

ЛІТЕРАТУРА

1. Рак передміхурової залози / С. О. Возіанов, О. В. Шуляк, С. М. Шамраєв, С. В. Возіанова. — Львів: Кварт, 2011. — С. 145–146.
2. Федоренко З. П. Рак в Україні, 2011–2012: захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби / З. П. Федоренко, А. В. Гайсенко, Л. О. Гулак [та ін.] // Бюлетень нац. канцер-реєстру України. — 2013. — № 14. — К., 2013. — 120 с.
3. Blake G. M. Technical principles of dual energy X-ray absorptiometry / G. M. Blake, I. Fogelman Semin // Nuclear medicine. — 1997. — Vol. 27. — P. 210–228.
4. Daniell H. W. Osteoporosis due to androgen deprivation therapy in men with prostate cancer / H. W. Daniell // Urology. — 2001. — Vol. 58. — P. 101–107.
5. Hosking D. J. Osteomalacia and carcinoma of prostate with major redistribution of skeletal calcium / D. J. Hosking, M. J. Chamberlain, W. R. Shortland-Webb // The British Journal of Radiology. — 2005. — Vol. 48. — P. 451–456.
6. Mundy G. R. Pathophysiology of skeletal complications of cancer / G. R. Mundy, T. J. Martin [et al.] // Physiology and Pharmacology of Bone. — Springer, Berlin. — 2003. — P. 641–671.
7. Rico H. Total and regional bone mass in metastatic cancer of the prostate / H. Rico, M. S. Chapado, M. Revilla // European Urology. — 2001. — Vol. 30. — P. 73–76.
8. Sartoris D. J. Dual-energy radiographic absorptiometry for bone densitometry: current status and perspective / D. J. Sartoris, D. Resnick. // AJR. — 2007. — Vol. 152. — P. 241–246.
9. Soloway M. S. Stratification of patients with metastatic prostate cancer based on extent of disease on initial bone scan / M. S. Soloway, S. W. Hardeman, D. I. Hickey [et al.] // Cancer. — 2008. — Vol. 61. — P. 195–202.
10. Tanaka H. Bone mineral density for patients with bone metastasis of prostate cancer: a preliminary report / H. Tanaka, Y. Furukawa, K. Fukunaga, M. Fukunaga // Advances in experimental medicine and biology. — 2002. — Vol. 324. — P. 217–231.

В. В. Грабарь

Центр репродукції людини «САН-МЕД», Харків

УЛЬТРАЗВУКОВОЙ СКРИНІНГ ВРОЖДЕНОЇ ПАТОЛОГІЇ ПЛОДА ПРИ ІНДУЦІРОВАНІЙ БЕРЕМЕННОСТІ В І ТРИМЕСТРЕ

Целью нашего ретроспективного исследования была оценка различий, а значит, и эффективности маркеров УЗ-скрининга в I триместре у женщин с осложненной репродуктивной историей (после ВРТ), а также с физиологической беременностью. Для этого нами проанализированы результаты УЗ-скрининга I триместра при 1381 ИБ и 966 СБ. Выявлено, что количественные (ТВП, длина НК, величина ФМУ, IVж.г.м.) и качественные (ЕАП, мегацистис, ТрР, КСС, ГЭФ) УЗ-маркеры врожденной патологии I триместра являются информативными как для СБ, так и для ИБ. Резистентность кровотока в венозном протоке у плода и в маточных артериях при индуцированных беременностях выше, что может быть связано с гемостазиологическими и сосудистыми нарушениями у женщин с бесплодием.

Ключевые слова: ультразвуковые маркеры, I триместр, хромосомная патология.

Метою нашого ретроспективного дослідження була оцінка відмінностей і, відповідно, ефективності маркерів УЗ-скринінгу в I триместрі в жінок із ускладненою репродуктивною історією (після ДРТ), а також фізіологічною вагітністю. Для цього нами проаналізовано результати УЗ-скринінгу I триместру під час 1381 індукованій (ІВ) та 966 спонтанних вагітностей (СВ). Виявлено, що кількісні (товщина комірцевого простору, довжина НК, величини фронтомаксиллярного кута, IVш.г.м.) і якісні (єдина артерія пуповини, мегацистис, ТрР, КСС, ГЕФ) УЗ-маркери вродженої патології I триместру є інформативними як для СВ, так і для ІВ. Резистентність кровотоку у венозній протоці у плода і в маткових артеріях під час ІВ вище, що може бути пов'язано з гемостазиологічними і судинними порушеннями в жінок із безпліддям.

Ключові слова: ультразвукові маркери, I триместр, хромосомна патология.

Ultrasound screening of congenital defect of the fetus in induced pregnancy in I-st trimester

The aim of our retrospective study was to evaluate the differences, and hence the effectiveness of ultrasound screening markers in the I trimester in women with complicated reproductive history (after ART) and in physiological pregnancy. For this, we analyzed the results of ultrasound screening in I trimester in 1381 women with induced and 966 spontaneous pregnancies. Revealed that quantitative (nuchal translucency thickness, frontomaxillary angle, IV ventricle thickness) and qualitative (single umbilical artery, megacystis, tricuspid regurgitation, choroid plexus cysts, hyperechoic focus in the ventricle of the heart) ultrasound markers of congenital abnormalities in I trimester are informative for both spontaneous and induced pregnancies. Resistance of blood flow in the ductus venosus in fetus and uterine arteries during induced pregnancy was higher, which may be associated with hemostasis and vascular disorders in women with infertility.

Keywords: ultrasound markers, I trimester, chromosomal defect.

ВСТУПЛЕНИЕ

В современном мире от 1 до 4% рождений происходит благодаря вспомогательным репродуктивным технологиям (ВРТ) [1]. И если до 2000 г. детей из пробирки в мире было 200 тысяч, то к настоящему моменту их более 1 миллиона [9]. Связь между ВРТ и рождением детей с врожденными пороками (ВПР) постоянно дискутируется. В настоящее время большинство исследователей указывает на повышение частоты ВПР после ВРТ, преимущественно у плодов мужского пола [4, 11], в меньшей части работ это не нашло подтверждения [6].

Причиной увеличения частоты ВПР после ВРТ может быть то, что пациенты с нарушенной репродуктивной функцией имеют отягощенную наследственность — генные, хромосомные, геномные мутации, генный полиморфизм; в этих случаях нереализованная репродуктивная функция рассматривается учеными как механизм остановки передачи генетических нарушений [2]. Другим фактором, создающим предпосылки к возникновению ВПР (анеуплоидий, болезней геномного импринтинга), вероятно, являются микроманипуляции с гаметами, культивирование эмбрионов [8].

В связи с тем, что ВРТ-беременности имеют повышенный риск реализации врожденной и наследственной патологии, диагностика аномалий плода приобретает особую актуальность. Современная клиника ВРТ имеет возможность прегестационного выявления как хромосомных, так и некоторых моногенных заболеваний, однако это приводит к существенному удорожанию и, что еще важнее, к снижению результативности программы [10]. Существующая система пренатальной диагностики (ПД) хромосомной патологии плода заключается в последовательном проведении биохимического и ультразвукового (УЗ) скринингов в I триместре, на основании которых рассчитывается индивидуальный риск и в случае необходимости рекомендуются инвазивные методы ПД [2, 7].

Целью нашего ретроспективного исследования была оценка различий, а значит, и эффективности маркеров УЗ-скрининга в I триместре у женщин с осложненной репродуктивной историей (после ВРТ) и при физиологической беременности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами проведен ретроспективный анализ УЗ-маркеров хромосомной патологии у плода в I триместре беременности, которые предлагает общество FetalMedicineFoundation (Лондон), а именно: толщины воротникового пространства (ТВП), длины носовой кости (НК), величины фронтомаксиллярного угла (ФМУ), IV желудочка головного мозга (IV ж.г.м.), пульсационного индекса (ПИ) в венозном протоке (ВПР), среднего значения ПИ в маточных артериях (МА), наличия единственной артерии пуповины (ЕАП), мегацистиса, трикуспидальной регургитации (ТрР), кист сосудистых сплетений (КСС), гиперэхогенного

фокуса в левом желудочке сердца (ГЭФ), омфалоцеле, пиелэктазии у плодов при индуцированных (различные ВРТ) (1381) и спонтанных беременностях (966). УЗ-скрининги выполнялись на сканере SONOASE X8 (Medison, Korea) в сроки 11–13 недель + 6 дней. Данное исследование одобрено комитетом по медицинской этике ГУ «Национальный научный центр радиационной медицины НАМН Украины».

Для статистической обработки данных использовался двухвыборочный Стьюдент-тест для разных дисперсий с определением средних значений переменных, среднестатистического отклонения и статистической достоверной вероятности, которая была принята за $P < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведено сравнение данных параметров при спонтанных (СБ) и индуцированных беременностях (ИБ) у плодов без ВПР (соответственно, 949 и 1341 пациентка) и с ВПР (соответственно, 17 и 40). Среди женщин с ИБ 293 забеременели после индукции овуляции (ИО), 300 — после ИО и внутриматочной инсеминации (ВМИ), 748 — после экстракорпорального оплодотворения (ЭКО).

Нами установлено, что величина ТВП у плодов без ВПР при СБ и ИБ достоверно не отличалась (рис. 1). В 11 нед. — 11 нед. + 6 дн. ТВП составила при СБ $1,52 \pm 0,09$ мм (285), при ИО $1,49 \pm 0,13$ мм (95), при ИО + ВМИ $1,55 \pm 0,17$ мм (89), после ЭКО $1,56 \pm 0,10$ мм (237); в 12 нед. — 12 нед. + 6 дн. соответственно $1,58 \pm 0,12$ мм (346); $1,59 \pm 0,11$ мм (106); $1,62 \pm 0,13$ мм (113); $1,65 \pm 0,08$ мм (320); в 13 нед. — 13 нед. + 6 дн. соответственно $1,72 \pm 0,16$ мм (318); $1,70 \pm 0,14$ мм (92); $1,69 \pm 0,10$ мм (98); $1,76 \pm 0,13$ мм (191) ($P > 0,05$). До настоящего момента не установлено единственной причины формирования расширенного воротникового пространства. Возможными механизмами могут быть: сердечная недостаточность при аномалиях сердца и крупных сосудов [5], венозный застой в области головы и шеи в результате компрессии при диафрагмальной грыже, гипоплазии грудной клетки при скелетных дисплазиях [2], нарушение строения и метаболизма внеклеточного матрикса, задержка развития лимфатической системы (рис. 2), недостаточный лимфатический дренаж из-за ослабленных шевелений плода при различных нейромышечных нарушениях, фетальная анемия и гипопротейнемия; внутриутробная инфекция, реализовавшаяся в анемию или сердечную дисфункцию [9].

Различий в длине НК у плодов без ВПР при СБ и ИБ также не было найдено. Так, в 11 нед. — 11 нед. + 6 дн. При СБ длина НК составила $2,35 \pm 0,11$ мм (285), при ИО $2,46 \pm 0,15$ мм (95), при ИО + ВМИ $2,31 \pm 0,13$ мм (89), после ЭКО $2,27 \pm 0,14$ мм (237); в 12 нед. — 12 нед. + 6 дн. соответственно $2,92 \pm 0,15$ мм (346); $3,23 \pm 0,12$ мм (106); $3,0 \pm 0,11$ мм (113); $3,11 \pm 0,16$ мм (320); в 13 нед. — 13 нед. + 6 дн. соответственно $3,47 \pm 0,18$ мм (318); $3,52 \pm 0,13$ мм (92);

3,34 ± 0,19 мм (98); 3,29 ± 0,16 мм (191) (P > 0,05). Как известно, укорочение носовой кости у плода является проявлением замедленной оссификации, которая свойственна хромосомным и некоторым другим, более редким заболеваниям [7].



Рис. 1. Нормальная ТВП и длина НК при беременности 13 нед.+1 день



Рис. 2. Расширение ТВП при беременности 11 нед.+3 дня

Также нами не найдено различий в величине ФМУ у плодов без ВПР. Так, в 11 нед. — 11 нед.+6 дн. При СБ величина ФМУ составила $-79,3 \pm 5,1^\circ$ (285), при ИО $80,6 \pm 4,5^\circ$ (95), при ИО+ВМИ $82,3 \pm 6,7^\circ$ (89), после ЭКО $81,3 \pm 3,6^\circ$ (237); в 12 нед. — 12 нед.+6 дн. соответственно $80,2 \pm 7,3^\circ$ (346); $77,6 \pm 4,9^\circ$ (106); $79,3 \pm 6,2^\circ$ (113); $78,5 \pm 6,2^\circ$ (320); в 13 нед. — 13 нед.+6 дн. соответственно $78,5 \pm 4,5^\circ$ (318); $77,2 \pm 6,4^\circ$ (92); $76,7 \pm 5,2^\circ$ (98); $77,6 \pm 5,4^\circ$ (191) (P > 0,05). Увеличение ФМУ ($\geq 90^\circ$) у плодов с хромосомной патологией является проявлением недоразвития верхней челюсти вследствие замедленной оссификации костей [7].

Нами сравнивался размер IV ж.г.м. у плодов без ВПР, критичное уменьшение которого может быть проявлением spina bifida, а увеличение — признаком синдрома Денди-Уокера [2]. В 11 нед. — 11 нед.+6 дн. При СБ этот показатель составил $75 \pm 0,09$ мм (285), при ИО $1,70 \pm 0,10$ мм (95), при ИО+ВМИ $1,69 \pm 0,14$ мм (89), после ЭКО $1,72 \pm 0,12$ мм (237); в 12 нед. — 12 нед.+6 дн. соответственно $2,07 \pm 0,16$ мм (346);

$1,95 \pm 0,11$ мм (106); $2,1 \pm 0,14$ мм (113); $1,98 \pm 0,13$ мм (320); в 13 нед. — 13 нед.+6 дн. соответственно $2,25 \pm 0,12$ мм (318); $2,12 \pm 0,16$ мм (92); $2,30 \pm 0,15$ мм (98); $2,17 \pm 0,14$ мм (191) (P > 0,05).

Таким образом, у женщин при СБ и ИБ, родивших здоровых детей, нами не выявлено различий в показателях ТВП, длины НК, величины ФМУ и IV ж.г.м. у плодов в I триместре.

Показатели кровотока в венозном протоке у плодов без ВПР и в маточных артериях у женщин с ИБ характеризовались более высокой резистентностью кровотока, в отличие от естественной гестации. Так, в 11 нед. — 11 нед.+6 дн. при СБ ПИ в ВПр составил $1,08 \pm 0,17$ (285), при ИО $1,19 \pm 0,16$ (95), при ИО+ВМИ $1,21 \pm 0,11$ (89), после ЭКО $1,25 \pm 0,15$ (237); в 12 нед. — 12 нед.+6 дн. соответственно $1,05 \pm 0,12$ (346); $1,17 \pm 0,23$ (106); $1,19 \pm 0,13$ (113); $1,18 \pm 0,19$ (320); в 13 нед. — 13 нед.+6 дн. соответственно $1,00 \pm 0,11$ (318); $1,16 \pm 0,17$ (92); $1,18 \pm 0,20$ (98); $1,16 \pm 0,14$ (191) (P < 0,01).

Показатель среднего значения ПИ в МА в 11 нед. — 11 нед.+6 дн. при СБ был $1,73 \pm 0,15$ (285), при ИО $2,24 \pm 0,19$ (95), при ИО+ВМИ $2,19 \pm 0,14$ (89), после ЭКО $2,37 \pm 0,21$ (237); в 12 нед. — 12 нед.+6 дн. соответственно $1,69 \pm 0,13$ (346); $2,08 \pm 0,14$ (106); $2,05 \pm 0,18$ (113); $2,24 \pm 0,10$ (320); в 13 нед. — 13 нед.+6 дн. соответственно $1,65 \pm 0,11$ (318); $1,98 \pm 0,18$ (92); $1,96 \pm 0,20$ (98); $2,15 \pm 0,17$ (191) (P < 0,01).

Известно, что в патогенезе бесплодия разного генеза существенную роль играют тромбофилические состояния: первичные, вследствие полиморфизма генов фолатного цикла, факторов свертывания крови и т.д., и вторичные, вследствие эндокринопатий, алло- и аутоиммунных нарушений (антифосфолипидный синдром), которые проявляются развитием хронического ДВС-синдрома, нарушением микроциркуляции и повышением резистентности кровотока в маточных артериях [6].

Нами проведен ретроспективный анализ УЗ-маркеров хромосомной и другой патологии в I триместре у плодов с ВПР от СБ и ИБ (без их разделения на подгруппы ИО (5), ИО+ВМИ (7), ЭКО (28) ввиду небольшого количества наблюдений). Выявлено, что при патологии плода ТВП, длина НК, ФМУ, величина IV ж.г.м. в этих двух группах сравнимы (P > 0,05).

У плодов с ВПР ТВП была достоверно больше, чем без ВПР (P < 0,05), и составила в 11 нед. — 11 нед.+6 дн. при СБ $2,16 \pm 0,13$ мм (5), при ИБ $2,35 \pm 0,12$ мм (10), в 12 нед. — 12 нед.+6 дн. соответственно $2,33 \pm 0,17$ мм (8) и $2,46 \pm 0,14$ мм (17); в 13 нед. — 13 нед.+6 дн. соответственно $2,47 \pm 0,19$ мм (4) и $2,53 \pm 0,16$ мм (13) (P < 0,01). Патологическое увеличение ТВП при СБ отличалось в 8 (47,1%) случаях (из них в-хромосомная патология, 3 — ВРП сердечно-сосудистой системы и 2 — скелетные аномалии); при ИБ у 18 (45,0%) пациенток (из них 7 имели хромосомную патологию, 7 — ВПР ССС, 4 — скелетно-мышечные аномалии плода).

Значение длины НК у плодов с ВПР в 11 нед. — 11 нед.+6 дн. при СБ составило $1,97 \pm 0,12$ мм (5), при

ИБ $2,03 \pm 0,15$ мм (10); в 12 нед. — 12 нед.+6 дн. соответственно $2,91 \pm 0,16$ мм (8) и $2,34 \pm 0,11$ мм (17); в 13 нед. — 13 нед.+6 дн. $2,59 \pm 0,17$ мм (4) и $2,62 \pm 0,18$ мм (13) и было достоверно ниже, чем у здоровых плодов, за счет случаев хромосомной патологии ($P < 0,05$).

Величина ФМУ у плодов с ВПР при СБ и ИБ не имела различий, соответственно в сроках 11 нед. — 11 нед.+6 дн. $84,9 \pm 3,6^\circ$ (5) и $85,3 \pm 2,5^\circ$ (10); в 12 нед. — 12 нед.+6 дн. соответственно $85,7 \pm 7,2^\circ$ (8) и $84,6 \pm 3,8^\circ$ (17); в 13 нед. — 13 нед.+6 дн. $83,8 \pm 6,7^\circ$ (4) и $84,1 \pm 5,3^\circ$ (13), и была достоверно выше, чем у женщин, родивших здоровых детей, за счет случаев хромосомной патологии ($P < 0,05$).

Среди женщин с ИБ выявлен 1 случай spina bifida (уменьшение величины IV ж.г.м. до 1,1 мм), однако это не повлияло на формирование показателя средней величины IV ж.г.м., который не отличался от этого параметра у плодов без ВПР ($P > 0,05$).

Таким образом, УЗ-маркеры патологии плода в I триместре (ТВП, длина НК, величина ФМУ и IV ж.г.м.) не имеют различий при СБ или ИБ, поэтому могут использоваться для пренатальной диагностики.

У плодов с ВПР величина, ПИ в венозном протоке была выше, чем у здоровых за счет 10 случаев повышенной резистентности (реверсного кровотока) при хромосомной патологии и ВПР ССС ($P < 0,05$).

Показатели ПИ в ВПР у плодов с ВПР при СБ и ИБ были следующими: в 11 нед. — 11 нед.+6 дн.

$1,22 \pm 0,11$ (5) и $1,29 \pm 0,20$ (10); в 12 нед. — 12 нед.+6 дн. соответственно $1,17 \pm 0,10$ (8) и $1,26 \pm 0,16$ (17); в 13 нед. — 13 нед.+6 дн. $1,16 \pm 0,09$ (4) и $1,24 \pm 0,18$ (13). Как видно, ПИ в ВПР у плодов с ВПР был выше при ИБ, вероятно, за счет вышеупомянутых тромбофилитических факторов и сосудистого спазма при осложненной репродукции, однако эти отличия не были достоверными ($P > 0,05$).

Средний показатель ПИ в маточных артериях в I триместре у женщин, имеющих плод с ВПР, имел те же особенности: при ИБ он был выше, чем при СБ ($P < 0,05$), а в соответствующих категориях «ИБ с ВПР» и «ИБ без ВПР», а также «СБ с ВПР» и «СБ без ВПР» отличий не было выявлено ($P > 0,05$).

У женщин, родивших детей с ВПР, среднее значение ПИ в МА в 11 нед. — 11 нед.+6 дн. при СБ составило $11,79 \pm 0,10$ (5), при ИБ $2,29 \pm 0,17$ (10); в 12 нед. — 12 нед.+6 дн. соответственно $1,70 \pm 0,13$ (8) и $2,12 \pm 0,11$ (17); в 13 нед. — 13 нед.+6 дн. соответственно $1,67 \pm 0,18$ (4) и $2,01 \pm 0,14$ (13) ($P < 0,01$).

Нами также исследована частота встречаемости «качественных» УЗ-маркеров патологии плода в I триместре.

Так, у плодов без ВПР частота ЕАР при СБ составила 1,6% (15), при ИБ — 1,3% (18); при ВПР соответственно 12,5% (5) и 11,8% (2).

Частота мегацистиса плодов без ВПР при СБ составила 0,7% (10), при ИБ — 0,9% (9); при ВПР — соответственно 5,9% (1) и 5,0% (2).

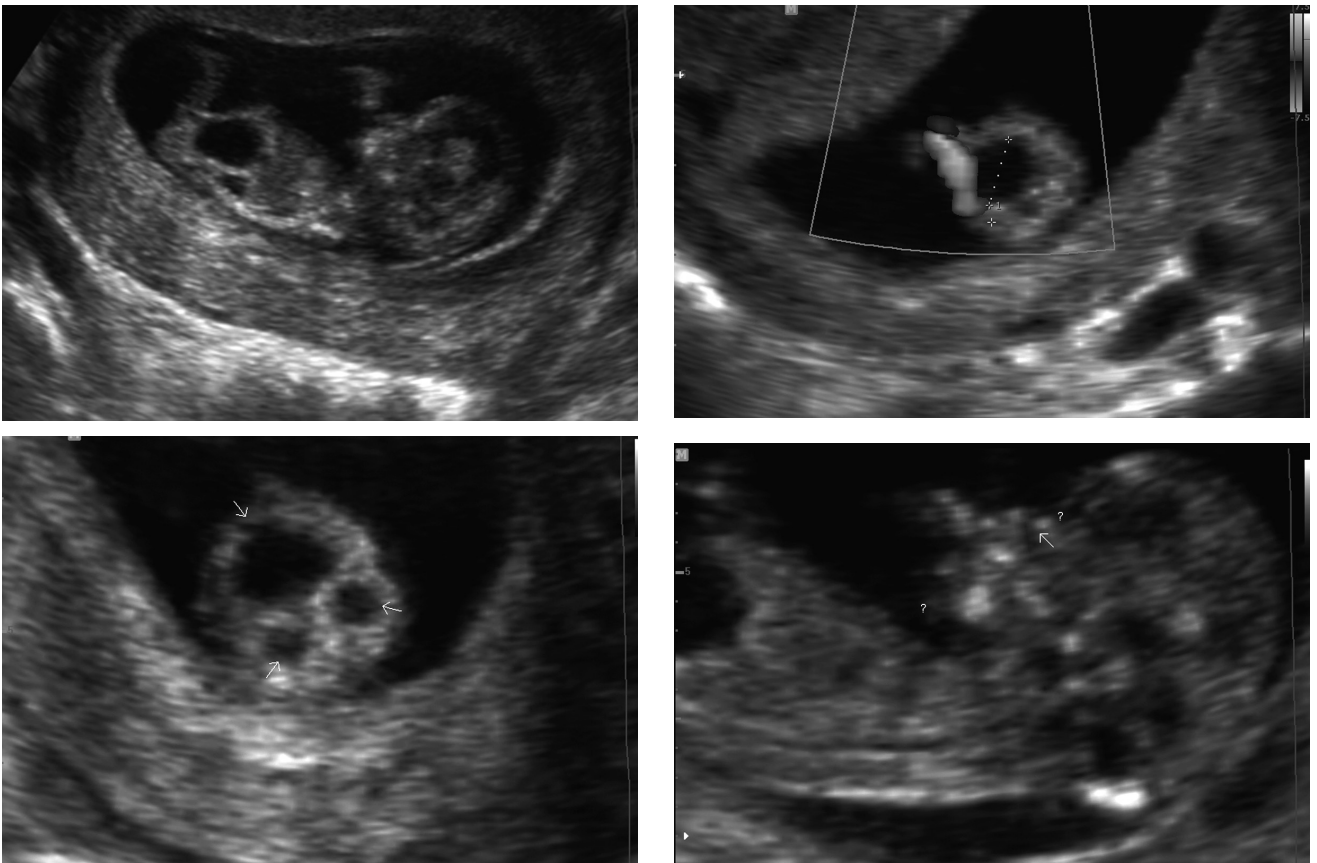


Рис. 3. Мегацистис и гидронефроз почек, единственная артерия пуповины, аплазия кости носа, расширение IV желудочка у плода с трисомией 18 (12 нед.+2 дня)

Трикуспидальна регургитация зустрічалась у плодів без ВПР при СБ в 1,7% випадків (16), при ИБ — в 1,4% (19) випадків; при ВПР відповідно в кожному 6-м (17,6% (3)) і 7-м (15,0% (6)) випадках.

Кисты судистих сплетений виявлялись у плодів с ВПР в 5–6 раз частіше (при СБ (2 (11,8%), при ИБ (4 (10,0%)), чем у плодів без ВПР (соответственно 19 (2,0%) и 22 (1,6%)).

Частота ГЕФ у плодів с ВПР була в 6–7 раз вище (при СБ 3 (17,6%), при ИБ 6 (15,0%), чем без ВПР (соответственно 20 (2,1%) и 29 (2,2%)).

Омфалоцеле у плодів с ВПР при СБ виявлено в одному (5,9%) випадку, при ИБ — в 3 (7,5%); у плодів без ВПР відповідно в 8 (0,8%) і 9 (0,7%) випадках.

Пиелектазия у плодів с ВПР зустрічалась в 4,5 рази частіше (при СБ у одного (5,9%), при ИБ — у 2 (5,0%)), чем у плодів без ВПР (соответственно у 11 (1,2%) и 17 (1,2%)).

Таким образом, такі маркери, як ЕАП, мегацистис, ТрР, КСС, ГЭФ, омфалоцеле, пиелектазия, достовірно частіше зустрічаються у плодів с ВПР незалежно от способу настання вагітності (рис. 3).

ВИВОДИ

Количественные и качественные УЗ-маркеры вродженої патології I триместра являються інформативними як для спонтанної, так і для індукційованої вагітності. Резистентність кровотока в венозному протоці плода і в маточних артеріях при індукційованих вагітностях вище, що може бути пов'язано з гемостазіологічними і судистими порушеннями у жінок с бесплодієм.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аналіз репродуктивного здоров'я населення України / О. О. Дудіна, Р. О. Мойсеєнко, Н. Г. Гойда [та ін.]: щорічна доповідь про стан здоров'я населення України та санітарно-епідемічну ситуацію. — 2009. — С. 63–78.
2. Вивчення генетичних аспектів репродуктивних порушень у людини / Д. В. Заставна, О. І. Терпиляк, Н. А. Гулеюк [та ін.] // Вісник Українського товариства генетиків та селекціонерів. — 2008. — Т. 6. — № 2. — С. 201–208.
3. Гордієнко І. Ю. Практичні підходи до пренатальної діагностики вродженої та спадкової патології / І. Ю. Гордієнко // Мистецтво лікування. — 2008. — № 37. — С. 27–31.
4. Assisted reproductive technology and major structural birth defects in the United States / J. Reefhuis, M. Honein, L. Schieve [et al.] // Human reproduction. — 2009. — Vol. 24. — № 2. — P. 360–366.
5. El-Chaar D. Risk of birth defects increased in pregnancies conceived by assisted human reproduction / D. El-Chaar, Q. Yang, J. Gao [et al.] // Fertility and sterility. — 2008. — Vol. 92. — № 5. — P.1557–1561.
6. Incidence of congenital malformations in children born after ICSI / U. Wennerholm, C. Bergh, L. Hamberger [et al.] // Human Reproduction. — 2000. — Vol. 15. — № 4. — P. 944–948.
7. Infertility, infertility treatment and congenital malformations: danish national birth cohort / J. Zhu, O. Basso, C. Obel [et al.] // British Medical Journal. — 2006. — Vol. 33. — P. 679–681.
8. Hansen M. Assisted reproductive technologies and risk of birth defect: a systematic review / M. Hansen, C. Bower, E. Milne [et al.] // Human Reproduction. — 2005. — Vol. 20. — № 8. — P. 328–338.
9. Lombardi C. Fetal echocardiography at the time of the nuchal translucency scan / C. Lombardi, M. Bellotti, V. Fesslova // Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. — 2007. — Vol. 29. — P. 249–257.
10. Nicolaidis K. H. Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks // Prenatal Diagnosis. — 2011. — Vol. 31. — № 1. — P. 7–15.
11. Pharoah P. O. D. Causal hypothesis for some congenital anomalies // Human Genetic. — 2005. — Vol. 8. — P. 543–550.

Н. Є. Узленкова¹, О. А. Бражко², М. М. Корнет², В. М. Пасюга¹, Н. Г. Скоробогатова¹, І. О. Леонова¹,
О. В. Ненюкова¹, О. А. Масленнікова¹

¹ДУ «Інститут медичної радіології ім. С. П. Григор'єва НАМН України», Харків,

²Запорізький національний університет Міністерства освіти і науки України

ВИВЧЕННЯ В ЕКСПЕРИМЕНТІ ПОТЕНЦІЙНИХ РАДІОПРОТЕКТОРІВ — S- (АЗАГЕТЕРИЛ) ЗАМІЩЕНИХ ЦИСТЕАМІНУ

Мета роботи. Вивчення в експерименті радіопротекторної активності синтезованих сполук з ряду S- (азагетерил) заміщеного цистеаміну під час гострого радіаційного враження організму.

Матеріали та методи. Досліди проведені на статевозрілих білих нелінійних щурах-самцях з масою тіла 160–180 г, яких опромінювали на рентгенівському апараті РУМ-17 за стандартними умовами в поглинутих дозах 4,0; 5,5; 6,2 і 8,5 Гр. Випробувані сполуки КМ₅₀ і КМ₅₁ з ряду S- (азагетерил) заміщеного цистеаміну вводили в дозі 25 мг (за сухою речовиною) внутрішньочеревинно за 30 хв до опромінення.

Результати. Під час першого відбору встановлено високу радіопротекторну активність сполуки КМ₅₁ за мінімальної абсолютно летальної дози 8,5 Гр за показниками підвищення 30-добової виживаності тварин у 3,6 рази ($p_{\text{ТМФ}} = 0,028$) та збільшенні СТЖ для загиблих тварин у 1,3 рази ($p_{\text{Манна-Уитни}} = 0,044$). Установлено радіопротекторна активність сполуки КМ₅₁ при дозі 6,2 Гр виявлялась у відсутності ранньої кишкової загибелі тварин (I пік), при дозі 8,5 Гр — в її зниженні до 7,4% проти 25,9% у контролі, зменшенні кістково-мозкової загибелі (II та III піки) до 22,2% і 33,3% проти 40,7% та відсутності пізньої радіаційної загибелі (VI пік). Під впливом сполуки КМ₅₁ у разі дози 8,5 Гр встановлено достовірне зниження частоти виникнення кишкового синдрому у тварин, які вижили в 1,6 рази ($p_{\chi^2} = 0,014$) та кістково-мозкового синдрому — в 1,8 рази ($p_{\chi^2} = 0,001$). За результатами пробіт-аналізу протипромінева активність сполуки КМ₅₁ за величиною ФЗД пропорційно зростала залежно від дози опромінення і досягла значень для $\Lambda_{16}-1,31$; $\Lambda_{50}-1,56$; $\Lambda_{84}-1,82$ та була максимальною, якщо Λ_{84} .