834. doi: 10.1002/jcla.22834.

177. Makhseed M, Raghupathy R, El-Shazly S, Azizieh F, Al-Harmi JA, Al-Azemi MM. Pro-inflammatory maternal cytokine profile in preterm delivery. Am J Reprod Immunol. 2003 May;49(5):308-18. doi: 10.1034/j.1600-0897.2003.00038.x.

178. Ashford K, Chavan NR, Wiggins AT, Sayre MM, McCubbin A, Critchfield AS, et al. Comparison of Serum and Cervical Cytokine Levels throughout Pregnancy between Preterm and Term Births. AJP Rep. 2018 Apr;8(2):e113-e120. doi: 10.1055/s-0038-1656534.

179. Park H, Park KH, Kim YM, Kook SY, Jeon SJ, Yoo HN. Plasma inflammatory and immune proteins as predictors of intra-amniotic infection and spontaneous preterm delivery in women with preterm labor: a retrospective study. BMC Pregnancy Childbirth. 2018 May 9;18(1):146. doi: 10.1186/s12884-018-1780-7.

180. Denney JM, Nelson E, Wadhwa P, Waters T, Mathew L, Goldenberg RL, et al. Cytokine profiling: variation in immune modulation with preterm birth vs. uncomplicated term birth identifies pivotal signals in pathogenesis of preterm birth. J Perinat Med. 2020 Oct 12;49(3):299-309. doi: 10.1515/jpm-2020-0025.

181. Christiaens I, Zaragoza DB, Guilbert L, Robertson SA, Mitchell BF, Olson DM. Inflammatory processes in preterm and term parturition. J Reprod Immunol. 2008 Oct;79(1):50-7. doi: 10.1016/j.jri.2008.04.002.

182. Jung EY, Park JW, Ryu A, Lee SY, Cho SH, Park KH. Prediction of impending preterm delivery based on sonographic cervical length and different cytokine levels in cervicovaginal fluid in preterm labor. J Obstet Gynaecol Res. 2016 Feb;42(2):158-65. doi: 10.1111/jog.12882.

183. El-Shazly S, Makhseed M, Azizieh F, Raghupathy R. Increased expression of pro-inflammatory cytokines in placentas of women undergoing spontaneous preterm delivery or premature rupture of membranes. Am J Reprod Immunol. 2004 Jul;52(1):45-52. doi: 10.1111/j.1600-0897.2004.00181.x.

184. Yockey LJ, Iwasaki A. Interferons and Proinflammatory Cytokines in Pregnancy and Fetal Development. Immunity. 2018 Sep 18;49(3):397-412. doi: 10.1016/j.immuni.2018.07.017.

185. Wirestam L, Pihl S, Saleh M, Wetterö J, Sjöwall C. Plasma C-Reactive Protein and Pentraxin-3 Reference Intervals During Normal Pregnancy. Front Immunol. 2021 Aug 2;12:722118. doi: 10.3389/fimmu.2021.722118.

186. Du Clos TW, Mold C. C-reactive protein: an activator of innate immunity and a modulator of adaptive immunity. Immunol Res. 2004;30(3):261-77. doi: 10.1385/IR:30:3:261.

187. Larsson A, Palm M, Hansson LO, Basu S, Axelsson O. Reference values for alpha1-acid glycoprotein, alpha1-antitrypsin, albumin, haptoglobin, C-reactive protein, IgA, IgG and IgM during pregnancy. Acta Obstet Gynecol Scand. 2008;87(10):1084-8. doi: 10.1080/00016340802428146.

188. Dockree S, Brook J, James T, Shine B, Impey L, Vatish M. Pregnancy-specific reference intervals for C-reactive protein improve diagnostic accuracy for infection: A longitudinal study. Clin Chim Acta. 2021 Jun;517:81-85. doi: 10.1016/j.cca.2021.02.015.

189. Larsson A, Palm M, Helmersson J, Axelsson O. Pentraxin 3 values during normal pregnancy. Inflammation. 2011 Oct;34(5):448-51. doi: 10.1007/s10753-010-9252-x.

190. Yu N, Cui H, Chen X, Chang Y. Changes of serum pentraxin-3 and hypersensitive CRP levels during pregnancy and their relationship with gestational diabetes mellitus. PLoS One. 2019 Nov 13;14(11):e0224739. doi: 10.1371/journal.pone.0224739.

191. Jo YS, Cheon JY, Ahn JW, Kim Y, Lee GSR. Pentraxin 3 and lipid profile status in pregnancy. J Obstet Gynaecol. 2017 Aug;37(6):727-730. doi: 10.1080/01443615.2017.1291596.

192. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. N Engl J Med. 1999 Feb 11;340(6):448-54. doi: 10.1056/NEJM199902113400607.

193. Wu N, Liu T, Tian M, Liu C, Ma S, Cao H, et al. Albumin, an interesting and functionally diverse protein, varies from 'native' to 'effective' (Review). Mol Med Rep. 2024 Feb;29(2):24. doi: 10.3892/mmr.2023.13147.

194. Baldassarre M, Naldi M, Zaccherini G, Bartoletti M, Antognoli A, Laggetta M, et al. Determination of Effective Albumin in Patients With Decompensated Cirrhosis: Clinical and Prognostic Implications. Hepatology. 2021 Oct;74(4):2058-2073. doi: 10.1002/hep.31798.

195. Jiang Y, Yang Z, Wu Q, Cao J, Qiu T. The association between albumin and C-reactive protein in older adults. Medicine (Baltimore). 2023 Aug 25;102(34):e34726. doi: 10.1097/MD.0000000000034726.

196. Belinskaia DA, Voronina PA, Goncharov NV. Integrative Role of Albumin: Evolutionary, Biochemical and Pathophysiological Aspects. J Evol Biochem Physiol. 2021;57(6):1419-1448. doi: 10.1134/S002209302106020X.

197. Klajnbard A, Szecsi PB, Colov NP, Andersen MR, Jørgensen M, Bjørngaard B, et al. Laboratory reference intervals during pregnancy, delivery and the early postpartum period. Clin Chem Lab Med. 2010 Feb;48(2):237-48. doi: 10.1515/CCLM.2010.033.

198. Banait T, Wanjari A, Danade V, Banait S, Jain J. Role of High-Sensitivity C-reactive Protein (Hs-CRP) in Non-communicable Diseases: A Review. Cureus. 2022 Oct 12;14(10):e30225. doi: 10.7759/cureus.30225.

199. Artigas A, Wernerman J, Arroyo V, Vincent JL, Levy M. Role of albumin in diseases associated with severe systemic inflammation: Pathophysiologic and clinical evidence in sepsis and in decompensated cirrhosis. J Crit Care. 2016 Jun;33:62-70. doi: 10.1016/j.jcrc.2015.12.019.

200. Ritchie RF, Palomaki GE, Neveux LM, Navolotskaia O, Ledue TB, Craig WY. Reference distributions for the negative acute-phase serum proteins, albumin, transferrin and transthyretin: a practical, simple and clinically relevant approach in a large cohort. J Clin Lab Anal. 1999;13(6):273-9. doi: 10.1002/(sici)1098-2825(1999)13:6<273::aid-jcla4>3.0.co;2-x.

201. Brouillet S, Boursier G, Anav M, Du Boulet De La Boissière B, Gala A, Ferrieres-Hoa A, et al. C-reactive protein and ART outcomes: a systematic review. Hum Reprod Update. 2020 Sep 1;26(5):753-773. doi: 10.1093/humupd/dmaa012.

202. Radin RG, Sjaarda LA, Silver RM, Nobles CJ, Mumford SL, Perkins NJ, et al. C-Reactive protein in relation to fecundability and anovulation among eumenorrheic women. Fertil Steril. 2018 Feb;109(2):232-239.e1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.10.025.

203. Radin RG, Mumford SL, Silver RM, Lesher LL, Galai N, Faraggi D, et al. Sex ratio following preconception low-dose aspirin in women with prior pregnancy loss. J Clin Invest. 2015 Sep;125(9):3619-26. doi: 10.1172/JCI82357.

204. Zhang H, Li X, Zhang F, Li F, Jin H, Su Y, et al. Serum C-reactive protein levels are associated with clinical pregnancy rate after *in vitro* fertilization among normal-weight women. Front Endocrinol (Lausanne). 2023 Jan 19;14:934766. doi: 10.3389/fendo.2023.934766.

205. Wyczalkowska-Tomasik A, Czarkowska-Paczek B, Zielenkiewicz M, Paczek L. Inflammatory Markers Change with Age, but do not Fall Beyond Reported Normal Ranges. Arch Immunol Ther Exp (Warsz). 2016 Jun;64(3):249-54. doi: 10.1007/s00005-015-0357-7.

206. Diba-Bagtash F, Farshbaf-Khalili A, Ghasemzadeh A, Lotz L, Fattahi A, Shahnazi M, et al. Maternal C-reactive protein and in vitro fertilization (IVF) cycles. J Assist Reprod Genet. 2020 Nov;37(11):2635-2641. doi: 10.1007/s10815-020-01924-1.

207. Arnanz A, Garcia-Velasco JA, Neyro JL. Calcifediol (25OHD) Deficiency and Its Treatment in Women's Health and Fertility. Nutrients. 2022 Apr27;14(9):1820. doi: 10.3390/nu14091820.

208. Fernando M, Ellery SJ, Marquina C, Lim S, Naderpoor N, Mousa A. Vitamin D-Binding Protein in Pregnancy and Reproductive Health. Nutrients. 2020 May 20;12(5):1489. doi: 10.3390/nu12051489.

209. Hosseinisadat R, Saeed L, Ghasemirad A, Habibzadeh V, Safar Heidari S. Assessment of the effect of serum and follicular fluid vitamin D and glucose on assisted reproductive technique outcome: A cross-sectional study. Int J Reprod Biomed. 2022 Apr 21;20(3):221-230. doi: 10.18502/ijrm.v20i3.10714.

210. Mansur JL, Oliveri B, Giacoia E, Fusaro D, Costanzo PR. Vitamin D: Before, during and after Pregnancy: Effect on Neonates and Children. Nutrients. 2022 May 1;14(9):1900. doi: 10.3390/nu14091900.

211. Fernando M, Coster TG, Ellery SJ, Guingand D, Lim S, Harrison CL, et al. Relationships between Total, Free and Bioavailable Vitamin D and Vitamin D

Binding Protein in Early Pregnancy with Neonatal Outcomes: A Retrospective Cohort Study. Nutrients. 2020 Aug 19;12(9):2495. doi: 10.3390/nu12092495.

212. De-Regil LM, Palacios C, Ansary A, Kulier R, Peña-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Feb 15;2(2):CD008873. doi: 10.1002/14651858.CD008873.pub2. Update in: Cochrane Database Syst Rev. 2016;(1):CD008873.

213. Karras SN, Wagner CL, Castracane VD. Understanding vitamin D metabolism in pregnancy: From physiology to pathophysiology and clinical outcomes. Metabolism. 2018 Sep;86:112-123. doi: 10.1016/j.metabol.2017.10.001.

214. Tamblyn JA, Hewison M, Wagner CL, Bulmer JN, Kilby MD. Immunological role of vitamin D at the maternal-fetal interface. J Endocrinol. 2015 Mar;224(3):R107-21. doi: 10.1530/JOE-14-0642.

215. Vanni VS, Vigano' P, Somigliana E, Papaleo E, Paffoni A, Pagliardini L, et al. Vitamin D and assisted reproduction technologies: current concepts. Reprod Biol Endocrinol. 2014 May 31;12:47. doi: 10.1186/1477-7827-12-47.

216. Liu NQ, Hewison M. Vitamin D, the placenta and pregnancy. Arch Biochem Biophys. 2012 Jul 1;523(1):37-47. doi: 10.1016/j.abb.2011.11.018.

217. Karras SN, Shah I, Petroczi A, Goulis DG, Bili H, Papadopoulou F, et al. An observational study reveals that neonatal vitamin D is primarily determined by maternal contributions: implications of a new assay on the roles of vitamin D forms. Nutr J. 2013 Jun 7;12:77. doi: 10.1186/1475-2891-12-77.

218. Hollis BW, Wagner CL. Vitamin D supplementation during pregnancy: Improvements in birth outcomes and complications through direct genomic alteration. Mol Cell Endocrinol. 2017 Sep 15;453:113-130. doi:10.1016/j.mce.2017.01.039.

219. Eyles D, Brown J, Mackay-Sim A, McGrath J, Feron F. Vitamin D3 and brain development. Neuroscience. 2003;118(3):641-53. doi: 10.1016/s0306-4522(03)00040-x.

220. Ko JKY, Shi J, Li RHW, Yeung WSB, Ng EHY. 100 YEARS OF VITAMIN D: Effect of serum vitamin D level before ovarian stimulation on the cumulative live birth rate of women undergoing in vitro fertilization: a retrospective analysis. Endocr Connect. 2022 Feb 14;11(2):e210444. doi: 10.1530/EC-21-0444.

221. Paffoni A, Ferrari S, Viganò P, Pagliardini L, Papaleo E, Candiani M, et al. Vitamin D deficiency and infertility: insights from in vitro fertilization cycles. J Clin Endocrinol Metab. 2014 Nov;99(11):E2372-6. doi: 10.1210/jc.2014-1802.

222. Chu J, Gallos I, Tobias A, Tan B, Eapen A, Coomarasamy A. Vitamin D and assisted reproductive treatment outcome: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod. 2018 Jan 1;33(1):65-80. doi: 10.1093/humrep/dex326.

223. Lv SS, Wang JY, Wang XQ, Wang Y, Xu Y. Serum vitamin D status and in vitro fertilization outcomes: a systematic review and meta-analysis. Arch Gynecol Obstet. 2016 Jun;293(6):1339-45. doi: 10.1007/s00404-016-4058-1.

224. Bouillon R, Van Baelen H. Transport of vitamin D: Significance of free and total concentrations of the vitamin D metabolites. Calcif. Tissue Int. 1981;33:451-453. doi: 10.1007/BF02409472.

225. Bikle D, Bouillon R, Thadhani R, Schoenmakers I. Vitamin D metabolites in captivity? Should we measure free or total 25(OH)D to assess vitamin D status? J Steroid Biochem Mol Biol. 2017 Oct;173:105-116. doi: 10.1016/j.jsbmb.2017.01.007.

226. Karras SN, Koufakis T, Fakhoury H, Kotsa K. Deconvoluting the Biological Roles of Vitamin D-Binding Protein During Pregnancy: A Both Clinical and Theoretical Challenge. Front Endocrinol (Lausanne). 2018 May 23;9:259. doi:10.3389/fendo.2018.00259.

227. Chattranukulchai Shantavasinkul P, Nimitphong H. Vitamin D and Visceral Obesity in Humans: What Should Clinicians Know? Nutrients. 2022 Jul 27;14(15):3075. doi: 10.3390/nu14153075.

228. Giustina A, Adler RA, Binkley N, Bollerslev J, Bouillon R, Dawson-Hughes B, et al. Consensus statement from 2 nd International Conference on

Controversies in Vitamin D. Rev Endocr Metab Disord. 2020 Mar;21(1):89-116. doi: 10.1007/s11154-019-09532-w.

229. Giustina A, Bouillon R, Dawson-Hughes B, Ebeling PR, Lazaretti-Castro M, Lips P, et al. Vitamin D in the older population: a consensus statement.Endocrine. 2022 Oct 26:1–14. doi: 10.1007/s12020-022-03208-3.

230. Taylor CL, et al. "Vitamin D: moving toward evidence-based decision making in primary care" the Office of Dietary Supplements. National Institutes of Health; 2015. https://ods.od.nih.gov/attachments/ VitaminDConfSummary.pdf.

231. Chalcraft JR, Cardinal LM, Wechsler PJ, Hollis BW, Gerow KG, Alexander BM, et al. Vitamin D Synthesis Following a Single Bout of Sun Exposure in Older and Younger Men and Women. Nutrients. 2020 Jul 27;12(8):2237. doi: 10.3390/nu12082237.

232. de Jongh RT, van Schoor NM, Lips P. Changes in vitamin D endocrinology during aging in adults. Mol Cell Endocrinol. 2017 Sep 15;453:144-150. doi: 10.1016/j.mce.2017.06.005.

233. Chun RF, Peercy BE, Orwoll ES, Nielson CM, Adams JS, Hewison M. Vitamin D and DBP: the free hormone hypothesis revisited. J Steroid Biochem Mol Biol. 2014 Oct;144 Pt A:132-7. doi: 10.1016/j.jsbmb.2013.09.012.

234. Franasiak J, Shapses S, Sun W, Scott R, Wang X. Vitamin D binding protein is lower in infertile patients compared to fertile controls: a case control study. Fertil Res Pract. 2017 Oct 10;3:14. doi: 10.1186/s40738-017-0042-0.

235. Liong S, Di Quinzio MK, Fleming G, Permezel M, Rice GE, Georgiou HM. New biomarkers for the prediction of spontaneous preterm labour in symptomatic pregnant women: a comparison with fetal fibronectin. BJOG. 2015 Feb;122(3):370-9. doi: 10.1111/1471-0528.12993.

236. Liong S, Di Quinzio MK, Heng YJ, Fleming G, Permezel M, Rice GE, et al. Proteomic analysis of human cervicovaginal fluid collected before preterm premature rupture of the fetal membranes. Reproduction. 2013 Jan 24;145(2):137-47. doi: 10.1530/REP-12-0264.

237. Asemi Z., Karamali M., Jamilian M., et al. Magnesium supplementation affects metabolic status and pregnancy outcomes in gestational diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The American Journal of Clinical Nutrition. 2015;102(1):222–229. doi: 10.3945/ajcn.114.098616.

238. World Health Organization: Calcium and Magnesium in Drnking Water: Public health significance. Geneva: World Health Organization Press;2009.

239. Серов ВН, Блинов ДВ, Зимовина УВ, Джобава ЭМ. Результаты исследования распространенности дефицита магния у беременных. Акушерство и гинекология;2014;6:33-40.

240. Lee MS, Cantonwine D, Little SE, McElrath TF, Parry SI, Lim KH, et al. Angiogenic markers in pregnancies conceived through in vitro fertilization. Am J Obstet Gynecol. 2015 Aug;213(2):212.e1-8. doi: 10.1016/j.ajog.2015.03.032.

241. Марушко ЮВ, Гищак ТВ. Об'грунтування застосування препаратів магнію в педіатричній практиці (огляд літератури). Современная педиатрия.2016;6(78):27-32. doi 10.15574/SP.2016.78.27.

242. de Baaij J. H. F., Hoenderop J. G. J., Bindels R. J. M. Magnesium in man: implications for health and disease. Physiological Reviews. 2015;95(1):1–46. doi: 10.1152/physrev.00012.2014.

243. Jahnen-Dechent W, Ketteler M. Magnesium basics. Clinical Kidney Journal. 2012;5(Supplement 1):i3–i14. doi: 10.1093/ndtplus/sfr163.

244. Martin K. J., Gonzalez E. A., Slatopolsky E. Clinical consequences and management of hypomagnesemia. Journal of American Society of Nephrology. 2009;20(11):2291–2295. doi: 10.1681/ASN.2007111194.

245. Antwi-Boasiako C, Kusi-Mensah YA, Hayfron-Benjamin C, Aryee R, Dankwah GB, Kwawukume LA, et al. Total Serum Magnesium Levels and Calcium-To-Magnesium Ratio in Sickle Cell Disease. Medicina (Kaunas). 2019 Aug 29;55(9):547. doi: 10.3390/medicina55090547.

246. Bertinato J., Wu Xiao C., Ratnayake W. M., et al. Lower serum magnesium concentration is associated with diabetes, insulin resistance, and obesity

in South Asian and white Canadian women but not men. Food & Nutrition Research. 2015;59(1, article 25974) doi: 10.3402/fnr.v59.25974.

247. Grober U., Schmidt J., Kisters K. Magnesium in prevention and therapy. Nutrients. 2015;7(9):8199–8226. doi: 10.3390/nu7095388.

248. Viering D. H. H. M., de Baaij J. H. F., Walsh S. B., Kleta R., Bockenhauer D. Genetic causes of hypomagnesemia, a clinical overview. Pediatric Nephrology. 2017;32(7):1123–1135. doi: 10.1007/s00467-016-3416-3.

249. Pilchova I, Klacanova K, Tatarkova Z, Kaplan P, Racay P. The involvement of Mg^{2+} in regulation of cellular and mitochondrial functions. Oxidative Medicine and Cellular Longevity. 2017;2017:8. doi: 10.1155/2017/6797460.6797460.

250. Бурчинский СГ. Проблема дефицита магния в организме: методы фармакологической коррекции. Health-ua.com (спеціалізований медичний портал). 27.03.2015. Режим доступу: https://health-ua.com/article/18362-problema-defitcita-magniya-v-organizme-metody-farmakologicheskoj-korrektcii.

251. Nagorna V, Kulish T. Magnesium at physiological pregnancy and at its complications: Lierature review. RE [Internet]. 2023 Sep. 29;(69):41-52. Available from: https://reproduct-endo.com/article/view/290228.

252. Fanni D, Gerosa C, Nurchi VM, Manchia M, Saba L, Coghe F, et al. The Role of Magnesium in Pregnancy and in Fetal Programming of Adult Diseases. Biol Trace Elem Res. 2021 Oct;199(10):3647-3657. doi: 10.1007/s12011-020-02513-0.

253. Williamson MA, Snyder LM, Wallach JB. Wallach's Interpretation of Diagnostic Tests. 9th. Philadelphia, PA, USA: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins; 2011. xvi, 1143.

254. Al Alawi AM, Majoni SW, Falhammar H. Magnesium and Human Health: Perspectives and Research Directions. Int J Endocrinol. 2018;2018:9041694. Published 2018 Apr 16. doi:10.1155/2018/9041694.

255. Шурпяк СО. Соматичні та акушерські аспекти дефіциту магнію (Клінічна лекція). Здоровье женщины. 2016;8(114):10-17.

256. Smiianov VA, Markin LB, Fartushok TV, Slavitych SR. EFFECTIVENESS OF THE MAGNESIUM APPLICATION IN OBSTETRICAL PRACTICE. Wiad Lek. 2023;76(5 pt 1):920-927. doi: 10.36740/WLek202305105.

257. Duley L, Gülmezoglu AM, Chou D. Magnesium sulphate versus lytic cocktail for eclampsia. Cochrane Database Syst Rev. 2010; 9: CD002960. DOI: 10.1002/14651858. CD002960.pub 2.

258. Medication Errors in Labor and Delivery: Reducing Maternal and Fetal Harm. Pa Patient Saf. Advis. 2009; 16 (6) (Suppl. 1): 1-6.

259. Kothari M, Wanjari A, Shaikh SM, Tantia P, Waghmare BV, Parepalli A, et al. A Comprehensive Review on Understanding Magnesium Disorders: Pathophysiology, Clinical Manifestations, and Management Strategies. Cureus. 2024 Sep 1;16(9):e68385. doi: 10.7759/cureus.68385.

260. Jamilian M, Samimi M, Faraneh AE, Aghadavod E, Shahrzad HD, Chamani M, et al. Magnesium supplementation affects gene expression related to insulin and lipid in patients with gestational diabetes. Magnes Res. 2017 Aug 1;30(3):71-79. doi: 10.1684/mrh.2017.0425.

261. Jin S, Sha L, Dong J, Yi J, Liu Y, Guo Z, et al. Effects of Nutritional Strategies on Glucose Homeostasis in Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. Diabetes Res. 2020 Feb 23;2020:6062478. doi: 10.1155/2020/6062478.

262. Ekim M, Ekim H, Yilmaz YK, Kulah B, Polat MF, Gocmen AY. Study on relationships among deep vein thrombosis, homocysteine & related B group vitamins. Pak J Med Sci. 2015 Mar-Apr;31(2):398-402. doi: 10.12669/pjms.312.6049.

263. Hron G, Lombardi R, Eichinger S, Lecchi A, Kyrle PA, Cattaneo M. Low vitamin B6 levels and the risk of recurrent venous thromboembolism. Haematologica. 2007 Sep;92(9):1250-3. doi: 10.3324/haematol.11318.

264. Schomburg L. Selenium Deficiency Due to Diet, Pregnancy, Severe Illness, or COVID-19-A Preventable Trigger for Autoimmune Disease. Int J Mol Sci. 2021 Aug 8;22(16):8532. doi: 10.3390/ijms22168532.

265. Squitti R, Negrouk V, Perera M, Llabre MM, Ricordi C, Rongioletti MCA, et al. Serum copper profile in patients with type 1 diabetes in comparison to other metals. J Trace Elem Med Biol. 2019 Dec;56:156-161. doi: 10.1016/j.jtemb.2019.08.011.

266. Jurowski K, Szewczyk B, Nowak G, Piekoszewski W. Biological consequences of zinc deficiency in the pathomechanisms of selected diseases. J Biol Inorg Chem. 2014 Oct;19(7):1069-79. doi: 10.1007/s00775-014-1139-0.

267. Candilish DJ. Minerals. J Am Coll Nutr. 2000;17:286–310.

268. Tako E. Dietary Trace Minerals / Tako E. // Nutrients. – 2019. – Vol. 11(11). – P. 2823.

269. Weitzel LR, Mayles WJ, Sandoval PA, Wischmeyer PE. Effects of pharmaconutrients on cellular dysfunction and the microcirculation in critical illness. Curr Opin Anaesthesiol. 2009 Apr;22(2):177-83. doi: 10.1097/ACO.0b013e328328d32f.

270. Mirnamniha M, Faroughi F, Tahmasbpour E, Ebrahimi P, Beigi Harchegani A. An overview on role of some trace elements in human reproductive health, sperm function and fertilization process. Rev Environ Health. 2019 Dec 18;34(4):339-348. doi: 10.1515/reveh-2019-0008.

271. Wu S, Wang M, Deng Y, Qiu J, Zhang X, Tan J. Associations of toxic and essential trace elements in serum, follicular fluid, and seminal plasma with In vitro fertilization outcomes. Ecotoxicol Environ Saf. 2020 Nov;204:110965. doi: 10.1016/j.ecoenv.2020.110965.

272. Grieger JA, Grzeskowiak LE, Wilson RL, Bianco-Miotto T, Leemaqz SY, Jankovic-Karasoulos T, et al. Maternal Selenium, Copper and Zinc Concentrations in Early Pregnancy, and the Association with Fertility. Nutrients. 2019 Jul 16;11(7):1609. doi: 10.3390/nu11071609.

273. Spencer BH, Vanderlelie JJ, Perkins AV. Essentiality of Trace Element Micronutrition in Human Pregnancy: A Systematic Review. J Preg Child Health. 2015;2:157. doi: 10.4172/2376-127X.1000157. 1193

274. Garner TB, Hester JM, Carothers A, Diaz FJ. Role of zinc in female reproduction. Biol Reprod. 2021 May 7;104(5):976-994. doi: 10.1093/biolre/ioab023.

275. Tabrizi FM, Pakdel FG. Serum Level of Some Minerals during Three Trimesters of Pregnancy in Iranian Women and Their Newborns: A Longitudinal Study. Indian J Clin Biochem. 2014 Apr;29(2):174-80. doi: 10.1007/s12291-013-0336-x.

276. Hambidge KM, Walravens PA. Disorders of mineral metabolism. Clin Gastroenterol. 1982;11:87–117. doi: 10.1016/S0300-5089(21)00496-X. 1174

277. Prohaska JR. Copper. In: Erdman JW, Macdonald IA, Zeisel SH, eds. Present Knowledge in Nutrition. 10th ed. Ames: Wiley-Blackwell; 2012:540-553.

278. Wilson RL, Bianco-Miotto T, Leemaqz SY, Grzeskowiak LE, Dekker GA, et al. Early pregnancy maternal trace mineral status and the association with adverse pregnancy outcome in a cohort of Australian women. J Trace Elem Med Biol. 2018 Mar;46:103-109. doi: 10.1016/j.jtemb.2017.11.016.

279. Linder MC, Hazegh-Azam M. Copper biochemistry and molecular biology. Am J Clin Nutr. 1996 May;63(5):797S-811S. doi: 10.1093/ajcn/63.5.797.

280. Ross AC, Caballero BH, Cousins, RJ, Tucker KL, Ziegler TR. Modern Nutrition in Health and Disease. 11th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health Adis (ESP); 2012 Dec. 1616 p.

281. Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, Simonetti RG, Gluud C. Antioxidant supplements for prevention of mortality in healthy participants and patients with various diseases. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Mar 14;2012(3):CD007176. doi: 10.1002/14651858.CD007176.pub2.

282. Showell MG, Mackenzie-Proctor R, Jordan V, Hart RJ. Antioxidants for female subfertility. Cochrane Database Syst. Rev. 2020;8:CD007807. doi:10.1002/14651858.CD007807.pub4.

283. Maeda E, Murata K, Kumazawa Y, Sato W, Shirasawa H, Iwasawa T, et al. Associations of environmental exposures to methylmercury and selenium with

female infertility: A case-control study. Environ Res. 2019 Jan;168:357-363. doi: 10.1016/j.envres.2018.10.007.

284. Mantovani G, Isidori AM, Moretti C, Di Dato C, Greco E, Ciolli P, et al. Selenium supplementation in the management of thyroid autoimmunity during pregnancy: results of the "SERENA study", a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Endocrine. 2019 Dec;66(3):542-550. doi: 10.1007/s12020-019-01958-1.

285. Khera A, Dong LF, Holland O, Vanderlelie J, Pasdar EA, Neuzil J, et al. Selenium supplementation induces mitochondrial biogenesis in trophoblasts. Placenta. 2015 Aug;36(8):863-9. doi: 10.1016/j.placenta.2015.06.010.

286. Khera A, Vanderlelie JJ, Holland O, Perkins AV. Overexpression of Endogenous Anti-Oxidants with Selenium Supplementation Protects Trophoblast Cells from Reactive Oxygen Species-Induced Apoptosis in a Bcl-2-Dependent Manner. Biol Trace Elem Res. 2017 Jun;177(2):394-403. doi: 10.1007/s12011-016-0870-5.

287. Qazi IH, Angel C, Yang H, Pan B, Zoidis E, Zeng CJ, et al. Selenium, Selenoproteins, and Female Reproduction: A Review. Molecules. 2018 Nov 22;23(12):3053. doi: 10.3390/molecules23123053.

288. Bizerea TO, Dezsi SG, Marginean O, Stroescu R, Rogobete A, Bizerea-Spiridon O, et al. The Link Between Selenium, Oxidative Stress and Pregnancy Induced Hypertensive Disorders. Clin Lab. 2018 Oct 1;64(10):1593-1610. doi: 10.7754/Clin.Lab.2018.180307.

289. Nevins JEH, Donovan SM, Snetselaar L, Dewey KG, Novotny R, Stang J, et al. Omega-3 Fatty Acid Dietary Supplements Consumed During Pregnancy and Lactation and Child Neurodevelopment: A Systematic Review. J Nutr. 2021 Nov 2;151(11):3483-3494. doi: 10.1093/jn/nxab238.

290. Muñoz Y, Mercado L, Farias C, Beyer MP, Alvear I, Echeverría F, et al. Impact of polyunsaturated fatty acids during and pregnancy and lactation: A comprehensive review. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 2024 Apr;203:102656. doi: 10.1016/j.plefa.2024.102656.

291. Das JK, Hoodbhoy Z, Salam RA, Bhutta AZ, Valenzuela-Rubio NG, Weise Prinzo Z, et al. Lipid-based nutrient supplements for maternal, birth, and infant developmental outcomes. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Aug 31;8(8):CD012610. doi: 10.1002/14651858.CD012610.pub2.

292. Коркушко ОВ, Шатило ВБ, Ищук ВА. Применение омега-3 полиненасыщенных жирных кислот для нормализации эндотелиальной функции и реологических показателей крови при патологии сердечно-сосудистой системы. Український медичний часопис. 2010; 2(76):46-49.

293. Swanson D, Block R, Mousa SA. Omega-3 Fatty Acids EPA and DHA: Health Benefits Throughout Life. Adv Nutr. 2012 Jan; 3(1): 1–7. doi: 10.3945/an.111.000893.

294. Данілова ІС. Вміст жирних кислот у м'ясі різних видів равликів. ВІСНИК Полтавської державної аграрної академії. 2018; 4: 168-173. DOI 10.31210/visnyk2018.04.26.

295. Abdelhamid AS, Brown TJ, Brainard JS, Biswas P, Thorpe GC, Moore HJ, et al. Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. Cochrane Database Syst Rev. 2020 Feb 29;3(3):CD003177. doi: 10.1002/14651858.CD003177.pub5.

296. Haghiac M, Yang XH, Presley L, Smith S, Dettelback S, Minium J, et al. Dietary Omega-3 Fatty Acid Supplementation Reduces Inflammation in Obese Pregnant Women: A Randomized Double-Blind Controlled Clinical Trial. PLoS One. 2015 Sep 4;10(9):e0137309. doi: 10.1371/journal.pone.0137309.

297. Devarshi PP, Grant RW, Ikonte CJ, Hazels Mitmesser S. Maternal Omega-3 Nutrition, Placental Transfer and Fetal Brain Development in Gestational Diabetes and Preeclampsia. Nutrients. 2019 May 18;11(5):1107. doi: 10.3390/nu11051107.

298. Syngelaki A, Sequeira Campos M, Roberge S, Andrade W, Nicolaides KH. Diet and exercise for preeclampsia prevention in overweight and obese pregnant women: systematic review and meta-analysis. J Matern Fetal Neonatal Med. 2019 Oct;32(20):3495-3501. doi: 10.1080/14767058.2018.1481037.

299. Kar S, Wong M, Rogozinska E, Thangaratinam S. Effects of omega-3 fatty acids in prevention of early preterm delivery: a systematic review and meta-analysis of randomized studies. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2016 Mar;198:40-46. doi: 10.1016/j.ejogrb.2015.11.033.

300. Middleton P, Gomersall JC, Gould JF, Shepherd E, Olsen SF, Makrides M. Omega-3 fatty acid addition during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Nov 15;11(11):CD003402. doi: 10.1002/14651858.CD003402.pub3.

301. Kinshella MW, Omar S, Scherbinsky K, Vidler M, Magee LA, von Dadelszen P, et al. The Precise Conceptual Framework Working Group. Effects of Maternal Nutritional Supplements and Dietary Interventions on Placental Complications: An Umbrella Review, Meta-Analysis and Evidence Map. Nutrients. 2021 Jan 30;13(2):472. doi: 10.3390/nu13020472.

302. Beniuk V, Vygivska L, Dyndar O, HychkaN, Oleshko V, Ilnytska T, Muliarenko T. et al. FEATURES OF PREGNANCY COURSE IN WOMEN AFTER APPLICATION OF ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES (literature review). Medical Science of Ukraine (MSU).2024; 20(4), 137-147. https://doi.org/10.32345/2664-4738.4.2024.15.

303. Babieva NS, Zhedunova LG, Sudakova YE, Petrova EA, Tyurina NA, Mikhailova IV. Specific features of the type of attitude to pregnancy and gestation dominance in women. ELECTRON J GEN MED, Volume 16, Issue 6, December 2019, Article No: em158. https://doi.org/10.29333/ejgm/114264.

304. Молотокас АА, Діденко СВ. Психологічний компонент гестаційної домінанти в жінок із запланованою і незапланованою вагітністю. Габітус. 2021;3: 140-143. https://doi.org/10.32843/26635208.2021.31.24.

305. Kuzmina AS, Praizendort ES, Loginova IV. Early Maladaptive Patterns and the Type of Attitude to Pregnancy in Women at Late Gestation. Clinical Psychology and Special Education. 2022 Jan; 11(4):114-137. DOI:10.17759/cpse.2022110405.

306. Ludford I, Scheil W, Tucker G, Grivell R. Pregnancy outcomes for nulliparous women of advanced maternal age in South Australia, 1998-2008. Aust

N Z J Obstet Gynaecol. 2012 Jun;52(3):235-41. doi: 10.1111/j.1479-828X.2012.01442.x.

307. Пасечник ИП. Тип психологического компонента гестационной доминанты и уровень материнской компетентности как факторы риска формирования синдрома жестокого обращения с детьми [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://repo.knmu.edu.ua/bitstream/123456789/3994/1.

308. Bewley S, Ledger W, Nikolaou D, editor. Reproductive ageing. London: RCOG Press; 2009.

309. Бацилєва ОВ, Пузь ІВ. Психологічні аспекти вагітності жінок пізнього репродуктивного віку. Проблеми сучасної психології [інтернет]. 13, Березень 2019;(23). Режим доступу: http://journals.uran.ua/index.php/2227-6246/article/view/159429.

310. Schytt E, Nilsen AB, Bernhardt E. Still childless at the age of 28 to 40 years: a cross-sectional study of Swedish women's and men's reproductive intentions. Sex Reprod Healthc. 2014 Mar;5(1):23-9. doi: 10.1016/j.srhc.2013.11.001.

311. Schmidt L, Sobotka T, Bentzen JG, Nyboe Andersen A; ESHRE Reproduction and Society Task Force. Demographic and medical consequences of the postponement of parenthood. Hum Reprod Update. 2012 Jan-Feb;18(1):29-43. doi: 10.1093/humupd/dmr040.

312. Newburn-Cook CV, Onyskiw JE. Is older maternal age a risk factor for preterm birth and fetal growth restriction? A systematic review. Health Care Women Int. 2005 Oct;26(9):852-75. doi: 10.1080/07399330500230912.

313. Joseph KS, Allen AC, Dodds L, Turner LA, Scott H, Liston R. The perinatal effects of delayed childbearing. Obstet Gynecol. 2005 Jun;105(6):1410-8. doi: 10.1097/01.AOG.0000163256.83313.36.

314. Fritz R, Jindal S. Reproductive aging and elective fertility preservation. J Ovarian Res. 2018 Aug 11;11(1):66. doi: 10.1186/s13048-018-0438-4.

315. Wu L, Sun L, Wang J, Sun Y, Zhang X, Huang Y, et al. Psychological distress among women undergoing *in vitro* fertilization-embryo transfer: A cross-

sectional and longitudinal network analysis. Front Psychol. 2023 Jan 5;13:1095365. doi: 10.3389/fpsyg.2022.1095365.

316. Aimagambetova G, Issanov A, Terzic S, Bapayeva G, Ukybassova T, Baikoshkarova S, et al. The effect of psychological distress on IVF outcomes: Reality or speculations? PLoS One. 2020 Dec 14;15(12):e0242024. doi: 10.1371/journal.pone.0242024.

317. Gourounti K. Psychological stress and adjustment in pregnancy following assisted reproductive technology and spontaneous conception: A systematic review. Women Health. 2016;56(1):98-118. doi: 10.1080/03630242.2015.1074642.

318. Qin JB, Sheng XQ, Wang H, Chen GC, Yang J, Yu H, et al. Worldwide prevalence of adverse pregnancy outcomes associated with in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection among multiple births: a systematic review and meta-analysis based on cohort studies. Arch Gynecol Obstet. 2017 Mar;295(3):577-597. doi: 10.1007/s00404-017-4291-2.

319. Gourounti K, Anagnostopoulos F, Lykeridou K, Griva F, Vaslamatzis G. Prevalence of women's worries, anxiety, and depression during pregnancy in a public hospital setting in Greece. Clin Exp Obstet Gynecol. 2013;40(4):581-3.

320. Aasheim V, Waldenström U, Hjelmstedt A, Rasmussen S, Pettersson H, et al. Associations between advanced maternal age and psychological distress in primiparous women, from early pregnancy to 18 months postpartum. BJOG. 2012 Aug;119(9):1108-16. doi: 10.1111/j.1471-0528.2012.03411.x.

321. Анчева ІА. Сучасний погляд на психологічну готовність жінки до материнства. Здоров’я жінки. 2017; № 6 (122):50-52.

322. Aasheim V, Waldenström U, Rasmussen S, Espehaug B, Schytt E. Satisfaction with life during pregnancy and early motherhood in first-time mothers of advanced age: a population-based longitudinal study. BMC Pregnancy Childbirth. 2014 Feb 25;14:86. doi: 10.1186/1471-2393-14-86.

323. Morgan TK. Role of the Placenta in Preterm Birth: A Review. Am J Perinatol. 2016 Feb;33(3):258-66. doi: 10.1055/s-0035-1570379.

324. Thilaganathan B. Placental syndromes: getting to the heart of the matter. Ultrasound Obstet Gynecol. 2017 Jan;49(1):7-9. doi: 10.1002/uog.17378.

325. Shanis DL, Jessmon P, Sinaii N, Armant DR, Stratton P. IVF and increased risk for preeclampsia revisited: a meta-analysis. Fertil Steril. 2011;3(Suppl. 1): S181. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.07.706.

326. Turco MY, Moffett A. Development of the human placenta. Development. 2019 Nov 27;146(22):dev163428. doi: 10.1242/dev.163428. 1250

327. Dude AM, Yeh JS, Muasher SJ. Donor oocytes are associated with preterm birth when compared to fresh autologous in vitro fertilization cycles in singleton pregnancies. Fertil Steril. 2016 Sep 1;106(3):660-5. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.05.029.

328. Moreno-Sepulveda J, Checa MA. Risk of adverse perinatal outcomes after oocyte donation: a systematic review and meta-analysis. J Assist Reprod Genet. 2019 Oct;36(10):2017-2037. doi: 10.1007/s10815-019-01552-4.

329. Savasi VM, Mandia L, Laoreti A, Ghisoni L, Duca P, Cetin I. First trimester placental markers in oocyte donation pregnancies. Placenta. 2015 Aug;36(8):921-5. doi: 10.1016/j.placenta.2015.06.009.

330. Rizzo G, Aiello E, Pietrolucci ME, Arduini D. Placental volume and uterine artery Doppler evaluation at 11 + 0 to 13 + 6 weeks' gestation in pregnancies conceived with in-vitro fertilization: comparison btween autologous and donor oocyte recipients. Ultrasound Obstet Gynecol. 2016 Jun;47(6):726-31. doi: 10.1002/uog.14918.

331. Martínez-Varea A, Pellicer B, Perales-Marín A, Pellicer A. Relationship between maternal immunological response during pregnancy and onset of preeclampsia. J Immunol Res. 2014;2014:210241. doi: 10.1155/2014/210241.

332. Klatsky PC, Delaney SS, Caughey AB, Tran ND, Schattman GL, Rosenwaks Z. The role of embryonic origin in preeclampsia: a comparison of autologous in vitro fertilization and ovum donor pregnancies. Obstet Gynecol. 2010 Dec;116(6):1387-1392. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181fb8e59.

333. Kroener L, Wang ET, Pisarska MD. Predisposing Factors to Abnormal First Trimester Placentation and the Impact on Fetal Outcomes. Semin Reprod Med. 2016 Jan;34(1):27-35. doi: 10.1055/s-0035-1570029.

334. Parker SE, Werler MM. Epidemiology of ischemic placental disease: a focus on preterm gestations. Semin Perinatol. 2014 Apr;38(3):133-8. doi: 10.1053/j.semperi.2014.03.004.

335. Krieg SA, Henne MB, Westphal LM. Obstetric outcomes in donor oocyte pregnancies compared with advanced maternal age in in vitro fertilization pregnancies. Fertil Steril. 2008 Jul;90(1):65-70. doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.06.014.

336. Spiel M, Salahuddin S, Pernicone E, Zsengeller Z, Wang A, Modest AM, et al. Placental soluble fms-like tyrosine kinase expression in small for gestational age infants and risk for adverse outcomes. Placenta. 2017 Apr;52:10-16. doi: 10.1016/j.placenta.2017.02.011.

337. Watanabe N, Fujiwara T, Suzuki T, Jwa SC, Taniguchi K, Yamanobe Y, et al. Is in vitro fertilization associated with preeclampsia? A propensity score matched study. BMC Pregnancy Childbirth. 2014 Feb 13;14:69. doi: 10.1186/1471-2393-14-69.

338. Jeve YB, Potdar N, Opoku A, Khare M. Donor oocyte conception and pregnancy complications: a systematic review and meta-analysis. BJOG. 2016 Aug;123(9):1471-80. doi: 10.1111/1471-0528.13910.

339. Riesche L, Bartolomei MS. Assisted Reproductive Technologies and the Placenta: Clinical, Morphological, and Molecular Outcomes. Semin Reprod Med. 2018 May;36(3-04):240-248. doi: 10.1055/s-0038-1676640.

340. Turco MY, Gardner L, Kay RG, Hamilton RS, Prater M, Hollinshead MS, et al. Trophoblast organoids as a model for maternal-fetal interactions during human placentation. Nature. 2018 Dec;564(7735):263-267. doi: 10.1038/s41586-018-0753-3.

341. Feng Y, Ma X, Deng L, Yao B, Xiong Y, Wu Y, et al. Role of selectins and their ligands in human implantation stage. Glycobiology. 2017 May 1;27(5):385-391. doi: 10.1093/glycob/cwx009.

342. Evans J. Hyperglycosylated hCG: a Unique Human Implantation and Invasion Factor. Am J Reprod Immunol. 2016 Mar;75(3):333-40. doi: 10.1111/aji.12459.

343. Zhao L, Zheng X, Liu J, Zheng R, Yang R, et al. The placental transcriptome of the first-trimester placenta is affected by in vitro fertilization and embryo transfer. Reprod Biol Endocrinol. 2019 Jul 1;17(1):50. doi: 10.1186/s12958-019-0494-7.

344. Yu B, Vega M, Zaghi S, Fritz R, Jindal S, Buyuk E. Comparison of perinatal outcomes following frozen embryo transfer cycles using autologous versus donor oocytes in women 40 to 43 years old: analysis of SART CORS data. J Assist Reprod Genet. 2018 Nov;35(11):2025-2029. doi: 10.1007/s10815-018-1287-1.

345. Messerlian C, Maclagan L, Basso O. Infertility and the risk of adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod. 2013 Jan;28(1):125-37. doi: 10.1093/humrep/des347.

346. Healy DL, Breheny S, Halliday J, Jaques A, Rushford D, Garrett C, et al. Prevalence and risk factors for obstetric haemorrhage in 6730 singleton births after assisted reproductive technology in Victoria Australia. Hum Reprod. 2010 Jan;25(1):265-74. doi: 10.1093/humrep/dep376.

347. Palomba S, de Wilde MA, Falbo A, Koster MP, La Sala GB, Fauser BC. Pregnancy complications in women with polycystic ovary syndrome. Hum Reprod Update. 2015 Sep-Oct;21(5):575-92. doi: 10.1093/humupd/dmv029.

348. Vambergue A, Fajardy I. Consequences of gestational and pregestational diabetes on placental function and birth weight. World J Diabetes. 2011 Nov 15;2(11):196-203. doi: 10.4239/wjd.v2.i11.196.

349. Xiang M, Chen S, Zhang X, Ma Y. Placental diseases associated with assisted reproductive technology. Reprod Biol. 2021 Jun;21(2):100505. doi: 10.1016/j.repbio.2021.100505.

350. Maheshwari A, Pandey S, Shetty A, Hamilton M, Bhattacharya S. Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from the transfer of frozen thawed versus fresh embryos generated through in vitro fertilization treatment: a systematic review and meta-analysis. Fertil Steril. 2012 Aug;98(2):368-77.e1-9. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.05.019.

351. Imudia AN, Awonuga AO, Kaimal AJ, Wright DL, Styer AK, Toth TL. Elective cryopreservation of all embryos with subsequent cryothaw embryo transfer in patients at risk for ovarian hyperstimulation syndrome reduces the risk of adverse obstetric outcomes: a preliminary study. Fertil Steril. 2013 Jan;99(1):168-173. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.08.060.

352. Sharpe RM. Of mice and men: long-term safety of assisted reproduction treatments. Hum Reprod. 2018 May 1;33(5):793-796. doi: 10.1093/humrep/dey071.

353. Donjacour A, Liu X, Lin W, Simbulan R, Rinaudo PF. In vitro fertilization affects growth and glucose metabolism in a sex-specific manner in an outbred mouse model. Biol Reprod. 2014 Apr 17;90(4):80. doi: 10.1095/biolreprod.113.113134.

354. Pinborg A, Wennerholm UB, Romundstad LB, Loft A, Aittomaki K, Söderström-Anttila V, et al. Why do singletons conceived after assisted reproduction technology have adverse perinatal outcome? Systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update. 2013 Mar-Apr;19(2):87-104. doi: 10.1093/humupd/dms044.

355. Haavaldsen C, Tanbo T, Eskild A. Placental weight in singleton pregnancies with and without assisted reproductive technology: a population study of 536,567 pregnancies. Hum Reprod. 2012 Feb;27(2):576-82. doi: 10.1093/humrep/der428.

356. Reig A, Seli E. The association between assisted reproductive technologies and low birth weight. Curr Opin Obstet Gynecol. 2019 Jun;31(3):183-187. doi: 10.1097/GCO.0000000000000535.

357. Joy J, Gannon C, McClure N, Cooke I. Is assisted reproduction associated with abnormal placentation? Pediatr Dev Pathol. 2012 Jul-Aug;15(4):306-14. doi: 10.2350/11-11-1115-OA.1.

358. Мандрикова АС. Оптимізація тактики ведення вагітності та ранніх передчасних пологів у жінок після застосування допоміжних репродуктивних технологій. Здоров'я жінки. 2018;5(131):104-107.

359. Kouhkan A, Khamseh ME, Pirjani R, Moini A, Arabipoor A, et al. Obstetric and perinatal outcomes of singleton pregnancies conceived via assisted reproductive technology complicated by gestational diabetes mellitus: a prospective cohort study. BMC Pregnancy Childbirth. 2018 Dec 14;18(1):495. doi: 10.1186/s12884-018-2115-4.

360. Lei LL, Lan YL, Wang SY, Feng W, Zhai ZJ. Perinatal complications and live-birth outcomes following assisted reproductive technology: a retrospective cohort study. Chin Med J. 2019;132(20):2408–2416. doi: 10.1097/CM9. 0000000000000484.

361. Xiong F, Hu L, Zhang Y, Xiao X. Correlation of hypertensive disorders in pregnancy with procedures of *in vitro* fertilization and pregnancy outcomes. Exp Ther Med. 2017;14:5405–5410.

362. Zhang QF, Chen GY, Liu Y, Huang HJ, Song YF. Relationship between resistin and IL-23 levels in follicular fluid in infertile patients with endometriosis undergoing IVF-ET. Adv Clin Exp Med. 2017;26:1431–1435. doi: 10.17219/acem/41149.

363. Zhao L, Sun L, Zheng X, et al. In vitro fertilization and embryo transfer alter human placental function through trophoblasts in early pregnancy. Mol Med Rep. 2020;21(4):1897-1909. doi:10.3892/mmr.2020.10971.

364. Choux C, Carmignac V, Bruno C, Sagot P, Vaiman D, Fauque P. The placenta: phenotypic and epigenetic modifications induced by Assisted Reproductive Technologies throughout pregnancy. Clin Epigenetics. 2015;7(1):87. doi:10.1186/s13148-015-0120-2.

365. Collier AC, Miyagi SJ, Yamauchi Y, Ward MA. Assisted reproduction technologies impair placental steroid metabolism. J Steroid Biochem Mol Biol. 2009;116(1-2):21-28. doi:10.1016/j.jsbmb.2009.04.005.

366. Li C, Zhang Y, Tang L, Zhao H, Gao C, Gao L, et al. Expression of factors involved in the regulation of angiogenesis in the full-term human placenta: Effects of in vitro fertilization. Reprod Biol. 2016 Jun;16(2):104-12. doi: 10.1016/j.repbio.2016.02.003.

367. Rifouna MS, Reus AD, Koning AH, van der Spek PJ, Exalto N, Steegers EA, et al. First trimester trophoblast and placental bed vascular volume measurements in IVF or IVF/ICSI pregnancies. Hum Reprod. 2014 Dec;29(12):2644-9. doi: 10.1093/humrep/deu273.

368. Zhang Y, Cui Y, Zhou Z, Sha J, Li Y, Liu J. Altered global gene expressions of human placentae subjected to assisted reproductive technology treatments. Placenta. 2010 Apr;31(4):251-8. doi: 10.1016/j.placenta.2010.01.005.

369. Zhang Y, Zhao W, Jiang Y, Zhang R, Wang J, Li C, et al. Ultrastructural Study on Human Placentae from Women Subjected to Assisted Reproductive Technology Treatments. Biol Reprod. 2011 Sep; 85(3):635-642. https://doi.org/10.1095/ biolreprod.110.090589.

370. Burkitova AM, Polyakova VO, Bolotskikh VM, Kvetnoy IM. Features of the structure of the placenta in post-term pregnancy. Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2019; 68 (6): 73–86. https: // doi. org / 10.17816 / JOWD68673-86.

371. Fedorova MV, Smirnova TL. Immunohistochemical differences between placentas in prolonged and truly post-term pregnancy. Bulletin of the Chuvash University. 2013; 3: 560-563.

372. Soni S, Stevens A, Batra G, Heazell AEP. Characterising delayed villous maturation: A narrative literature review. Placenta. 2024 Dec;158:48-56. doi: 10.1016/j.placenta.2024.09.020.

373. Soares MJ, Iqbal K, Kozai K. Hypoxia and Placental Development. Birth Defects Res. 2017 Oct 16;109(17):1309-1329. doi: 10.1002/bdr2.1135.

374. Gaspar JM, Velloso LA. Hypoxia Inducible Factor as a Central Regulator of Metabolism - Implications for the Development of Obesity. Front Neurosci. 2018 Nov 1;12:813. doi: 10.3389/fnins.2018.00813.

375. Caniggia I, Mostachfi H, Winter J, Gassmann M, Lye SJ, Kuliszewski M, et al. Hypoxia-inducible factor-1 mediates the biological effects of oxygen on human trophoblast differentiation through TGFbeta(3). J Clin Invest. 2000 Mar;105(5):577-87. doi: 10.1172/JCI8316.

376. Pugh CW, Ratcliffe PJ. Regulation of angiogenesis by hypoxia: role of the HIF system. Nat Med. 2003 Jun;9(6):677-84. doi: 10.1038/nm0603-677.

377. Rajakumar A, Conrad KP. Expression, ontogeny, and regulation of hypoxia-inducible transcription factors in the human placenta. Biol Reprod. 2000 Aug;63(2):559-69. doi: 10.1095/biolreprod63.2.559.

378. van Uitert M, Moerland PD, Enquobahrie DA, Laivuori H, van der Post JA, Ris-Stalpers C, et al. Meta-Analysis of Placental Transcriptome Data Identifies a Novel Molecular Pathway Related to Preeclampsia. PLoS One. 2015 Jul 14;10(7):e0132468. doi: 10.1371/journal.pone.0132468.

379. Korkes HA, De Oliveira L, Sass N, Salahuddin S, Karumanchi SA, Rajakumar A. Relationship between hypoxia and downstream pathogenic pathways in preeclampsia. Hypertens Pregnancy. 2017 May;36(2):145-150. doi: 10.1080/10641955.2016.1259627.

380. Cho GJ, Lee LH, Lee B, Lee J, Ahn KH, Hong SC, et al. Effects of estradiol on HIF-1α expression and trophoblast differentiation in first trimester villous explant cultures. Obstet Gynecol Sci. 2018 Jan;61(1):71-78. doi: 10.5468/ogs.2018.61.1.71.

381. Жабченко ІА, Сюдмак ОР, Коваленко ТМ, Бондаренко ОМ, Ліщенко ІС, Геревич НВ. Вагітність у жінок старшого репродуктивного віку: стан проблеми, особливості перебігу, перинатальні наслідки. Журнал Національної академії медичних наук України. 2021;27(3):174–181. DOI: 10.37621/ JNAMSU-2021-3-3.

382. Glick I, Kadish E, Rottenstreich M. Management of Pregnancy in

Women of Advanced Maternal Age: Improving Outcomes for Mother and Baby. Int J Womens Health. 2021 Aug 10;13:751-759. doi: 10.2147/IJWH.S283216. Erratum in: Int J Womens Health. 2023 Oct 25;15:1621-1622. doi: 10.2147/IJWH.S445754.

383. LeFevre ML; U.S. Preventive Services Task Force. Low-dose aspirin use for the prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med. 2014 Dec 2;161(11):819-26. doi: 10.7326/M14-1884.

384. ACOG Committee Opinion No. 743: Low-Dose Aspirin Use During Pregnancy. Obstet Gynecol. 2018 Jul;132(1):e44-e52. doi: 10.1097/AOG.0000000000002708.

385. Chang KJ, Seow KM, Chen KH. Preeclampsia: Recent Advances in Predicting, Preventing, and Managing the Maternal and Fetal Life-Threatening Condition. Int J Environ Res Public Health. 2023 Feb 8;20(4):2994. doi: 10.3390/ijerph20042994.

386. Rolnik DL, Nicolaides KH, Poon LC. Prevention of preeclampsia with aspirin. Am J Obstet Gynecol. 2022 Feb;226(2S):S1108-S1119. doi: 10.1016/j.ajog.2020.08.045.

387. Rahnemaei FA, Fashami MA, Abdi F, Abbasi M. Factors effective in the prevention of Preeclampsia:A systematic review. Taiwan J Obstet Gynecol. 2020 Mar;59(2):173-182. doi: 10.1016/j.tjog.2020.01.002.

388. Young GL, Jewell D. Interventions for leg cramps in pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2002;(1):CD000121. doi: 10.1002/14651858.CD000121.

389. Makrides M, Crowther CA. Magnesium supplementation in pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2001;(4):CD000937. doi: 10.1002/14651858.CD000937. Update in: Cochrane Database Syst Rev. 2014;4:CD000937.

390. Impact S, No P. Induction of labour at term in older mothers. R Coll Obstet Gynaecol-Scientific Impact Pap. 2013;34. 1273

391. Williamson MA, Snyder LM, Wallach JB. Wallach's Interpretation of Diagnostic Tests. 9th. Philadelphia, PA, USA. Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins. 2011, XVI, 1143 p.

392. Pludowski P, Takacs I, Boyanov M, Belaya Z, Diaconu CC, Mokhort T, et al. Clinical Practice in the Prevention, Diagnosis and Treatment of Vitamin D Deficiency: A Central and Eastern European Expert Consensus Statement. Nutrients. 2022 Apr 2;14(7):1483. doi: 10.3390/nu14071483.

393. Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. J Clin Endocrinol Metab. 1999 Oct;84(10):3666-72. doi: 10.1210/jcem.84.10.6079.

394. Giustina A, Bouillon R, Dawson-Hughes B, Ebeling PR, Lazaretti-Castro M, Lips P, et al. Vitamin D in the older population: a consensus statement. Endocrine. 2023 Jan;79(1):31-44. doi: 10.1007/s12020-022-03208-3.

395. Chatterjea MN. Textbook of Biochemistry for dental/nursing/pharmacy student : also for medical science/ life science/ agriculture/dmlt and homeopathy/ ayurvedic colleges, etc. New Delhi, India: Jaypee, 2004: 51. 571 p. — ISBN 81-8061-204-X, 978-81-8061-204-6.

396. Алексеев ВН. Курс качественного химического полумикроанализа: Монография. М.: Госхимиздат, 1962. 584 с.

397. Пустовалова ЛМ. Практикум по биохимии. Ростов на Дону: Феникс, 1999. 541 с.

398. Abdel-Aleem H, Shaaban OM, Abdel-Aleem MA, Aboelfadle Mohamed A. Cervical pessary for preventing preterm birth in singleton pregnancies. Cochrane Database Syst Rev. 2022 Dec 1;12(12):CD014508. doi: 10.1002/14651858.CD014508.

399. Kleszcz AK, Ćwiek D, Sipak-Szmigiel O. A comparative analysis of methods of preinduction cervical ripening and induction of labor in Poland and in Germany (Part II): maternal and neonatal outcomes. BMC Pregnancy Childbirth. 2025 Jan 27;25(1):72. doi: 10.1186/s12884-024-07015-8.

400. Астахов ВМ, Бацылева ОВ, Пузь ИВ. Психодиагностика в

репродуктивной медицине. Винница: Нилан ЛТД, 2016. 380 с.

401. Якість життя та прихильність до лікування в клініці внутрішніх хвороб: навч. посіб. ВІ Кривенко, ІС Качан, СП Пахомова, ОП Федорова, МЮ Колесник, ІВ Непрядкіна, та ін. Запоріжжя, 2015. 80 с.

402. Носенко ОМ, Ханча ФО. Особливості здоров'я немовлят, що народилися від одноплідних вагітностей після штучного запліднення у жінок з вилікуваним неплідддям. Жіноче здоров'я: імплементація сучасних протоколів в клінічну практику: зб. наук. праць Всеукр. міждисципл. наук.-практ. конф., 27-28 лютого 2020 року / За ред. ММ Корди, СМ Геряк, МІ Шведа. Тернопіль: Підручники і посібники, 2020: 54-55.

403. 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. doi:10.5281/zenodo.5837790.

404. 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.

405. Носенко ОМ, Ханча ФО. Вагітність у жінок пізнього репродуктивного віку, індукована в програмах донації ооцитів. Актуальні проблеми транспортної медицини. 2024;2(76):69-77. DOI http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.12510113.

406. 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(3-4) (додаток). 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.

407. 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://pharmaco logyonline.silae.it. ISSN: 1827-8620.

408. Lin YP, Chen WC, Cheng CM, Shen CJ. Vaginal pH Value for Clinical Diagnosis and Treatment of Common Vaginitis. Diagnostics (Basel). 2021 Oct 27;11(11):1996. doi: 10.3390/diagnostics11111996.

409. Holm JB, France MT, Gajer P, Ma B, Brotman RM, Shardell M, Forney L, Ravel J. Integrating compositional and functional content to describe vaginal microbiomes in health and disease. Microbiome. 2023 Nov 30;11(1):259. doi: 10.1186/s40168-023-01692-x.

410. Носенко ОМ, Ханча ФО. Цервіко-вагінальне здоров'я наприкінці першого триместру вагітності, індукованої у програмах допоміжних репродуктивних технологій, у жінок пізнього репродуктивного віку. Актуальні питання транспортної медицини. 2024;1(75):15-25. http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.8254462.

411. 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.

412. 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/

413. 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. Doi:10.5281/zenodo.6414016.

414. 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 питання транспортної медицини. 2022;1(67):104-112. Doi:10.5281/zenodo.6425889.

415. 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. DOI http://dx.doi.org/ 10.5281/zenodo.7317929.

416. 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.

417. Ханча ФО, Носенко ОМ. Біохімічні показники першого пренатального скринінгу у жінок пізнього репродуктивного віку з вагітністю, індукованою у програмах допоміжних репродуктивних технологій (огляд літератури та власні дані). Вісник морської медицини. 2024;1(102): 166-175. http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.10967665.

418. Носенко ОМ, Ханча ФО. Порівняльна оцінка особливостей маткової перфузії та формування плаценти у жінок пізнього репродуктивного віку з вагітністю, індукованою в циклах запліднення ін вітро з донорськими та аутологічними ооцитами. Вісник морської медицини. 2024;2(103):105-118. http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.12688209.

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

420. 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.

421. 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/z.

422. Носенко ОМ, Ханча ФО, Демидчик РЯ. Ефективність комбінованого препарату тернідазол–неоміцину сульфат–ністатин–преднізолон у місцевій терапії дисбактеріозу піхви, асоційованого з Atopobium vaginae, у невагітних і вагітних із репродуктивною недостатністю. Reproductive Endocrinology. 2024;5(74):55-70. http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2024.74. 55-72.

423. 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. DOI 10.11603/24116-4944.2020.2.11857.

424. 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. – С. 37-40.

425. Носенко ОМ, Ханча ФО. Експресія маркера гіпоксії HIF-1αльфа у ворсинчастому хоріоні плацент від жінок пізнього репродуктивного віку з вагітністю, індукованою в програмах допоміжних репродуктивних технологій.

Актуальні проблеми транспортної медицини. 2021; 4(66):64-72. DOI http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.5841748.

426. 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. DOI:10.35278/2664-0767.2(48).2021.250975.

427. Ханча ФО. Морфологічні особливості вільозного дерева та мікроциркуляції у плацентах від вагітностей, індукованих в програмах допоміжних репродуктивних технологій, в жінок пізнього репродуктивного віку. Актуальні питання транспортної медицини. 2022;2(68):80-91https://zenodo.org/record/6814962.

428. Носенко ОМ, Ханча ФО. Клітинна відповідь на гіпоксію у ворсинчастому хоріоні плацент від жінок пізнього репродуктивного віку з вагітністю, індукованою в програмах IVF. Publisher.agency: Proceedings of the 3rd International Scientific Conference «Theoretical Hypotheses and Empirical results» (May 18-19, 2023). Oslo, Norway, 2023:502-508. ISBN 978-6-2192-9116-3. DOI 10.5281/zenodo.7955600. https://ojs.publisher.agency/index.php/THIR/issue/view/31/99.

429. Гладчук ИЗ, 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. Publisher: “EASR”, SciPub.de. 15 September, 2022; XXXVII:13-26. Academic Publisher Online ISSN 2789-195X, ISSN 2789-1968. https://ojs.scipub.de/index.php/EASR/issue/ view/49/93.

430. 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.

431. 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. http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2023.67.90-101.

432. 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. Publisher.agency: Proceedings of the 3rd International Scientific Conference «Modern Scientific Method» (June 8-9, 2023). Vienna, Austria, 2023:64-78. ISBN 978-8-9360-2969-2. DOI 10.5281/zenodo.8026035. https://ojs.publisher.agency/index.php/MSM/issue/view/34/105

433. 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.

434. Гладчук ИЗ, 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. Publisher: “EASR”, SciPub.de. 15 September, 2022; XXXVII:13-26. Academic Publisher Online ISSN 2789-195X, ISSN 2789-1968. https://ojs.scipub.de/index.php/EASR/issue/ view/49/93.

435. Adebayo FO, Ameh N, Adesiyun AG, Ekele BA, Wada I. Correlation of female age with outcome of IVF in a low-resource setting. Int J Gynaecol Obstet. 2023 Apr;161(1):283-288. doi: 10.1002/ijgo.14545.

436. Baker VL, Dyer S, Chambers GM, Keller E, Banker M, de Mouzon J, et al. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technologies

(ICMART): world report for cycles conducted in 2017-2018. Hum Reprod. 2025 Apr 16:deaf049. doi: 10.1093/humrep/deaf049.

437. Pinheiro RL, Areia AL, Mota Pinto A, Donato H. Advanced Maternal Age: Adverse Outcomes of Pregnancy, A Meta-Analysis. Acta Med Port. 2019 Mar 29;32(3):219-226. doi: 10.20344/amp.11057.

438. Xu X, Wu H, Bian Y, Cui L, Man Y, Wang Z, et al. The altered immunological status of children conceived by assisted reproductive technology. Reprod Biol Endocrinol. 2021 Nov 26;19(1):171. doi: 10.1186/s12958-021-00858-2.

439. Gulyamova MA, Tursunbaeva FF, Khodjimetova ShKh, Temirova MKh. Assessment of the condition of newborns from primarywoman of late reproductive age. International Journal of Scientific Pediatrics. 2025 Feb 03;4(1):831-836. doi.org/10.56121/2181-2926-2025-4-1-831-836.

440. Mascarenhas M, Sunkara SK, Antonisamy B, Kamath MS. Higher risk of preterm birth and low birth weight following oocyte donation: A systematic review and meta-analysis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2017 Nov;218:60-67. doi: 10.1016/j.ejogrb.2017.09.015.

441. Rahav-Koren R, Shalev-Ram H, Haikin-Herzberger E, Levi M, Wiser A, Miller N. Obstetric and maternal outcomes of IVF and oocyte donation pregnancies among women ages 40-45-a large cohort study. J Assist Reprod Genet. 2024 Jun;41(6):1569-1575. doi: 10.1007/s10815-024-03094-w.

442. Shah JS, Figueras F, Blàzquez A, Brazal S, Buratini J, Buscà R, et al. Perinatal outcomes in 6640 singleton pregnancies after donor oocyte IVF across three continents over 7 years. J Assist Reprod Genet. 2023 Dec;40(12):2903-2911. doi: 10.1007/s10815-023-02965-y.

443. Manna C, Lacconi V, Rizzo G, De Lorenzo A, Massimiani M. Placental Dysfunction in Assisted Reproductive Pregnancies: Perinatal, Neonatal and Adult Life Outcomes. Int J Mol Sci. 2022 Jan 8;23(2):659. doi: 10.3390/ijms23020659.

444. De Geyter C, Calhaz-Jorge C, Kupka MS, Wyns C, Mocanu E, Motrenko T, et al. ART in Europe, 2014: results generated from European registries

by ESHRE: The European IVF-monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). Hum Reprod. 2018 Sep 1;33(9):1586-1601. doi: 10.1093/humrep/dey242.

445. Qin J, Liu X, Sheng X, Wang H, Gao S. Assisted reproductive technology and the risk of pregnancy-related complications and adverse pregnancy outcomes in singleton pregnancies: a meta-analysis of cohort studies. Fertil Steril. 2016 Jan;105(1):73-85.e1-6. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.09.007.

446. Xiang M, Chen S, Zhang X, Ma Y. Placental diseases associated with assisted reproductive technology. Reprod Biol. 2021 Jun;21(2):100505. doi: 10.1016/j.repbio.2021.100505.

447. Brosens I, Pijnenborg R, Vercruysse L, Romero R. The "Great Obstetrical Syndromes" are associated with disorders of deep placentation. Am J Obstet Gynecol. 2011 Mar;204(3):193-201. doi: 10.1016/j.ajog.2010.08.009.

448. Kenny LC, Lavender T, McNamee R, O'Neill SM, Mills T, Khashan AS. Advanced maternal age and adverse pregnancy outcome: evidence from a large contemporary cohort. PLoS One. 2013;8(2):e56583. doi: 10.1371/journal.pone.0056583.

449. Jackson S, Hong C, Wang ET, Alexander C, Gregory KD, Pisarska MD. Pregnancy outcomes in very advanced maternal age pregnancies: the impact of assisted reproductive technology. Fertil Steril. 2015 Jan;103(1):76-80. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.09.037.

450. Benschop L, Schalekamp-Timmermans S, Broere-Brown ZA, Roeters van Lennep JE, Jaddoe VWV, Roos-Hesselink JW, et al. Placental Growth Factor as an Indicator of Maternal Cardiovascular Risk After Pregnancy. Circulation. 2019 Apr 2;139(14):1698-1709. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036632.

451. Redman CW, Staff AC. Preeclampsia, biomarkers, syncytiotrophoblast stress, and placental capacity. Am J Obstet Gynecol. 2015 Oct;213(4 Suppl):S9.e1, S9-11. doi: 10.1016/j.ajog.2015.08.003.

452. Creswell L, O'Gorman N, Palmer KR, da Silva Costa F, Rolnik DL. Perspectives on the Use of Placental Growth Factor (PlGF) in the Prediction and

Diagnosis of Pre-Eclampsia: Recent Insights and Future Steps. Int J Womens Health. 2023 Feb 13;15:255-271. doi: 10.2147/IJWH.S368454.

453. Taheripanah R, Talayeh M, Zamaniyan M, Khosravi D, Taheripanah A. Comparison of First Trimester Screening for Down's Syndrome Using Free Beta-Human Chorionic Gonadotropin and Pregnancy-Associated Plasma Protein-A Levels between Spontaneous and IVF Pregnancies at 12 Weeks of Gestation. Int J Fertil Steril. 2019 Jul;13(2):93-96. doi: 10.22074/ijfs.2019.5295.

454. Wang ET, Ozimek JA, Greene N, Ramos L, Vyas N, Kilpatrick SJ, et al. Impact of fertility treatment on severe maternal morbidity. Fertil Steril. 2016 Aug;106(2):423-6. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.03.039.

455. Cerdeira AS, Kandzija N, Pargmae P, Tome M, Zhang W, Cooke WR, et al. In vivo evidence of significant placental growth factor release by normal pregnancy placentas. Sci Rep. 2020 Jan 10;10(1):132. doi: 10.1038/s41598-019-56906-w.

456. Aminuddin NA, Sutan R, Mahdy ZA, Rahman RA, Nasuruddin DN. The feasibility of soluble Fms-Like Tyrosine kinase-1 (sFLT-1) and Placental Growth Factor (PlGF) ratio biomarker in predicting preeclampsia and adverse pregnancy outcomes among medium to high risk mothers in Kuala Lumpur, Malaysia. PLoS One. 2022 Mar 11;17(3):e0265080. doi: 10.1371/journal.pone.0265080.

457. Zeisler H, Llurba E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennström M, et al. Predictive Value of the sFlt-1:PlGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. N Engl J Med. 2016 Jan 7;374(1):13-22. doi: 10.1056/NEJMoa1414838.

458. Akolekar R, Zaragoza E, Poon LC, Pepes S, Nicolaides KH. Maternal serum placental growth factor at 11 + 0 to 13 + 6 weeks of gestation in the prediction of pre-eclampsia. Ultrasound Obstet Gynecol. 2008 Nov;32(6):732-9. doi: 10.1002/uog.6244.

459. Mazer Zumaeta A, Wright A, Syngelaki A, Maritsa VA, Da Silva AB, Nicolaides KH. Screening for pre-eclampsia at 11-13 weeks' gestation: use of

pregnancy-associated plasma protein-A, placental growth factor or both. Ultrasound Obstet Gynecol. 2020 Sep;56(3):400-407. doi: 10.1002/uog.22093.2020.

460. Zheng S, Hossain MS, Wu H, Nao J. Study on the association between pregnancy-associated plasma protein-A and acute cerebral infarction. Front Neurol. 2023 Nov 23;14:1255714. doi: 10.3389/fneur.2023.1255714.

461. Movahedi M, Khanjani S, Shahshahan Z, Hajihashemi M, Farahbod F, Shahsavandi E. Evaluation of the Relationship between Pregnancy-Associated Plasma Protein A (PAPP-A) and Pregnancy Outcomes. Adv Biomed Res. 2023 Apr 25;12:91. doi: 10.4103/abr.abr_344_21.

462. Zadeh AR, Eghbal AF, Mirghazanfari SM, Ghasemzadeh MR, Nassireslami E, Donyavi V. Nigella sativa extract in the treatment of depression and serum Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) levels. J Res Med Sci. 2022 Apr 15;27:28. doi: 10.4103/jrms.jrms_823_21.

463. Sifakis S, Androutsopoulos VP, Pontikaki A, Velegrakis A, Papaioannou GI, Koukoura O, et al. Placental expression of PAPPA, PAPPA-2 and PLAC-1 in pregnacies is associated with FGR. Mol Med Rep. 2018 May;17(5):6435-6440. doi: 10.3892/mmr.2018.8721.

464. Mikkelsen JH, Resch ZT, Kalra B, Savjani G, Kumar A, Conover CA, et al. Indirect targeting of IGF receptor signaling in vivo by substrate-selective inhibition of PAPP-A proteolytic activity. Oncotarget. 2014 Feb 28;5(4):1014-25. doi: 10.18632/oncotarget.1629.

465. Fruscalzo A, Cividino A, Rossetti E, Maurigh A, Londero AP, Driul L. First trimester PAPP-A serum levels and long-term metabolic outcome of mothers and their offspring. Sci Rep. 2020 Mar 20;10(1):5131. doi: 10.1038/s41598-020-61830-5.

466. Hasegawa J, Wada S, Kasamatsu A, Nakamura M, Hamanoue H, Iwata E, et al. Distribution of PAPP-A and total hCG between 11 and 13 weeks of gestation in Japanese pregnant women. J Matern Fetal Neonatal Med. 2020 Jun;33(12):2017-2022. doi: 10.1080/14767058.2018.1536737.

467. Livrinova V, Petrov I, Samardziski I, Jovanovska V, Boshku AA, Todorovska I, et al. Clinical Importance of Low Level of PAPP-A in First Trimester of Pregnancy - An Obstetrical Dilemma in Chromosomally Normal Fetus. Open Access Maced J Med Sci. 2019 May 14;7(9):1475-1479. doi: 10.3889/oamjms.2019.384.

468. Di Lorenzo G, Ceccarello M, Cecotti V, Ronfani L, Monasta L, Vecchi Brumatti L, et al. First trimester maternal serum PIGF, free β-hCG, PAPP-A, PP-13, uterine artery Doppler and maternal history for the prediction of preeclampsia. Placenta. 2012 Jun;33(6):495-501. doi: 10.1016/j.placenta.2012.03.003.

469. Kaijomaa M, Ulander VM, Hämäläinen E, Alfthan H, Markkanen H, Heinonen S, et al. The risk of adverse pregnancy outcome among pregnancies with extremely low maternal PAPP-A. Prenat Diagn. 2016 Dec;36(12):1115-1120. doi: 10.1002/pd.4946.

470. Gupta S, Goyal M, Verma D, Sharma A, Bharadwaj N, Kabra M, et al. Adverse pregnancy outcome in patients with low pregnancy-associated plasma protein-A: The Indian Experience. J Obstet Gynaecol Res. 2015 Jul;41(7):1003-8. doi: 10.1111/jog.12662.

471. Kapustin RV, Kascheeva TK, Alekseenkova EN, Shelaeva EV. Are the first-trimester levels of PAPP-A and fb-hCG predictors for obstetrical complications in diabetic pregnancy? J Matern Fetal Neonatal Med. 2022 Mar;35(6):1113-1119. doi: 10.1080/14767058.2020.1743658.

472. Montagnana M, Trenti T, Aloe R, Cervellin G, Lippi G. Human chorionic gonadotropin in pregnancy diagnostics. Clin Chim Acta. 2011 Aug 17;412(17-18):1515-20. doi: 10.1016/j.cca.2011.05.025.

473. Betz D, Fane K. Human Chorionic Gonadotropin. [Updated 2023 Aug 14]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov /books/NBK532950/.

474. d'Hauterive SP, Close R, Gridelet V, Mawet M, Nisolle M, Geenen V. Human Chorionic Gonadotropin and Early Embryogenesis: Review. Int J Mol Sci. 2022 Jan 26;23(3):1380. doi: 10.3390/ijms23031380.

475. Ogino MH, Tadi P. StatPearls. StatPearls Publishing; Treasure Island, FL, USA: 2022. Physiology, Chorionic Gonadotropin. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556118/.

476. Bourdiec A, Bédard D, Rao CV, Akoum A. Human chorionic gonadotropin regulates endothelial cell responsiveness to interleukin 1 and amplifies the cytokine-mediated effect on cell proliferation, migration and the release of angiogenic factors. Am J Reprod Immunol. 2013 Aug;70(2):127-38. doi: 10.1111/aji.12080.

477. Zhang Z, Huang Y, Zhang J, Liu Z, Lin Q, Wang Z. Activation of NF-κB signaling pathway during HCG-induced VEGF expression in luteal cells. Cell Biol Int. 2019 Mar;43(3):344-349. doi: 10.1002/cbin.11090.

478. Surico D, Farruggio S, Marotta P, Raina G, Mary D, Surico N, et al. Human Chorionic Gonadotropin Protects Vascular Endothelial Cells from Oxidative Stress by Apoptosis Inhibition, Cell Survival Signalling Activation and Mitochondrial Function Protection. Cell Physiol Biochem. 2015;36(6):2108-20. doi: 10.1159/000430178.

479. Jing G, Yao J, Dang Y, Liang W, Xie L, Chen J, et al. The role of β-HCG and VEGF-MEK/ERK signaling pathway in villi angiogenesis in patients with missed abortion. Placenta. 2021 Jan 1;103:16-23. doi: 10.1016/j.placenta.2020.10.005.

480. Schumacher A, Heinze K, Witte J, Poloski E, Linzke N, Woidacki K, et al. Human chorionic gonadotropin as a central regulator of pregnancy immune tolerance. J Immunol. 2013 Mar 15;190(6):2650-8. doi: 10.4049/jimmunol.1202698.

481. Schumacher A. Human Chorionic Gonadotropin as a Pivotal Endocrine Immune Regulator Initiating and Preserving Fetal Tolerance. Int J Mol Sci. 2017 Oct 17;18(10):2166. doi: 10.3390/ijms18102166.

482. Sirikunalai P, Wanapirak C, Sirichotiyakul S, Tongprasert F, Srisupundit K, Luewan S, et al. Associations between maternal serum free beta

human chorionic gonadotropin (β-hCG) levels and adverse pregnancy outcomes. J Obstet Gynaecol. 2016;36(2):178-82. doi: 10.3109/01443615.2015.1036400.

483. Craig WY, Haddow JE, Palomaki GE, Roberson M. Major fetal abnormalities associated with positive screening tests for Smith-Lemli-Opitz syndrome (SLOS). Prenat Diagn. 2007 May;27(5):409-14. doi: 10.1002/pd.1699.

484. Barjaktarovic M, Korevaar TIM, Jaddoe VWV, de Rijke YB, Peeters RP, Steegers EAP. Human chorionic gonadotropin and risk of pre-eclampsia: prospective population-based cohort study. Ultrasound Obstet Gynecol. 2019 Oct;54(4):477-483. doi: 10.1002/uog.20256.

485. Barjaktarovic M, Korevaar TI, Jaddoe VW, de Rijke YB, Visser TJ, Peeters RP, et al. Human chorionic gonadotropin (hCG) concentrations during the late first trimester are associated with fetal growth in a fetal sex-specific manner. Eur J Epidemiol. 2017 Feb;32(2):135-144. doi: 10.1007/s10654-016-0201-3.

486. Stevens FT, Katzorke N, Tempfer C, Kreimer U, Bizjak GI, Fleisch MC, et al. Gestational Trophoblastic Disorders: An Update in 2015. Geburtshilfe Frauenheilkd. 2015 Oct;75(10):1043-1050. doi: 10.1055/s-0035-1558054.

487. Katabuchi H, Ohba T. Human chorionic villous macrophages as a fetal biological shield from maternal chorionic gonadotropin. Dev Growth Differ. 2008 Jun;50(5):299-306. doi: 10.1111/j.1440-169X.2008.01030.x.

488. Yamaguchi M, Ohba T, Tashiro H, Yamada G, Katabuchi H. Human chorionic gonadotropin induces human macrophages to form intracytoplasmic vacuoles mimicking Hofbauer cells in human chorionic villi. Cells Tissues Organs. 2013;197(2):127-35. doi: 10.1159/000342806.

489. Chatuphonprasert W, Jarukamjorn K, Ellinger I. Physiology and Pathophysiology of Steroid Biosynthesis, Transport and Metabolism in the Human Placenta. Front Pharmacol. 2018 Sep 12;9:1027. doi: 10.3389/fphar.2018.01027.

490. Arab H, Alharbi AJ, Oraif A, Sagr E, Al Madani H, Abduljabbar H, et al. The Role Of Progestogens In Threatened And Idiopathic Recurrent Miscarriage. Int J Womens Health. 2019 Nov 7;11:589-596. doi: 10.2147/IJWH.S224159.

491. Tetruashvili N, Domar A, Bashiri A. Prevention of Pregnancy Loss: Combining Progestogen Treatment and Psychological Support. J Clin Med. 2023 Feb 24;12(5):1827. doi: 10.3390/jcm12051827.

492. Guibourdenche J, Leguy MC, Pidoux G, Hebert-Schuster M, Laguillier C, Anselem O, et al. Biochemical Screening for Fetal Trisomy 21: Pathophysiology of Maternal Serum Markers and Involvement of the Placenta. Int J Mol Sci. 2023 Apr 21;24(8):7669. doi: 10.3390/ijms24087669.

493. Guibourdenche J, Leguy MC, Pidoux G, Hebert-Schuster M, Laguillier C, Anselem O, et al. Biochemical Screening for Fetal Trisomy 21: Pathophysiology of Maternal Serum Markers and Involvement of the Placenta. Int J Mol Sci. 2023 Apr 21;24(8):7669. doi: 10.3390/ijms24087669.

494. Siiteri PK, MacDonald PC. Placental estrogen biosynthesis during human pregnancy. J Clin Endocrinol Metab. 1966 Jul;26(7):751-61. doi: 10.1210/jcem-26-7-751.

495. Kim SC, Park MN, Lee YJ, Joo JK, An BS. Interaction of steroid receptor coactivators and estrogen receptors in the human placenta. J Mol Endocrinol. 2016 Apr;56(3):239-47. doi: 10.1530/JME-15-0248.

496. Hewitt SC, Korach KS. Estrogen Receptors: New Directions in the New Millennium. Endocr Rev. 2018 Oct 1;39(5):664-675. doi: 10.1210/er.2018-00087.

497. Charles SM, Julian CG, Vargas E, Moore LG. Higher estrogen levels during pregnancy in Andean than European residents of high altitude suggest differences in aromatase activity. J Clin Endocrinol Metab. 2014 Aug;99(8):2908-16. doi: 10.1210/jc.2013-4102.

498. Mandalà M. Influence of Estrogens on Uterine Vascular Adaptation in Normal and Preeclamptic Pregnancies. Int J Mol Sci. 2020 Apr 8;21(7):2592. doi: 10.3390/ijms21072592.

499. Mucci LA, Lagiou P, Tamimi RM, Hsieh CC, Adami HO, Trichopoulos D. Pregnancy estriol, estradiol, progesterone and prolactin in relation to birth weight

and other birth size variables (United States). Cancer Causes Control. 2003 May;14(4):311-8. doi: 10.1023/a:1023966813330.

500. Terentiev AA, Moldogazieva NT. Alpha-fetoprotein: a renaissance. Tumour Biol. 2013 Aug;34(4):2075-91. doi: 10.1007/s13277-013-0904-y.

501. Chen H, Egan JO, Chiu JF. Regulation and activities of alpha-fetoprotein. Crit Rev Eukaryot Gene Expr. 1997;7(1-2):11-41. doi: 10.1615/critreveukargeneexpr.v7.i1-2.20.

502. Mizejewski GJ. Biological roles of alpha-fetoprotein during pregnancy and perinatal development. Exp Biol Med (Maywood). 2004 Jun;229(6):439-63. doi: 10.1177/153537020422900602.

503. Rizzo A, Galgano M, Mutinati M, Sciorsci RL. Alpha-fetoprotein in animal reproduction. Res Vet Sci. 2019 Apr;123:281-285. doi: 10.1016/j.rvsc.2019.01.028.

504. Mizejewski GJ. Physiology of alpha-fetoprotein as a biomarker for perinatal distress: relevance to adverse pregnancy outcome. Exp Biol Med (Maywood). 2007 Sep;232(8):993-1004. doi: 10.3181/0612-MR-291.

505. Toder V, Blank M, Gold-Gefter L, Nebel L. The effect of alpha-fetoprotein on the growth of placental cells in vitro. Placenta. 1983 Jan-Apr;4(1):79-86. doi: 10.1016/s0143-4004(83)80019-8.

506. Yachnin S, Getz GS, Lusk L, Hsu RC. Lipid interactions with human alpha-fetoprotein (AFP). A study of the role of such interactions in the ability of human AFP to suppress lymphocyte transformation. Oncodev Biol Med. 1980;1(4-5):273-85.

507. Vranckx R, Savu L, Maya M, Nunez EA. alpha-Fetoprotein and transcortin behave as acute phase reactants in the maternal and fetal compartments of the inflammatory pregnant mouse. Endocrinology. 1987 May;120(5):1782-9. doi: 10.1210/endo-120-5-1782.

508. Laderoute MP, Pilarski LM. The inhibition of apoptosis by alpha-fetoprotein (AFP) and the role of AFP receptors in anti-cellular senescence. Anticancer Res. 1994 Nov-Dec;14(6B):2429-38.

509. Kwon MJ, Kim JH, Kim KJ, et al. Genetic Association between Inflammatory-Related Polymorphism in STAT3, IL-1β, IL-6, TNF-α and Idiopathic Recurrent Implantation Failure. Genes (Basel). 2023 Aug 5;14(8):1588. doi: 10.3390/genes14081588.

510. Paquette AG, MacDonald J, Bammler T, et al. Placental transcriptomic signatures of spontaneous preterm birth. Am J Obstet Gynecol. 2023 Jan;228(1):73.e1-73.e18. doi: 10.1016/j.ajog.2022.07.015.

511. Spence T, Allsopp PJ, Yeates AJ, Mulhern MS, Strain JJ, McSorley EM. Maternal Serum Cytokine Concentrations in Healthy Pregnancy and Preeclampsia. J Pregnancy. 2021 Feb 23;2021:6649608. doi: 10.1155/2021/6649608.

512. Kwon MJ, Kim JH, Kim KJ, et al. Genetic Association between Inflammatory-Related Polymorphism in STAT3, IL-1β, IL-6, TNF-α and Idiopathic Recurrent Implantation Failure. Genes (Basel). 2023 Aug 5;14(8):1588. doi: 10.3390/genes14081588.

513. Yang X, Tian Y, Zheng L, Luu T, Kwak-Kim J. The Update Immune-Regulatory Role of Pro- and Anti-Inflammatory Cytokines in Recurrent Pregnancy Losses. Int J Mol Sci. 2022 Dec 21;24(1):132. doi: 10.3390/ijms24010132.

514. Cao XL, Zhou XY, Xu NX, Chen SC, Xu CM. Association of IL-4 and IL-10 Polymorphisms With Preterm Birth Susceptibility: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Immunol. 2022 Jul 4;13:917383. doi: 10.3389/fimmu.2022.917383.

515. Zhang M, Xu J, Bao X, Niu W, Wang L, Du L, et al. Association between Genetic Polymorphisms in Interleukin Genes and Recurrent Pregnancy Loss - A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS One. 2017 Jan 19;12(1):e0169891. doi: 10.1371/journal.pone.0169891.

516. Diba-Bagtash F, Farshbaf-Khalili A, Ghasemzadeh A, Lotz L, Fattahi A, Shahnazi M, et al. Maternal C-reactive protein and in vitro fertilization (IVF) cycles. J Assist Reprod Genet. 2020 Nov;37(11):2635-2641. doi: 10.1007/s10815-020-01924-1.

517. Bonham M, O'Connor JM, Hannigan BM, Strain JJ. The immune system as a physiological indicator of marginal copper status? Br J Nutr. 2002 May;87(5):393-403. doi: 10.1079/BJNBJN2002558.

518. Keen CL, Uriu-Hare JY, Hawk SN, Jankowski MA, Daston GP, Kwik-Uribe CL, et al. Effect of copper deficiency on prenatal development and pregnancy outcome. Am J Clin Nutr. 1998 May;67(5 Suppl):1003S-1011S. doi: 10.1093/ajcn/67.5.1003S.

519. King JC. Determinants of maternal zinc status during pregnancy. Am J Clin Nutr. 2000 May;71(5 Suppl):1334S-43S. doi: 10.1093/ajcn/71.5.1334s.

520. Pathak P, Kapil U, Kapoor SK, Saxena R, Kumar A, Gupta N, et al. Prevalence of multiple micronutrient deficiencies amongst pregnant women in a rural area of Haryana. Indian J Pediatr. 2004;71(11):1007–1014.

521. Ma AG, Chen XC, Xu RX, Zheng MC, Wang Y, Li JS. Comparison of serum levels of iron, zinc and copper in anaemic and non-anaemic pregnant women in China. Asia Pac J Clin Nutr. 2004;13:348–352.

522. Pathak P, Kapil U, Dwivedi SN, Singh R. Serum zinc levels amongst pregnant women in a rural block of Haryana state, India. Asia Pac J Clin Nutr. 2008;17:276–279.

523. Kapil U, Pathak P, Singh P, Singh C. Zinc and magnesium nutriture amongst pregnant mothers of urban slum communities in Delhi: a pilot study. Indian Pediatr. 2002;39:365–368.

524. Tamura T, Goldenberg RL, Johnston KE, DuBard M. Maternal plasma zinc concentrations and pregnancy outcome. Am J Clin Nutr. 2000 Jan;71(1):109-13. doi: 10.1093/ajcn/71.1.109.

525. Tuttle S. Trace element requirements during pregnancy. In: Campbell DM, Gillmer MDG, editors. Nutrition in pregnancy. London: Royal College of Gynaecologists; 1983:223-229.

526. Sheldon WL, Aspillaga MO, Smith PA, Lind T. The effects of oral iron supplementation on zinc and magnesium levels during pregnancy. Br J Obstet Gynaecol. 1985 Sep;92(9):892-8. doi: 10.1111/j.1471-0528.1985.tb03068.x.

527. Duntas LH. Selenium and at-risk pregnancy: challenges and controversies. Thyroid Res. 2020 Oct 1;13:16. doi: 10.1186/s13044-020-00090-x.

528. Polanska K, Hanke W, Krol A, Gromadzinska J, Kuras R, Janasik B, et al. Micronutrients during pregnancy and child psychomotor development: Opposite effects of Zinc and Selenium. Environ Res. 2017 Oct;158:583-589. doi: 10.1016/j.envres.2017.06.037.

529. Wilson RL, Bianco-Miotto T, Leemaqz SY, Grzeskowiak LE, Dekker GA, Roberts CT. Early pregnancy maternal trace mineral status and the association with adverse pregnancy outcome in a cohort of Australian women. J Trace Elem Med Biol. 2018 Mar;46:103-109. doi: 10.1016/j.jtemb.2017.11.016.

530. Al-Kunani AS, Knight R, Haswell SJ, Thompson JW, Lindow SW. The selenium status of women with a history of recurrent miscarriage. BJOG. 2001 Oct;108(10):1094-7. doi: 10.1111/j.1471-0528.2001.00253.x.

531. Rayman MP, Searle E, Kelly L, Johnsen S, Bodman-Smith K, Bath SC, Mao J, Redman CW. Effect of selenium on markers of risk of pre-eclampsia in UK pregnant women: a randomised, controlled pilot trial. Br J Nutr. 2014 Jul 14;112(1):99-111. doi: 10.1017/S0007114514000531.

532. Perkins AV, Vanderlelie JJ. Multiple micronutrient supplementation and birth outcomes: The potential importance of selenium. Placenta. 2016 Dec;48 Suppl 1:S61-S65. doi: 10.1016/j.placenta.2016.02.007.

533. Liu PJ, Yao A, Ma L, Chen XY, Yu SL, Liu Y, et al. Associations of Serum Selenium Levels in the First Trimester of Pregnancy with the Risk of Gestational Diabetes Mellitus and Preterm Birth: a Preliminary Cohort Study. Biol Trace Elem Res. 2021 Feb;199(2):527-534. doi: 10.1007/s12011-020-02191-y. 1366

534. Okunade KS, Olowoselu OF, Osanyin GE, John-Olabode S, Akanmu SA, Anorlu RI. Selenium deficiency and pregnancy outcome in pregnant women with HIV in Lagos, Nigeria. Int J Gynaecol Obstet. 2018 Aug;142(2):207-213. doi: 10.1002/ijgo.12508.

535. Mistry HD, Williams PJ. The importance of antioxidant micronutrients in pregnancy. Oxid Med Cell Longev. 2011;2011:841749. doi: 10.1155/2011/841749.

536. Polanska K, Krol A, Sobala W, Gromadzinska J, Brodzka R, Calamandrei G, et al. Selenium status during pregnancy and child psychomotor development-Polish Mother and Child Cohort study. Pediatr Res. 2016 Jun;79(6):863-9. doi: 10.1038/pr.2016.32.

537. Močenić I, Kolić I, Nišević JR, Belančić A, Tratnik JS, Mazej D, et al. Prenatal selenium status, neonatal cerebellum measures and child neurodevelopment at the age of 18 months. Environ Res. 2019 Sep;176:108529. doi: 10.1016/j.envres.2019.108529.

538. Mirone M, Giannetta E, Isidori AM. Selenium and reproductive function. A systematic review. J Endocrinol Invest. 2013 Nov;36(10 Suppl):28-36.

539. Chattranukulchai Shantavasinkul P, Nimitphong H. Vitamin D and Visceral Obesity in Humans: What Should Clinicians Know? Nutrients. 2022 Jul 27;14(15):3075. doi: 10.3390/nu14153075.

540. Giustina A, Adler RA, Binkley N, Bollerslev J, Bouillon R, Dawson-Hughes B, et al. Consensus statement from 2nd International Conference on Controversies in Vitamin D. Rev Endocr Metab Disord. 2020 Mar;21(1):89-116. doi: 10.1007/s11154-019-09532-w.

541. Giustina A, Bouillon R, Dawson-Hughes B, Ebeling PR, Lazaretti-Castro M, Lips P, et al. Vitamin D in the older population: a consensus statement. Endocrine. 2022 Oct 26:1–14. doi: 10.1007/s12020-022-03208-3.

542. Taylor CL, et al. “Vitamin D: moving toward evidence-based decision making in primary care” the Office of Dietary Supplements. National Institutes of Health; 2015. https://ods.od.nih.gov/attachments/ VitaminDConfSummary.pdf.

543. Chalcraft JR, Cardinal LM, Wechsler PJ, Hollis BW, Gerow KG, Alexander BM, et al. Vitamin D Synthesis Following a Single Bout of Sun Exposure in Older and Younger Men and Women. Nutrients. 2020 Jul 27;12(8):2237. doi: 10.3390/nu12082237.

544. de Jongh RT, van Schoor NM, Lips P. Changes in vitamin D endocrinology during aging in adults. Mol Cell Endocrinol. 2017 Sep 15;453:144-150. doi: 10.1016/j.mce.2017.06.005.

545. Chun RF, Peercy BE, Orwoll ES, Nielson CM, Adams JS, Hewison M. Vitamin D and DBP: the free hormone hypothesis revisited. J Steroid Biochem Mol Biol. 2014 Oct;144 Pt A:132-7. doi: 10.1016/j.jsbmb.2013.09.012.

546. Fernando M, Ellery SJ, Marquina C, Lim S, Naderpoor N, Mousa A. Vitamin D-Binding Protein in Pregnancy and Reproductive Health. Nutrients. 2020 May 20;12(5):1489. doi: 10.3390/nu12051489.

547. Liong S, Di Quinzio MK, Fleming G, Permezel M, Rice GE, Georgiou HM. New biomarkers for the prediction of spontaneous preterm labour in symptomatic pregnant women: a comparison with fetal fibronectin. BJOG. 2015 Feb;122(3):370-9. doi: 10.1111/1471-0528.12993.

548. Xia J, Song Y, Rawal S, Wu J, Hinkle SN, Tsai MY, et al. Vitamin D status during pregnancy and the risk of gestational diabetes mellitus: A longitudinal study in a multiracial cohort. Diabetes Obes Metab. 2019 Aug;21(8):1895-1905. doi: 10.1111/dom.13748.

549. Karras SN, Koufakis T, Fakhoury H, Kotsa K. Deconvoluting the Biological Roles of Vitamin D-Binding Protein During Pregnancy: A Both Clinical and Theoretical Challenge. Front Endocrinol (Lausanne). 2018 May 23;9:259. doi: 10.3389/fendo.2018.00259.

550. Haghiac M, Yang XH, Presley L, Smith S, Dettelback S, Minium J, et al. Dietary Omega-3 Fatty Acid Supplementation Reduces Inflammation in Obese Pregnant Women: A Randomized Double-Blind Controlled Clinical Trial. PLoS One. 2015 Sep 4;10(9):e0137309. doi: 10.1371/journal.pone.0137309.

551. Das JK, Hoodbhoy Z, Salam RA, Bhutta AZ, Valenzuela-Rubio NG, Weise Prinzo Z, et al. Lipid-based nutrient supplements for maternal, birth, and infant developmental outcomes. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Aug 31;8(8):CD012610. doi: 10.1002/14651858.CD012610.pub2.

552. Devarshi PP, Grant RW, Ikonte CJ, Hazels Mitmesser S. Maternal Omega-3 Nutrition, Placental Transfer and Fetal Brain Development in Gestational Diabetes and Preeclampsia. Nutrients. 2019 May 18;11(5):1107. doi: 10.3390/nu11051107.

553. Gromova OA, Torshin IYu, Limanova OA, Serov VN. About the preventive, therapeutic and excessive dose of omega-3-polyunsaturated fatty acids in the preconception period, during pregnancy and lactation. effective pharmacotherapy. 2014; 45: 28-37.

554. Gromova OA, Torshin IYu, Grishina TR, Malyavskaya SI. Omega-3 polyunsaturated fatty acids in support of pregnancy and fetal development: dosing issues. Gynecology. 2020; 22 (5): 61–69. doi: 10.26442/20795696.2020.5.200423.

555. Syngelaki A, Sequeira Campos M, Roberge S, Andrade W, Nicolaides KH. Diet and exercise for preeclampsia prevention in overweight and obese pregnant women: systematic review and meta-analysis. J Matern Fetal Neonatal Med. 2019 Oct;32(20):3495-3501. doi: 10.1080/14767058.2018.1481037.

556. Kar S, Wong M, Rogozinska E, Thangaratinam S. Effects of omega-3 fatty acids in prevention of early preterm delivery: a systematic review and meta-analysis of randomized studies. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2016 Mar;198:40-46. doi: 10.1016/j.ejogrb.2015.11.033.

557. Middleton P, Gomersall JC, Gould JF, Shepherd E, Olsen SF, Makrides M. Omega-3 fatty acid addition during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Nov 15;11(11):CD003402. doi: 10.1002/14651858.CD003402.pub3.

558. Kinshella MW, Omar S, Scherbinsky K, Vidler M, Magee LA, von Dadelszen P, et al, The Precise Conceptual Framework Working Group. Effects of Maternal Nutritional Supplements and Dietary Interventions on Placental Complications: An Umbrella Review, Meta-Analysis and Evidence Map. Nutrients. 2021 Jan 30;13(2):472. doi: 10.3390/nu13020472.

559. Caradeux J, Ávila F, Vargas F, Fernández B, Winkler C, Mondión M, Rojas I, Figueras F. Fetal Growth Velocity according to the Mode of Assisted Conception. Fetal Diagn Ther. 2023;50(4):299-308. doi: 10.1159/000531451.

560. Chih HJ, Elias FTS, Gaudet L, Velez MP. Assisted reproductive technology and hypertensive disorders of pregnancy: systematic review and meta-analyses. BMC Pregnancy Childbirth. 2021 Jun 28;21(1):449. doi: 10.1186/s12884-021-03938-8.

561. Vygivska LM, Maidannyk IV, Chorna OA, Oleshko VF, Pozniak DO. Features of psychoemotional condition in pregnant women after application of assisted reproductive technologies. International scientific and practical conference. Lublin, Republic of Poland, 2020, September 25–26: 43–47. DOI https://doi.org/10.30525/978-9934-588-81-5-1.11.

562. Guerby P, Tasta O, Swiader A, Pont F, Bujold E, Parant O, et al. Role of oxidative stress in the dysfunction of the placental endothelial nitric oxide synthase in preeclampsia. Redox Biol. 2021 Apr;40:101861. doi: 10.1016/j.redox.2021.101861.

563. Hu X, Zhang L. Uteroplacental Circulation in Normal Pregnancy and Preeclampsia: Functional Adaptation and Maladaptation. Int J Mol Sci. 2021 Aug 11;22(16):8622. doi: 10.3390/ijms22168622.

564. Hu XQ, Zhang L. Hypoxia and Mitochondrial Dysfunction in Pregnancy Complications. Antioxidants (Basel). 2021 Mar 8;10(3):405. doi: 10.3390/antiox10030405.

565. de Alwis N, Beard S, Binder NK, Pritchard N, Kaitu'u-Lino TJ, Walker SP, et al. DAAM2 is elevated in the circulation and placenta in pregnancies complicated by fetal growth restriction and is regulated by hypoxia. Sci Rep. 2021 Mar 10;11(1):5540. doi: 10.1038/s41598-021-84785-7.

566. Stanek J. Timing of Histological Distal Villous Fetal Vascular Malperfusion in the Placenta: Clinical Significance and Placental Features. Ann Clin Lab Sci. 2024 May;54(3):289-298.

567. Carroll A, Desforges M, Jones CJP, Heazell AEP. Morphological and functional changes in placentas from prolonged pregnancies. Placenta. 2022 Jul;125:29-35. doi: 10.1016/j.placenta.2022.01.009.

568. Stanek J, Drach A. Placental CD34 immunohistochemistry in fetal vascular malperfusion in stillbirth. J Obstet Gynaecol Res. 2022 Mar;48(3):719-728. doi: 10.1111/jog.15169.

569. Мандрикова АС. Морфологічні особливості стану фетоплацентарного комплексу у жінок з ранніми передчасними пологами після допоміжних репродуктивних технологій. Здоров'я жінки. 2016;8:79–81.

570. Федорова МВ, Смирнова ТЛ. Иммуногистохимические различия плацент при пролонгированной и истинно переношенной беременности. Вестник Чувашского университета. 2013;3:560-563.

571. Кветной ИМ. Сигнальные молекулы-маркеры зрелости плаценты. М.: МЕДпресс-информ, 2005. 96 с. ISBN 5-98322-095-0.

572. Shaheen G, Jahan S, Ain QU, Ullah A, Afsar T, Almajwal A, Alam I, Razak S. Placental endothelial nitric oxide synthase expression and role of oxidative stress in susceptibility to preeclampsia in Pakistani women. Mol Genet Genomic Med. 2020 Jan;8(1):e1019. doi: 10.1002/mgg3.1019. Epub 2019 Nov 8. Erratum in: Mol Genet Genomic Med. 2020 Mar;8(3):e1191. doi: 10.1002/mgg3.1191.

573. Seshadri S, Morris G, Serhal P, Saab W. Assisted conception in women of advanced maternal age. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2021 Jan;70:10-20. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2020.06.012.

574. Hogan RG, Wang AY, Li Z, Hammarberg K, Johnson L, Mol BW, Sullivan EA. Oocyte donor age has a significant impact on oocyte recipients' cumulative live-birth rate: a population-based cohort study. Fertil Steril. 2019 Oct;112(4):724-730. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.05.012.

575. Li J, Li Y, Duan Y, Xiao X, Luo J, Luo M. Dose-response associations of maternal age with pregnancy complications and multimorbidity among nulliparas and multiparas: A multicentric retrospective cohort study in southern China. J Glob Health. 2023 Sep 29;13:04117. doi: 10.7189/jogh.13.04117.

576. Neykova K, Tosto V, Giardina I, Tsibizova V, Vakrilov G. Endometrial receptivity and pregnancy outcome. J Matern Fetal Neonatal Med. 2022 Jul;35(13):2591-2605. doi: 10.1080/14767058.2020.1787977.

577. Ganer Herman H, Volodarsky-Perel A, Ton Nu TN, Machado-Gedeon A, Cui Y, Shaul J, et al. Diminished ovarian reserve is a risk factor for preeclampsia and placental malperfusion lesions. Fertil Steril. 2023 May;119(5):794-801. doi: 10.1016/j.fertnstert.2023.01.029.

578. Grossmann B, Saur S, Rall K, Pecher AC, Hübner S, Henes J, et al. Prevalence of autoimmune disease in women with premature ovarian failure. Eur J Contracept Reprod Health Care. 2020 Feb;25(1):72-75. doi: 10.1080/13625187.2019.1702638.

579. Rabaglino MB, Conrad KP. Evidence for shared molecular pathways of dysregulated decidualization in preeclampsia and endometrial disorders revealed by microarray data integration. FASEB J. 2019 Nov;33(11):11682-11695. doi: 10.1096/fj.201900662R.

580. Conrad KP, Rabaglino MB, Post Uiterweer ED. Emerging role for dysregulated decidualization in the genesis of preeclampsia. Placenta. 2017 Dec;60:119-129. doi: 10.1016/j.placenta.2017.06.005.

581. Hochberg A, Mills G, Volodarsky-Perel A, Nu TNT, Machado-Gedeon A, Cui Y, et al. The impact of polycystic ovary syndrome on placental histopathology patterns in in-vitro fertilization singleton live births. Placenta. 2023 Aug;139:12-18. doi: 10.1016/j.placenta.2023.05.015.

582. Riesche L, Bartolomei MS. Assisted Reproductive Technologies and the Placenta: Clinical, Morphological, and Molecular Outcomes. Semin Reprod Med. 2018 May;36(3-04):240-248. doi: 10.1055/s-0038-1676640.

583. Conrad KP, von Versen-Höynck F, Baker VL. Potential role of the corpus luteum in maternal cardiovascular adaptation to pregnancy and preeclampsia risk. Am J Obstet Gynecol. 2022 May;226(5):683-699. doi: 10.1016/j.ajog.2021.08.018.

584. Conrad KP. Evidence for Corpus Luteal and Endometrial Origins of Adverse Pregnancy Outcomes in Women Conceiving with or Without Assisted Reproduction. Obstet Gynecol Clin North Am. 2020 Mar;47(1):163-181. doi: 10.1016/j.ogc.2019.10.011.

585. Cottrell HN, Deepak V, Spencer JB, Sidell N, Rajakumar A. Effects of Supraphysiologic Levels of Estradiol on Endometrial Decidualization, sFlt1, and HOXA10 Expression. Reprod Sci. 2019 Dec;26(12):1626-1632. doi: 10.1177/1933719119833485.

586. Griesinger G, Tournaye H, Macklon N, Petraglia F, Arck P, Blockeel C, et al. Dydrogesterone: pharmacological profile and mechanism of action as luteal phase support in assisted reproduction. Reprod Biomed Online. 2019 Feb;38(2):249-259. doi: 10.1016/j.rbmo.2018.11.017.

587. Stanczyk FZ, Hapgood JP, Winer S, Mishell DR Jr. Progestogens used in postmenopausal hormone therapy: differences in their pharmacological properties, intracellular actions, and clinical effects. Endocr Rev. 2013 Apr;34(2):171-208. doi: 10.1210/er.2012-1008.

588. Paulson RJ, Collins MG, Yankov VI. Progesterone pharmacokinetics and pharmacodynamics with 3 dosages and 2 regimens of an effervescent micronized progesterone vaginal insert. J Clin Endocrinol Metab. 2014 Nov;99(11):4241-9. doi: 10.1210/jc.2013-3937.

589. Bashiri A, Galperin G, Zeadna A, Baumfeld Y, Wainstock T. Increased Live Birth Rate with Dydrogesterone among Patients with Recurrent Pregnancy Loss Regardless of Other Treatments. J Clin Med. 2023 Mar 2;12(5):1967. doi: 10.3390/jcm12051967.

590. Di Renzo GC, Tosto V, Tsibizova V, Fonseca E. Prevention of Preterm Birth with Progesterone. J Clin Med. 2021 Sep 29;10(19):4511. doi: 10.3390/jcm10194511.

591. Chakravarty BN, Shirazee HH, Dam P, Goswami SK, Chatterjee R, Ghosh S. Oral dydrogesterone versus intravaginal micronised progesterone as luteal phase support in assisted reproductive technology (ART) cycles: results of a randomised study. J Steroid Biochem Mol Biol. 2005 Dec;97(5):416-20. doi: 10.1016/j.jsbmb.2005.08.012.

592. Kriplani A, Kamilya GS, Devi TR, Taneja A, Pawar A, Nagesh GK, et al. Oral dydrogesterone versus oral micronized progesterone in threatened

miscarriage: protocol paper for a randomized controlled trial. Reprod Fertil. 2025 Feb 3;6(1):e240044. doi: 10.1530/RAF-24-0044.

593. Tomic V, Tomic J, Klaic DZ, Kasum M, Kuna K. Oral dydrogesterone versus vaginal progesterone gel in the luteal phase support: randomized controlled trial. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2015 Mar;186:49-53. doi: 10.1016/j.ejogrb.2014.11.002.

594. Schindler AE. Progestational effects of dydrogesterone in vitro, in vivo and on the human endometrium. Maturitas. 2009 Dec;65 Suppl 1:S3-11. doi: 10.1016/j.maturitas.2009.10.011.

595. Ott J, Egarter C, Aguilera A. Dydrogesterone after 60 years: a glance at the safety profile. Gynecol Endocrinol. 2022 Apr;38(4):279-287. doi: 10.1080/09513590.2021.2016692.

ДОДАТОК А

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. http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2020.56.80-87. (SCOPUS)

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://pharmaco logyonline.silae.it. (SCOPUS)

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. http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2023.67.90-101. (SCOPUS)

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)

5. Носенко ОМ, Ханча ФО, Демидчик РЯ. Ефективність комбінованого препарату Тернідазол-неомиціну сульфат-ністатин-преднізолон у топічній терапії вагінального дисбіозу, асоційованого з Atopobium vaginae, у невагітних та вагітних жінок з репродуктивною недостатністю. Репродуктивна ендокринологія. 2024 грудень; 5(74):55- 72. http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2024.74.55-72. **(**SCOPUS)

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. http://dx.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. http://dx.doi.org/10.35278/2664-0767.2(48).2021.250975.

8. Носенко ОМ, Ханча ФО. Експресія маркера гіпоксії HIF-1альфа 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.

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. http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.6414016.

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. http://dx.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. http://dx.doi.org/ 10.5281/zenodo.6425889.

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.

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.

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.

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.

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.

20. Носенко ОМ, Ханча ФО. Порівняльна оцінка особливостей маткової перфузії та формування плаценти у жінок пізнього репродуктивного віку з вагітністю, індукованою в циклах запліднення ін вітро з донорськими та аутологічними ооцитами. Вісник морської медицини. 2024;2(103):105-118. http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.12688209.

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

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. Т. 25, № 3-4 (додаток). 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.

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.

24. Ханча ФО. Якість життя жінок пізнього репродуктивного віку з вагітністю, індукованою в програмах допоміжних репродуктивних технологій. Вісник морської медицини. Матеріали II міждисциплінарної науково-практичної конференції з міжнародною участю «Читання ім. професора Олександра Зелінського. 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 ИЗ, 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. Publisher: “EASR”, SciPub.de. Germany, 15 September, 2022; XXXVII:13-26. https://ojs.scipub.de/ index.php/EASR/issue/ view/49/93.

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. http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.7955600. https://ojs.publisher.agency/index.php/THIR/ issue/view/31/99.

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. http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.8026035. https://ojs.publisher.agency/index.php/MSM/issue/view/34/105.

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.

ДОДАТОК Б

ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

– Всеукраїнська міждисциплінарна науково-практична конференція з міжнародною участю «Жіноче здоров'я: імплементація сучасних протоколів в клінічну практику», м. Тернопіль, 27-28 лютого 2020 р. – усна доповідь.

– Всеукраїнська міждисциплінарна науково-практична конференція з міжнародною участю «УМСА – століття інноваційних напрямків та наукових досягнень (до 100-річчя заснування УМСА), м. Полтава, 17-18 грудня 2021 р. – тези.

– XV з'їзд акушерів-гінекологів України та Науково-практичної конференції з міжнародною участю «Акушерство, гінекологія, репродуктологія: актуальні та дискусійні питання», м. Київ, 21-22 жовтня 2021 р. – усна доповідь, стаття.

– Міжнародна науково-практична конференція «Нове у медицині світу», м. Львів, 26-27 листопада 2021 р. – тези.

– Міжнародна науково-практична конференція «Сучасні погляди на актуальні питання теоретичної, експериментальної та практичної медицини», м. Одеса, 17–18 грудня 2021 р. – тези.

– Науково-практична конференція з онлайн-трансляцією «Клінічні керівництва для акушера-гінеколога», 23 лютого 2022 р., мм. Дніпро-Запоріжжя-Кривий Ріг. – усна доповідь.

– Науково-практична конференція з онлайн-трансляцією «Репродуктивне здоров'я жінки: від теорії до практики», 27 вересня 2022 р., м. Хмельницький. – усна доповідь.

– Науково-практична конференція з міжнародною участю «Новітні технології в акушерстві, гінекології та перинатології», м. Запоріжжя, 6-7 жовтня 2022 р. – усна доповідь.

– Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Інновації та онкопрофілактика в акушерсько-гінекологічній практиці», м. Тернопіль, 18-19 листопада 2022 р. – усна доповідь.

– 2-а міждисциплінарна науково-практична конференція з міжнародною участю «Читання ім. професора Олександра Зелінського. Перинатальна і репродуктивна медицина в фокусі «4П» концепції системи охорони здоров'я», м. Одеса, 28-29 квітня 2023 р. – усна доповідь, тези.

– 3rd International Scientific Conference «Theoretical Hypotheses and Empirical results», Oslo, Norway, May 18-19, 2023 – стаття.

– 3rd International Scientific Conference «Modern Scientific Method», Vienna, Austria, June 8-9, 2023 – стаття.

– Пленум Асоціації акушерів-гінекологів України та Науково-практична конференція з міжнародною участю «Акушерство, гінекологія, репродуктологія: сьогодення та перспективи», м. Ужгород, 5-6 жовтня 2023 р. – усна доповідь.

– Науково-практична конференція з міжнародною участю «Осінні фахові читання імені професора А. Ю. Франчука», м. Тернопіль, 24-25 листопада 2023 року – усна доповідь.

– Науково-практична конференція з міжнародною участю „Актуальні питання збереження соматичного та репродуктивного здоров'я жінок", м. Київ, 25 квітня 2024 – усна доповідь.

– 3-я міждисциплінарна науково-практична конференція з міжнародною участю «Читання імені професора Олександра Зелінського. Від інновацій в акушерстві і гінекології до персоналізованої медицини», м. Одеса, 10-11 травня 2024 р. – усна доповідь, тези.

– Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання сучасного акушерства та гінекології», м. Тернопіль, 4-5 квітня 2025 року – усна доповідь.

ДОДАТОК В
АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ

0 800 750 390
www.nadiyaodesa.com.ua
Люстдорфська дорога, 61,
Одеса, Україна

НАДІЯ ОДЕСА КЛІНІКА РЕПРОДУКТИВНОЇ МЕДИЦИНИ

ЗАТВЕРДЖУЮ
Медичний директор
ТОВ «Клініка репродуктивної
медицини «Надія Одеса»

к мед.н. Дмитро Кошик
«05» травня 2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції про впровадження: методика ведення вагітності, індукованої в програмах допоміжних репродуктивних технологій у жінок пізнього репродуктивного віку.
2. Ким запропонований: Одеський національний медичний університет МОЗУ, 65023, м. Одеса, вул. Пастера, 9, кафедра акушерства та гінекології, Носенко Олена Миколаївна, Ханча Федір Олександрович.
3. Джерела інформації: Носенко ОМ, Ханча ФО. Магній у профілактиці гестаційних ускладнень у жінок із вагітністю, індукованою в циклі ДРТ. Reproductive Endocrinology. 2020;6(56):80-87; 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; 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; Носенко ОМ, Ханча ФО, Демидчик РЯ. Ефективність комбінованого препарату тернідазол–неоміцину сульфат–ністатин–преднізолон у місцевій терапії дисбактеріозу піхви, асоційованого з Atopobium vaginae, у невагітних і вагітних із репродуктивною недостатністю. Reproductive Endocrinology. 2024;5(74):55-70.
4. Місце та термін впровадження: ТОВ «Клініка репродуктивної медицини «Надія Одеса»», м. Одеса, з квітня 2021 по квітень 2024 р.
5. Результати впровадження: застосована профілактично-лікувальна методика ведення вагітності, індукованої в програмах допоміжних репродуктивних технологій у жінок пізнього репродуктивного віку.
6. Ефективність впровадження: зниження кількості акушерських ускладнень, у тому числі загрози переривання вагітності, ретрохоріальних гематом, дисфункції плаценти, викиднів, передчасних пологів, прееклампсії, синдрому затримки росту плода, покращення неонатальних результатів.
7. Заключення і пропозиції (ефективність впровадження): зауважень немає. Впроваджена профілактично-лікувальна методика ведення вагітності, індукованої в програмах допоміжних репродуктивних технологій у жінок пізнього репродуктивного віку і може бути використаною у широкій клінічній практиці.

Відповідальний за впровадження завідуюча жіночою консультацією ТОВ «Клініка репродуктивної медицини «Надія Одеса»»

Олена Амбросійчук
(посада, підпис)

ЗАТВЕРДЖУЮ
Директор
Центру перинатальної допомоги КНП «МКЛ № 10» ОМР
доктор медичних наук, професор

Тетяна Москаленко
«06» травня 2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції про впровадження: методика ведення вагітності, індукованої в програмах допоміжних репродуктивних технологій у жінок пізнього репродуктивного віку.
2. Ким запропонований: Одеський національний медичний університет МОЗУ, 65023, м. Одеса, вул. Пастера, 9, кафедра акушерства та гінекології, Носенко Олена Миколаївна, Ханча Федір Олександрович
3. Джерела інформації: Носенко ОМ, Ханча ФО. Магній у профілактиці гестаційних ускладнень у жінок із вагітністю, індукованою в циклі ДРТ. Reproductive Endocrinology. 2020;6(56):80-87; 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; 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; Носенко ОМ, Ханча ФО, Демидчик РЯ. Ефективність комбінованого препарату тернідазол–неоміцину сульфат–ністатин–преднізолон у місцевій терапії дисбактеріозу піхви, асоційованого з Atopobium vaginae, у невагітних і вагітних із репродуктивною недостатністю. Reproductive Endocrinology. 2024;5(74):55-70.
4. Місце та термін впровадження: Центр перинатальної допомоги КНП «Міська клінічна лікарня № 10», м. Одеса, з січня 2021 по лютий 2025 р.
5. Результати впровадження: застосована профілактично-лікувальна методика ведення вагітності, індукованої в програмах допоміжних репродуктивних технологій у жінок пізнього репродуктивного віку.
6. Ефективність впровадження: зниження кількості акушерських ускладнень, у тому числі загрози переривання вагітності, ретрохоріальних гематом, дисфункції плаценти, викиднів, передчасних пологів, прееклампсії, синдрому затримки росту плода, покращення неонатальних результатів.
7. Заключення і пропозиції (ефективність впровадження): зауважень немає. Впроваджена профілактично-лікувальна методика ведення вагітності, індукованої в програмах допоміжних репродуктивних технологій у жінок пізнього репродуктивного віку і може бути використаною у широкій клінічній практиці.

Відповідальна за впровадження – медичний директор Центру перинатальної допомоги КНП «Міська клінічна лікарня № 10», м. Одеса

Світлана Чернієвська
(посада, підпис)

ЗАТВЕРДЖУЮ
Медичний директор
ТОВ «Профільна лікарня «Аірмед»» м. Одеси
_____ Ірина Товмасян
«18» квітня 2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції про впровадження: методика ведення вагітності, індукованої в програмах допоміжних репродуктивних технологій у жінок пізнього репродуктивного віку.
2. Ким запропонований: Одеський національний медичний університет МОЗУ, 65023, м. Одеса, вул. Пастера, 9, кафедра акушерства та гінекології, Носенко Олена Миколаївна, Ханча Федір Олександрович
3. Джерела інформації: Носенко ОМ, Ханча ФО. Магній у профілактиці гестаційних ускладнень у жінок із вагітністю, індукованою в циклі ДРТ. Reproductive Endocrinology. 2020;6(56):80-87; 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; 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; Носенко ОМ, Ханча ФО, Демидчик РЯ. Ефективність комбінованого препарату тернідазол–неоміцину сульфат–ністатин–преднізолон у місцевій терапії дисбактеріозу піхви, асоційованого з Atopobium vaginae, у невагітних і вагітних із репродуктивною недостатністю. Reproductive Endocrinology. 2024;5(74):55-70.
4. Місце та термін впровадження: ТОВ «Профільна лікарня «Аірмед»», м. Одеса, з січня 2022 по березень 2025 р.
5. Результати впровадження: застосована профілактично-лікувальна методика ведення вагітності, індукованої в програмах допоміжних репродуктивних технологій у жінок пізнього репродуктивного віку.
6. Ефективність впровадження: зниження кількості акушерських ускладнень, у тому числі загрози переривання вагітності, ретрохоріальних гематом, дисфункції плаценти, викиднів, передчасних пологів, прееклампсії, синдрому затримки росту плода, покращення неонатальних результатів.
7. Заключення і пропозиції (ефективність впровадження): зауважень немає. Впроваджена профілактично-лікувальна методика ведення вагітності, індукованої в програмах допоміжних репродуктивних технологій у жінок пізнього репродуктивного віку і може бути використаною у широкій клінічній практиці.

Відповідальна за впровадження – професор, д.мед.н., лікар-акушер гінеколог

_____ Олена Носенко
(посада, підпис)

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
В. о. Проректор з науково-педагогічної роботи
Одеського національного медичного університету
МОЗ України, к.мед.н., доцент Катерина Ніточко
«__» _____ 2025 р.

1. Назва пропозиції про впровадження: методика ведення вагітності, індукованої в програмах допоміжних репродуктивних технологій у жінок пізнього репродуктивного віку.

2. Ким запропонований: Одеський національний медичний університет МОЗУ, 65023, м. Одеса, вул. Пастера, 9, кафедра акушерства та гінекології, Носенко Олена Миколаївна, Ханча Федір Олександрович

3. Джерела інформації:

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;
2. 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;
3. 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;
4. Носенко ОМ, Ханча ФО, Демидчик РЯ. Ефективність комбінованого препарату тернідазол–неоміцину сульфат–ністатин–преднізолон у місцевій терапії дисбактеріозу піхви, асоційованого з Atopobium vaginae, у невагітних і вагітних із репродуктивною недостатністю. Reproductive Endocrinology. 2024;5(74):55-70.

4. Місце та термін впровадження: кафедра акушерства та гінекології Одеського національного медичного університету при проведенні лекційного курсу та практичних занять зі здобувачами вищої освіти та курсантами за темою «Вагітність високого ризику»; 2021-2025 рр.

5. **Результати впровадження:** використання результатів наукових досліджень Федора Ханчі в навчальному процесі дозволяє розширити знання здобувачів вищої освіти та курсантів щодо ведення вагітності, індукованої в програмах допоміжних репродуктивних технологій у жінок пізнього репродуктивного віку.

6. Заключення і пропозиції (ефективність впровадження): Зауважень немає. Використання результатів наукових досліджень Федора Ханчі доцільно в навчальному процесі на кафедрах акушерства та гінекології.

Відповідальний за впровадження:
професор кафедри акушерства та гінекології
Одеського національного
медичного університету
МОЗ України, д.мед.н., професор Наталя Рожковська