

нечеткость сосудистого рисунка на УЗИ, наличие сердечно-сосудистых заболеваний, дисбактериоза кишечника, выкидыши, замершие беременности в анамнезе, ранний гестоз или угроза прерывания при нынешней беременности.

Ключевые слова: вспомогательные репродуктивные технологии, беременность, неалкогольная жировая болезнь печени, акушерские и перинатальные осложнения, факторы риска.

Kaminskiy V.V., Boychuk O.G.

THE RISK FACTORS OF OBSTETRICAL AND PERINATAL COMPLICATIONS OF INDUCED PREGNANCY IN THE WOMEN WITH LIVER PATHOLOGY

Summary. *In spite of fact that non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is considered as the most prevailing liver disease in the world, the potential effect on pregnancy outcomes is little-studied. The one hundred women with pregnancy after ART were advanced examined: 50 gravidas with NAFLD (main group) and 50 women without hepatobiliary pathology (comparison group). The analysis enabled to establish the risk factors of obstetrical and perinatal complications (miscarriages and missed abortions, serious preeclampsia, decompensated fetal distress) in gravidas after ART with NAFLD: changes of biochemical test results, obesity, liver hyperechogenicity on ultrasonography, vascular pattern irregularity on ultrasonography, cardiovascular diseases, intestinal disbiosis, miscarriages/missed abortions in history, early gestosis, and threatened preterm delivery for current pregnancy.*

Key words: *assisted reproductive technology, pregnancy, non-alcoholic fatty liver disease, obstetrical and perinatal complications, risk factors.*

Рецензент - д.мед.н., проф. Савченко С.Є.

Стаття надійшла до редакції 06.11.2015 р.

Камінський Вячеслав Володимирович - д.мед.н., проф., член-кор. НАМН України, зав. кафедри акушерства, гінекології та репродуктології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика; +38 044 411-92-33; kagir@ukr.net
Бойчук Олександра Григорівна - к.м.н., кафедра акушерства, гінекології та репродуктології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика; tanyakolom@gmail.com

© Булавенко О.В., Коцюбська І.Ю.

УДК: 618.177

Булавенко О.В., Коцюбська І.Ю.

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, кафедра акушерства і гінекології № 2 (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

ОЦІНКА ДІАГНОСТИЧНОЇ РОЛІ ЕНДОМЕТРІАЛЬНОГО ГЛІКОДЕЛІНУ У ЖІНОК З ТРУБНО-ПЕРИТОНЕАЛЬНИМ ФАКТОРОМ БЕЗПЛІДДЯ

Резюме. *У статті розглянуті питання діагностичної ефективності ендометріального глікоделіну у пацієнок з трубно-перитонеальним фактором безпліддя. У пацієнок з трубно-перитонеальним безпліддям визначалося достовірно зменшення показників глікоделіну у менструальній крові, порівняно з практично здоровими жінками. Продукція ендометріального глікоделіну залежала від рівня ендогенного прогестерону. Дефіцит продукції глікоделіну залозистим епітелієм ендометрію може бути одним з патогенетичних механізмів невдач імплантації.*

Ключові слова: *трубно-перитонеальне безпліддя, ендометрій, прогестерон, глікоделін.*

Вступ

Демографічні показники в Україні на протязі останніх десятиріч носять несприятливий характер: народжуваність не має тенденції до збільшення, визначаючи із збільшенням показників смертності - негативний приріст населення. Безпліддя в шлюбі залишається найбільш актуальною проблемою на сьогодні, незважаючи на значну кількість проведених досліджень, що присвячені різним причинним формам та аспектам [2, 8]. За 16 років нового тисячоліття частота безплідних шлюбів збільшилася з 11 до 19% та набуває тенденцію до подальшого зростання [3]. Виходячи із існуючої концепції, лікування безпліддя слід розглядати як резерв для народження бажаних дітей та збільшення, у перспективі, репродуктивного потенціалу нашої країни. Саме тому важливим та принциповим етапом у лікуванні безпліддя різного ґенезу стали розробка та впровадження у сучасну акушерсько-гінекологічну практику методів допоміжних репродуктивних технологій

(ДРТ). Вищевказані методи роблять можливим реалізацію функції народження дітей при всіх формах безпліддя, у тому числі й тих, які вважалися неможливими, ще 5-10 років тому [5].

Імплантація ембріона у ендометрій є достатньо складною подією. Велика кількість гістологічних, біохімічних та фізіологічних змін підготовлюють ендометрій для оптимальної адгезії ембріона, подальшої інвазії і розвитку його на ранніх стадіях гестації. Процес імплантації можливий тільки за умови відповідної чутливості ендометрію та здатності створення повноцінної бластоцисти. Ембріони, які починають взаємодію з нерцептивним (непідготовленим) ендометрієм, взагалі не здатні до імплантації [1].

Ще до запліднення прогестерон викликає децидуальне перетворення ендометрію та готує його до імплантації, сприяє додатковому розгалуженню ендометріальних залоз та подальшої гіпертрофії епітеліоцитів, що

синтезують ендометріальні білки, до яких відноситься ?2-мікроглобулін фертильності або глікоделін.

У невагітних жінок синтез глікоделіну здійснюється залозистими епітеліальними клітинами ендометрію та миготливим епітелієм маткових труб [6]. Глікоделін є потужним імуносупресором. Встановлено, що при нормальній функції яєчників рівень глікоделіну дуже низький у періовуляторному періоді, збільшення його концентрації починається під час останнього тижня лютеїнової фази та досягає піку під час менструації [4]. Причому високий рівень глікоделіну зберігається протягом перших днів наступного циклу. Особливо цікаво відзначити, що початок синтезу та секреції глікоделіну збігається з часом потрапляння бластоцисти у порожнину матки, де цей білок забезпечує локальне пригнічення впливу материнської імунної системи на ембріон, що розвивається [7]. Глікоделін також обмежує міграцію клітин ендометрію, проте стимулює більш повноцінну інвазію трофобласту.

Пошук ефективних та патогенетично обґрунтованих програм відновлення репродуктивного здоров'я у жінок з трубно-перитонеальною формою безпліддя може стати одним з резервів зниження материнської захворюваності та сприятливого виношування вагітності у подальшому. З огляду на невелику кількість досліджень функціонального стану ендометрію, нами була сформульована мета дослідження - вивчити роль глікоделіну ендометрію у жінок з трубно-перитонеальним фактором безпліддя.

Матеріали та методи

Дослідження було виконане в період з 2012р. по 2015р. та проводилося на кафедрі акушерства і гінекології №2 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова. Набір пацієнтів здійснювався у медичному центрі ТОВ "МЕДІВІН" м. Вінниця та центрі репродуктивної медицини "РемедіВін". Ми проводили проспективне обстеження 80 жінок, які були згруповані в основну групу (пацієнтки з трубно-перитонеальним фактором безпліддя) (n=50) та контрольної групи (практично здорові жінки) (n=30). Формування груп спостереження здійснювалося методами суцільного та вибіркового аналізу.

Критерії зарахування пацієнтів до основної групи дослідження: пацієнтки з трубно-перитонеальною формою безпліддя; проведена попередня лапароскопічна оклюзія фаллопієвих труб, що перенесли оперативне втручання; не успішні анамнестичні ЕКЗ, що було пов'язано з особливостями лікування; вік пацієнток до 35 років; бажання та можливість брати участь в дослідженні; етнічна однорідність.

Критерії зарахування пацієнтів до контрольної групи дослідження: практично здорові пацієнтки; вік пацієнток до 35 років; бажання та можливість брати участь в дослідженні; етнічна однорідність.

Критерії відрахування пацієнтів: будь-які клінічно зна-

чуші стани, які, на думку дослідника, могли вплинути на безпеку пацієнта, результати оцінок, проведених в рамках дослідження, або порушити процес проведення дослідження; наявні в даний час захворювання або стани, які могли вплинути на інтерпретацію даних з безпеки та ефективності терапії або які є протипоказаннями до неї; наявність інших факторів жіночого безпліддя; наявність міоми, що деформує порожнину матки; гострі запальні захворювання репродуктивної сфери; наявність декомпенсованої соматичної патології; відсутність можливості переносу двох ембріонів; низька якість ембріонів, які переносилися.

Визначення концентрації прогестерону, у сироватці крові, проводилося за допомогою наборів тест-систем фірми "Hoffmann-La Roche, Ltd." (Швейцарія). В якості референтних значень використовували показники вмісту гормонів у сироватці крові у здорових жінок дітородного віку з регулярним ритмом менструацій.

Для визначення вмісту глікоделіну у менструальній крові використовувався імуноферментний аналіз на тест-системах з використанням моноклональних антитіл до глікоделіну, з використанням діагностичних наборів "ГЛИКОДЕЛИН (PP14) - ELISA" (виробник ЗАТ "БиоХим-Мак", Росія). Для дослідження матеріал (менструальну кров, отриману на 2-3 добу менструації) заливали у середовище для заморожування Tissue-Tek (Miles Inc., USA).

Імуноферментний аналіз (ELISA) виконувався на стриповому імуноферментному аналізаторі "Humareader single" (Німеччина) при довжині хвилі 450 нм та диференційним фільтром 630 нм. Розрахунки проводились на основі даних отриманих вимірюванням калібрувальних розчинів, відповідно до побудованої калібрувальної кривої. На основі побудованої кривої вираховуються значення отриманих результатів.

Статистичну обробку даних проводили методами описової статистики і одновимірною однофакторною аналізу (критерій Ст'юдента) з використанням статистичного пакета AnalystSoft Inc., BioStat - Версія 2009. Критична величина рівня значимості для оцінки статистичної значущості прийнята рівною 0,05.

Результати. Обговорення

Усім жінкам, які приймали участь у нашому проспективному дослідженні було проведено визначення α 2-мікроглобуліна фертильності у менструальній крові та прогестерону у сироватці крові (табл. 1).

Середній рівень глікоделіну у пацієнток з анамнестичною трубно-перитонеальною формою безпліддя був достовірно нижче ніж у жінок з групи порівняннi (при двофазному менструальному циклі) і складав $4026,5 \pm 624,2$ нг/мл, проти - $32\ 862,4 \pm 236,2$ нг/мл, відповідно ($p < 0,05$).

Визначення рівня прогестерону у другу фазу менструального циклу (22-24 день) вказувало на те, що

Таблиця 1. Результати дослідження глікоделіну у менструальній крові та прогестерону у сироватці крові (проспективне дослідження), (n=80, M+m).

Групи	Глікоделін, нг/мл	Прогестерон, нмоль / л
Основна клінічна група, (n=50)	4026,5 ± 624,2*	10,2 ± 2,8*
Контрольна група, (n=30)	32 862,4 ± 4236,2	25,1 ± 2,9

Примітка. * - різниця достовірна відносно контрольної групи (p<0,05).

показники прогестерону, в сироватці крові, у жінок з трубно-перитонеальним безпліддям, були низькими, склавши в середньому 10,2 ± 2,8 нмоль/л. При тому, що у жінок контрольної групи, аналогічний показник становив 25,1 ± 2,9 нмоль/л (p <0,05).

Фізіологічний менструальний цикл мав місце у 9 пацієток з основної клінічної групи (18,0%). Відсутність овуляції (показник глікоделіну менший за 2000 нг/мл) була діагностована у 17 пацієток (34,0%) з трубно-перитонеальним фактором безпліддя. Майже у кожній другій пацієтці з безпліддям (48,0%), незважаючи на овуляцію, лютеїнова фаза менструального циклу вважалася неповноцінною (показник глікоделіну 2000-10000 нг/мл).

Процес взаємодії між ендометрієм та ембріоном регулюється складною системою, яка включає взаємодію факторів росту, гормонів, молекул адгезії, позаклітинного матриксу та простагландинів. Незважаючи на те, допоміжні репродуктивні технології здатні досягти запліднення у 70-80% випадків, середні темпи клінічної вагітності залишаються на рівні 35-40% [3, 5]. Глікоделін є важливим та перспективним показником ймовірності імплантації. Він бере участь в процесах, пов'язаних з сприйнятливістю ендометрію та імплантації [6]. Також, для глікоделіну характерні апоптичні та антипроліферативні ефекти на Т-лімфоцити, імунодепресивний й інгібуєчий вплив на природні клітини-кілери (NK) лімфоцитів [4].

Оскільки глікоделін є прогестерон-залежним білком, роль прогестерону в розвитку ранньої вагітності не обмежується його впливом на розвиток міометрію, підтримання міометрію у стані "спокою" шляхом нейтралізації дії окситоцину та опосередкованим зниженням синтезу простагландинів. Через глікоделін

прогестерон опосередковано перешкоджає відторгненню ембріону.

Низька ефективність ДРТ може бути обумовлена відсутністю наявного причинного фактору та пізнім початком терапевтичних заходів без урахування єдиних патогенетичних механізмів порушення гомеостазу.

Зіставлення показників сироваткового прогестерону у другу фазу менструального циклу та рівня глікоделіну у менструальній крові підтвердило, що продукція α2-мікроглобуліна фертильності залежить від рівня прогестерону. Недостатня рецепція прогестерону клітинами-мішенями ендометрію може, в свою чергу, призводити до дисфункції ендометріальних залоз з подальшим дефіцитом продукції глікоделіну.

Таким чином, проведене дослідження змісту α2-мікроглобуліна фертильності в менструальній крові у пацієнтів з трубно-перитонеальним безпліддям показало, що у 24 пацієток (48,0%), незважаючи на овуляцію, друга фаза менструального циклу була неповноцінною (глікоделін 2000-10000 нг/мл), що знаходило підтвердження у низькому рівні ендогенного прогестерону (10,2 ± 2,8 нмоль/л). Виражений дефіцит продукції α2-мікроглобуліна фертильності залозистим епітелієм ендометрію може бути одним з патогенетичних механізмів імплантаційних невдач у межах програм допоміжних репродуктивних технологій.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. У жінок з трубно-перитонеальним фактором походження безпліддя визначається достовірно зменшення показників глікоделіну у менструальній крові.

2. Продукція ендометріального глікоделіну залежала від рівня ендогенного прогестерону.

3. Дефіцит продукції глікоделіну залозистим епітелієм ендометрію може бути одним з патогенетичних механізмів невдач імплантації.

Комплексна діагностика стану ендометрію, на основі визначення глікоделіну у менструальній крові, дозволяє рекомендувати дане дослідження для проведення ефективної прегравідарної підготовки для відновлення функції ендометрію та профілакувати розвиток гестаційної патології.

Список літератури

1. "Бедный" овариальный ответ в программах ЭКО / И.В. Тетерина, Р.Э. Ванян, Е.А. Калинина [и др.] // Акуш. и гинеко. - 2013. - № 9. - С. 4-12.
2. Корнеева И. Е. Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению / Корнеева И. Е., Шуршалина А. В., Феоктистов А. А. - М.: Медицина, 2005. - 616 с.
3. Ранние сроки беременности; под ред. В.Е. Радзинского, А.А. Оразмурадова. - [2-е изд., испр. и доп.]. - М.: Status Praesens, 2009. - 480 с.
4. Alok A. The role of glycodeilin as an immune-modulating agent at the fetomaternal interface / A. Alok, A. Karande // Journal of Reproductive Immunology. - 2009. - Vol. 83 (1-2). - P. 124-127.
5. Gearhart J. In vitro fertilization, the Nobel Prize, and human embryonic stem cells / J. Gearhart, C. Coutifaris // Cell Stem Cell. - 2011. - Elsevier Inc. 8. - P. 12-15.
6. Glycodeilin is present in pinopodes of receptive-phase human endometrium and is associated with down-regulation of progesterone receptor B / A. Stavreus-Evers, E. Mandelin, R. Koistinen [et al.] // Fertility and Sterility. - 2006. - Vol. 85 (6). - P. 1803-1811.
7. Glycodeilin suppresses endometrial cell migration and invasion but stimulates spheroid attachment / K.H. So, C.L. Lee, W.S. Yeung [et al.] // Reprod. Biomed. Online. - 2012. - Vol. 24, №6. - P. 639-645.
8. Türük P. New methods for the ambulatory evaluation of female infertility / P. Türük, T. Major // Orv. Hetil. - 2013. - Vol. 154 (33). - P. 1287-1290.

Булавенко О.В., Коцюбская И.Ю.

ОЦЕНКА ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ РОЛИ ЭНДОМЕТРИАЛЬНОГО ГЛИКОДЕЛИНА У ЖЕНЩИН С ТРУБНО-ПЕРИТОНЕАЛЬНЫМ ФАКТОРОМ БЕСПЛОДИЯ

Резюме. В статье рассмотрены вопросы диагностической эффективности эндометриального гликоделина у пациенток с трубно-перитонеальным фактором бесплодия. У пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием диагностировалось достоверное уменьшение показателей гликоделина в менструальной крови, по сравнению с практически здоровыми женщинами. Продукция эндометриального гликоделина зависела от уровня эндогенного прогестерона. Дефицит продукции гликоделина железистым эпителием эндометрия может быть одним из патогенетических механизмов неудач имплантации.

Ключевые слова: трубно-перитонеальное бесплодие, эндометрий, прогестерон, гликоделин.

Bulavenko O., Kotsyubskaya I.

THE ASSESMENT OF DIAGNOSTIC ROLE OF ENDOMETRIAL GLYCODELIN IN WOMEN WITH TUBOPERITONEAL OF INFERTILITY

Summary. The article was discussed the diagnostic efficacy of endometrial glycodeilin expression in patients with tuboperitoneal factor of infertility. In patients with tuboperitoneal infertility was diagnosed significant reduction of glycodeilin in menstrual blood as compared to healthy women. The synthesis of endometrial glycodeilin was dependent on levels of endogenous progesterone. The deficient of glycodeilin that produced by endometrial glandular epithelium could be the pathogenic mechanisms of implantation failure.

Key words: tuboperitoneal infertility, endometrium, progesterone, glycodeilin.

Рецензент - д.мед.н., доц. Коньков Д.Г.

Стаття надійшла до редакції 09.11.2015 р.

Булавенко Ольга Василівна - д.мед.н., проф., зав. кафедри акушерства та гінекології № 2 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; +38 067 623-16-71; +38 0432 57-03-60; admission@vnmu.edu.ua

Коцюбська Ірина Юріївна - аспірант кафедри акушерства та гінекології № 2 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; +38 0432 27-29-49

© Dubinina V.G., Rybin A.I.

UDC: 618.11-006.6-085.277.3:546.92

Dubinina V.G., Rybin A.I.

Odessa national medical university, Oncology department (32, Nezhdanovoy str., Odessa, Ukraine, 65055)

THE PROGNOSIS OF RESISTANCE TO PLATINUM DRUGS IN PATIENTS WITH THE SEROUS OVARIAN CANCER

Summary. The cytogenetic study of peripheral blood lymphocytes was carried out in patients with the serous ovarian cancer divided into three groups: platinum refractory patients (1st group), platinum-resistant patients (2nd group) and platinum-sensitive (3rd group) patients. Aberrant cells met authentically more often ($p < 0,05$) in 1st group ($42,2 \pm 8,3\%$) than in 2nd group ($32,5 \pm 6,3\%$) and 3rd one ($16,5 \pm 4,4\%$). Different fragile spectra of chromosomes sites were discovered in patients with the serous ovarian cancer in all groups. We've found 14 fragile sites, 12 of which coincide with classified ones: 10 fragile sites are common ones, but 2 sites belong to the rare fragile sites. Regions of fragile sites we found were of the same localization with chromosomal rearrangements found in tumors and in the ovarian cancer contain genes involved in cancer development. Chromosomal instability and the presence of certain fragile sites of chromosomes can be used as markers of platinum-sensitivity in patients with the serous ovarian cancer.

Key words: ovarian cancer, treatment, platinum-resistance, prognosis, cytogenetic changes.

Introduction

Ovarian cancer (OC) is one of the most aggressive types of cancer pathology. Worldwide this disease is diagnosed in 70-75% of cases in the later stages, when the prognosis are not favourable. In these cases, the main expectation assigned to adjuvant chemical therapy after cytoreductive operations. According to some authors, the prognosis of these patients with widespread ovarian cancer is largely determined by the effectiveness of the 1st stage of the combined treatment. Sensitivity to platinum drugs in 1st line chemotherapy of the serous OC significantly affects to the prognosis of the disease. Hence, the search for pathogenetically based marker of tumor sensitivity to platinum drugs is a component of the development of personalized treatment of ovarian cancer. Depending on the time of disease progression, there are

the following types of tumors: platinum refractory (tumor progresses during first-line chemotherapy with the inclusion of platinum drugs), platinum-resistant (tumor progresses within 6 months after the end of chemotherapy with inclusion of platinum drugs) and platinum-sensitive (tumor progresses more than 6 months after the end of chemotherapy) [2; 5]. Fragile sites of chromosomes are regions of genome that are predisposed to break of DNA double chain in response to external oncogenic or replicative stress. Oncogenic replicative stress is initiated by mutations in genes of protein-kinases, responsible for DNA damage that causes chromosomal instability in these regions, also in these regions there are about half of all known cancer-associated genes [4]. There are some chromosomal markers of resistance to