

Міністерство охорони здоров'я України
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

*Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису*

ЧЕРНУХА ЛЮДМИЛА СЕРГІЇВНА

УДК: 618.17-008.8-06:616-008.9:577.17]-071

ДИСЕРТАЦІЯ
ОПТИМІЗАЦІЯ ПРЕГРАВІДАРНОЇ ПІДГОТОВКИ ЖІНОК
ІЗ ПОРУШЕННЯМ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛУ
НА ТЛІ ГІПОАНДРОГЕНІЗМУ

в галузі знань 22 «Охорона здоров'я»
за спеціальністю 222 «Медицина»

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

Наукові керівники:

Говсєєв Дмитро Олександрович, доктор медичних наук професор, завідувач
кафедри акушерства і гінекології № 1 Національного медичного університету
імені О.О. Богомольця

Семенюк Людмила Миколаївна, доктор медичних наук професор, завідувачка
відділу репродуктивної медицини та хірургії Українського науково-практичного
центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ
України

Київ – 2024

АНОТАЦІЯ

Чернуха Л. С. Оптимізація прегравідарної підготовки жінок із порушенням менструального циклу на тлі гіпоандрогенізму. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина», Київ: Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України; 2024.

Дисертаційна робота присвячена підвищенню ефективності прегравідарної підготовки жінок репродуктивного віку з гіпоандрогеновим забезпеченням гормонального тла репродуктивної системи шляхом оцінки змін клініко-інструментальних та гормональних досліджень, а також удосконалення менеджменту даної категорії хворих.

Для вирішення поставленої мети були визначені наступні завдання: проаналізувати причини незадовільних результатів існуючих методів прегравідарної підготовки жінок репродуктивного віку з порушенням менструального циклу; дослідити роль функціонального гіпогонадізму в формуванні гіпоандрогенового тла гормонального забезпечення жінок з порушенням менструального циклу; визначити особливості рецепторного потенціалу нижнього відділу репродуктивного тракту жінок із гіпоандрогенізмом; удосконалити та показати ефективність алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів у жінок репродуктивного віку із порушенням менструального циклу на тлі гіпоандрогенізму.

Об'єкт дослідження – гіпоандрогенізм та порушення менструального циклу.

Предмет дослідження – овуляція, жіноча сексуальна дисфункція, ефективність і терміни прегравідарних заходів.

Методи дослідження – клінічні, біохімічні, цитологічні, мікробіологічні, морфологічні та статистичні.

Визначено основні ланки патогенезу порушення менструального циклу та невиношування вагітності у жінок із гіпоандрогенізмом, які полягають у негативному впливі гіпофізарної дисфункції зі зниженням рівня ЛГ та пригніченням показника ДГЕА-С і вільного тестостерону, які супроводжуються розладами овуляції, формуванням жіночої сексуальної дисфункції (гіполубрикація) та ранніми гестаційними втратами. Свідченням такого впливу була виявлена пряма високої сили кореляція між показником ДГЕА-С, порушенням менструального циклу (ановуляцією) ($r = 0,79$; $p < 0,001$) і негативна кореляція між вагітністю і ЖСД ($r = -0,35$; $p < 0,05$), та між порушенням менструального циклу та ЖСД ($r = +0,39$; $p < 0,05$). Показано, що функціональна гіпоандрогенемія – це результат впливу поєднаних коморбідних захворювань ендокринної та імунної систем, вітамінного дефіциту (дефіцит/недостатність вітаміну Д) із гіпергомоцистеїнемією.

На основі отриманих даних вдалося вдосконалити алгоритм менеджменту жінок із гіпоандрогенізмом внаслідок призначення персоналізованої медикаментозної терапії. Встановлено найбільш значущі клінічні, інструментальні та мікробіологічні маркери контролю ефективності запропонованого алгоритму. Вивчено клініко-анамнестичні особливості в жінок із гіпоандрогенізмом встановлені провідні фактори ризику для гестаційного процесу.

Планування і проведення всіх досліджень виконано за період з 2021 по 2024 роки. Автором проведено ретроспективний аналіз ранніх втрат вагітності (І етап) у 69 жінок із ранніми втратами вагітності та жіночою сексуальною дисфункцією (ЖСД), контрольною групою для яких взято 32 жінки із ранніми втратами вагітності без ЖСД. На II етапі (проспективному) виконане клініко-лабораторне і функціональне обстеження 120 жінок, з яких у 90 біохімічно діагностовано гіпоандрогенію: з них 45 жінок отримували рекомендовану автором терапію, 45 – загальноприйняту (традиційну) прегравідарну терапію; 30 здорових жінок склали групу контролю. Самостійно зроблений забір і

підготовка біологічного матеріалу. Автором написано всі розділи дисертації, сформульовані висновки, удосконалено алгоритм лікувально-профілактичних заходів. Автором виконано статистичну обробку отриманих результатів. Матеріали дисертантки викладені в наукових працях, опублікованих самостійно, у публікації в співавторстві внесок дисертантки був визначальним, а також в тій частині актів впровадження, що стосуються науково-практичної новизни.

Результати проведених досліджень свідчать, що провідним клінічним симптомом у жіночої сексуальної дисфункції при гіпоандрогнізмі виступають дислібідемія – 42 (79,24%) жінок та диспареунія та гіполубрикація – 53 (76,8%). Дослідження складу цервікального слизу продемонструвало його відмінність як у кількісному, так і в якісному складі по відношенню до жінок контрольної групи. Нами встановлено, що у пацієток зі зниженою лубрикацією, порівняно зі здоровими жінками, у цервікальному слизу відзначаються дисбаланс глікозаміногліканів та суттєва зміна їхньої загальної концентрації протягом менструального циклу, що може бути свідченням порушення гормон-рецепторних зв'язків у вагінальному епітелії та пояснювати його атрофічний стан у жінок фертильного віку: рівень АР-позитивних клітин у жінок із гіпоандрогенізмом суттєво перевищував цей показник здорових жінок: $18,8 \pm 8,3$ проти $3,8 \pm 2,2$ ($p < 0,05$). Все вказане вище сприяло створенню патогенного мікробіому вагіни у жінок із гіпоандрогенізмом, патологічному рівню рН ($pH > 4,5$) на тлі або зниженої кількості лактобацил (21,1%), або їх повної відсутності 71 (78,9%). Цитоморфологічна характеристика мазків із використанням ПАП-тестів у жінок із гіпоандрогенізмом дозволили встановити наступне: 62,5% діагностовані як негативні щодо внутрішньоепітеліальних уражень або злякисних новоутворень (NILM) без атрофії, 34,8% – з атрофією.

Ультразвукові особливості структури ендометрія та фолікулярного апарату жінок із ГА характеризувалися порушенням васкуляризації ендометрія, за рахунок шунтового скидання крові та впливає на швидкість маткового кровоплину що, в кінцевому рахунку, погіршує оксигенацію базального шару

ендометрія. Особливість фолікулярної структури у жінок із гіпоандрогенізмом полягає в достовірному зменшенні діаметра фолікулів у порівнянні із групою контролю: $3,4 \pm 2,0$ проти $6,4 \pm 1,0$ мм ($p < 0,05$), при незмінних показниках об'єму самого яєчника і розташування фолікулів у стромі. На відміну від УЗ-ознак домінування андрогенів, при гіпоандрогенізмі капсули фолікулів не мали гіперехогенного компоненту. Особливості гормонального гомеостаза жінок із ранньою втратою вагітності в анамнезі та гіпоандрогенізмом продемонстрували функціональний дисбаланс гіпофізарних гормонів із зростанням рівня пролактина та ТТГ до верхніх меж референтних значень на тлі пригнічення ФСГ та ЛГ, патологічними змінами їх співвідношення ($> 1,6$), зниженням рівня естрадіолу, прогестерону, тестостерону вільного зі значним пригніченням ДГЕА-С – $41,86 \pm 6,79$ мкг/дл (показник дефіциту для жінок до 35 років < 150 мкг/дл, недостатність – 150-280 мкг/дл, норма – 280-500 мкг/дл).

Визначення коморбідної патології обстежених жінок дозволило виявити наступне: аутоімунний тиреоїдит в стані еутиреозу – 50,72%, гастродуоденіт та дисбіоз кишківника – 44,92%, запальні процеси носоглотки – 65,21%, запальні процеси нирок і сечовидільної системи – 36,23%, недостатня маса тіла – 8,69%, депривація сну – у 81,15% жінок.

За результатами опитувальника здоров'я пацієнта PHQ-2 у жінок із гіпоандрогенізмом рівень тривожності сягав 11 балів (середній ступінь).

Дослідження рівня вітаміну Д у жінок із гіпоандрогенізмом продемонструвало його 100% дефіцит: $21,34 \pm 3,96$ нмоль/л; при зростанні показника гомоцистеїну – $9,99 \pm 1,10$ мкмоль/л (при нормі $< 5,6$ мкмоль/л), що трактувалося як функціональна гіпергомоцистеїнемія. Науковими роботами доведено негативний вплив змін цих показників на результати вагітності, тому в процесі дослідження акцент роботи був поставлений на визначення залежності змін гормонального фону репродуктивного потенціалу жінок під впливом корекції рівнів вітаміну Д та гомоцистеїна, ТТГ.

Це дозволяє своєчасно проводити лікувально-профілактичні заходи в умовах гіпоандрогенного спрямування стероїдогенезу та попереджати

настання вагітності в несприятливих для гестації умовах. Використання удосконаленого алгоритму діагностичних і лікувально-профілактичних заходів дозволило подолати ознаки жіночої сексуальної дисфункції, у 40,5% відновити повноцінний овуляторний цикл, у 22% – цикл із ознаками недостатності лютеинової фази (НЛФ), у 37,5% жінок настала вагітність, яка подолада лютеоплацентарний перехід (8-11 тиж).

Ключові слова: гіпоандрогенізм, порушення менструального циклу, жіноча сексуальна дисфункція, гіпергомоцистеїнемія, прегравідарна підготовка.

ANNOTATION

Chernukha L. S. Optimization of pre-gravid training of women with menstrual cycle disorders against the background of hypoandrogenism. – Qualified scientific work on the rights of the manuscript.

PhD degree dissertation in the field of study 22 Healthcare by Program Subject Area 222 Medicine, Kyiv: Bogomolets National Medical University; 2024.

The dissertation work is devoted to increasing the effectiveness of pre-gravid preparation of women of reproductive age with hypoandrogenic provision of the hormonal background of the reproductive system by evaluating changes in clinical-instrumental and hormonal researches, as well as improving the management of this category of patients.

The following tasks were defined in order to solve the set goal: to study the reasons for the unsatisfactory results of the existing methods of pre-gravid preparation of women of reproductive age with a violation of the menstrual cycle; to find out the role of functional hypogonadism in the formation of a hypoandrogenic background of hormonal support in women with a violation of the menstrual cycle; to determine the features of the receptor potential of the lower part of the reproductive tract of women with hypoandrogynism; to improve and show the effectiveness of the algorithm of diagnostic and treatment-prophylactic measures in women of reproductive age with a violation of the menstrual cycle against the background of hypoandrogenism.

The object of research is hypoandrogenism and menstrual cycle disorders. The subject of the research is ovulation, female sexual dysfunction, effectiveness and timing of pre-gravid measures. Research methods are clinical, biochemical, cytological, microbiological, morphological and statistical.

The main links of the pathogenesis of menstrual cycle disorders and miscarriage in women with hypoandrogenism have been established, which consist in the negative impact of pituitary dysfunction with a decrease in LH levels and suppression of DHEA-S and free testosterone indicators, which are accompanied by

ovulation disorders, the formation of female sexual dysfunction (FSD) (hypolubrication) and early gestational losses. The proof of such an influence was revealed by a direct, highly strong correlation between the DHEA-S index, a violation of the menstrual cycle (anovulation) ($r = 0.79$, $p < 0.001$) and a negative correlation between pregnancy and FSD ($r = -0.35$, $p < 0.05$), as well as between menstrual cycle disorder and FSD ($r = +0.39$, $p < 0.05$). It has been shown that functional hypoandrogenemia is the result of a combination of comorbid diseases of the endocrine and immune systems, avitaminosis (deficiency/insufficiency of vitamin D) and hyperhomocysteinemia.

Based on the obtained data, it was possible to improve the management algorithm of women with hypoandrogenism due to the appointment of personalized drug therapy. The most significant clinical, instrumental and microbiological markers for monitoring the effectiveness of the proposed algorithm were established. The clinical and anamnestic characteristics of women with hypoandrogenism were studied and the leading risk factors of the gestational process were established.

All studies were planned and conducted for the period from 2021 to 2024. The author conducted a retrospective analysis of early pregnancy loss (stage I) in 69 women with early pregnancy loss and female sexual dysfunction, the control group consisted of 32 women with a history of early pregnancy loss, without female sexual dysfunction. At the II stage (prospective), a clinical, laboratory and functional examination of 120 women was carried out, of which 90 were biochemically diagnosed with hypoandrogenism: of these, 45 women received the therapy recommended by the author, 45 received traditional prepregnancy therapy; the control group was 30 healthy women. The author independently collected and prepared biological material. The author wrote all sections of the dissertation, formulated conclusions, improved the algorithm of treatment and preventive measures. The author carried out statistical processing of the obtained results. The materials of the dissertation are presented in scientific works published independently, in a co-authored publication, the contribution of the dissertation was decisive, as well as in the part of introductory acts related to scientific and practical

novelty.

The results of the research show that the leading clinical symptom of female sexual dysfunction with hypoandrogenism is dyslipidemia in 42 (79.24%) women, dyspareunia and hypolubrication in 53 (76.8%). The study of the composition of cervical mucus demonstrated its difference in both quantitative and qualitative composition in relation to women of the control group. We found that in patients with reduced lubrication, compared to healthy women, there is an imbalance of glycosaminoglycans in the cervical mucus and a significant change in their total concentration during the menstrual cycle, which may be evidence of a violation of hormone-receptor connections in the vaginal epithelium and explain its atrophic state in women of childbearing age (level AR-positive cells in women with hypoandrogenism significantly exceeded this indicator of healthy women: 18.8 ± 8.3 versus 3.8 ± 2.2 , $p < 0.05$). All of the above contributed to the creation of a pathogenic microbiome of the vagina in women with hypoandrogenism, a pathological pH level ($\text{pH} > 4.5$) against the background of either a reduced number of lactobacilli (21.1%), or their complete absence 71 (78.9%). Cytomorphological characteristics of smears using PAP tests in women with hypoandrogenism allowed us to establish the following: 62.5% were diagnosed as negative for intraepithelial lesions or malignant neoplasms (NILM) without atrophy, 34.8% – with atrophy.

Ultrasound features of the structure of the endometrium and follicular apparatus of women with HA were characterized by a violation of the vascularization of the endometrium, due to shunt discharge of blood and affecting the speed of uterine blood flow, which ultimately worsens the oxygenation of the basal layer of the endometrium. A feature of the follicular structure in women with hypoandrogenism is a significant decrease in the diameter of the follicles compared to the control group: $3.4 \pm 2,0$ versus $6.4 \pm 1,0$ mm ($p < 0.05$), with unchanged follicle volume indicators. the ovary itself and the location of the follicles in the stroma. In contrast to the ultrasound signs of androgen dominance, in hypoandrogenism the follicle capsules do not have a hyperechoic component. Peculiarities of hormonal homeostasis in women with early pregnancy loss and hypoandrogenism in the

anamnesis indicate a functional imbalance of pituitary hormones with an increase in the level of prolactin and thyrotropin to the upper limits of reference values against the background of FSH and LH suppression, pathological changes in their ratio (>1.6), a decrease in the level estradiol, progesterone, free testosterone with significant suppression of dehydroepiandrosterone sulfate $41.86 \pm 6.79 \mu\text{g/dL}$ (deficiency index for women under 35 $< 150 \mu\text{g/dL}$, deficiency – $150-280 \mu\text{g/dL}$, norm – $280-500 \mu\text{g/dl}$).

Determination of the comorbid pathology of the examined women revealed the following: autoimmune thyroiditis in the state of euthyroidism – 50.72%, gastroduodenitis and intestinal dysbiosis – 44.92%, inflammatory processes of the nasopharynx – 65.21%, inflammatory processes of the kidneys and urinary system – 36.23%, insufficient body weight – 8.69%, sleep deprivation in 81.15%.

According to the PHQ-2 Patient Health Questionnaire, women with hypoandrogenism had an anxiety level of 11 (moderate).

Research on the level of vitamin D in women with hypoandrogenism demonstrated its 100% deficiency: $21.34 \pm 3.96 \text{ nmol/l}$; the normal level of homocysteine was $9.99 \pm 1.10 \mu\text{mol/l}$ (with a norm of $<5.6 \mu\text{mol/l}$), which was interpreted as functional hyperhomocysteinemia. Scientific works have proven the negative impact of changing these indicators on the course of pregnancy. Therefore, in the process of research, the main focus of the work was focused on determining the dependence of the change in the hormonal background on the reproductive potential of a woman under the influence of the correction level of the vitfmin D and homocysteine, thyrotropin hormone.

This makes it possible to carry out treatment and preventive measures in a timely manner in conditions of hypoandrogenic direction of steroidogenesis and to prevent the onset of pregnancy in unfavorable conditions for gestation. The use of an improved algorithm of diagnostic and treatment-prophylactic measures allowed 100% to overcome the signs of female sexual dysfunction, 40.5% to restore a full-fledged ovulatory cycle, 22% – a cycle with signs of NLF, 37.5% – pregnancy occurred, which overcomes luteo- placental transition (8-11 weeks).

Key words: hypoandrogenism, menstrual cycle disorder, female sexual dysfunction, hyperhomocysteinemia, pregravid preparation.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Видання, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Семенюк ЛМ, Дем'яненко ЛВ, Чернуха ЛС. Сексуальна дисфункція у жінок різного репродуктивного віку. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2019;3(67):21–6. *(Дисертант провела клініко-лабораторне обстеження хворих, статистичну обробку отриманих результатів, підготувала статтю до друку).*

2. Романенко Ю, Семенюк ЛМ, Дем'яненко ЛВ, Чернуха ЛС. Взаємозв'язок андрогенової недостатності та тривожних розладів у жінок пізнього репродуктивного віку. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2020;3(71):16–25. Доступно з: http://nbuv.gov.ua/UJRN/kee_2019_3_5 *(Дисертант провела клініко-лабораторне обстеження хворих, збір і статистичну обробку отриманих результатів, їх аналіз, підготувала статтю до друку).*

3. Семенюк ЛМ, Дем'яненко ЛВ, Чернуха ЛС. Склад цервікального слизу як показник фертильності жінок зі зниженою лубрикацією та недостатністю андрогенів. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2020;1(69):14–21. doi: <https://doi.org/10.30978/CEES-2020-1-14> *(Дисертантка провела збір, обробку та аналіз матеріалу, підготувала статтю до публікації).*

4. Семенюк ЛМ, Юзвенко ТЮ, Дем'яненко ЛВ, Чернуха ЛС, Белебеєва АО. Рецепторні аспекти зниження лубрикації у жінок репродуктивного віку з гіпоандрогенізмом. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2021;3(75):53–9. doi: <https://doi.org/10.30978/CEES-2021-3-53> *(Дисертантка провела аналіз літератури, клініко-лабораторне обстеження хворих, порівняння отриманих даних, підготувала статтю до публікації).*

5. Дем'яненко ЛС, Семенюк ЛМ, Юзвенко ТЮ, Чернуха ЛС. Вплив андрогенного дефіциту на структуру ендометрія у жінок репродуктивного віку. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2022;2(78):29–34. doi: [10.30978/CEES-2022-2-29](https://doi.org/10.30978/CEES-2022-2-29) *(Дисертант провела клініко-лабораторне*

обстеження хворих, статистичну обробку отриманих результатів, підготувала статтю до друку).

6. Семенюк ЛМ, Юзвенко ТЮ, Венцківська ІБ, Чернуха ЛС. Гіпоандрогенізм як прояв коморбідної патології в порушенні природної фертильності жінок репродуктивного віку. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2022;3(79):27–32. doi: 10.30978/CEES-2022-3-27 *(Дисертант провела клініко-лабораторне обстеження хворих, статистичну обробку отриманих результатів, підготувала статтю до друку).*

7. Семенюк ЛМ, Юзвенко ТЮ, Чернуха ЛС. Гормональні аспекти порушення репродуктивного здоров'я жінок із сексуальною дисфункцією та ранніми втратами вагітності в анамнезі. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2022;1(77):17–25. doi: 10.30978/CEES-2022-1-17 *(Дисертант провела збір, обробку та аналіз матеріалу, підготувала статтю до публікації).*

8. Семенюк ЛМ, ЮзванкоТЮ, Козачук ЄС, Чернуха ЛС, Крижановська ОІ. Вдосконалення методів діагностики розладів репродуктивного здоров'я у жінок раннього репродуктивного віку із сексуальною дисфункцією та гіпоандрогенізмом. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2023;1(81):13–9. doi: 10.30978/CEES-2023-1-13 *(Дисертант провела клініко-лабораторне обстеження хворих, обробку отриманих результатів, підготувала статтю до друку).*

9. Чернуха ЛС. Гіпоандрогенізм та репродуктивна функція – проблемно-орієнтований підхід до планування вагітності. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2023;3(83):51–62. doi: 10.30978/CEES-2023-3-51 *(Дисертант провела аналіз сучасної літератури, виконала клініко-лабораторне обстеження хворих, підготувала статтю до друку).*

10. Семенюк ЛМ, Паньків ВІ, Юзвенко ТЮ, Чернуха ЛС. Підліткова менструальна дисфункція як маркер майбутніх розладів сексуального та репродуктивного здоров'я жінок. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2023;19(2):131–6. doi: 10.22141/2224-0721.19.2.2023.1258 *(Дисертант провела аналіз сучасної літератури, виконала клініко-лабораторне обстеження хворих,*

підготувала статтю до друку).

11. Семенюк ЛМ, Юзвенко ТЮ, Козачук ЄС, Чернуха ЛС. Прегравідарна підготовка жінок із гіпоандрогенізмом і жіночою сексуальною дисфункцією. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2024;1(85):18-27. doi: 10.30978/CEES-2024-1-18 *(Дисертант провела клініко-лабораторне обстеження хворих, виконала статистичну обробку отриманих результатів, сформулювала висновки, підготувала статтю до друку).*

Видання, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

12. Семенюк ЛМ, Белебеєва АО, Чернуха ЛС. Гіпоандрогенні стани та жіноча сексуальна дисфункція у жінок раннього репродуктивного віку на прегравідарному етапі. В: Актуальні питання ендокринології та ендокринної хірургії : тези науково-практичної конференції з міжнародною участю (30.09 - 01.10.2021, Київ). Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2021;4(76):82-83.

13. Семенюк ЛМ, Чернуха ЛС, Белебеєва АО, Крижановська ОІ. Оптимізація прегравідарної підготовки жінок репродуктивного віку з гіпоандрогенізмом та ранніми втратами вагітності в анамнезі. В: Актуальні питання ендокринології та ендокринної хірургії : тези науково-практичної конференції з міжнародною участю (29-30.09.2022, Київ). Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2022;4(80):93.

14. Чернуха ЛС, Крижановська ОІ. Сексуальна дисфункція як вияв автоімунного розладу щитоподібної залози у жінок репродуктивного віку. В: Актуальні питання ендокринології та ендокринної хірургії : тези науково-практичної конференції з міжнародною участю (28-29.09.2023, Київ). Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2023;2(82):70.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	17
ВСТУП.....	19
РОЗДІЛ 1 АНАЛІЗ СУЧАСНИХ АСПЕКТІВ РОЛІ ПРЕГРАВІДАРНОЇ ПІДГОТОВКИ ЖІНОК ДЛЯ УСПІШНОСТІ ГЕСТАЦІЇ	25
1.1 Пегравідарна підготовка жінок – значення для успішності гестації	25
1.2 Ендокринні руйнівники як чинники формування ендокринно-метаболічних розладів репродуктивного здоров'я у жінок.....	29
1.3 Коморбідна патологія у жінок із зниженим рівнем андрогенів	32
1.4 Гіпоандрогеннізм та його негативний вплив на жіночу репродукцію: шляхи подолання проблеми	36
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	49
2.1 Дизайн дослідження.....	49
2.2 Клінічні методи обстеження	52
2.3 Інструментальні методи дослідження.....	57
2.4 Медикаментозна терапія	58
2.5 Методи статистичного аналізу	61
РОЗДІЛ 3 КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ЖІНОК ПЕРШОГО ЕТАПУ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	64
РОЗДІЛ 4 КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЖІНОК ДРУГОГО ЕТАПУ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	74
РОЗДІЛ 5 ОСОБЛИВОСТІ ФУНКЦІОНУВАННЯ РЕПРОДУКТИВНОЇ СИСТЕМИ ЖІНОК ІЗ ПОРУШЕННЯМ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛУ ТА ГІПОАНДРОГЕНІЗМОМ	84
РОЗДІЛ 6 АНАЛІЗ ЕФЕКТИВНОСТІ ПРЕГРАВІДАРНОЇ ПІДГОТОВКИ ЖІНОК.....	94
РОЗДІЛ 7 АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	116
ВИСНОВКИ.....	130

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	132
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	133
ДОДАТКИ.....	158

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- АКТГ – адренокортикотропний гормон
АМГ – антимюллерів гормон
АТФ – аденозинтрифосфорна кислота
АФС – антифосфоліпідний синдром
ГА – гіпоандрогенія
ГГЦ – гіпергомоцистеїнемія
ГЗСГ – глобулін, що зв’язує статеві гормони
ГнРГ – гонадотропінрилізинговий гормон
ДГЕА – дегідроепіандростерон
ДМТ – дефіцит маси тіла
ДНК – дезоксирибонуклеїнова кислота
ЕКЗ – екстракорпоральне запліднення
ЕР – ендокринні руйнівники
Е2– естрадіол
ЖСД – жіноча сексуальна дисфункція
ІСД – індекс сексуальної дисфункції
ІМТ – індекс маси тіла
ІР – індекс резистентності
КРГ – кортикотропін-рилізинг-гормон
ЛГ – лютеїнізуючий гормон
НЛФ – недостатність лютеинової фази
ПМФ – порушення менструальної функції
ПМЦ – порушення менструального циклу
ПНЯ – передчасна недостатність яєчників
ПП – прегравідарна підготовка
ПРЛ – пролактин
РІ – індекс резистентності

СПКЯ – склерополікістоз яєчників

СТГ – соматотропний гормон

ТТГ – тиреотропний гормон

ФСГ – фолікулостимулюючий гормон

17 – ОП-17-оксипрогестерон

25(ОН)D – 25-гідроксивітамін Д

3D-TVS – тривимірна трансвагінальна ультрасонографія

As – миш'як

AR – андрогеновий рецептор

CBS – цистатіонін-β-синтаза

SpG – цитозин-фосфат-гуанін

MTHFR – метилентетрагідрофолатредуктаза

SF-1 – стероїдогенний фактор-1

VDR – рецептор вітаміну Д

ВСТУП

Актуальність проблеми. Регулярний менструальний цикл у жінок активного фертильного віку – запорука успішності виконання ними репродуктивної функції [34, 40]. Порухення менструального циклу – це перший клінічний синдром, який свідчить про певні негаразди з боку роботи ендокринного тла жіночого організму [12], частота даного захворювання залишається на високому рівні [7]. Функціональні розлади менструального циклу мають різне походження і реалізуються у вигляді гіпоталамогіпофізарної, оваріальної та ендометріальної дисфункцій [41, 83]. Лікування цієї категорії пацієнток видається тривалим багатоцільовим процесом, що потребує персоналізованого підходу до прегравідарної діагностики та лікування, які б в подальшому забезпечуватимуть успішність гестаційного процесу.

Серед причин порушення фертильності менструальна дисфункція займає одне із провідних місць. Її причиною може бути центральний гіпогонадизм, при якому відбувається зниження секреції статевих стероїдів через порушення базальної та/або імпульсної секреції гонадотропінів [52]. Неадекватна продукція ФСГ і ЛГ є провідним патогенним механізмом менструальних розладів [40]. Дослідники з цієї проблеми відзначають, що яєчникова структура при цьому залишається неушкодженою [40]. Цей стан також часто називають гіпогонадотропним гіпогонадизмом, через показники концентрації гонадотропіну в межах, чи дещо нижче показників референтних норм для здорових жінок. Термін «центральный гіпогонадизм» підкреслює, що центральна, тобто гіпоталамо-гіпофізарна, регуляція функції яєчників пошкоджена [41].

Прикладом клінічного прояву функціональної гонадотропної недостатності є порушення менструального циклу з формуванням у 35% випадків вторинної аменореї [40, 91, 179]. Термін «функціональний» означає відсутність органічних уражень гіпоталамуса та/або гіпофіза, при цьому відбувається порушення пульсаційної секреції ГнРГ, що призводить до порушення пульсаційної секреції гонадотропіну: ізольовані та комбіновані

зниження частоти та амплітуд ЛГ та ФСГ імпульсів, або їх повна відсутність і зниження базальної секреції гонадотропінів [40, 174, 187].

Дослідники з проблеми описують функціональну гонадотропну недостатність як відсутність менструації протягом більш ніж 6 місяців на тлі низької або «низьконормальної» (< 5 МО/л) концентрації ЛГ та ФСГ [40, 91].

Існують класичні чинники ризику функціонального центрального гіпогонадізму, до яких відносяться стрес, надмірні фізичні вправи і критично низькі показники маси тіла [40]. Вважається, що всі ці чинники є провідними щодо порушень секреції різних нейропептидів: насамперед, нейропептиду Y (NPY), кортикотропін-релізінг-гормону (КРГ), лептину, греліну та β -ендорфіну [91]. Підвищена активація гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі відзначається також у жінок із аменореєю внаслідок нервової анорексії [40, 136]. При цьому знижується яєчниковий стероїдогенез, формується так званий гіпоандрогенізм, якому відповідає стан недостатності андрогенових гормонів-попередників майбутнього синтезу естрогенів [16].

Актуальність проблеми зумовлена тим, що, на відміну від чоловіків, у яких біологічні ефекти тестостерону (Т) та його вікова динаміка достатньо вивчені, у жінок фізіологічна роль Т як у репродуктивному періоді, так і з настанням природної менопаузи доки не визначена.

Більшість опублікованих досліджень динаміки змін андрогенового забезпечення жінок стосується змін рівня загального Т як критерію андрогенового статусу, тоді як біологічну активність в тканинах-мішенях забезпечує вільна форма Т. Науковці відзначають, що визначення рівня загального Т в крові неможливо розглядати в якості головного критерію недостатності/дефіциту рівня андрогенів, оскільки 65% його зв'язано з глобуліном (ГСПГ), а 35% – з альбуміном, тому природно, що зв'язаний з білками тестостерон втрачає біологічну активність. Тільки вільна форма Т забезпечує його специфічні та неспецифічні ефекти в тканинах-мішенях, хоча вона складає тільки 1-2% від рівня загального Т.

На практиці ситуація ускладнюється відсутністю прийнятних

діагностичних методів та методик визначення Т у жінок. Існуючі методи імуноаналізу Т призводять до завищення його показника та можуть використовуватись тільки при синдромі домінування андрогенів.

Спеціальною робочою групою експертів Міжнародної асоціації ендокринологів винесена резолюція про небажане використання концентрації циркулюючого загального Т у жінок в якості критерію андрогенового гомеостаза [157].

Аналізуючи вищенаведене та дані сучасної літератури, ми дійшли висновку, що проблема лікування гіпоандрогенізму у жінок фертильного віку та патогенетичне обґрунтування застосування різних методів його лікування практично не вивчена. Існують поодинокі повідомлення про те, що андрогени беруть участь у складній мережі, що регулює функцію жовтого тіла під час вагітності свиней [97]. Даних про прегравідарну підготовку жінок із безпліддям та гіпоандрогенізмом у доступній літературі ми не знайшли.

Відсутність діагностичних та терапевтичних алгоритмів подолання проблеми порушення менструального циклу у жінок репродуктивного віку зумовило необхідність розробки та впровадження діагностично-терапевтичного алгоритму прегравідарної підготовки в залежності від характеру патоморфологічних змін.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконується в рамках науково-дослідних робіт Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України «Стан репродуктивного здоров'я та сексуальна дисфункція у жінок різного віку з дефіцитом андрогенів» (номер державної реєстрації 0119U001422, термін виконання 2019-2020 рр.) та «Розробка, вдосконалення та впровадження нових методів діагностики та лікування безпліддя у жінок із сексуальною та гіпоандрогеновою дисфункціями» (номер державної реєстрації 0122U001153, термін виконання 2022-2024 рр.).

Мета дослідження: підвищення частоти настання та виношування вагітності у жінок із порушенням менструального циклу на тлі

гіпоандрогенізму, на підставі дослідження функціонального гіпогонадізму, шляхом розробки та впровадження в практику оптимізованої прегравідарної підготовки у цих жінок.

Для досягнення мети дослідження було поставлено і вирішено ряд **завдань:**

1. Проаналізувати причини незадовільних результатів існуючих методів прегравідарної підготовки жінок репродуктивного віку з порушенням менструального циклу.

2. Дослідити роль функціонального гіпогонадізму в формуванні гіпоандрогенового тла гормонального забезпечення жінок з порушенням менструального циклу.

3. Визначити особливості рецепторного потенціалу нижнього відділу репродуктивного тракту жінок із гіпоандрогенізмом.

4. Провести порівняльний аналіз відновлення овуляторності менструального циклу та настання вагітності у жінок з традиційною прегравідарною підготовкою та за вдосконаленими алгоритмами, оцінити результати використання розроблених методів.

5. Удосконалити патогенетично обґрунтований алгоритм прегравідарного обстеження та лікування жінок репродуктивного віку із порушенням менструального циклу на тлі гіпоандрогенізму, впровадити та довести його ефективність.

Наукова новизна отриманих результатів. В роботі наведено нове вирішення конкретного завдання акушерства та гінекології – обґрунтовано патогенетичний підхід до діагностики, профілактики та лікування у жінок з порушенням менструального циклу на тлі гіпоандрогенізму.

Вперше проведено поглиблене дослідження андрогенового стероїдогенезу при порушенні менструального циклу у жінок з безпліддям. Вперше показана роль коморбідної патології при формуванні гіпоандрогенового забезпечення репродуктивного потенціалу жінки.

Результати даного дослідження покладено в основу удосконаленого алгоритму обстеження жінок на прегравідарному етапі.

Удосконалено маршрутний лист пацієнтки з безпліддям та порушенням менструального циклу. Оптимізовано алгоритм прегравідарного лікування жінок із зниженим рівнем андрогенів та порушенням менструального циклу.

Практичне значення отриманих результатів. Розроблено уніфікований алгоритм визначення андрогенової недостатності у жінок репродуктивного віку з безпліддям та персоналізований алгоритм прегравідарного лікування, застосування якого призводить до покращення якості життя та реалізації репродуктивних планів у жінок із невиконаною репродукцією. Адекватна та персоналізована терапевтична тактика сприяє безпечному гестаційному процесу у жінок з подоланим безпліддям на тлі гіпоандрогенізму.

Особистий вклад дисертанта. Планування і проведення всіх досліджень виконано за період з 2021 по 2024 роки. Ідея, мета, завдання та основні напрями дослідження були розроблені здобувачем сумісно з науковими консультантами. Автором проведено ретроспективний аналіз ранніх втрат вагітності (I етап) у 69 жінок із ранніми втратами вагітності та жіночою сексуальною дисфункцією, контрольною групою для яких взято 32 жінки із ранніми втратами вагітності без ЖСД. На II етапі (проспективному) виконане клініко-лабораторне і функціональне обстеження 120 жінок, з яких у 90 біохімічно діагностовано гіпоандрогенію: з них 45 жінок отримували рекомендовану автором терапію, 45 – загальноприйняту (традиційну) прегравідарну терапію; 30 здорових жінок склали групу контролю. Самостійно зроблений забір і підготовка біологічного матеріалу. Автором написано всі розділи дисертації, удосконалено алгоритм лікувально-профілактичних заходів, сформульовані висновки та практичні рекомендації. Автором виконано статистичну обробку отриманих результатів. Матеріали наукового дослідження викладені в наукових працях, опублікованих самостійно, у публікаціях у співавторстві внесок дисертантки був визначальним.

Відомості про апробацію результатів дослідження. Основні положення дослідження доповідалися та обговорювалися на науково-практичних семінарах і конференціях: науково-практичних конференціях з міжнародною участю «Актуальні питання ендокринології та ендокринної хірургії» (1-2 жовтня 2020 року, 30 вересня – 1 жовтня 2021 року, 29-30 вересня 2022 року, 28-29 вересня 2023 року, Київ, Україна), EGO 14 Congress of the European Society of Gynecology (Nov 10-13, 2021; Venice, Italy), 20 World Congresses Gynecological Endocrinology (May 11-14, 2022; Florence, Italy), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання ендокринології та ендокринної хірургії» (25-26 травня 2023 року, Татари́в, Україна).

Публікації. Основні фрагменти досліджень викладені в 14 наукових працях, з них 12 статей – в наукових виданнях, включених до переліку наукових фахових видань України з присвоєнням категорії «Б» з наукового напрямку у фахових виданнях, рекомендованих Міністерством освіти і науки України, та 3 тез доповідей на наукових форумах.

Обсяг і структура роботи. Дисертація викладена на 162 сторінках друкованого тексту (основний текст займає 114 сторінок). Наукова праця ілюстрована 23 таблицями та 7 рисунками та складається із вступу, аналізу сучасних аспектів ролі прегравідарної підготовки жінок для успішності гестації, трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел і двох додатків. Список використаної літератури включає 199 джерел, серед яких 55 кирилицею і 144 латиницею, розташований на 25 сторінках.

РОЗДІЛ 1

АНАЛІЗ СУЧАСНИХ АСПЕКТІВ РОЛІ ПРЕГРАВІДАРНОЇ ПІДГОТОВКИ ЖІНОК ДЛЯ УСПІШНОСТІ ГЕСТАЦІЇ

1.1 Пегравідарна підготовка жінок – значення для успішності гестації

Багатьма дослідниками з подолання демографічної кризи відзначається необхідність комплексного обстеження репродуктивно здоров'я жінок фертильного віку на догравідарному етапі [55]. Такі заходи відносяться до пегравідарних, тобто таких, що проводяться до настання вагітності.

На сьогодні під загальноприйнятим визначенням пегравідарна підготовка (ПП), розуміють комплекс діагностичних і лікувально-профілактичних заходів, спрямованих на зменшення ризиків виникнення різноманітних ускладнень вагітності та пологів, а також попередження народження дітей із вродженими вадами розвитку [26, 52].

Для нашої країни ПП набула надзвичайної гостроти, адже кожне нове життя має неабияку цінність для воюючої країни. Негативний приріст населення у довоєнний час, окрім соціальних факторів, зумовлювався високим відсотком безпліддя, невиношування вагітності, перинатальними захворюваннями та втратами, тому за існуючих умов воєнного стану створення оптимальних умов для настання та фізіологічного перебігу вагітності, збереження кожного майбутнього життя, залишається однією з найгостріших та пріоритетних проблем, є фактором національної безпеки [46, 52].

Розглядаючи основні чинники порушення роботи репродуктивної системи слід зазначити, що чільне місце серед них традиційно посідають запальні захворювання. Вірусно-бактеріальні асоціації – це типові представники збудників запалення, які асоціюються із пошкодженням як слизових оболонок репродуктивних органів, так і верхнього відділу жіночих статевих органів. У військових умовах до цих «цивільних» збудників приєднуються як типові інфекції, що передаються статевим шляхом, так і

венеричні захворювання та травми статевих органів [52, 73]. В основі традиційної прегравідарної підготовки лежить кілька основних напрямків – це діагностика та лікування соматичної і генітальної патології подружньої пари. З метою її виключення проводять дослідження на наявність інфекцій, що передаються статевим шляхом, у тому числі і вірусних [52, 155].

Прегравідарна підготовка у жінок з ендокринними дисбалансами – більш складна проблема, адже потребує залучення в процес обстеження мультидисциплінарної команди лікарів: ендокринологів, терапевтів, гастроентерологів, за необхідності імунологів, дієтологів та гематологів [18, 24, 52]. Це зумовлено частотою супутньої соматичної патології та обтяженим акушерсько-гінекологічним анамнезом таких жінок – порушенням менструального циклу, безпліддям, невиношуванням вагітності, самовільними абортами, високим відсотком гіперпластичних захворювань та запальних процесів жіночих геніталій. Розлади гормонального гомеостаза у жінок з ендокринопатіями призводить до прозапальної спрямованості їхнього імунітету, оксидативного стресу, що порушують як процес фолікулогенезу, так і призводять до метаболічних і морфологічних змін у рецепторних органах як жіночих геніталій, так і інших органів ендокринної системи (щитоподібна залоза, наднирникові залози), формуючи хибне коло патологічних процесів в ендокринному балансі жіночих стероїдів, що, в свою чергу, супроводжується порушеннями в системі гомеостаза всього організму [52, 55, 112].

Найбільш вивченим захворюванням, що порушує фертильність, змінюючи синтез стероїдних гормонів та їх метаболізм, виступає синдром полікістозних яєчників (СПКЯ). Лєвова доля робіт науковців присвячена ПП при саме при цій патології [16, 23, 37, 50, 52, 61, 110, 140, 142, 143, 147, 159, 164, 167, 168, 175]. Важливою задачею ПП при СПКЯ є модифікація способу життя спрямована на зниження негативного впливу шкідливих факторів довкілля та різного роду залежностей на формування патологічних процесів у репродуктивних шляхах жінки. Загальноприйнятою методикою в цьому процесі вважається зміна нутриєнтних звичок та обмеження медикаментозного

навантажень [40]. Досить новим напрямком при подоланні проблеми ендокринного дисбалансу репродуктивного здоров'я жінок є стабілізація та нормалізація сну, оскільки він має вплив на значення андрогенного фону жінок із СПКЯ. Зокрема, дослідники з проблеми вказують на взаємозв'язки між рівнем тестостерону, статевою функцією та якістю сну, включаючи порушення дихання уві сні та депривацію сну [52, 145, 180]. Автори доходять висновку, що з'ясування зв'язку концентрації статевих стероїдних гормонів зі сном і статевою функцією може мати клінічні наслідки, оскільки втрата сну змінює рівень тестостерону, що асоціюються зі статевою дисфункцією у жінок [52, 145]. Тому стає зрозумілою значення оптимізації якості сну на прекогнітивному етапі.

Одне із чільних місць в ПП належить оптимізації маси тіла жінки на догравідарному етапі, при цьому правильне харчування виступає домінуючим чинником життя та здоров'я людини [52, 138]. Раціональне та збалансоване харчування є запорукою повноцінної фертильності організму людини, яка дозволяє в умовах складних соціально-економічних ситуацій та катаклізмів переносити різноманітні фізичні та психоемоційні навантаження й перенавантаження, попереджує виникнення захворювань, впливає на темпи одужання [52, 138]. Тому раціональне харчування, збалансоване по рівнях енергетичних потреб та вітамінно-мікронутрієнтному складу, обумовлюють оптимальну роботу імунної, нервової, травної, репродуктивної систем [52, 132].

Умови воєнного стану, в якому знаходиться основна частина фертильного населення країни, супроводжується нутрієнтною недостатністю, розладами сну, стресом, тривожно-депресивними розладами, що в кінцевому рахунку призводять до проблем із зачаттям та безпечним виношуванням вагітності. Дисметаболичні розлади здоров'я молодих жінок при нутрієнтній недостатності напряму пов'язані із порушенням метаболізму стероїдних гормонів, при цьому клінічним маркером на догравідарному етапі є порушення менструального циклу [52, 67]. Адже маса тіла жінок репродуктивного віку на прегравідарному етапі вважається маркером успішної гестації та народження здорової дитини

[52, 83].

На тлі аномальної маси тіла у жінок формується хибне коло патологічних метаболічних, гормональних, імунологічних процесів, які супроводжуються маніфестацією менструальної дисфункції – від аномальних маткових кровотеч до аменореї та викликаних ними порушень фертильності [52, 139]. Якщо донедавна увага науковців була прикута до особливостей функціонування репродуктивної системи жінки в умовах надмірної маси тілі [52, 198], то наразі, в умовах триваючої війни із російським агресором, особливої уваги набуває дефіцит або недостатня вага у жінок фертильного віку [49, 65]. Автори вказують на негативну роль дефіциту маси тіла (ДМТ) при формуванні оваріальної дисфункції, яка обумовлюється недостатніми темпами фолікулярного росту. Саме ДМТ може спричинити функціональний гіпогонадотропний дефіцит, який виникає частіше при індексі маси тіла (ІМТ) $<17 \text{ кг/м}^2$ [52, 193]. Критичне зниження жирової тканини у людини призводить до зниження пульсаційної секреції лютеїнізуючого гормону (ЛГ) [52, 198]. Дослідниками з проблеми відзначається значення гіполептинемії в активації адренергічної системи, зростанні секреції гонадотропін-релізинг-гормону (ГнРГ) та інших нейропептидних гормонів. Ці процеси супроводжуються активацією секреції адренкортикотропного гормону (АКТГ) та кортизолу (як реакція на стрес), що виступає додатковим фактором пригнічення секреції ГнРГ/ЛГ [52, 124]. Встановлено зв'язок виникнення порушення менструального циклу при втраті маси тіла – оліго-аменорейні розлади, які прямо пропорційні швидкості втрати ваги, тоді як регулярні цикли та дефіцит лютеїнової фази обернено пропорційні втраті ваги [52, 83]. При втраті маси тіла більше ніж на 20% відбувається значне зниження рівня лютеїнізуючого та фолікулостимулюючого (ФСГ) гормонів [44, 52, 83]. Репродуктивний стероїдний профіль демонструє при цьому падіння рівня естрадіолу пропорційно зниженню маси тіла [52, 83]. Рівень кортизолемії збільшувався в усіх жінок при втраті маси тіла, науковці відзначають вищі показники кортизолу у жінок з аменореєю, які мали втрату ваги більше ніж на 20%. Сучасні дані свідчать про те, що втрата ваги у молодих жінок викликає

зміни в менструальному циклі, головним чином, через два механізми: порушення функціонування вісі гіпоталамус-гіпофіз-наднирники та стероїдогенезу яєчників на фоні катаболізму естрогену, який відбувається у жировій тканині [52, 144].

1.2 Ендокринні руйнівники як чинники формування ендокринно-метаболічних розладів репродуктивного здоров'я у жінок

Ендокринні руйнівники (ЕР) – це хімічні речовини, що визначаються як речовини, що перешкоджають нормальному синтезу, секреції, зв'язуванню та/або дії гормонів. Вони порушують регуляцію метаболізму гормонів через вплив на рецептори естрогену, щитовидної залози та ядерні рецептори, такі як рецептори альфа та гамма, що активуються проліфератором пероксисом (PPAR α , PPAR γ) [87]. Ендокринні руйнівники навколишнього середовища, зокрема, такі як миш'як, можуть впливати на стероїдогенез і розвиток фолікулів шляхом регулювання експресії стероїдогенного фактору-1 (SF-1). Він є основним регулятором обміну холестерину в організмі, а отже відіграє вирішальну роль у біосинтезі стероїдних гормонів яєчників та ембріонально-постнатальному розвитку яєчників [131]. Метилювання ДНК вважається основною епігенетичною модифікацією, яка бере участь у регуляції експресії SF-1 [188]. За збігом обставин, метилювання є важливим процесом метаболізму миш'яку, і миш'як може конкурувати з ДНК за донор метилу (S-аденозилметіонін) [99].

Епідеміологічні та експериментальні дослідження на тваринах підтвердили, що вплив миш'яку може порушити схеми метилювання ДНК, спричиняючи початок захворювання шляхом зміни експресії ключових генів [87].

Під впливом ЕР формується передчасна недостатність яєчників (ПНЯ) з відносно високим рівнем ФСГ, який зумовлений негативним зворотним зв'язком системи гіпоталамус-гіпофіз-гонада, спричиненим зниженням рівня естрогену, синтезованого ураженими фолікулами яєчників. Результати

дослідження типу «випадок-контроль» показали, що рівні миш'яку (As) у фолікулярній рідині були позитивно пов'язані з ризиком ПНЯ та аномальними рівнями гормонів, це свідчить про те, що As може мати несприятливий вплив на розвиток фолікулів і синтез гормонів. Одне дослідження показало, що арсеніт натрію може впливати на процес росту та розвитку фолікулів яєчників шляхом зниження експресії ключових генів стероїдогенезу, таких як CYP11A1 і StAR [189]. В експериментах було також виявлено, що миш'як значно знижує рівні експресії мРНК рецептора ЛГ, Star і Hsd17β1, що призводить до зниження секреції тестостерону та спричиняє дисфункцію сперми [116]. Крім того, результати культур гранульозних клітин людини показали, що вплив миш'яку спричиняє зниження синтезу E2 і зниження рівня ферментів, які беруть участь у стероїдогенезі [197]. Автори вказують, що вплив 8 мкМ миш'яку протягом 24-48 годин значно знижує життєздатність статевих клітин, викликає цитотоксичність, яка спричиняє зупинку клітинного циклу, пошкодження або смерть клітин [58].

Іншим із найбільш вивчених екологічних епігенетичних факторів, які виказують епігенетичний вплив на репродукцію людини, є повноцінність енергетичної та якісної складових харчування [98]. Харчові полісахариди проявляють біологічну дію через епігенетичний механізм. Завдяки втручанню в метилювання ДНК, модифікації гістонів і некодуєчої РНК полісахариди беруть участь у регуляції імунітету/запалення, метаболізму глюкози та ліпідів, антиоксидантному пошкодженні та протипухлинній боротьбі, що представляє новий механізм виконання полісахаридами різних функцій [57]. Важливість повноцінного харчування на прегравідарному та гравідарному етапах пояснюється надходженням в організм поживних речовини з продуктами, що містять метил, таких як холін і фолієва кислота, які необхідні для розвитку плода на ранніх стадіях вагітності. Повноцінна дієта необхідна для статусу метилювання ДНК і результуючого впливу експресії генів [199]. Епігенетичний механізм метилювання ДНК включає додавання метильного залишку в позиції 5 піримідинового кільця цитозину. Транскрипція білка відбувається на

промоторах ДНК, які багаті сайтами цитозин-фосфат-гуанін (CpG). Поряд з ними лежить структура хроматину, яка загалом сприяє транскрипції залежно від того, чи метильовані сайти CpG [106]. Недавні звіти показали, що не-CpG метилювання посилюється в диференційованих і соматичних тканинах, а низьке виявлення спричинено технічними упередженнями [120]. Якщо позиція 5 острівця CpG метильована, вона являє собою неактивний промотор, що призводить до конденсації хроматину шляхом надання ущільнення структурі, запобігаючи транскрипції [123]. Таким чином, метилювання ДНК відіграє значну роль у тканино-специфічній регуляції генів і транскрипції протягом життя. Було припущено, що метилювання ДНК є природним зв'язком між генетичною сприйнятливістю та впливом навколишнього середовища при поширених захворюваннях [114]. Цьому процесу метилювання сприяють ферменти ДНК-метилтрансферази (DNMT) [107].

Під впливом ЕР відбувається зростання активації генних поліморфізмів, які в подальшому призведуть до порушення фертильності, що пов'язують з недостатністю споживання фолієвої кислоти та вітаміну В12 з їжею при наявності спадкових дефектів у межах метіонін-гомоцистеїнового шляху [49, 52]. До них належить поліморфізм гена MTHFR C677T, що призводить до гіпергомоцистеїнії (ГГЦ), яка вважається причиною повторних викиднів, нез'ясованого безпліддя, невдалих спроб екстракорпорального запліднення [42, 52, 66, 78, 81, 96, 122, 190]. Доведено потенціювання патологічного впливу гомоцистеїну на формування антифосфоліпідного синдрому (АФС) та схильності до тромбозів у жінок із поліморфізмом MTRF, звичного невиношування вагітності [52, 94, 130].

Негативний вплив на фертильність пов'язують з ендотеліальною дисфункцією, яка формується за наявності ГГЦ. У її формуванні відзначаються наступні механізми: 1) інгібування оксиду азоту; 2) дисрегуляція простаноїдів; 3) пригнічення ендотеліальних гіперполяризуючих факторів; 4) активація рецептора ангіотензину II-1; 5) індукція ендотеліну-1; 6) окислювальний стрес [52, 91].

Дослідженнями останніх років було показано роль дефіциту вітаміна Д як одного з чинників, що порушують обмін метіоніну в організмі людини. Зв'язок ГГЦ та вітаміну Д може сприяти стану гіпергомоцистеїнемії через неадекватну активність ферменту цистатіонін- β -синтаза (CBS), який має рецептори до вітаміну Д, тому при недостатності чи дефіциті вітаміну Д порушуються процеси транссульфурації, рівень гомоцистеїна зростає. За порушення роботи однієї або декількох ферментних систем (наприклад, унаслідок дефіциту фолієвої кислоти) надлишок гомоцистеїну накопичується спочатку в клітинах, а потім потрапляє до плазми крові, спричиняючи розвиток гіпергомоцистеїнемії [52, 93, 133].

Значення дефіциту вітаміна Д в генезі порушень репродуктивного здоров'я українських жінок посідає чільне місце, адже причиною його у молодих людей вважається недостатність впливу сонячних променів і шкірного синтезу з 7-дегідрохолестеролу та обмеженого надходження з їжею та добавками. Тривалий дефіцит вітаміну Д призводить до порушення роботи всіх систем організму та підвищує ризик розвитку остеопорозу, раку, серцево-судинних захворювань, аутоімунних захворювань, сприяє психічним розладам – депресії, тривожності, дисомнії, формуванню синдрому хронічного тазового болю та жіночої сексуальної дисфункції (ЖСД) [52, 89, 103, 150].

1.3 Коморбідна патологія у жінок із зниженим рівнем андрогенів

Коморбідними станами, які часто асоціюються із зниженням рівня андрогенів, ЖСД, ПМФ, виступає функціональне зниження рівня гіпофізарних гормонів – гіпопітуїтаризм. Дослідники з цієї проблеми відзначають, що яєчникові структура при цьому залишається неушкодженою. Цей стан також часто називають функціональним гіпогонадотропним гіпогонадизмом через показники концентрації гонадотропіну в межах, чи дещо нижче показників референтних норм, для здорових жінок. Термін «центральний гіпогонадизм» підкреслює, що центральна, тобто гіпоталамо-гіпофізарна регуляція функції яєчників, пошкоджена. Центральний гіпогонадизм – відносно рідкісний стан,

який можна виявити приблизно у 10% жінок з первинною аменореєю [52, 134] і 35% жінок із вторинною аменореєю [40, 47, 52, 76, 169]. Порушення менструальної функції при цьому автори описують як відсутність менструації протягом більш ніж 6 місяців на тлі низької або «низько нормальної» ($< 5\text{МО/л}$) концентрації ЛГ та ФСГ [40, 169]. Неадекватна продукція ФСГ і ЛГ є провідним патогенним механізмом не лише аменореї, а й інших менструальних розладів.

Відновлення природної фертильності у жінок із функціональним гіпопітуїтаризмом є досить складним завданням, яке потребує залучення багатьох спеціалістів до свого рішення.

Причиною функціональної гонадотропної недостатності у жінок, дослідники вважають стрес. Стрес-асоційовані зміни секреції кортикотропін-рилізинг-гормону (КРГ) стимулюють вироблення β -ендорфіну, який володіє незалежною інгібуючою дією на гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникову вісь [40, 52, 186]. КРГ та секреція кортизолу вище у жінок з функціональним центральним гіпогонадизмом, у порівняння зі здоровими жінками [52, 85]. Хронічна гіпоестрогенія внаслідок ановуляції створює, у свою чергу, загрозу здоров'ю нервової системи, сприяючи її старіння. Тривале зниження надходження ГнРГ призводить до зниження рівня ЛГ і ФСГ [52, 86] до такого рівня, що фолікулогенез не підтримується і виникають ановуляція та вторинна аменорея [52, 169]. Однак пригнічення ГнРГ відбувається в певному спектрі, і менші або періодичні «напади» зниженого гонадотропного гормону можуть проявлятися як лютеїнова недостатність та/або ановуляторні цикли [40, 52, 119]. Таким чином, симптоми, які пацієнтка представляє клініцистам, можуть бути пов'язані з олігоменореєю або безпліддям, а не з аменореєю [52, 88]. На тлі зниженого рівня пептидних гормонів гіпофіза формується гіпоандрогенізм.

Тригером у формуванні патології ендокринного регулювання репродуктивної функції на сьогодні вважається дефіцит/недостатність вітаміну Д, які можуть спричинити розвиток Д-залежних захворювань, таких як остеопороз, рак, серцево-судинні захворювання, аутоімунні розлади та психічні

захворювання – депресії, тривожність, дисомнія, синдром хронічного тазового болю та ЖСД [52, 78, 96, 144]. E. Lerchbaum та співавтори (2012) відзначають, що вітамін Д₃ виявляє свою дію через рецептор вітаміну Д (VDR), щоб модулювати експресію приблизно 3000 генів у різних тканинах, включаючи репродуктивні тканини, такі як яєчники, матка та вагіна [52, 122]. Крім того, генетичні поліморфізми, пов'язані з рецепторами вітаміну Д, були пов'язані з рівнями сироваткового лютеїнізуючого гормону, глобуліну, що зв'язує статеві гормони, тестостерону та інсуліну [152, 190]. Ця активна, нова область дослідження останнім часом привернула увагу, оскільки багато досліджень повідомляють про зв'язок між низьким рівнем 25-гідроксивітаміну Д (25(OH)D) у сироватці крові та симптомами резистентності до інсуліну, гірсутизму та безпліддя, пов'язаними із порушеннями овуляції, що може призвести до безпліддя та синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ) [152]. У недавньому дослідженні у 73 здорових жінок, які не народжували, були визначені сироваткові рівні вітаміну Д, стероїдних гормонів, ГЗСГ і маркерів резерву яєчників. У лінійному регресійному аналізі сироватки рівень вітаміну Д позитивно корелював із загальним тестостероном ($p < 0,001$) та індексом вільного андрогену ($p < 0,001$). Автори припускають, що вітамін Д може підвищити фертильність через модуляцію активності андрогенів [52, 81]. Прямий вплив вітаміну Д на рівень АМГ і розвиток фолікула також було підтверджено в нещодавно опублікованому дослідженні [52, 104]. Досить рідко зустрічаються повідомлення про рівні вітаміну Д у жінок із зниженим рівнем андрогенів та функціональним гіпопітуїтаризмом та особливостями оваріального стероїдогенезу за цих умов, адже на відміну від СПКЯ показники ФСГ та ЛГ у таких жінок знижені, причому ЛГ більш пригнічений ніж ФСГ [37, 42, 52].

Іншим коморбідним захворюванням, що супроводжується яєчникомовою дисфункцією, виступає аутоімунна патологія щитоподібної залози [5-10, 18]. Захворювання щитовидної залози вважають фактором ризику сексуальної дисфункції [72]. Патологічні стани, що виникають при цьому, порушують

гормональний баланс стероїдних гормонів жіночого організму і викликають ознаки ЖСД [64, 65].

Аутоімунне захворювання щитовидної залози змінює центральну збудливість, це явище не залежить від рівня тиреотропного гормону (ТТГ) і присутнє як при гіпотиреозі, так і при гіпертиреозі [69]. Аутоімунний тиреоїдит (АІТ) пов'язаний із змінами активності мозку, тому значення ТТГ опосередковано корелює з центральним мозковим потоком і обумовлює загальну мозкову активність. Авторами вказується, що оптимальне значення ТТГ для нормальної мозкової діяльності становить <3 мМО/л [129].

Було виявлено, що гіпотиреоз викликає недостатність яєчників, тому тривалий гіпотиреоз призводить до збільшення об'єму яєчників і утворення кіст [137]. У дослідженні 2013 року рівень ТТГ нижче 2,5 мМО/л був пов'язаний з нормальною функцією яєчників [92].

Іншим поширеним ендокринним розладом, що супроводжується ПМФ, викиднями та безпліддям, виступає гіперпролактинемія [11]. Патогенетичний вплив гіперпролактинемії на репродуктивну систему жінки пов'язують із порушенням роботи нейронів ЛГ-РГ і, як наслідок, зниженням секреції гонадотропіну (ФСГ і ЛГ), що викликає пригнічення продукції естрадіолу. Зниження концентрації ФСГ у крові порушує дозрівання фолікула, що призводить до ановуляторних циклів. Порушення секреції ЛГ викликає лютеїнову недостатність [171] через вибірккову зміну активності ферментів, які беруть участь у стероїдогенезі [118]. Високі концентрації пролактину, навіть його підвищення в нічний час, призводять до пригнічення стероїдогенезу гранульозних клітин та супроводжуються порушенням розвитку ооцитів [141]. Було доведено як у функціональних дослідженнях, так і в культурах *in vitro* [127], що жінки з нічною гіперпролактинемією частіше страждають від недостатності лютеїну та зниженої концентрації естрадіолу, що виробляється клітинами гранульози. Високі концентрації ПРЛ в крові (понад 100 нг/мл) призводять до руйнування майже 100% фолікулів яєчників, що, як наслідок, призводить до передчасного згасання активності яєчників [111]. Зниження

концентрації естрогенів, викликане гіперпролактинемією, також впливає на статеве життя жінки. Симптоми, які найчастіше спостерігаються, включають зниження лібідо, сухість піхви з подальшою диспареунією, а також порушення фази збудження та оргазму [109].

1.4 Гіпоандрогенізм та його негативний вплив на жіночу репродукцію: шляхи подолання проблеми

Гіпоандрогенізм – це зниження рівня статевих стероїдів проандрогенної дії в організмі жінки, яке маніфестує при порушенні синтезу, метаболізму та рецепції андрогенів. Клініка андрогенового дефіциту/ недостатності супроводжується мультифакторіальними розладами жіночого здоров'я, такими як сексуальні розлади, зміни настрою, фізична слабкість, втрата кісткової та м'язової тканин, ожиріння, зниження когнітивних функцій, порушення пам'яті, дизуричні розлади, порушення менструальної функції, безпліддя тощо. Останнім часом спостерігається великий інтерес до ролі андрогенів у регуляції розвитку фолікулів і жіночої фертильності [52, 80]. Фактично протягом багатьох років наше розуміння впливу андрогенів на розвиток фолікулів і жіночу фертильність зазнало значних змін. Андрогени традиційно вважалися шкідливими для функції яєчників і часто асоціювалися з безпліддям [52]. Проведено дослідження розташування різних типів нокаутних мишачих моделей рецепторів андрогенів (AR), а також вивчення їх розміщення в різноманітних дослідженнях *in vivo* та *in vitro* [176]. Дослідження, а також клінічні звіти, встановили нову концепцію про те, що достатня дія андрогенів через AR необхідна для нормального розвитку та функціонування фолікулів [52, 195]. Отже, зараз все більше усвідомлюється, що, ймовірно, існує критичний баланс між необхідністю андрогенів для нормального розвитку фолікулів та їх шкідливим впливом у гіперандрогенних станах, які регулюють жіночу фертильність. У той час як надлишок андрогенів посилює розвиток фолікулів і дисфункціональне формування антральних фолікулів, що призводить до СПКЯ, низькі рівні андрогенів можуть бути пов'язані з

аномаліями росту фолікулів, низьким функціональним резервом яєчників і первинною недостатністю яєчників і, таким чином, негативно впливають на жіночу фертильність [52, 126].

Симптоми андрогенної недостатності у жінок можуть дуже нагадувати інші захворювання. Основною скаргою жінок з дефіцитом андрогенів є зниження сексуального бажання, яке часто характеризується зниженням сексуальних думок і фантазій, а також дій [52, 74]. М'язова слабкість є ще однією частою скаргою, особливо у пацієток, які займаються спортом. Авторами відзначається, що на збудження геніталій і реакцію на оргазм також негативно впливає відсутність вагінальної змазки, яка може зменшитися навіть у жінок із регулярними менструаціями. Є деякі докази того, що тестостерон, окрім естрогену, може мати відігравати роль у збудженні геніталій і фізіології оргазму [52, 71].

У жінок тестостерон виробляється в різних місцях. Одна чверть гормону виробляється в яєчнику, чверть – у наднирковій залозі, а половина – у периферичних тканинах із різних попередників, що виробляються в яєчниках і наднирковій залозі. Існує також значне взаємоперетворення між стероїдними гормонами [52, 108]. Основним попередником в яєчнику є андростендіон, який перетворюється переважно на естрон, але який також може перетворюватися на андрогени. Основними попередниками в наднирковій залозі є дегідроепіандростерон (ДГЕА) і його сульфат (ДГЕА-С). Тому зрозуміло, що появи симптомів дефіциту андрогенів частіше проявляються після менопаузи, оскільки майже половина тестостерону виробляється яєчником, хоча яєчник після менопаузи все ще виробляє деякі стероїдні гормони. Нещодавно з'явилися повідомлення про зниження вироблення тестостерону та ДГЕА-С у жінок репродуктивного віку, це свідчить про можливий дефект ферменту, що спричиняє зниження вироблення ДГЕА (при 17,20-ліазному поліморфізмі). ДГЕА утворюється з 17-гідроксипрегненолону під дією ферменту 17,20-ліази. Якщо цей фермент дефіцитний, ДГЕА буде низьким при відносно нормальному, або підвищеному рівні 17-оксипрогестерону [52, 192].

Іншим надзвичайно важливим андрогеном у жіночому здоров'ї є тестостерон. Аналіз загального тестостерону в плазмі доступний протягом понад 40 років, і показано, що його рівні знижуються у представників обох статей. Останнім часом для оцінки впливу андрогенів використовується тест на вільний тестостерон. Він вимірює кількість тестостерону, доступного для активності в тканинах [13, 52].

3. Халімовою та А. Алмахматовою (2021) проведена оцінка клініко-діагностичних аспектів дефіциту тестостерону у 60 жінок фертильного віку із надлишком маси тіла чи ожирінням. Середній вік пацієнтів становив 28,3 року. Контрольну групу склали 20 здорових жінок. Авторами встановлено прямий зв'язок між дефіцитом тестостерону та ступенем ожиріння у жінок з андрогенним дефіцитом [47, 52].

Однак доступно дуже мало даних щодо нормальних діапазонів для цих аналізів. Навіть відомі дані з використанням загального тестостерону мають загальний недолік: жодна з жінок, які використовувалися для нормальних діапазонів, не проходила скринінг на будь-які сексуальні проблеми, включаючи зниження сексуального бажання та порушення фертильності. Поки немає точніших даних, рівень загального тестостерону в плазмі <25 нг/дл у жінок віком до 50 років і <20 нг/дл у жінок віком 50 років і старше свідчить про дефіцит андрогенів. Для аналізу вільного тестостерону прямим радіоімунним методом використовується вказівка, згідно з якою у жінок віком до 50 років рівень $<1,5$ пг/мл, а у жінок віком старше 50 років – $<1,0$ пг/мл свідчить про андрогенну недостатність [52, 185]. При цьому авторами відзначається: якщо значення навіть трохи перевищують зазначені рівні, це слід вважати це межею, і клінічне випробування андрогенів може бути доцільним, якщо симптоми є сугестивними.

Для вимірювання ДГЕА-С доступні більш точні та послідовні дані. Цей гормон також зменшується з віком. Недавній аналіз запропонував дві криві, пов'язані з віком, одну для жінок з дефіцитом маси тіла, а іншу – для жінок із ожирінням. Відповідно до досвіду клініки, у жінок віком до 50 років з рівнем

ДГЕА-С <150 нг/дл доцільним є діагноз зниження вироблення ДГЕА у надниркових залозах [52, 113]. Подібним чином слід розглядати діагноз вироблення ДГЕА наднирковими залозами у жінок віком 50 років і старше, в яких рівень ДГЕА-С <100 нг/дл.

Немає чітких вказівок для оцінки жінок, які можуть мати дефіцит андрогенів. Лише нещодавно було визнано необхідність чітких вказівок щодо вимірювання знижених рівнів андрогенів. Насправді у жінок можуть розвинути симптоми андрогенної недостатності в будь-якому віці, від підліткового віку до пізньої зрілості [52, 146].

Аналізуючи дані доступної літератури щодо ультразвукової структури яєчників та функціонального шару матки в умовах гіпоандрогенізму, ми відзначили незначну кількість робіт із цієї проблеми. Тим не менш, більшість дослідників зазначають, що за умови функціонального гіпогонадізму із пригніченням гіпоталамуса відзначається відсутність росту нових фолікулів протягом тривалого часу спостереження. Як правило, яєчники виглядають меншими, ніж очікувалося, через відсутність зростаючих антральних фолікулів і зменшення об'єму стромы [184]. У випадках ізольованого гіпогонадізму ці зміни клінічно більш виражені і супроводжуються аменореєю [75].

Дослідники сьогодні, аналізуючи структуру яєчників за допомогою тривимірної трансвагінальної ультрасонографії (3D-TVS) у жінок із передчасною недостатністю яєчників (POF) та зниженням оваріального резерву (DOR), відзначають в обох випадках зниження оваріального стероїдогенезу; істотної різниці між групою DOR і групою POF щодо кількості антральних фолікулів (AFC), об'єму яєчників (OV), індексу васкуляризації (VI), індексу васкуляризації (VFI) та індексу кровотоку (FI) лівого та правого яєчників ($p > 0,05$) не відзначають. У порівнянні з жінками з нормальним яєчковим метаболізмом та нормальною структурою яєчників, ці стани мають деяку різницю: показники DOR- і POF-групи були значно нижчими, а результати 3D-TVS обстеження POF-групи були значно нижчими, ніж у DOR-групі ($p < 0,05$).

Використовуючи дослідження статевих гормонів як золотого стандарту, діагностична специфічність 3D-TVS для DOR становила 80%, а чутливість і точність становили 90 і 88% відповідно. Діагностична специфічність ПВЯ становила 87,5%, чутливість і точність – 95,8 і 93,8% відповідно. Автори доходять висновку, що раннє виявлення DOR і своєчасне лікування є ключем до профілактики POF [82].

На сьогодні у доступній літературі зустрічаються поодинокі повідомлення про відновлення фертильності у жінок на тлі корекції гіпоандрогенізму. Зокрема автори відзначають, що якщо зниження рівня андрогенів відбулося на тлі функціонального гіпогітадизму, успішна вагітність можлива, але існує підвищений ризик ускладнень вагітності, таких як самовільний аборт, анемія, гестаційна гіпертензія, передчасне відшарування нормально розташованої або передлеглої плаценти, передчасні пологи та післяпологова кровотеча. Більшість авторів вважають, що рівень гормонів повинен бути відновлений до норми до вагітності [52, 160, 177].

Широко обговорюється можливість і безпечність використання гормону росту для покращення фертильності жінок з функціональним гіпогітадизмом [52, 121]. Гормон росту (GH) та його функціональний рецептор експресуються в жіночій репродуктивній системі, включаючи яєчники та матку. Експериментальні дані свідчать про передбачувану роль GH у контролі багатьох репродуктивних функцій, включаючи активацію примордіальних фолікулів, фолікулогенез, стероїдогенез в яєчниках, дозрівання ооцитів та імплантація ембріона [52, 62]. GH посилює реакцію гранульозних клітин на гонадотропін шляхом посилення експресії рецепторів гонадотропіну (рецептора фолікулостимулюючого гормону та рецептора лютеїнізуючого гормону), що вказує на взаємодію між цим регулятором яєчників та ендокринною сигнальною системою. Дослідження асоціації з використанням клінічних зразків показали, що зрілий пептид GH присутній у фолікулярній рідині людини, і концентрація GH у цій рідині позитивно корелює з якістю ооцитів і

подальшою морфологією ембріона та швидкістю його зростання [52, 196]. Ендометрій матки є ще одним цільовим місцем ГН, оскільки ГН сприяє сприйнятливості ендометрія та вагітності шляхом полегшення процесу імплантації, а цілеспрямоване виснаження рецепторів ГН в експериментах у мишей призводить до зменшення кількості зон імплантації матки [52, 126]. Незважаючи на те, що введення гормону росту під час стимуляції яєчників залишається суперечливим, воно пом'якшує пов'язане з віком зниження ефективності ДРТ, включаючи кількість отриманих ооцитів, рівень запліднення, якість ембріона, частоту імплантації, частоту вагітності та живонародження, особливо у пацієнок із поганою функцією яєчників, відповідь і повторну невдачу імплантації [52, 71, 74]. Щодо використання ГН для відновлення природного циклу, інформаціїу сучасних літературних джерелах нами не знайдено.

Все більше уваги в патогенетичній терапії гіпоандрогенізму у жінок фертильного віку приділяється метилюванню ДНК, оскільки метилювання ДНК є оборотним епігенетичним процесом регуляції генів і може також впливати на стабільність генома людини та сприяти успішності репродукції [52, 108]. Саме з порушеннями епігенетичних процесів науковці пов'язують значну кількість коморбідної патології при ендокринопатіях, пояснюючи це порушенням печінкового метаболізму фолієвої кислоти через патологічне відщеплення метильної групи та накопичення гомоцистеїну, що в подальшому призводить до маніфестації численних патологій [52, 192]. Тому у патогенетичне лікування багатьох патологічних процесів, які виникають на тлі ГГЦ, входить підтримка нормального гомеостаза метильної групи та гомоцистеїну, яка залежить від балансу між S-аденозилметіонін (SAM)-залежним трансметилюванням реметилюванням гомоцистеїну до метіоніну за допомогою фолат-залежних і незалежних механізмів; катаболізму гомоцистеїну через шлях транссульфурації. Прикладом такої терапії є використання препаратів адеметіоніну в корекції нейрометаболічних змін [13, 52]. Гормональні зміни порушують контроль над ключовими білками, які регулюють вуглеводний

метаболізм, що призводить до підвищення експресії специфічних метилтрансфераз, які використовують метильні групи, отримані з SAM, і продукують гомоцистеїн. Підвищене виробництво гомоцистеїну компенсується стимуляцією фолат-незалежного реметилування та катаболізму шляхом транссульфурації, що призводить до гіпогомоцистеїнемії. Останні наукові звіти досліджень з проблеми чітко вказують на те, що гормональна регуляція є основним фактором метаболічного контролю фолієвої кислоти, метильних груп і гомоцистеїну, таким чином забезпечуючи потенційний зв'язок між патологіями, пов'язаними з цими шляхами, та гормональним дисбалансом [52, 192], тому в комплексну терапію ендокринних дисбалансів, які мають перебіг на тлі ГГЦ, рекомендовано включати нутрицевтики з активними формами фолатів [52, 181].

Питання використання андрогенової терапії у жінок репродуктивного віку з гіпоандрогеннізмом на сьогодні не вирішене, не дивлячись на те, що частка американських жінок у віці від 18 до 59 років із сексуальною дисфункцією становить 43% [52, 185]. У 2011 році Консультативний комітет FDA з питань репродуктивної та урологічної медицини заявив, що гіпоактивний розлад сексуального потягу (HSDD) є важливим медичним станом для жінок. На сьогодні використання тестостерону у жінок не було схвалено Управлінням з контролю за продуктами й ліками США (FDA) через невизначеність щодо ефективності та довгострокової безпеки цієї стратегії. Питання низькодозової терапії тестостероном може бути розглянуте для ретельно відібраних жінок у постменопаузі з HSDD, за умови, що інші фактори, які сприяють сексуальній дисфункції, були адекватно розглянуті. Однак наголошується, що пацієнти потребують ретельного консультування стосовно відсутності довгострокових даних про безпеку, тому рекомендується ретельний клінічний і лабораторний моніторинг цих жінок, щоб уникнути надфізіологічного дозування [52, 185].

Інтравагінальна форма надниркових андрогенів, дегідроепіандростерону (DHEA), була схвалена FDA для лікування сечостатевого синдрому менопаузи.

Більшість рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень показують покращення статевої функції при терапії низькими дозами тестостерону окремих жінок у постменопаузі з HSDD [52, 113]. Незважаючи на те, що така стратегія виглядає безпечною в короткостроковій перспективі і наразі не виникло серйозних проблем з безпекою, довгостроковий вплив на серцево-судинний ризик і захворюваність на рак молочної залози невідомий.

Нещодавно були опубліковані дані про використання безрецептурного перорального ДГЕА для заміщення андрогенів з огляду на перетворення його на тестостерон, якщо пацієнту надати гормон-попередник [52, 146]. Цей продукт доступний в аптеках, супермаркетах і магазинах здорової їжі в Сполучених Штатах. Лікування ДГЕА використовується у жінок у пременопаузі та постменопаузі з низьким рівнем андрогенів. M. Stomati та співавтори (2000), повідомили про результати шестимісячного дослідження впливу прийому добавок ДГЕА в жінок у ранній та пізній постменопаузі з нормальним індексом маси тіла або з надмірною вагою (ІМТ) на рівень циркулюючих стероїдів, глобуліну, що зв'язує статеві гормони (ГЗСГ), бета-ендорфінів і гонадотропінів, а також на реакцію надниркових залоз на пригнічення дексаметазоном і стимуляцію адренкортикотропним гормоном (АКТГ) [52, 177]. За даними авторів, жінки в ранній постменопаузі (50-55 років) як з нормальною вагою (ІМТ 20-24, n=9), так і з надмірною вагою (ІМТ 26-30, n=9) і жінки в пізній постменопаузі (60-65 років) як з нормальною, так і з надмірною вагою, отримували пероральний прийом ДГЕА (50 мг/день). В процесі дослідження щомісяця оцінювалися рівні циркулюючого ДГЕА, ДГЕА-С, 17-ОН прегненолону, прогестерону, 17-ОН прогестерону, алопрегненолону, андростендіону, тестостерону, дегідротестостерону, естрону, естрадіолу, ГЗСГ, кортизолу, лютеїнізуючого гормону, фолікулостимулюючого гормону та бета-ендорфіну. Співвідношення продукт/попередник рівнів надниркових стероїдів використовували для оцінки відносної активності ферментів кори надниркових залоз. До та після трьох та шести місяців терапії кожній жінці проводили тест на стимуляцію АКТГ (10 мікрограмів внутрішньовенно болюсно) після

введення дексаметазону (0,5 мг перорально) для оцінки відповіді на кортизол, ДГЕА, ДГЕА-С, андростендіон, 17-ОН прегненолон, алопрегнанолон, прогестерон і 17-ОН прогестерон. Автори відзначають зникнення міжгрупових відмінностей, які спостерігалися до лікування, під час введення ДГЕА. Рівні 17-ОН прегненолону залишалися постійними протягом шести місяців. Рівні ДГЕА, ДГЕА-С, андростендіону, тестостерону та дигідротестостерону прогресивно зростали з першого місяця лікування. Рівні естрадіолу та естрогену значно підвищилися після першого/другого місяця лікування. Рівень ГЗСГ достовірно знизився з другого місяця лікування лише у жінок із надлишковою вагою в пізній постменопаузі, тоді як в інших групах рівень був постійним. Рівні прогестерону залишалися постійними у всіх групах, тоді як рівні прогестерону 17-ОП демонстрували незначне підвищення в усіх групах. Рівні алопрегнанолону та бета-ендорфіну в плазмі прогресивно та значно зростали в чотирьох групах, досягаючи значень, що втричі перевищують вихідні. Рівні кортизолу і гонадотропінів прогресивно знижувалися в усіх групах. Співвідношення продукт/попередник рівнів надниркових стероїдів на шостому місяці продемонстрували наступне: активність ферментів 17,20-десмолази, сульфатази та/або сульфотрансферази, 17,20-ліази та 5-альфа-редуктази значно зросла, тоді як активність 3-бета-гідроксистероїд-оксидоредуктази не змінилася. Навпаки, активність 11-гідроксилази та/або 21-гідроксилази продемонструвала значне зниження після шести місяців лікування. В базових умовах дексаметазон значно пригнічував усі надниркові стероїди, і це пригнічення було більшим після трьох та шести місяців лікування ДГЕА, ДГЕА-С та алопрегнанолону, в той час як для інших стероїдів він залишився незмінним. До лікування стимуляція АКТГ викликала значну відповідь за всіма параметрами; після лікування це викликало більшу відповідь на дельта-5- і дельта-4-андрогени, прогестерон і 17-ОН прогестерон, тоді як кортизол відповідав менше як у молодших, так і у старших жінок із нормальною вагою. Товщина ендометрія не виявила істотних змін у жодній із груп жінок у постменопаузі протягом шести місяців лікування. Лікування ДГЕА

асоціювалося з прогресивним покращенням балів за шкалою Купермана в усіх групах із значним впливом на вазомоторні симптоми у прогестерону та 17-ОН прогестерону, в той час як кортизол менше реагував як у молодших, так і у старших жінок із нормальною вагою. Дослідники позитивно оцінили дотацію ДГЕА у перименопаузальному періоді [52, 177]. Наразі ДГЕА рекомендовано використовувати для лікування жінок із наднирковою недостатністю, в яких за визначенням помітно знижений рівень ДГЕА. Було виявлено, що він покращує загальну енергію, самопочуття та сексуальність [52, 160]. Стосовно препаратів ДГЕА у відновленні сексуального здоров'я жінок, лєвова доля повідомлень стосуються його вагінальної форми введення при лікуванні диспареунії [52, 121]. Оскільки при гіпоандрогенії відзначається зниження рівня поверхневих клітин у вагінальному тракті жінки, саме відсоток вагінальних парабазальних клітин, відсоток вагінальних поверхневих клітин, рН піхви виступають маркерами вагінальної атрофії. D.F. Archer та співавтори (2015), оцінювали вплив вагінальної форми ДГЕА (прастерону) на вагінальний епітелій. Автори відзначають, що терапія протягом 12 тижнів знизила відсоток парабазальних клітин на 45,8% порівняно з плацебо ($p < 0,0001$), відсоток поверхневих клітин збільшився на 4,7% порівняно з плацебо ($p < 0,0001$), вагінальний рН знизився на 0,83 порівняно з плацебо ($p < 0,0001$). Тяжкість диспареунії зменшилася на 46% порівняно з плацебо ($p = 0,013$) через 12 тижнів, тоді як помірна або важка вагінальна сухість зменшилася на 0,43 (або 42%) порівняно з плацебо ($p = 0,013$). Під час гінекологічної оцінки спостерігалось покращення вагінальних виділень, цілісності епітелію, товщини поверхні епітелію та кольору на 14,4-21,1% порівняно з плацебо (з $p = 0,0002$ до $p < 0,0001$). Сироваткові стероїди, згідно з фізіологією інтракринології та менопаузи, залишався в межах контрольних концентрацій у постменопаузі. Контрольні біопсії ендометрія через 12 тижнів показали атрофію. Дослідники прийшли висновку: щоденне інтравагінальне введення прастерону (0,50%; 6,5 мг) має клінічно та статистично значущий сприятливий вплив на чотири співосновні цілі вульво-вагінальної атрофії (VVA) відповідно до рекомендацій Управління з контролю за продуктами й

ліками США. Не було повідомлено про суттєві побічні ефекти, пов'язані з прийомом препарату, що відповідає виключно місцевій дії лікування, що забезпечує високе співвідношення користі та ризику для інтравагінального введення прастерону [52, 62].

Аналіз літературних джерел по використанню ДГЕА у відновленні репродуктивного здоров'я у жінок продемонстрував його широке використання при зменшеному оваріальному резерві [52, 196]. R. Zangmo та співавтори (2014) провели дослідження для оцінки ролі лікування дегідроепіандростероном (ДГЕА) на кількість і якість ооцитів та ембріонів у тих жінок, які погано реагували на ЕКЗ. У дослідження було включено 50 пацієток з анамнезом поганої відповіді яєчників у попередньому циклі (циклух), і було проведено проспективне когортне дослідження. Пацієнтам призначали мікронізований ДГЕА перорально по 25 мг тричі на день протягом чотирьох місяців. Ооцити та ембріони з точки зору кількості та якості вимірювали до та після лікування. У групі після лікування спостерігалось значне збільшення середньої кількості зрілих фолікулів. Спостерігалось значне збільшення кількості отриманих ооцитів, показників запліднення і, як наслідок, загальної кількості ембріонів, доступних після лікування ДГЕА. Більше ембріонів було вітрифіковано після лікування, і загальний рівень вагітності становив 20%. ДГЕА призвів до значного покращення кількості вилучених ооцитів, запліднених ооцитів, ембріонів і ембріонів I ступеня. Автори приходять висновку, що ДГЕА може допомогти покращити частоту настання вагітності у пацієток із поганою реакцією на попередні невдалі цикли ЕКЗ [52, 196].

Відновлення лубрикативних можливостей вагінального епітелію у жінок репродуктивного віку досить не просте завдання, адже офіційно прийнятих препаратів гормонального впливу для цього не зареєстровано. Останнім часом з'явилися повідомлення про альтернативну до гормонального лікування – використання агоністів рецепторів P2Y2 [191]. Ці речовини, за даними дослідників, збільшують виробництво муцину та кровотік в багатьох системах людського організму. На тваринній моделі було продемонстровано вплив

агоністів рецепторів P2Y2 як можливої негормональної альтернативи для лікування сухості піхви. Рецептори P2Y2 експресуються в тканинах шийки матки та вагінальних тканинах, а їх агоністи посилюють вагінальне змачення в умовах дефіциту естрогену.

Розрізняють два підтипи P2 рецепторів – P2X та P2-Y [128]. У свою чергу вказані підтипи мають власні підтипи: P2X7 та P2Y1 – P2Y14. Дані рецептори задіяні в процесах іонного обміну між внутрішньо- та зовнішньо клітинним матриксом і стимулюється азот-вмістними нуклеотидами пуринового ряду, зокрема АТФ [77].

Прегравідарна підготовка у жінок із ЖСД на тлі гіпоандрогенізму потребує індивідуального підходу та мультидисциплінарної команди лікарів [52]. Особливості її полягають у тому, що крім стандартного протоколу обстеження є потреба в обстеженні додаткових параметрів гормонального забезпечення репродуктивного здоров'я, визначення специфічних ознак ЖСД, ранньої діагностики коморбідної патології та її корекція до настання вагітності, поетапний підхід до вульво-вагінального тракту, відновлення структури і цілісності слизових оболонок тощо [52].

Наразі не існує затверджених алгоритмів такої підготовки [52]. Тому, приймаючи до уваги дані літературних джерел, можна зробити висновки про етапність обстеження жінок із ЖСД та гіпоандрогенізмом на догравідарному етапі [52]. Говорячи про природну вагітність, першим етапом на нашу думку, є визначення основного місця локалізації патології – центральний механізм (порушення гіпоталамо-гіпофізарного-яєчниково-тиреоїдно-наднирникового ланцюга), генетичні ферментативні поліморфізми, ГГЦ, дефіцит/недостатність вітаміну Д та їх усунення [52]. На другому етапі є необхідність у визначенні стану органів-рецепторів (ендометрій, ендоцервікальні залози, вагінальний епітелій), стан органів детоксикації та їх корекція [52]. Третім етапом – забезпечення умов для повноцінної овуляції та транспорту гамет [52]. Четвертий етап – підтримка ранньої вагітності, профілактика, рання діагностика та лікування вагінальних інфекцій. Спостереження вагітної

проводиться разом із фахівцем з виявленої коморбідної патології (генетик, гематолог, гастроентеролог, терапевт, ендокринолог, психотерапевт тощо) [52].

Потрібні подальші дослідження для вироблення чітких алгоритму прегравідарної підготовки у жінок із гіпоандрогенізмом в залежності від репродуктивного віку, акушерсько-гінекологічного анамнезу, методів подолання безпліддя (природній цикл чи ЕКЗ) [52].

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Дизайн дослідження

Дизайн досліджень виконано за період з 2015 по 2024 рр. з дотриманням всіх принципів Хельсинської декларації та законодавства України з біоетики. Відповідно до поставлених задач і мети дисертації нами були обстежені 101 жінка із завмерлою вагітністю в анамнезі та 90 жінок на етапі планування вагітності. На I етапі (ретроспективний) проведено клінічний аналіз завершення вагітності за період з 2015 по 2018 рр. у 69 жінок із жіночою сексуальною дисфункцією (ЖСД), які в анамнезі мали порушення менструального циклу (ПМЦ) та дислубрикаційні розлади і в подальшому були зацікавлені у безпечному материнстві – основна група. Групу контролю склали 32 жінки із самовільним абортom (СА) без ЖСД.

II етап (проспективний) - включав оцінку результатів комплексного клініко-лабораторного та інструментальних досліджень у 90 жінок із порушенням менструального циклу та гіпоандрогенізмом – основна група 2, які отримували запропоновану терапію – 45 жінок (підгрупа 2.1), загальноприйняту (традиційну) – 45 пацієток (підгрупа 2.2), контрольну групу склали 30 жінок на етапі прегравідарного обстеження. Вік жінок контрольної групи становив 18-35 років.

Для всіх обстежених аналізували:

- 1) соціальний і сімейний стан, місце мешкання;
- 2) наявність шкідливих звичок (куріння тютюну, вживання алкоголю, приймання наркотичних речовин);
- 3) соматичний анамнез, що включав відомості про перенесені захворювання і травми;
- 4) менструальна функція: вік менархе, тривалість менструацій і менструального циклу;
- 5) акушерсько-гінекологічний анамнез;
- 6) антропометричні показники: маса тіла, зріст;

- 7) кількість вагітностей та їх перебіг;
- 8) наявність прегравідарного консультування;
- 9) результат каріотипування абортуса.

Критеріями включення в основну групу I етапу були:

- 1) вік від 18 до 35 років;
- 2) ЖСД та СА раннього терміну;
- 3) відсутність ендокринних та соматичних захворювань в стадії декомпенсації;
- 4) інформована згода на участь в дослідженні.

Критеріями виключення були:

- 1) генетичні аномалії у плода, діагностовані при каріотипуванні абортного матеріалу;
- 2) ПМЦ, які пов'язані із структурними причинами (субмукозна міома матки, аденоміоз тощо);
- 3) захворювання, що пов'язані з порушенням статевого диференціювання і безповоротними природженими формами гіпогонадізму;
- 4) ендокринні захворювання в стадії декомпенсації;
- 5) вторинне ожиріння при ендокринопатіях (синдром Кушинга, акромегалія);
- 6) вживання лікарських засобів і біологічно активних добавок до їжі, які здатні вплинути на метаболічні параметри;
- 7) незгода брати участь у дослідженні.

Критеріями включення в основну групу II етапу були:

- 1) вік від 18 до 35 років;
- 2) нормальний ІМТ (18-30 кг/м²);
- 3) ПМФ, біохімічно діагностований гіпоандрогенізм;
- 4) відсутність ендокринних та соматичних захворювань в стадії декомпенсації;
- 5) інформована згода на участь у дослідженні.

Критеріями виключення були:

- 1) генетичні аномалії у плода, які були діагностовані при каріотипуванні абортного матеріалу;
- 2) ПМФ, пов'язані із структурними причинами (субмукозна міома матки, аденоміоз тощо);
- 3) захворювання, які були пов'язані з порушенням статевого диференціювання і безповоротними природженими формами гіпогонадізму.
- 4) ендокринні захворювання в стадії декомпенсації;
- 5) вторинне ожиріння при ендокринопатіях (синдром Кушинга, акромегалія), або низька маса тіла ($IMT < 17 \text{ кг/м}^2$);
- 6) прийом медикаментів і біологічно активних речовин, які здатні вплинути на метаболічні параметри;
- 7) незгода брати участь у дослідженні.

Всі відомості заносилися в анкети з наступним виявленням чинників ризику розвитку даної патології. Анкетування проводилося за такими основними пунктами:

- супутня соматична чи ендокринна патологія;
- прегравідарна підготовка в анамнезі;
- ЖСД;
- ПМФ з менархе;
- ПМФ після втрати маси тіла;
- аномальна вага після втрати вагітності;
- гормональна терапія в анамнезі з приводу ПМФ;
- статевий дебют;
- гінекологічні захворювання;
- оперативні втручання.

Дослідження проводилося в два етапи: на першому етапі проводився аналіз чинників ризику для виникнення ЖСД та порушення менструальної функції. З цією метою була створена основна група і група порівняння, до складу якої були включені жінки аналогічного віку без ПМФ, ЖСД та самовільним абортom раннього терміну і нормальним індексом маси тіла (ІМТ).

Другий етап – проспективний – полягав в тому, що пацієнток основної

групи залежно від наданої терапії було розділено на дві підгрупи 2.1 і 2.2.

У процесі дослідження для контролю за наслідками терапії проводилися гормональні та функціональні обстеження у такі періоди:

- 1) на початку дослідження;
- 2) через 3 місяці лікування;
- 3) через 6 місяців лікування;
- 4) через 9 місяців лікування.

2.2 Клінічні методи обстеження

Клінічне обстеження пацієток включало детальний збір анамнестичних даних, вивчення гінекологічного і акушерського анамнезів. Під час вивчення акушерсько-гінекологічного анамнезу врахували вік менархе, особливості становлення менструальної функції, тривалість циклу і менструацій, регулярність циклу та його особливості, наявність больового синдрому, методи контрацепції, кількість та наслідок вагітностей, наявність чи відсутність інфекцій, що передаються статевим шляхом. За загальноприйнятою схемою вивчені скарги, анамнез хворих, наявність шкідливих звичок і професійних шкідливостей, перенесені соматичні і гінекологічні захворювання, а також уточнювали наявність в анамнезі оперативних втручань, наявність операцій на внутрішніх статевих органах. Під час спостереження жінок аналізували наявність екстрагенітальної патології, сімейну історію репродуктивних втрат, репродуктивний анамнез, сімейний анамнез тромбофілічних, геморагічних ускладнень.

З метою оцінки гінекологічного статусу та виявлення аномалій розвитку геніталій було проведено спеціалізоване гінекологічне обстеження відповідно до загальноприйнятих рекомендацій [48]. Для виявлення ІПСШ використовувалася полімеразна ланцюгова реакція зішкрябу ендцервіксу. Верифікація інфекційної складової здійснювалася шляхом бактеріального та вірусологічного досліджень за загальноприйнятими методиками. Обов'язковим було цитологічне дослідження мазків з класифікацією результатів за Папаніколау та Bethesda [19].

Дані тесту Папаніколау класифікуються за класами:

- 1) клітини мають нормальну будову;
- 2) клітини не атипові, але змінені запальним процесом;
- 3) наявні поодинокі атипові клітини;
- 4) виявлено окремі клітини, які можуть мати онкопатологічний характер;
- 5) виявлено велику кількість злоякісних клітин.

Результати третього і четвертого класу є приводом для підозр на розвиток ракової патології. При п'ятому класі наявність злоякісного новоутворення підтверджується. Під час видачі висновку третього-п'ятого класу жінці рекомендується консультація онколога, який має зайнятися професійним розшифруванням аналізу ПАП-тесту та призначити додаткові обстеження для встановлення правильного діагнозу.

Біоценоз епітелію вагінального тракту в оцінювали за показниками молекулярної діагностики. Інтерпретація виконувалася з урахуванням мікрофлори і характеру клітинного вмісту, відповідно формувалися уявлення про чотири ступеня чистоти піхви.

Показники (норма):

- ДНК *Bacteria* – загальна кількість бактерій $> 10^6$ копій/мл,
- ДНК *Lactobacillus spp* $> 10^6$ копій/мл, ДНК *Gardnerella vaginalis* $< 10^4$ копій/мл,
- ДНК *Atopobium vaginae* $< 10^4$ копій/мл.

Варіанти висновків:

1) співвідношення концентрацій ДНК мікроорганізмів відповідають бактеріальному вагінозу: кількість *G. vaginalis* та/або *A. vaginae* практично дорівнює або перевищує кількість *Lactobacillus spp.*;

2) на підставі співвідношень ДНК мікроорганізмів бактеріальний вагіноз не встановлений (*G. vaginalis* та/або *A. vaginae* відсутні або їхня кількість істотно менше загальної кількості бактерій);

3) співвідношення концентрацій ДНК мікроорганізмів відповідають проміжному стану мікрофлори: кількість *G. vaginalis* та/або *A. vaginae* близько до кількості *Lactobacillus spp.*, але не перевищує межові значення;

4) співвідношення концентрацій ДНК мікроорганізмів відповідають

дисбіозу неуточненої етіології: кількість *Lactobacillus* spp. знижено щодо загальної кількості бактерій, при цьому *G. vaginalis* та/або *A. vaginae* відсутні або їхня кількість істотно менше загальної кількості бактерій;

5) зниження ступеня бактеріального обсіменіння бактерій: *G. vaginalis* та/або *A. vaginae* відсутні або їхня кількість суттєво менше кількості *Lactobacillus* spp., загальна кількість ДНК бактерій менше 10^6 копій/мл і більше 10^5 копій/мл;

б) кількість бактерій недостатня для аналізу: загальна кількість ДНК бактерій менше 10^5 копій/мл Іг.

Інтерпретація: негативний результат всіх показників свідчить про відсутність в біологічному матеріалі досліджуваних збудників.

Виявлення їх в низькому титрі показує нормальне кількісне співвідношення нормобіоти і умовно-патогенної флори, що характерно для нормоценозу.

Вміст глікозаміногліканів у цервікальному слизу для оцінки лубрикації визначали за допомогою біохімічного методу Н. Greiling. Оптичну щільність вимірювали з використанням спектрофотометра PV-2151 С «Солар» (клас точності ± 2 нм; похибка $\pm(0,01 \div 0,06)$ Б) за довжини хвилі 400 нм (синій світлофільтр) у кюветі з товщиною хвилі 400 нм (синій світлофільтр) у кюветі з товщиною оптичного шару 1 см. Загальні глікозаміни поділяли на три фракції з використанням 1 моль/л розчину хлориду натрію. Перша фракція була представлена хондоїтинсульфатом С (Хс С), друга – хондроїтинсульфатом А+В (ХС+В), третя – кератинсульфатами, гепаринсульфатом, гепарином (Кс, Гс, Г) (одиниця виміру λ) [39, 151, 172].

Рецепторне тло нижнього відділу вагінального тракту досліджувалося за допомогою імуногістохімічного визначення щільності рецепторів: андрогенів (АР), естрогенів (ЕР) [43, 100].

Для імуногістологічного дослідження використовували біоптат нижньої третини слизової вагіни, який був отриманий за допомогою дермопанча діаметром 3 мм [43]. Для дослідження застосовували комерційні імуногістохімічні системи LSAB2 SystemHRP (Dako, США). Гістологічні

препарати вивчали за допомогою мікроскопа «Olympus BX 51», цифрової камери «Olympus C 5050Z» та програмного забезпечення «Olympus DP-Soft» [43].

Для всіх жінок основних груп і жінок контрольної групи проводились загальноклінічні дослідження крові, визначались біохімічні показники крові: ліпідограма, коагулограма.

Біохімічні дослідження проведено в клінічній лабораторії біохімічних, гормональних та імунологічних досліджень Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України.

Напередодні виключали фізичне навантаження, статеві контакти, гінекологічний огляд і пальпацію молочних залоз. Дослідження гормонів у сироватці крові всіх хворих із ГА і жінок контрольної групи проводили на 5-7-й дні самостійного або індукованого менструального циклу.

Також під час досліджень визначали вміст лютеїнізуючого гормону (ЛГ), фолікулостимулюючого гормону (ФСГ), пролактину, дегідроепіандростендіона сульфату (ДГЕА-С), тестостерону вільного, естрадіолу, прогестерону. Вміст тиреотропного гормону (ТТГ) в плазмі крові оцінювали за рекомендованою методикою. Додатково оцінювали рівень вітаміна Д (25-гідроксикальциферол) і гомоцистеїну (ГЦ) (за методиками лабораторії «ДІЛА»).

Референсні значення вмісту гормонів в плазмі крові здорових жінок репродуктивного віку: з регулярним менструальним циклом були такими:

- вітамін Д: норма: > 75 нмоль/л (недостатність: 50-75 нмоль/л; дефіцит: < 50 нмоль/л; оптимальний рівень – 90-115 нмоль/л). Метод дослідження – імунохемилюмінесцентний на мікрочастинках;

- гомоцистеїн: діапазон виміру – 2-5004; одиниця вимірювання – мікромоль на літр. Показники референсних значень: 3,7-11,0 мкмоль/л (вагітні: I триместр $< 5,6$ мкмоль/л; II триместр $< 4,3$ мкмоль/л; III триместр $< 3,3$ мкмоль/л). Норма – $< 5,6$ мкмоль/л, помірне зростання – 5,6-7,7 мкмоль/л; ГГЦ – $> 7,7$ мкмоль/л);

- антитіла до тиреопероксидази (АТПО): метод дослідження – хемілюмінесцентний імуноаналіз. Одиниця виміру: міжнародних одиниць на мілілітр. Референтні значення: $<9,0$ – негативний; $\geq 9,0$ – позитивний. В залежності від віку показники (МО/мл): до 50 років – менше 35 (клінічно не значимий рівень); після 50 років – менше 100 (клінічно не значимий рівень). Оптимальний $<9,0$ негативний;

- ТТГ – тиреотропний гормон: метод визначення: хемілюмінесцентний імуноаналіз. Одиниця виміру: мікроодиниць на мілілітр. Референтні значення 0,4-4,85 мкОд/мл; оптимальний рівень – 1,0-2,5 мкОд/мл; функціонально знижений – 0,4-1,0 мкОд/мл; функціонально збільшений 2,5-4,3 мкОд/мл; підозра на гіпотиреоз $>4,3$ мкОд/мл;

- ФСГ – фолікулостимулюючий гормон: метод визначення: хемілюмінесцентний імуноаналіз. Одиниця виміру: одиниць на літр. Діапазон вимірювань: 0,3-400,0; для жінок віком 18 років і більше норма для фолікулінової фази 2,8-11,3 Од/л; овуляторний пік 5,8-213,0 Од/л; лютеїнова фаза 1,2-9,03 Од/л. Оптимальний рівень у першій фазі МЦ – 6,0-113,0 Од/л.

- ЛГ – лютеїнізуючий гормон: метод визначення: хемілюмінесцентний імуноаналіз. Одиниця виміру: Одиниць на літр. Діапазон вимірювань: 0,2-400,0; фолікулінова фаза 1,9-12,53 Од/л; овуляторний пік 8,7-76,33 Од/л; лютеїнова фаза 0,5-16,93 Од/л. Оптимальний рівень у першій фазі МЦ – 5-103 Од/л;

- пролактин: метод визначення: хемілюмінесцентний імуноаналіз. Одиниця виміру: нанограм на мілілітр. Діапазон вимірювань: 0,3-10000, 2,8-29,2 нг/мл; оптимальний рівень – 11,0-12,5 нг/мл;

- естрадіол: метод визначення: хемілюмінесцентний імуноаналіз. Одиниця виміру: пікограм на мілілітр. Діапазон вимірювань: 15-150000. Референтні норми: фолікулінова фаза 19,5-144,2 пг/мл; середина МЦ 63,9-356,7 пг/мл; лютеїнова фаза 37,0-280,0 пг/мл. Інтерпретація: дефіцит – 19-30 пг/мл; знижений рівень – 30-70 пг/мл; оптимальний рівень – 80-110 пг/мл;

- прогестерон: метод визначення: хемілюмінесцентний імуноаналіз. Одиниця виміру: нанограм на мілілітр. Діапазон вимірювань: 0,21-600 нг/мл.

Показники норми: фолікулінова фаза – 0,21-1,4 нг/мл, лютеїнова фаза – 3,34-25,56 нг/мл, середина лютеїнової фази – 4,44-28,03 нг/мл. Дефіцит – < 0,21 нг/мл, знижений рівень – 0,21-0,26 нг/мл, оптимальний рівень – 0,27-0,50 нг/мл;

- тестостерон вільний: метод визначення: хемілюмінесцентний імуноаналіз. Одиниця виміру: нмоль на мілілітр. Діапазон вимірювань: від 0,5 нмоль/л; референтні норми – 0,5-4,2 нмоль/л; дефіцит – < 0,5 нмоль/л; знижений рівень – 0,5-1,5 нмоль/л; оптимальний рівень – 1,5-3,8 нмоль/л [22];

- дегідроепіандростерон-сульфат (ДГЕА-С): метод визначення: імунохемілюмінесцентний на мікрочастинках. Одиниця виміру: мікрограм на децилітр. Діапазон вимірювань: 2-10000. Для жінок у віці: 20-30 р. – 280-640 мкг/дл; 30-40 р. – 120-520 мкг/дл; 40-50 р. – 95-530 мкг/дл; дефіцит для жінок до 35 років < 150 мкг/дл, недостатність – 150-280 мкг/дл, норма – 280-500 мкг/дл;

- 17-ОП – 17-оксипрогестерон: метод визначення: твердофазний імуноферментний аналіз. Одиниця виміру: нанограм на мілілітр. Діапазон вимірювань: від 0,1. Показники норми: фолікулінова фаза – 0,1-0,8 нг/мл; лютеїнова фаза – 0,6-2,3 нг/мл; овуляторний пік – 0,3-1,4 нг/мл; зростання функціональне – 0,8-2,2 нг/мл; зростання, що потребує уточнення > 2,2 нг/мл.

Обчислення біологічно активних фракцій статевих виконане за загальноприйнятими методиками [30, 54].

2.3 Інструментальні методи дослідження

Ультразвукова діагностика була виконана на базі поліклінічного відділення Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України. Доступ – трансвагінальний на апаратах «Hitachi - Aloka» та «Aloka SSD-2000» (Японія) з використанням трансвагінального датчика 5,5 мГц і трансабдомінального 7,5 мГц. Оцінювалася товщина і структура М-відлуння ендометрія. З метою оцінки його гравідарної перебудови визначалася наявність так званого «вікна імплантації».

Прогностичним позитивним критерієм для ранньої імплантації вважали товщину ендометрія 6 мм [30]. Нормальною структурною характеристикою

ендометрія вважали його трьохшарову будову [53]. Фолікулярна структура яєчників при УЗД оцінювалася за стандартними методиками [117]. Ознаками аутоімунного оофориту вважалася «розмита структура яєчників».

Наше дослідження проводилося до лікування та в процесі прегравідарної підготовки.

Доплерометрію маткового кровотоку проводили в режимах сканування в двомірній сірій шкалі (В-mode) [2, 3].

Під час дослідження слизової шийки матки виконувалась проста та розширена кольпоскопія за загальноприйнятими методиками. Оцінка кольпоскопічних картин проведена відповідно положень Міжнародної федерації з патології шийки матки (IFCPC) 2011.

Повноцінність секреторної активності цервікально-вагінальної системи жінок з ГА та ПМФ оцінювали в процесі вивчення властивостей цервікального слизу за показниками глікозаміногліканів протягом менструального циклу у цього контингенту жінок [39, 41].

2.4 Медикаментозна терапія

Гормональну корекцію в лютеїнову фазу здійснювали з використанням препаратів прогестеронув дозі 10мг (дідрогестерон) та його ендогенного аналогу в дозі аналогу в дозі 200мг за загальноприйнятою схемою відповідно наказу МОЗ України від 15.07.2011 № 417 [35]. Також проводилася дотація фолієвої кислоти в рекомендованій дозі 400 від прегравідарного періода до 12-го тижня вагітності [35].

Для обстеження та лікування жінок із ЖСД, ПМФ на прегравідарному етапі був запропонований такий алгоритм:

- 1) оптимізація роботи щитоподібної залози (після консультування із ендокринологом);
- 2) відновлення гіпофізарно-яєчникових взаємозв'язків у разі функціонального центрального гіпогонадізму;
- 3) спрямування терапії на оптимізацію рівня пролактину (цільове

значення 12,5 нг/мл);

4) зниження рівня гомоцистеїна (цільовий рівень 5,6 мкмоль/л);

5) нормалізація рівня вітаміну Д (норма: 75-125 мкг/л, недостатність – 50-75 мкг/л, дефіцит <50 мкг/л).

За відсутності субклінічного гіпотиреозу, при функціонально підвищеному ТТГ (вище 2,5, та нижче 4,3 МкОд/мл), використовували рослинний комплекс, який містить перстач білий (*Potentilla alba*) (80 мг), гадючник шестипелюстковий (*Filipendula vulgaris* Moench). (30 мг), дрік красильний (*Genista tinctoria*) (10мг), бруньки берези повислої (30 мг), спіруліну (40 мг) та листя ліщини (40 мг). Позитивний вплив на функцію щитоподібної залози пояснюється поєднанням компонентів елементарного йоду, аніонів йодистої кислоти, дубильних речовини, сапонінів, мікроелементи (Ca, Zn, Mn, Fe, Cu, Mo, Ni). Доза – по 2 капсули двічі на день упродовж трьох місяців [25, 29].

Препаратом для відновлення рівня центральних пептидних гормонів при функціональному гіпогонадізмі було взято природній комплексний препарат, що поєднував якірці сланкі (*Tribulus terrestris*), компоненти *Ginkgo biloba* (*Ginkgo biloba*), лимонник китайський (*Schizandra chinensis*). Вибір був зумовлений тим, що традиційні стероїдні препарати (естрогени та гестагени) мають здатність пригнічувати ЛГ і ФСГ. За даними авторів [56, 161] рослинні компоненти якірців сланких впливають на експресію генів BMP15 і GDF9, які є потужними регуляторами фолікулогенезу та овуляції. *Ginkgo biloba* теж виявляє проовуляторну спрямованість у відношенні а фолікуло- та оогенезу яєчників, ембріогенезу, а також слугує контролером апоптозу гранульозних клітин яєчників (дія аміфостина, лейпрореліна, кверцетину і кемферолу), що покращує функцію яєчників. Ефекти *Ginkgo biloba* можуть бути опосередковані дією на функції мозку шляхом зв'язування із рецепторами ГАМК, що є важливим для подолання тривожно-депресивних розладів у жінок із функціональним гіпопітуїтаризмом [170]. Лимонник китайський (*Schizandra chinensis*) теж містить лігнани, які є фітоестрогенами, що дуже важливо для покращення стероїдної рецепції у жінок із ПМФ.

Препаратом для контролю за рівнем пролактину був обраний каберголін у індивідуально підбраній дозі і тривалості прийому.

Для оптимізації обміну гомоцистеїну і для боротьби з тривожністю в своєму дослідженні ми користувалися препаратом на основі адеметіоніну. Цей препарат був обраний для підтримки нормального гомеостаза метильної групи та гомоцистеїну, яка залежить від балансу між: S-аденозилметіонін (SAM)-залежним трансметилуванням, реметилуванням гомоцистеїну назад до метіоніну за допомогою фолат-залежних і незалежних механізмів; і катаболізм гомоцистеїну через шлях транссульфурації [13, 52]. Тому в комплексну терапію ендокринних дисбалансів, які мають перебіг на тлі ГГЦ, включали нутрицевтики з активними формами фолатів [181].

У нашій роботі ми користувалися поєднанням S-аденозил-L-метіоніну 200 мг, L-метилфолату 0,4 мг (що еквівалентно 0,4 мг фолієвої кислоти), вітаміну B12 у формі метилкобаламіну 250 мкг. Дозу призначали за інструкцією до препарату: дорослим – по 1-2 капсули на день за 30 хвилин до їжі або через одну годину після прийому їжі (але не пізніше 16 годин), запиваючи достатньою кількістю питної води. Тривалість терапії – 3-6 місяців, під контролем рівня гомоцистеїну кожні 3 місяці.

Для нормалізації рівня вітаміну Д використовували комплексний препарат на основі бета-глюкану 250 мг, що містить 80% бета-глюканів 1,3 та 1,6; цинк 5 мг, у перерахунку з цинку гліцинату; вітамін Д3 (холекальциферол) 100 мкг (4000 МО). Препарат призначався в індивідуально підбраній дозі. Тривалість терапії 3-9 міс., із контролем рівня вітаміну Д кожні 3 місяці. Бета-глюкани (β -glucan) були доцільними в терапії завдяки їх доведеній імуномодуючій здатності, а саме: сприяння синтезу інтерферонів що сприяє покращенню локального імунітету. Завдяки чому відновлюється повноцінність першої лінії імунного захисту організму людини без активації аутоімунної агресії. При цьому вони здатні знижувати проатерогенну активність ліпідів та покращувати глікемічний профіль за відновлення кишкового мікробіома.

Вітамін Д3 відіграє провідну роль у забезпеченні нормального імунного

та стероїдного статусів організма, сприяє засвоєнню важливих мікроелементів: кальцію, магнію тощо [122].

Цинку гліцинат – джерело цинку (Zinc), який є одним з найважливіших мікроелементів, що входить до складу багатьох ферментних систем і робить його неперевершеним у відновленні рівня андрогенів у жінок у разі їх дефіциту.

Доза і тривалість прийому були індивідуальними та контролювалися гормонограмою крові і рівнем 25-гідроквітаміну Д в крові.

2.5 Методи статистичного аналізу

Систематизацію даних фізикального, клініко-лабораторних та інструментальних обстежень здійснювали шляхом створення бази даних в програмі Excel. Статистичну обробку отриманих даних здійснювали з використанням спеціалізованого пакету статистичних програм Statistica 8.0 (StatSoft Inc., USA) та пакету електронних таблиць MS Excel. Для статистичної обробки отриманих даних використовували методи як параметричної, так і непараметричної статистики. Щоб визначити міру центральної тенденції вибірки, можна використовувати різні показники, такі як середнє значення, медіану та моду. Зазвичай, коли можна визначити закон розподілу випадкової величини і він співпадає з нормальним, мірою центральної тенденції даних слугує вибіркове середнє (M), а мірою розсіяння – середнє квадратичне відхилення (s). Проте, якщо це виконати складно, використовують медіану а якості міри розсіяння – це i . У нашому дослідженні будуть використані як середні значення і середні квадратичні відхилення, так медіани і P_{16} – 16 перцентилі (процентилі) та P_{84} – 84 перцентилі. Для визначення достовірності відмінностей досліджуваних параметрів будуть використані U-критерій Манна–Уїтні, критерій Данна та критерій Фрідмана. Останній спирається на критерій значущості хі-квадрат (χ^2), який дає ймовірну оцінку істинності тієї чи іншої гіпотези. Відмінності між групами отриманих даних вважали статистично значущими при $p \leq 0,05$ і високозначущими при $p < 0,01$ (p – рівень статистичної значущості відмінностей – значення вірогідності помилкового відхилення

нульової гіпотези про відсутність відмінностей) [148]. χ^2 -критерій Фрідмана використовували як непараметричний критерій аналог для порівняння показників у хворих до та після лікування.

Для оцінки ефекту або різниці між групами параметричних даних можна використовувати t-критерій для незалежних або залежних вибірок. t-критерій використовується, коли ми розглядаємо числову змінну, наприклад, рівень вітаміну Д, а потім порівнюємо середні значення двох окремих популяцій або груп. Вимоги до використання t-критерію для вибірок: дві незалежні вибірки даних; дані повинні бути нормально розподілені; дві вибірки повинні мати однакову дисперсію. Нульова гіпотеза, як правило, полягає в тому, що немає різниці між середніми значеннями двох популяцій; або, більш формально, що різниця дорівнює нулю (тому, наприклад, що немає різниці між середніми рівнями вітаміну Д для двох груп порівняння).

При невеликій кількості результатів велике значення мав характер розподілу варіант у групах, оскільки випадкове відхилення навіть одного спостереження справляло значний вплив на усереднений результат. При неправильному розподілі варіант в групах застосувати параметричні методи було неможливо, в цьому випадку застосовували непараметричні критерії. Для даних, що мають невизначений закон розподілу, визначення середнього показника та його стандартного є помилковим, оскільки характерним є несиметричний по відношенню до середнього значення розподілу ознак. Тому результати, що мають такий розподіл, характеризували медіаною (медіана – характеристика розподілення випадкової величини, яка ділить ряд значень ознаки на дві рівні частини, а по обидві частини від неї розміщується однакова кількість одиниць сукупності) та інтерквартильний розмах (інтервал між 16 і 84 процентилями). Для аналізу статистичної достовірності використовували непараметричні методи оцінки, які є аналогами параметричних, але базуються не на порівнянні прямих значень параметрів розподілу (значень вимірюваних показників стану хворого), а на ранжованих величинах вимірюваних показників з подальшим порівнянням частоти появи кожного з рангів.

Отже, описова статистика, яка наведена в роботі, спиралась як на середні значення та стандартне відхилення для параметричних даних, закон розподілу яких був визначений як нормальний, так і на медіану та квадратильний розмах (діапазон між 16 та 84 процентилями) для непараметричних даних. Для оцінки статистичної значущості різниці у двох групах для непараметричних показників, що були отримані на основі параметричних показників стану хворих, доцільно застосовувати U-критерій Манна–Уїтні, критерій Данна, що дає можливість з'ясувати, які саме групи статистично значимо розрізняються і на якому рівні p . Статистично значущою різницю між даними вважали при ймовірності справедливості нульової гіпотези менше 5% ($p < 0,05$) Статистично високозначущою різницю між даними вважали при ймовірності справедливості нульової гіпотези менше 1% ($p < 0,01$). Графічним віддзеркаленням результатів була побудова діаграм та графіків.

Кореляційний аналіз виконано за методами Пірсона і Спірмана. Дані кореляційного аналізу інтерпретувалися таким чином: менше 0,2 – дуже слабка кореляція; 0,2-0,4 – слабка кореляція; 0,4-0,7 – середня кореляція; 0,7-0,9 – сильна кореляція; більше 0,9 – дуже сильна кореляція [32].

РОЗДІЛ 3
КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА
ОБСТЕЖЕНИХ ЖІНОК ПЕРШОГО ЕТАПУ ДОСЛІДЖЕННЯ

Відповідно до мети даного наукового дослідження були вивчені особливості клінічної характеристики жінок досліджуваних груп, вивчений соматичний, репродуктивний анамнез. У процесі дослідження обстежено 69 жінок із втратою вагітності раннього терміні на тлі ЖСД (основна група 1) та 32 жінки із втратою вагітності в аналогічному терміні без ЖСД (контрольна група).

Жінки знаходились в активному репродуктивному віці. Вік пацієток коливався від 18 до 35 років, медіана (Me) – 28,2 [25,1; 29,2] роки.

Згідно аналізу отриманих даних, із 69 жінок першого етапу дослідження першовагітних раннього репродуктивного віку (18-25 років) було 16, вагітність у них перервалася за типом припинення розвитку ембріона у всіх обстежених у терміні до шести тижнів гестації, запальних процесів ендометрія в постгестаційному періоді не визначалося. Головною ознакою ЖСД виступало зниження лібідо і лубрикації.

Таблиця 3.1.1.

Порівняння середніх значень (Me [Q1; Q3]) показників для віку, менархе, репродуктивного анамнезу у пацієток I етапу обстеження раннього репродуктивного віку і середнього репродуктивного віку та контрольної групи

Показник	Ранній репродуктивний вік (n=16)	Середній репродуктивний вік (n=53)	Контроль (n=32)
Вік, роки	19,50	31,20	21,23
Me [Q1; Q3]	[18,64; 21,10]	[29,70; 34,40]	[20,03; 22,43]
Min-max	18,40 - 20,70	25,10 - 34,10	19,20 - 23,20
ІМТ, кг/м ²	17,26	22,22	18,84
Me [Q1; Q3]	[16,75; 17,57]	[21,10; 23,66]	[18,34; 20,09]
Min-max	16,40 - 18,22	20,17 - 25,37	17,35 - 20,42

Показник	Ранній репродуктивний вік (n=16)	Середній репродуктивний вік (n=53)	Контроль (n=32)
Менархе, роки	14,40	14,32	12,35
Me [Q1; Q3]	[14,14; 14;22]	[14,15; 14;56]	[11,80; 13;22]
Min-max	13,60 - 15,10	13,80 - 15,60	11,20 - 14,20
Сексуальний дебют, роки	16,80	17,60	19,45
Me [Q1; Q3]	[16,24; 17,26]	[16,00; 18,00]	[19,14; 19,60]
Min-max	15,20 - 17,20	16,85 - 19,20	18,10 - 20,10

Порушення менструального циклу з менархе відзначали 100% жінок раннього репродуктивного віку. Ознаками ЖСД у цій підгрупі були: знижений статевий потяг та незадовільне статеве збудження відзначили 11 (68,75%) опитуваних, болісність статевого акту 2 (12,5%) опитуваних, зниження лубрикації 4 (25%), тривожність та депресивні розлади відзначила 2 (12,5%) жінок цієї групи. Свою сексуальну дисфункцію 3 (18,75%) пацієнтки пов'язували із негативним досвідом сексуального дебюту.

Для жінок середнього репродуктивного віку медіана становила 31,20 [29,70; 34,40]. Порушення менструального циклу з менархе відзначила 31 жінка (58,49%), 5 (9,4%) – після струсу мозку, 17 (307%) – після переривання вагітності. СА у всіх респонденток відбувся у терміні 5-6 тижнів вагітності. ЖСД ознаками у цій групі були: у 3 (5,66%) жінок – знижений статевий потяг та задоволення; у 38 (71,69%) – сухість вагіни та диспареунія; у 26 (49,05%) жінок – тривожно-депресивні розлади. Дебют ЖСД пов'язували із втратою маси тіла на тлі стресу 36 жінок (67,92%), причому аменорею більше шести місяців відзначили 11 (20,75%) жінок, навіть після нормалізації маси тіла.

Загалом по групі дислібідемія відзначалася у 42 (79,24%) жінок, диспареунія та гіполубрикація – у 53 (76,8%), ці симптоми були головними ознаками ЖСД серед обстежених жінок.

У контрольній групі порушення менструального циклу з менархе відзначили 2 (6,25%) жінки. У 100% жінок терапія була ефективною (повне відновлення менструального регулярного циклу по закінченні прийому КОК).

У зв'язку із ПМЦ гормональну корекцію (КОК) отримували 48 (69,56%) жінок основної групи, на її ефективність вказали 5 (7,2%) жінок (всі із групи, де ПМФ відзначилося після СА).

Порівняння якісних показників груп порівняння пацієток І етапу дослідження представлено на рисунку 3.1.1.

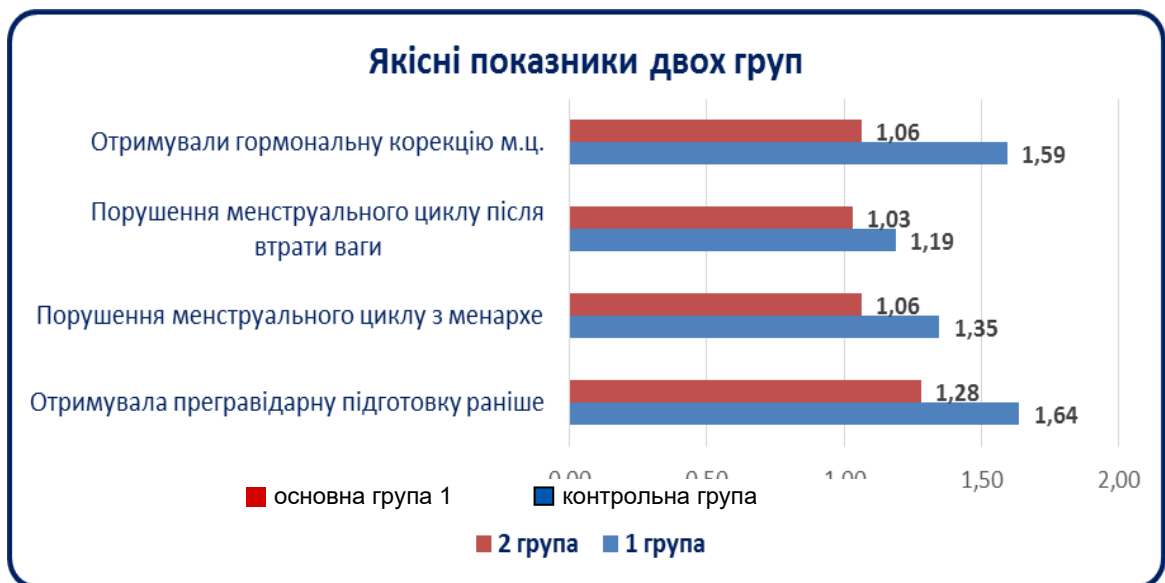


Рисунок 3.1.1. Порівняння якісних показників груп порівняння пацієток І етапу дослідження.

В основній групі проживали у місті 56 жінок, із них у передмісті – 13. Сільських жителів було 13 (18,8%). Внутрішньо переміщеними були 39 (56,52%) жінок, які проживали у міській зоні, і 9 (13,04%) – у сільській (табл. 3.1.2). Жінки контрольної групи проживали, в основному, в місті – 27 (84,37%), 5 (15,63%) мешкали у сільській місцевості, внутрішньо переміщених серед них не було.

Всі респондентки на час обстеження перебували у шлюбі, у 18 (26,1%) жінок основної групи він був повторним.

Непрацюючих в основній групі було 56 жінок (81,15%), у контрольній –

23 (71,87%).

Таблиця 3.1.2

Характеристика місця проживання

Показник	Основна група 1 (n=69)		Контрольні група (n=32)	
	абс.	%	абс.	%
Міські	56	81,2%	27	84,37%
Сільські	13	18,8%	5	15,63%
Внутрішньо переміщені, які проживали в місті	39	56,52%	-	-
Внутрішньо переміщені, які проживали в селі	9	13,04%	-	-

У досліджуваних жінок нами було проведено антропометричне обстеження – аналізували масу та зріст жінок.

Медіана показника для маси тіла жінок основної групи 1 становила 59,60 [51,58; 74,94], коливалась в межах від 43,6 до 123,4 кг; зросту – 165 [163; 166], мінімальне значення – 159 см, максимальне – 173 см; ІМТ – 21,66 [18,90; 27,61], Min-max 15,82 - 44,78 кг.

У контрольній групі ці показники були наступними: Me [Q1; Q3] для маси тіла 59,55 [55,80; 63,40], Min-max 54,4 - 67,4; для зросту – 163,5 [161,00; 165,00], Min-max 161 - 165 см; для ІМТ – 22,23 [21,10; 23,66], Min-max 20,17 - 25,37 відповідно.

Як бачимо, лише у жінок основної групи показники ІМТ мали значення, які перевищували чи не досягали нормальних значень (тобто мали виразні внутрішньогрупові відмінності). А отже, саме недостатність або дефіцит маси тіла могли впливати на рівень стероїдних гормонів репродуктивної системи, тому жінки із аномальними показниками ІМТ не були включені до II етапу дослідження.

Аналізуючи час дебюту статевого життя, цікавим виявився цей показник у жінок основної групи, який достовірно відрізнявся від групи порівняння

($p < 0,05$), що вказує на нейроендокринну різницю у формуванні як ПМФ, так і ЖСД у майбутньому.

Визначення особливостей гінекологічного анамнезу обстежених жінок. На перенесені захворювання, що передаються статевим шляхом, вказали 31 (44,92%) жінка основної групи, 2 (6,25%) – контрольної. Лідируючу позицію займали хламідійно-уреамікоплазменні асоціації, які відзначили 23 із 69 опитаних (33,3%) основної групи і 2 (6,25%) контрольної. Лікування трихомоніазу відзначили 2 жінки основної групи (2,89%), жодна у контролі. Кандидозна інфекція в анамнезі відзначалася у 6 (8,69%) жінок основної групи і у 23 (71,87%) контрольної, вагінальний дисбіоз – 5 (15,62%) у контрольної групи (співвідношення концентрацій ДНК мікроорганізмів відповідають дисбіозу неуточненої етіології).

Аналіз вагінального біоценозу у обстежених жінок основної групи продемонстрував наступне:

1) співвідношення концентрацій ДНК мікроорганізмів відповідають дисбіозу неуточненої етіології: кількість *Lactobacillus spp.* знижено щодо загальної кількості бактерій, при цьому *G.vaginalis* та/або *A.vaginae* відсутні або їхня кількість істотно менше загальної кількості бактерій – встановлені у 34 пацієнток (49,3%);

2) зниження ступеня бактеріального обсіменіння бактерій *G.vaginalis* та/або *A.vaginae* відсутні чи їхня кількість суттєво менше кількості *Lactobacillus spp.*, загальна кількість ДНК бактерій менше 10^6 копій/мл і більше 10^5 копій/мл – таке заключення отримано у 11 (15,9%) жінок основної групи;

3) кількість бактерій недостатня для аналізу: загальна кількість ДНК бактерій менше 10^5 копій/мл Іg – виявлено у 24 (34,8%) обстежених.

Отже, чітко прослідковується дисбактеріальний процес вагінального тракту на тлі зниження кількості/відсутності достатнього рівня лактобактерій у обстеженого контингенту жінок.

При цьому у жінок контрольної групи всі показники вагінального біотопу продемонстрували допустиме співвідношення нормальної та патологічної

флори: ДНК *Lactobacillus spp* > 10⁶ копій/мл, ДНК *Gardnerella vaginalis* < 10⁴ копій/мл.

Цитоморфологічна характеристика мазків із використанням ПАП тестів у всіх 69 жінок із ПМФ і ГА дозволили встановити наступне: 45 (65,2%) тестів були діагностовані як негативні щодо внутрішньоепітеліальних уражень або злякисних новоутворень (NILM) без атрофії, 24 (34,8%) – з атрофією.

Всі обстежені пройшли тестування на ВПЛ, при цьому у 3 (4,35%) жінок були виявлені позитивні реакції на штами високого ризику (16 і 18 типи).

Кореляційний аналіз по основній групі вказав на наявність зв'язків між:

- ✓ результатом прегравідарної підготовки і порушенням менструального циклу ($r = -0,46$);
- ✓ порушенням менструального циклу з менархе та результатом прегравідарної підготовки ($r = -0,35$);
- ✓ ПМФ після втрати маси тіла і результатом ПП ($r = -0,35$);
- ✓ гінекологічними захворюваннями та статевим дебютом ($r = 0,49$);
- ✓ ЖСД та ПМЦ після втрати маси тіла ($r = 0,39$).

У жінок раннього репродуктивного віку основної групи прослідковувався середньої сили позитивний зв'язок між віком і статевим дебютом ($r = 0,48$), між віком менархе і статевим дебютом ($r = 0,85$).

Кореляційний аналіз у контрольній групі показав лише сильний позитивний зв'язок між ІМТ та вагою ($r = 0,94$).

Визначення коморбідної патології обстежених жінок. Проведене дослідження соматично-ендокринного статусу жінок дозволило виявити наступне: для жінок основної групи типовими захворюваннями були аутоімунний тиреоїдит в стані еутиреозу – 35 (50,72%) жінок, гастродуоденіт та дисбіоз кишківника – 31 (44,92%), запальні процеси носоглотки – 45 (65,21%), запальні процеси нирок і сечовидільної системи – 25 (36,23%), ожиріння – 3 (4,34%), недостатня маса тіла – 16 (23,1%), депривація сну відзначалася у 56 (81,15%) жінок, у 3 (4,34%) апное сну – жінки із ожирінням (ІМТ яких перевищував 35). Причому більшість із респонденток не були поінформова-

ними про можливий негативний вплив своїх захворювань на гестаційний процес.

У контрольній групі переважали дисбактеріози кишківника – 10 (31,25%) випадків, 5 (15,62%) жінок відзначили вегето-судинну дистонію за гіпотонічним типом.

Нами було оцінено показники загального гомеостаза та маркерів незадовільного прогнозу вагітності (дефіцит вітаміну Д та гомоцистеїну) у жінок основної та контрольної груп I етапу дослідження (табл. 3.1.3).

Таблиця 3.1.3.

Показники вітаміну Д, гомоцистеїну та досліджуваних показників гормонального гомеостаза у жінок I етапу дослідження

Показник, одиниця виміру	Основна група (n=69) Me [P ₁₆ **, P ₈₄ ***] Min-Max	Контрольна група (n=32) Me [P ₁₆ **, P ₈₄ ***] Min-Max	Для Z _{кр} =3,291 P-value<0,001*
ІМТ, кг/м ²	21,66 [18,90; 27,61] 15,82 - 44,78	22,23 [21,10; 23,66] 20,17– 25,37	Z _T = 0,726 Розбіжності незначущі
Вітамін Д, нмоль/л	23,30 [15,30; 26,20] 14,50 - 26,30	88,35 [78,30; 99,20] 76,2 - 109,2	Z _T = 6,445 Розбіжності значущі p<0,001*
Гомоцистеїн, мкмоль/л	9,60 [8,90; 11,50] 7,20 - 14,80	4,80 [4,30; 5,40] 3,6 - 6,1	Z _T = 6,942 Розбіжності значущі p<0,001*
ТТГ, мкОд/мл	3,20 [3,10; 4,29] 2,60 - 4,40*	1,65 [1,10; 1,97] 0,80 - 2,20	Z _T = 7,132 Розбіжності значущі p <0,001*
ФСГ, Од/л	4,90 [4,10; 5,20] 4,10 - 5,30*	8,15 [7,86; 8,60] 7,2 - 8,90	Z _T = 7,457 Розбіжності значущі p<0,001*
ЛГ, Од/л	2,80 [1,90; 3,42] 1,70 - 4,10	6,85 [5,90; 7,10] 5,4 - 7,50	Z _T = 7,457 p<0,001*

Показник, одиниця виміру	Основна група (n=69) Me [P ₁₆ **, P ₈₄ ***] Min-Max	Контрольна група (n=32) Me [P ₁₆ **, P ₈₄ ***] Min-Max	Для Z _{кр} =3,291 P-value<0,001*
ПРЛ, нг/мл	22,50 [19,76; 32,60] 18,80 - 37,20	11,00 [8,96; 13,00] 6,00 - 17,00	Z _T = 8,018 Розбіжності значущі p<0,001*
Естрадіол, пмоль/мл	33,50 [28,88; 43,21] 21,10 - 55,40	112,10 [92,50; 122,10] 86,4 - 132,1	Z _T = 8,055 Розбіжності значущі p<0,001*
Прогестерон, нг/мл	0,27 [0,23; 0,31] 0,21 - 0,33	0,42 [0,32; 0,49] 0,32 - 0,49	Z _T = 7,325 Розбіжності значущі p<0,001*
Т вільн, пмоль/мл	1,20 [0,60; 1,50] 0,40 - 1,70	3,40 [2,89; 3,90] 2,70 - 3,90	Z _T = 8,055 Розбіжності значущі p <0,001*
ДГЕА-С, мкг/дл	51,20 [34,80; 56,30] 31,10 - 76,40	342,20 [281,20 ; 421,50] 281,20 - 432,1	Z _T = 8,055 Розбіжності значущі p<0,001*
17-ОП, нг/мл	0,89 [0,67; 1,15] 0,67 - 1,82	0,78 [0,67; 0,83] 0,54 - 0,93	Z _T = 3,223 Розбіжності незначущі

Примітки:

1. * – критерій Манна-Уїтні;
2. P₁₆** – 16-й перцентиль (процентиль);
3. P₈₄*** 84-й перцентиль (процентиль);
4. Me – медіана сукупності;
5. Z_{кр} – критичне значення критерію Стьюдента для обраних розмірів сукупностей.

Як видно із представленої таблиці, жінки основної групи мали чітку відмінність як по рівню пептидних гормонів гіпофіза (p<0,001), так і по рівню стероїдних гормонів яєчників (естроген, прогестерон) на тлі достовірного зниження рівня андрогенів (p<0,001) у порівнянні із жінками контрольної групи. Для основної групи обстежених характерними були дефіцит вітаміну Д та гіпергомоцистеїнемія, які могли виступати як тригерами незадовільного

стероїдогенезу, так і супроводжувати гіпоандрогенний дисбаланс репродуктивного тла.

За результатами опитувальника здоров'я пацієнта RHQ-2 – у всіх пацієнток основної групи 1 відзначали тривожно-депресивні розлади, які підтвердилася за результатами опитувальника RHQ-9, у групі контролю тривожність відзначали 2 (6,25%) пацієнтки. Рівень не перевищував 11 балів у жінок основної групи (середній ступінь), та 6 (легкий ступінь) у жінок контрольної групи.

Показник тютюнопаління у жінок основної групи становив 56 (81,16%) проти 1 (3,12%) у жінок контрольної групи, що може бути самостійним фактором сприяння формування ЖСД та ПМФ у жінок активного репродуктивного віку. Підвищений рівень депресивних станів та куріння у жінок активного репродуктивного віку також можуть сприяти маніфестації у них ЖСД.

Провідним симптомом вагінальної дисфункції у жінок із ГА та ПМЦ є гіполубрикація. У цьому питанні отримані нами результати узгоджуються з результатами інших дослідників щодо питання ЖСД [111]. Значна кількість ЗПСШ та дисбіозу вагіни вказує на необхідність більш глибокого персоналізованого підходу до подолання проблеми на догравідарному етапі. Різниця вагінальних біотопів основної групи та групи порівняння вказує на принципово різний гормональний фон обстежених жінок.

Висновки до розділу 3

Підводячи підсумок аналізу клінічної характеристики жінок основної групи можемо зробити висновок, що гормональний фон, який був недостатнім для успішності гестації, мав свої корені у становленні менструального циклу в підлітковому віці. ЖСД у жінок фертильного віку є наслідком як ендокринних дисбалансів, так і стресо-травматичних факторів статевого дебюту.

Оскільки є повідомлення про негативний вплив аномальної (дефіцит чи ожиріння) маси тіла на формування ознак ЖСД у жінок, зниження рівня

проандрогенних стероїдів та розвиток у них тривожно-депресивних розладів, ми вважали доцільним виключити жінок із низьким або високим ІМТ із подальшого дослідження [83, 145].

Результати даного розділу використані у таких публікаціях.

1. Семенюк ЛМ, Юзвенко ТЮ, Дем'яненко ЛВ, Чернуха ЛС, Белебеева АО. Рецепторні аспекти зниження лубрикації у жінок репродуктивного віку з гіпоандрогенізмом. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2021;3(75):53–9. doi: <https://doi.org/10.30978/CEES-2021-3-53>

2. Семенюк ЛМ, Дем'яненко ЛВ, Чернуха ЛС. Склад цервікального слизу як показник фертильності жінок зі зниженою лубрикацією та недостатністю андрогенів. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2020;1(69):14–21. doi: <https://doi.org/10.30978/CEES-2020-1-14>

3. Семенюк ЛМ, Паньків ВІ, Юзвенко ТЮ, Чернуха ЛС. Підліткова менструальна дисфункція як маркер майбутніх розладів сексуального та репродуктивного здоров'я жінок. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2023;19(2):131–6. doi: 10.22141/2224-0721.19.2.2023.1258

4. Семенюк ЛМ, Дем'яненко ЛВ, Чернуха ЛС. Сексуальна дисфункція у жінок різного репродуктивного віку. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2019;3(67):21–6.

5. Романенко ІЮ, Семенюк ЛМ, Дем'яненко ЛВ, Чернуха ЛС. Взаємозв'язок андрогенової недостатності та тривожних розладів у жінок пізнього репродуктивного віку. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2020;3(71):16–25.

РОЗДІЛ 4
КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЖІНОК ДРУГОГО
ЕТАПУ ДОСЛІДЖЕННЯ

До другого етапу дослідження було включено 90 жінок основної групи 2 – репродуктивного віку із скаргами на гіполубрикацію, зниженням лібідо та порушенням менструального циклу, які планували вагітність – із них 50 (55,6%) мали в анамнезі ранні втрати вагітності, 40 (44,4%) планували гестаційний дебют. Контрольна група – 30 здорових жінок, які готувалися до безпечного материнства – 16 (53,3%) мали фізіологічні пологи в анамнезі, 20 (46,7%) готувалися до першої вагітності.

Проведене обстеження жінок дозволило виявити наступні особливості їх репродуктивного здоров'я. Всі обстежені мали нормальний ІМТ (18-25) та відповідали дизайну дослідження (табл. 4.1.1). Достовірної різниці між показником ІМТ в основній та контрольній групах не було виявлено.

Таблиця 4.1.1.

Індекс маси тіла обстежених пацієнток

Показник, одиниця виміру	Основна група 2 (n=90) Me [P ₁₆ **; P ₈₄ ***] Min-Max	Контрольна група (n=30) Me [P ₁₆ **; P ₈₄ ***] Min-Max	Для Z _{кр} =3,291 P-value<0,001*
ІМТ, кг/м ²	20,00 [19,60; 22,00] 18,80 - 57,20	19,95 [19,36; 21,17] 18,60 - 21,40	Z _T =0,636 Розбіжності незначущі

Примітки:

1. * – критерій Манна-Уїтні;
2. P₁₆** – 16-й персентиль (процентиль);
3. P₈₄*** 84-й персентиль (процентиль);
4. Me – медіана сукупності;
5. Z_{кр} – критичне значення критерію Стьюдента для обраних.

Вік обстежених жінок коливався від 18 до 35 років. Середній вік обстежених основної групи 2, в середньому, складав $26,8 \pm 1,65$ роки, контрольної – склав $23,4 \pm 1,36$ роки. Тобто, жінки обох груп порівняння були у активному репродуктивному віці.

Нами досліджено гінекологічний анамнез жінок обох груп порівняння. Ми встановили, що майже половина жінок (41 – 45,5%) основної групи в анамнезі мали проліковані інфекції, що передаються статевим шляхом. На час включення до прегравідарної підготовки всі тести на ІПСШ у них були негативними, що дозволило нам виключити цей показник як негативний щодо гравідарного прогнозу. При цьому ознаки хронічного цервіциту було відзначено при візуальному огляді і при кольпоскопії у 29 (32,2%) жінок (Наботові кісти шийки матки). У контрольній групі жінок патологічних змін не визначалося.

Проведене визначення вагінального мікробіоценозу виявило превалювання дисбіозу неуточненої етіології (45 – 50,0%) та недостатню кількість бактеріальної маси 41 (45,6%) в обстежених жінок. У контрольній групі жінок у 100% визначався нормоценоз.

Проведене цитологічне дослідження вказувало на відсутність внутрішньоепітеліальних уражень або злоякісних новоутворень у всіх обстежених, але лише у 32 (35,5%) жінок підгрупи 2.1 (які отримували запропоновану нами терапію) діагностовано NILM з атрофією.

Дослідження ВПЛ у всіх обстежених жінок основної групи (підгрупи 2.1, жінки якої отримували запропоновану НАМИ терапію, та підгрупи 2.2 – загальноприйняту) на час обстеження було негативним. Нормальна кольпоскопічна картина відзначена у 58 (64,4%) жінок основної групи і у 30 (100%) контрольної. У 32 жінок (35,5%) основної групи відзначався ацетобілий епітелі, що вказувало на аномальну кольпоскопічну картину (табл. 4.1.2).

Гінекологічне обстеження жінок II етапу дослідження

Захворювання	Основна група 2 (n=90)		Контрольна група (n=30)		Всього (n=120)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ІПСШ (в анамнезі)	41	45,5%	-	-	41/	34,2%
Хронічний цервіцит	29	32,2%	-	-	29	24,1%
Дисбіоз неуточненої етіології	45	50,0%	-	-	45	37,1%
Зниження ступеня бактеріального обсіменіння бактерій	3	3,3%	-	-	3	2,5%
Нормофлора	-	-	30	100%	30	25%
Кількість бактерій недостатня для аналізу: загальна кількість ДНК бактерій менше 105 копій/мл Іg	41	45,6%	-	-	41	34,2%
ПАП-негативні щодо внутрішньо епітеліальних уражень або злоякісних новоутворень (NILM) без атрофії	58	64,4%	30	100%	88	73,3%
ПАП-негативні що до внутрішньо епітеліальних уражень або злоякісних новоутворень (NILM) з атрофією	32	35,5%	-	-	32	26,6%
Нормальна кольпоскопічна картина	58	64,4%	30	100%	88	73,3%
Аномальні кольпоскопічні картини	32	35,5%	-	-	32	26,6%

Ми прослідкували особливості становлення репродуктивної, сексуальної

функцій та соціальний статус обстежених жінок. Порушення менструального циклу з менархе відзначила 31 жінка (34,4%) основної групи. 26 (28,9%) респонденток основної групи 2 відзначили аменорею до восьми місяців після втрати маси на тлі «дієти краси» в підлітковому віці. Після відновлення циклу пацієнтки відзначали мізерність місячних та збільшення міжменструального періоду до 45-60 днів.

За показником менархе групи порівняння різниці практично не мали: у основній групі цей показник 14,1 [13,7; 14,7] роки, у контрольній - 13,7 [12,7; 14,3] роки, при цьому більш ранній сексуальний дебют відзначався у жінок основної групи: 16,8 [16,2; 17,2] роки в порівнянні із контрольною: 19,7 [17,2; 19,7] роки, що могло привасти до стрес-асоційованих розладів сексуального здоров'я цих жінок у майбутньому.

За показником соціального стану обстежених: у основній групі це були не працюючі жінки: 54(60%), у контрольній переважали службовці: 25 (83,3%), що вказує на фактор значимості соціальної зайнятості жінки в самосприйнятті.

За показником сімейного стану- жінки як основної, так і групи контролю були заміжними, та лише в основній групі в основній групі 28 (31,1%) мали повторний шлюб.

За показником шкідливих звичок, у основній групі куріння сягало 76 (84,4%), у той час як 24(80,0%) жінок групи контролю взагалі не мали ніяких шкідливих звичок.

Соматична захворюванність жінок основної була представлена захворюваннями ШКТ (дисбіоз, гастрит) - 40 (44,4%), та ендокринними дисбалансами аутоімунного спектру (АТПО), які не потребували гормональної терапії - 31 (34,4%), у той час як жінки контрольної групи були здоровими 30(100%).

Оцінка сексуальної функції, виконана за допомогою анкети – опитувальника [20], дозволила відзначити зниження індексу жіночої дисфункції у жінок основної групи до показника 13,1 [12,1;15,5], що достовірно нижче показника здорових жінок: 35,4 [34,6; 35,8]. Показником норми по цьому

параметру є оцінка не менша 26,5 [25, 154].

Оскільки жінки всіх обстежених груп зацікавлені в реалізації функції материнства, ми провели визначення гормонального репродуктивного тла та загальноприйнятих маркерів порушення ендокринної регуляції – рівнів ТТГ, гомоцистеїну та рівня вітаміну Д (табл. 4.1.3).

Таблиця 4.1.3.

Показники вітаміну Д, гомоцистеїну та досліджуваних показників гормонального гомеостазу у досліджуваних жінок

Показник, одиниця виміру	Основна група 2 (n=90) Me [P ₁₆ **; P ₈₄ ***] Min-Max	Контрольна група (n=30) Me [P ₁₆ **; P ₈₄ ***] Min-Max	для Z _{кр} = 3,291 P-value < 0,001*
ІМТ, кг/м ²	20,00 [19,60; 22,00] 18,80 - 57,20	19,95 [19,36; 21,17] 18,60 - 21,40	Z _T = 0,636 Розбіжності незначущі
Вітамін Д, нмоль/л	22,40 [15,30; 26,20] 14,50 - 26,30	93,65 [87,50; 104,19] 79,30 - 113,20	Z _T = 8,179 Розбіжності значущі p < 0,001*
Гомоцистеїн, мкмоль/л	9,80 [8,91; 11,50] 7,20 - 14,80	5,50 [5,26; 6,10] 4,80 - 6,90	Z _T = 8,179 Розбіжності значущі p < 0,001*
ТТГ, мкОд/мл	3,20 [3,10; 4,30] 2,60 - 4,40*	1,65 [1,10; 1,97] 0,80 - 2,20	Z _T = 8,179 Розбіжності значущі p < 0,001*
ФСГ, Од/л	4,90 [4,10; 5,20] 4,10 - 5,30*	8,15 [7,86; 8,60] 7,2 - 8,90	Z _T = 8,179 Розбіжності значущі p < 0,001*
ЛГ, Од/л	3,70 [2,80; 4,10] 2,20 - 4,90	7,80 [7,10; 8,14] 6,90 - 8,40	Z _T = 8,179 Розбіжності значущі p < 0,001*
ПРЛ, нг/мл	22,50 [19,76; 32,60] 18,80 - 37,20	11,20 [9,50; 13,14] 9,20 - 21,20	Z _T = 8,018 Розбіжності значущі p < 0,001*
Естрадіол, пкг/мл	45,20 [38,10; 52,70] 19,30 - 54,20	93,20 [89,36; 99,30] 79,50 - 121,3	Z _T = 8,179 Розбіжності значущі P < 0,001*
Прогестерон, нг/мл	0,23 [0,21; 0,24] 0,19 - 0,27	0,34 [0,33; 0,43] 0,31 - 0,46	Z _T = 8,179 Розбіжності значущі p < 0,001*

Показник, одиниця виміру	Основна група 2 (n=90) Me [P ₁₆ **; P ₈₄ ***] Min-Max	Контрольна група (n=30) Me [P ₁₆ **; P ₈₄ ***] Min-Max	для Z _{кр} = 3,291 P-value < 0,001*
T вільн., пг/мл	0,90 [0,80; 1,40] 0,70 - 1,90	3,10 [2,90; 3,40] 2,70 - 3,80	Z _T = 8,179 Розбіжності значущі p < 0,001*
ДГЕА-С, мкг/дл	43,20 [32,80; 49,50] 31,10 - 56,20	345,90 [293,40; 408,82] 280,20 - 423,90	Z _T = 8,179 Розбіжності значущі p < 0,001*
17-ОП, нг/мл	0,89 [0,67; 1,15] 0,67 - 1,82	0,78 [0,67; 0,83] 0,54 - 0,93	Z _T = 3,797 Розбіжності незначущі

Примітки:

1. * – критерій Манна-Уїтні;
2. P₁₆** – 16-й перцентиль (процентиль);
3. P₈₄*** – 84-й перцентиль (процентиль);
4. Me – медіана сукупності;
5. Z_{кр} – критичне значення критерію Стьюдента для обраних розмірів сукупностей.

Як видно із даних, наведених в таблиці 4.1.3, зміни рівнів ІМТ не могли спричинити гормональний дисбаланс у обстежених жінок, адже по цьому показнику і основна група і контрольна були репрезентативними (Z_T = 0,636, розбіжності незначущі).

Показники пептидних гормонів гіпофіза: ТТГ та пролактин демонстрували функціональне зростання у жінок основної групи 2 по відношенню до групи контролю (p < 0,001), у той час, як ФСГ та ЛГ – майже двохразове зниження (p < 0,001). Та все ж, стан можна розцінювати як функціональний, оскільки жоден із вказаних показників на перетинав межі референтних значень. Співвідношення ФСГ/ЛГ для основної групи склало 1,32, для контрольної – 1,04, що вказує на більш коректну взаємодію рівнів регуляції менструального циклу у контрольній групі жінок. Аналіз показників стероїдних гормонів яєчників продемонстрував зниження рівня естрадіолу та прогестерону до нижньої межі референтної норми у першій фазі менструального циклу: естрадіол – 45,20 [38,11; 52,70] пг/мл при референтній нормі фолікулінова фаза

19,5-144,2 пг/мл; прогестерон – 0,23 [0,21; 0,24] нг/мл при показнику референтної норми у фолікулінову фазу – 0,21-1,40 нг/мл. Достовірне зниження відзначилося і по відношенню до показників контрольної групи ($p < 0,001$). Щодо проандрогенових стероїдів гормонального тла обстежених жінок маємо достовірне зниження вільного тестостерону до 0,90 [0,80; 1,40] пмоль/мл як до рекомендованого його рівня для жінок репродуктивного віку: 1,5-3,8 пг/мл, так і у порівнянні із показниками контрольної групи – 3,10 [2,90; 3,40] пг/мл ($p < 0,001$). Аналізуючи рівень ДГЕА-С у жінок груп порівняння, звертає увагу його достовірне зниження у жінок основної групи 2 як по відношенню до контрольної групи, так і по відношенню до референтних норм ($p < 0,001$): референтний показник для жінок 20-30 р. – 280-640 мкг/дл, а у жінок основної групи 2 – 43,20 [32,80; 49,50] мкг/дл, у контрольної – 345,90 [293,40; 408,82] мкг/дл.

У нашому дослідженні показник 17-ОП не мав достовірних розбіжностей між групами порівняння та відповідав показнику норми за референтними значеннями: фолікулінова фаза – 0,1-0,8 нг/мл ($p > 0,05$). Отже, у створенні гіпоандрогенового тла жінок із гіпоандрогенізмом він не відігравав значної ролі.

Зниження/дефіцит вітаміну Д, за сучасними уявленнями, вважається тригерним у формуванні ендокринно-обмінних дисбалансів та порушень менструальної та репродуктивної функції жінок [37, 42, 44, 140, 143, 144].

Останніми роками дослідники вказують на важливу роль вітаміну Д в обміні гомоцистеїну, наголошуючи на його безпосередній участі в процесі транссульфурації, який порушується через неадекватну активність ферменту та цистатіонін- β -синтази (CBS), який має рецептори до вітаміну Д [133]. Із гіпергомоцистеїнемією, в умовах сьогодення, науковці пов'язують негативні акушерські ускладнення вагітності [91]. Розглядаючи дані, наведені в таблиці 4.1.5, ми відзначили достовірне зростання гомоцистеїну на тлі дефіциту вітаміну Д у жінок основної групи 2 ($p < 0,05$). Оскільки аналіз рівня ГЦ проведений у жінок із ранніми втратами вагітності в анамнезі на першому етапі дослідження продемонстрував аналогічну тенденцію, можна зробити висновок,

що зниження рівня андрогенів у жінок репродуктивного віку може асоціюватися із негативним гестаційним прогнозом в майбутньому.

Були визначені кореляційні зв'язки між вітаміном Д, гомоцистеїном, пептидними гормонами гіпофіза та стероїдними гормонами. В основній групі 2 позитивних сильних кореляційних зв'язків відзначено 5, негативних – 3 (табл. 4.1.4)

Таблиця 4.1.4.

Кореляції вітаміну Д в основній групі 2

Вітамін Д	Показник	Кореляція
Вітамін Д, позитивні кореляції	ЛГ	0,81
	Тв	0,63
	прогестерон	0,45
	Твільн	0,65
	ДГЕА-С	0,77
Вітамін Д, негативні кореляції	Гомоцистеїн	0,63
	ТТГ	0,69
	пролактин	0,63

У контрольній групі визначено 2 позитивних середньої сили зв'язки між вітаміну Д та ДГЕА-С, $r = + 0,42$ і 17-ОП $r = +0,46$. Тобто можна зробити висновок, що за умови дефіцита вітаміну Д3 відзначається пригнічення викиду ЛГ, порушується робота ключових ферментів, які відповідають за адекватний андрогенний стероїдогенез: 3 β -гідроксистероїддегідрогенази та 17 β -гідроксистероїддегідрогенази (ключові ферменти синтезу андрогенів). Визначені негативні кореляції у цій групі свідчать про накопичення рівня гомоцистеїну, внаслідок порушення обміну ГЦ через недостатність ферменту C β S, необхідного для повноцінного процесу транссульфурації та порушення синтезу глутатіону. Поєднання порушення метаболізму гомоцистеїну створює тло для гормонального коморбідного дисбалансу із включенням як гормонів стресу

(пролактин), так і зростання рівня ТТГ.

Висновки до розділу 4

Таким чином, проведений аналіз гормонального забезпечення репродуктивного здоров'я жінок із порушенням менструальної функції та гіпоандрогенізмом виявив поєднання дисбалансів роботи як центральних ланок регуляції, так і периферичних. Виявлений функціональний гіпопітуїтаризм на тлі дефіциту вітаміну Д і ГГЦ супроводжувався порушенням яєчникового стероїдогенезу розладами менструальної функції, що створювало тло для проблем як із настанням вагітності у природному циклі, так із гестаційним процесом ранніх термінів вагітності.

Тому схема прегравідарної підготовки таких пацієнток має передбачати консультацію суміжних спеціалістів та персоніфіковану терапію виявлених розладів для запобігання дисметаболічним захворюванням при настанні вагітності.

Результати даного розділу використані у таких публікаціях:

1. Семенюк ЛМ, Юзвенко ТЮ, Чернуха ЛС Гормональні аспекти порушення репродуктивного здоров'я жінок із сексуальною дисфункцією та ранніми втратами вагітності в анамнезі. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2022;1(77):17–25. doi: 10.30978/CEES-2022-1-17

2. Семенюк ЛМ, Юзвенко ТЮ, Венцківська ІБ, Чернуха ЛС. Гіпоандрогенізм як вияв коморбідної патології в порушенні природньої фертильності жінок репродуктивного віку. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2022;3(79):27–32.

3. Семенюк ЛМ, ЮзванкоТЮ, Козачук ЄС, Чернуха ЛС, Крижановська ОІ. Вдосконалення методів діагностики розладів репродуктивного здоров'я у жінок раннього репродуктивного віку із сексуальною дисфункцією та гіпоандрогенізмом. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2023;1(81):13–9. doi: 10.30978/CEES-2023-1-13

4. Чернуха ЛС. Гіпоандрогенізм та репродуктивна функція – проблемно-

орієнтований підхід до планування вагітності. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2023;3(83):51-62.

5. Семенюк ЛМ, Белебеєва АО, Чернуха ЛС. Гіпоандрогенні стани та жіноча сексуальна дисфункція у жінок раннього репродуктивного віку на прегравідарному етапі. В: Актуальні питання ендокринології та ендокринної хірургії : тези науково-практичної конференції з міжнародною участю (30.09 - 01.10.2021, Київ). Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2021;4(76):82-83.

РОЗДІЛ 5

ОСОБЛИВОСТІ ФУНКЦІОНУВАННЯ РЕПРОДУКТИВНОЇ СИСТЕМИ ЖІНОК ІЗ ПОРУШЕННЯМ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛУ ТА ГІПОАНДРОГЕНІЗМОМ

Визначення стану слизової вагінального тракту у жінок із гіпоандрогенізмом включене у прегравідарне обстеження у зв'язку із великим значенням структури епітелію вагіни для процесу транспорту сперматозоїдів при зачатті природним шляхом. Більшість наукових робіт присвячених вивченню особливостей будови вагінального епітелію стосуються фізіологічного зниження рівня естрогенів у перименопаузальний період [43]. Дослідники відзначають при цьому анатомічні й фізіологічні зміни у сечостатевому тракті, які пов'язують із стероїд-опосередкованим зниженням вагінальної васкуляризації, зменшенням вагінального змащування та стоншенням вагінального епітелію разом із проліферацією сполучної тканини, фрагментацією еластину та гіалінізацією колагену [49].

За умови порушення андрогенного стероїдогенезу в організмі жінок репродуктивного віку формуються умови для аномальних процесів регенерації вагінальних епітеліоцитів. Зниження товщини вагінального епітелію, зниження синтезу глікогену в поверхневому його прошарку призводить до зниження рівня лактобацил, які в нормі складають 95-98% бактеріальної маси вагінального біотопу.

Обстеження жінок основної групи 2 другого етапу (90 жінок) виявило наявність неспецифічного цервіциту у 60 (66,7%). При цьому патологічні виділення із вагіни мали 72 (80,0%) обстежених. Свербіж, печіння, а також дизурію відзначали 89 (98,9%) жінок.

Визначення особливостей вагінального мікробіому жінок із ГА та порушенням менструального циклу продемонструвало рівень рН $> 4,5$ у всіх обстежених на тлі зниженої кількості лактобацил – 41 (45,6%), або їх повної відсутності 45 (50,0%). Таким чином у обстежених жінок сформувалося

патогенне тло для росту умовно-патогенної флори, яка викликала клінічні симптоми аеробного вагінозу. Їх ознаками були:

- ✓ жовтуватого кольору білі;
- ✓ парабазальні клітини;
- ✓ відсутність «амінного запаху» у виділеннях;
- ✓ критичне зниження рівня лактобацилярної флори у 3 (3,3%) обстежених.

Не дивлячись на те, що структурні особливості будови дистального відділу уrogenітального давно відомі – це багат шаровий сквамозний епітелій [43, 162], який є чутливим до циклічних змін стероїдних гормонів організму жінки [1, 17, 43], рецепторні аспекти вагінального епітелію у випадку гіпоандрогенізму на сьогодні є малодослідженими. За даними Г.М. Балана і співавторів (2016), основним рецептором, який опосередковує вагінальну відповідь на 17β -естрадіол, є ER α [4, 43]. Дослідження останніх років свідчать про те, що дія двох ізоформ естрогенових рецепторів може змінюватися в одній і тій самій тканині залежно від дії естрогенів [43, 100]. Кількість AR зростає у напрямку від проксимального відділу вагіни до шкіри лобка, при цьому в слизовій оболонці піхви імунореактивність AR низька [43, 149]. Встановлено, що AR та ER α не мають значущих відмінностей за розподілом та експресією залежно від зазначених чинників: віку, фази менструального циклу, фізіологічного стану на тлі замісної гормональної терапії (ЗГТ) естрогенами і андрогенами [4, 43]. Знання особливостей рецепторної складової вагінального тракту є важливим з позиції відновлення його лубрикаційних спроможностей.

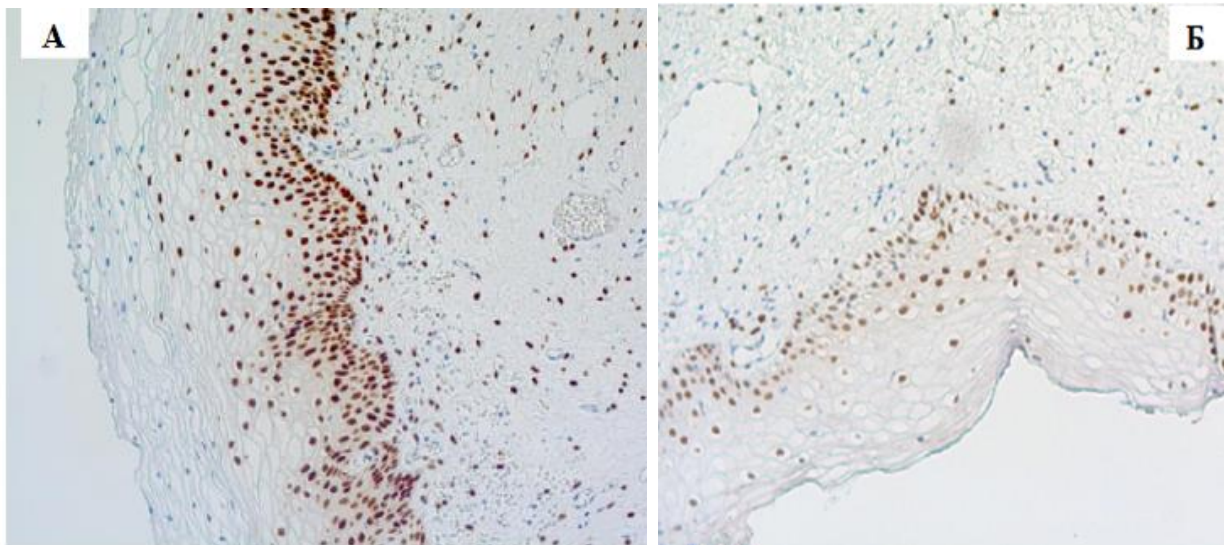
У дослідження було залучено 20 жінок підгрупи 2.1 (запропонована терапія) II етапу з біохімічно діагностованим гіпоандрогенізмом на прегравідарному етапі. Контрольну групу склали 20 здорових жінок. Проведено імуногістохімічне дослідження щільності AR і ER у дистальному відділі вагінального тракту жінок [43].

Нами виявлено помірне забарвлення ER α як в епітелії, так і в стромі стінки вагіни. Імунореактивність ER α в епітелії в основній та контрольній групі

становила $47,2 \pm 22,2$ і $86,1 \pm 8,0$ ($p < 0,001$), у стромі – відповідно $13,9 \pm 16,8$ та $86,1 \pm 8,3$ ($p < 0,001$) [43].

Отже, імунореактивність в епітелії була статистично значущо вищою, ніж у стромі ($p < 0,01$). Такий розподіл ER α відповідає даним літератури та відображує їхню безпосередню участь у регуляції процесів проліферації і диференціювання вагінального епітелію під впливом естрадіолу (E2) [43, 45, 84, 101].

У жінок контрольної групи відзначено більшу (в 1,8 рази) щільність забарвлених ER α [43]. Розташування ER α у вагінальному епітелії обох груп: клітини базально-проміжного шару вздовж базальної мембрани та проміжний шар. Клітин, які експресують ER α , у поверхневому шарі ми не виявили. У стромальних клітинах ER α містилися у фіброблестах та гладеньком'язових клітинах [43]. (рис. 5.1.1).

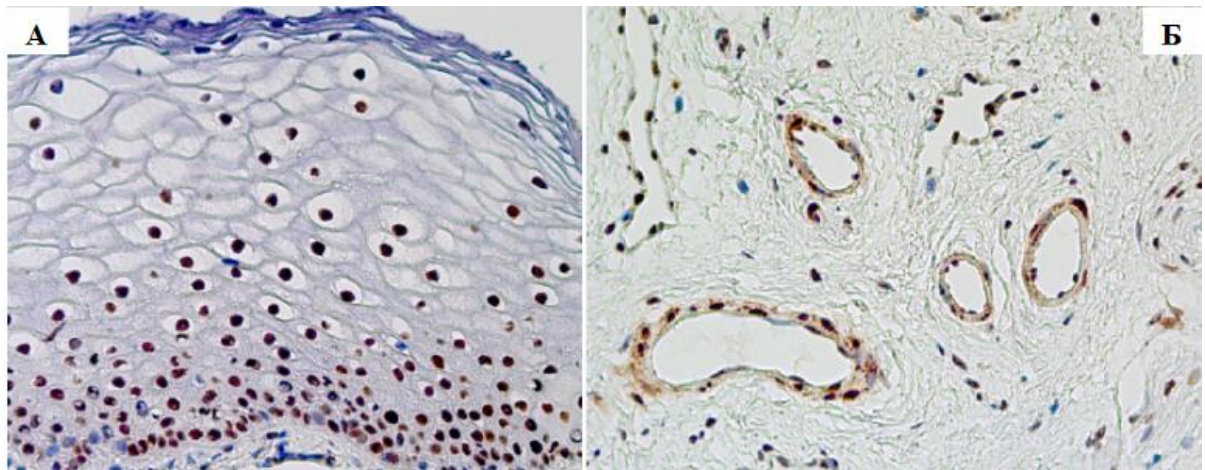


Примітка. А – контрольна група; Б – основна група 2.

Рисунок 5.1.1. Ядерне забарвлення ER α (коричневий колір) у стінці вагіни: експресія ER α у клітинах епітелію фібробластів стромі. Збільшення $\times 200$. [43].

ER β виявлено у клітинах базально-парабазального шару, проміжного шару, зрідка – поверхневого шару епітелію вагіни. Також ER β виявлено у фіброблестах, ендотелії судин, де відзначено як ядерне, так і цитоплазматичне

зabarвлення (рис. 5.1.2) [43].

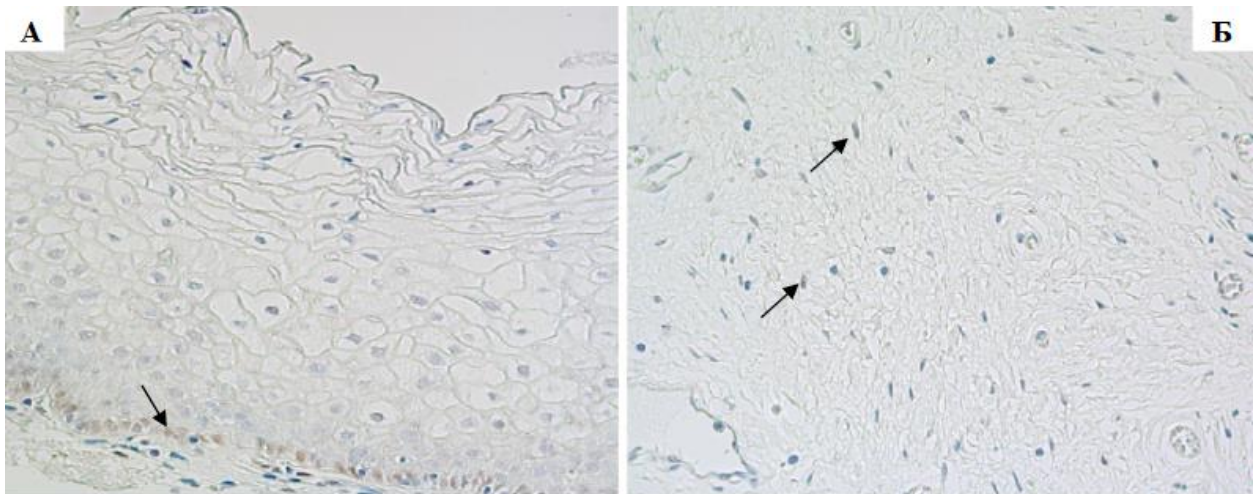


Примітка. А – експресія ERβ у базально-парабазальних і проміжних клітинах епітелію; Б – експресія ERβ у фібробластах та судинах строми.

Рисунок 5.1.2. Забарвлення ERβ у вагінальній стінці. Збільшення $\times 400$ [43].

Імунореактивність ERβ в епітелії статистично не відрізнялася від показника у строми: $33,1 \pm 22,4$ і $41,1 \pm 17,2$ ($p < 0,05$). Нами відзначено, що кількість ERβ-позитивних клітин була дещо вище в базально-парабазальному шарі здорових жінок порівняно з пацієнтками з гіпоестрогенізмом: $59,3 \pm 36,3$ та $49,5 \pm 32,2$ ($p < 0,05$) [43].

При проведенні кореляційного аналізу між ERα та ERβ в обох групах не виявили чітких зв'язків у слизовій вагінального епітелію ($r = 0,24$; $p < 0,05$) а результатами імуногістохімічного дослідження AR у вагіні частка AR-позитивних клітин у здорових жінок була мізерною ($3,8 \pm 2,2$), що є суттєво меншим, ніж у пацієток з андрогенним дефіцитом ($18,8 \pm 8,3$) [43], та у порівнянні з іншими рецепторами. Локалізувалися AR переважно в базальному шарі вздовж базальної мембрани. У строми траплялися поодинокі AR-позитивні фібробласти (рис. 5.1.3) [43].



Примітка. А – АР у базальних клітинах епітелію; Б – поодинокі АР – слабкопозитивні клітини строми.

Рисунок 5.1.3. Експресія АР у вагінальному епітелії. Збільшення $\times 400$.

Таке розташування та кількість андрогенних рецепторів, за даними авторів, сприяють відсутності патологічних андрогенізуючих впливів вагінальних формами андрогенів при їх місцевому застосуванні [45, 68, 178]. З. Халімова, А. Алмахматова (2021) припускають, що дефіцит андрогенів та збільшення АР у вагінальному епітелії є причиною зниження лубрикації, яка, за їх даними, є стероїдозалежною [43, 47].

Жінки із ПМФ та ГА головним клінічним маркером захворювання відзначали зменшення вагінального мастила – гіполубрикацію. При дослідженні вагінальних виділень ми відзначали зниженням кількості цервікального слизу у цієї категорії жінок. За літературними даними, цервікальний слиз – це складний в біохімічному і фізико-хімічному відношенні гідрогель, основні властивості якого визначаються сполуками глікозаміногліканів з протеїнами [39]. Якісний і кількісний склад глікопротеїнів залежить від гормонального тла жінки і його циклічних змін протягом менструального циклу [39]. Тому глікозаміноглікановий склад слизу дослідники вважають похідним гормонального фону [39, 90, 154]. Коректні зміни складу кількості цервікального слизу відповідно до фаз менструального циклу, зумовлюють умови для проникнення сперматозоїда у верхні відділи статевих шляхів жінки і надалі – до злиття з яйцеклітиною, що по часу дозволяє ендометрія досягти

адекватної предгравідарної трансформації. Тому фізичні і хімічні властивості слизу відіграють важливу роль у настанні природної вагітності [38, 39].

Порівняння рівня глікозаміногліканів у жінок контрольної і основної групи, дозволило встановити таступне. Для жінок контрольної групи незалежно від фази (першого чи другого циклу) показник не мав достовірних змін: 7,4 [4,5; 14,0] мг/л у першій фазі та 7,5 [3,7; 16,9] мг/л у другій ($p < 0,05$) [39]. У періовуляторний період у контрольній групі відзначалося більш ніж 5-кратне зниження їхньої концентрації: до 1,4 [0,6; 1,8] мг/л ($p < 0,05$).

Вміст глікозаміногліканів у цервікальному слизу у пацієток із ГА був достовірно зниженим по відношенню до групи контролю вже у першій фазі: 3,3 [0,8; 5,8] проти 7,4 [4,5; 14,0] мг/л [39]. На 21-24-й дні циклу у жінок основної групи цей показник демонстрував деяке зниження навіть у відношенні до початкових даних: 2,6 [1,2; 4,6] проти 3,3 [0,8; 5,8] мг/л ($p < 0,05$), та достовірну різницю із показниками здорових жінок 7,5 [3,7; 16,9] мг/л відповідно ($p < 0,05$), тобто в 1,5-3,0 рази нижче, ніж у фертильних жінок [39]. Отримані дані свідчать про те, що порівняно зі здоровими жінками у пацієток зі зниженою лубрикацією у цервікальному слизу відзначається дисбаланс глікозаміногліканів, як і суттєва зміна їхньої загальної концентрації, що є ще одним підтвердженням ановуляції [39].

УЗД органів малого таза. Оскільки ендометрій – це багатоклітинна тканина, основною функцією якої є підтримка життєздатної вагітності за рахунок гравідарної його перебудови, структура ендометрія змінюється протягом менструального циклу і тому її візуалізація є невід’ємною складовою прегравідарного обстеження.

Проведене сонографічне обстеження жінок контрольної групи виявило його циклічні зміни протягом менструального циклу. На старті 1 фази (3-7-й дні менструального циклу) ендометрій характеризувався низькою ехогенністю та однорідною структурою (у 100%) обстежених. В центрі М-відлуння візуалізувалася тонка (товщиною до 1 мм) гіперехогенна смужка, поява якої за даними авторів, обумовлена відображенням ультразвуку від поверхонь

ендометрія, що стикаються [183].

У цей період на периферії М-відлуння ми відзначали появу анехогенної смужки товщиною близько 1 мм, яка зберігається протягом усього менструального циклу.

На 8-10-й день циклу (середня стадія проліферації) ендометрій не зазнавав помітних структурних змін: відзначалася його трьохшарова структура, а товщина збільшувалася до 9-12 мм ($10,12 \pm 1,20$). Своєї максимальної товщини ендометрій жінок контрольної групи досягав в перiovуляторний період, мав чітку трьохшарову будову.

На 15-18-й день циклу (рання стадія фази секреції) товщина М-еха коливалася від 10 до 16 мм, при цьому спостерігалось підвищення ехогенності ендометрія.

На 19-23-й день циклу (середня фаза секреції) ендометрій жінок групи контролю ставав ще більш ехогенним. Його товщина у цей період досягала максимальних розмірів і становила 10-20 мм. У пізню фазу секреції (24-28-й день циклу) ендометрій залишався гіперехогенним. Іноді відзначалася його деяка неоднорідність, а товщина М-відлуння дещо зменшувалася і становила 10-17 ($11,12 \pm 4,2$) мм.

Виявлені нами структурні зміни ендометрія жінок контрольної групи відповідали даним інших авторів, які досліджували структуру секреторних змін слизової оболонки матки під впливом природних змін гормонального тла [177]. У жінок із зниженням рівня андрогенів структура ендометрія мала свої особливості. Вона відзначалася лінійною структурою ендометрія на 3-5-й день менструального циклу. З 6-7-го дня циклу відзначалося потовщення ендометрія до 4-5 мм та його проліферативна структура. Надалі, протягом циклу, товщина та структура змінювалися недостатньо, тому ми провели дослідження васкуляризації саме у цей період (табл. 5.1.1).

Дослідження васкуляризації ендометрія на 7-й день менструального циклу, $M \pm m$

Показник індексу резистентності	Жінки з гіпоандрогенією (n=90)	Контрольна група (n=30)	p
Базальні артерії	0,32±0,32	0,54±0,51	<0,05
Спіральні артерії	0,43±0,25	0,47±0,11	-
Середня швидкість маткового кровотоку	0,19±0,12	0,47±0,42*	<0,05

Отже, ГА призводить до порушення васкуляризації ендометрія за рахунок шунтового скидання крові, що відображається на показниках кровотоку в базальних артеріях та зниженні середньої швидкості маткового кровотоку.

Таким чином, зниження кровообігу ендометрія при ГА погіршує газообмін в базальному шарі ендометрія та, як наслідок, змінює проникнення гормонів до клітин-рецепторів, що призводить до порушень циклічних процесів функціонального шару матки.

Оскільки існують літературні дані про негативну роль патологічного вагінального мікробіому в формуванні хронічних запальних вогнищ, зокрема цервіцитів, та їх негативний вплив для прогресування майбутньої вагітності [73], ми прослідкували особливості маткового кровоплину в залежності від наявності хронічного цервіциту в обстежених жінок із ГА (всього 45 досліджень).

Як видно з даних, наведених у таблиці 5.1.2, більш глибокі порушення в кровообігу вагінальної частини шийки матки стосувалися жінок з хронічним запаленням шийки матки (цервіцит).

Результати кольорового картування маткових, вагінальних та дугоподібних артерій
матки першого порядку

Обстежені артерії	Контрольна група (n=30)		ГА без запального процесу (n=23)		ГА + хронічний цервіцит (n=22)	
	С/Д	IP	С/Д	IP	С/Д	IP
Маткові	3,50 (3,15-4,56)	0,70 (0,67-0,77)	3,56 (3,14-4,68)	0,71 (0,66-0,77)	4,56** (4,16-5,25)	0,77* (0,72-0,8)
Права вагінальна	3,1 (2,20-3,70)	0,65 (0,5-0,73)	3,5 (2,42-6,70)	0,71 (0,59-0,85)	4,68** (2,8 – 8,4)	0,78* (0,6-0,87)
Ліва вагінальна	2,85 (2,20-3,50)	0,65 (0,05-0,70)	3,0 (2,30-6,50)	0,68 (0,55-0,76)	4,56 (3,09-7,67)	0,78* (0,68-0,87)
Дуго-подібні	5,2 (4,36-6,90)	0,81 (0,62-0,85)	5,22 (3,00-8,00)	0,81 (0,62-0,86)	6,0 (3,83- 8,25)	0,84 (0,74-0,89)

Примітка * – $p < 0,01$; 2. ** – $p < 0,001$.

Досліджуючи особливості фолікулів на 5-7-й дні менструального циклу жінок основної групи 2 та групи порівняння, ми дійшли висновку, що достовірної різниці мав лише діаметр фолікулів (табл. 5.1.3).

Таблиця 5.1.3.

Результати обстеження структури яєчників у жінок із ГА на прекоцептивному етапі
(5-7-й дні циклу)

Показник	ГА (n=90)	Контроль (n=30)	p
Об'єм яєчника, мм	24,33±1,40	25,10±1,00	$p > 0,05$
Кількість фолікулів	9,40±2,00	10,10±1,00	$p > 0,05$
Розташування фолікулів	Дифузно, по периферії, в стромі	Дифузно, по периферії, в стромі	-
Діаметр фолікулів, мм	3,4±2	6,4±1	$p < 0,001$

Висновки до розділу 5

Таким чином, ультразвуковий моніторинг відзначає ранні порушення фолікулярного зростання, що супроводжуються у майбутньому ановуляцією,

відсутністю секреторної трансформації ендометрія, порушенням васкуляризації як ендометрія, так і вагінальної та цервікальної частин репродуктивного тракту жінок із ГА.

Виявлені порушення як вагінальної мікробіоти, так і колоїдного спектру цервікального слизу на тлі рецепторно-гормональної дисфункції гіпоандрогенового спрямування, є свідченням багатокomпонентних змін у різних ланках регуляції менструальної та сексуальної функцій жіночого організму, що створює патогенне тло для настання вагітності та сприяє безпліддю.

Результати даного розділу використані у таких публікаціях.

1. Семенюк ЛМ, Юзвенко ТЮ, Дем'яненко ЛВ, Чернуха ЛС, Белебеєва ОА. Рецепторні аспекти зниження лубрикації у жінок репродуктивного віку з гіпоандрогенізмом. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2021;3(75):53–9. <https://doi.org/10.30978/CEES-2021-3-53>

2. Семенюк ЛМ, Дем'яненко ЛВ, Чернуха ЛС, Крижановська ОІ. Склад цервікального слизу як показник фертильності жінок зі зниженою лубрикацією та недостатністю андрогенів. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2020;1(69):14–8.

3. Чернуха ЛС, Крижановська ОІ. Сексуальна дисфункція як вияв автоімунного розладу щитоподібної залози у жінок репродуктивного віку. В: Актуальні питання ендокринології та ендокринної хірургії» (28-29.09.2023, Київ) : тези науково-практичної конференції з міжнародною участю. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2023;2(82):70.

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ЕФЕКТИВНОСТІ ПРЕГРАВІДАРНОЇ ПІДГОТОВКИ ЖІНОК

Для виконання цього етапу роботи було проведено розподіл жінок основної групи 2 другого етапу на підгрупи в залежності від запропонованої терапії. Підгрупу 2.1 склали 45 жінок із запропонованою терапією, яка базувалася на особливостях їх гормонального тла, а також включала корекцію показників гомоцистеїну і вітаміну Д. Підгрупу 2.2 склали 45 жінок основної групи, які отримували загальноприйнятту терапію.

Для цього нами було виконане дослідження особливостей гормонального гомеостаза та рівнів вітаміну Д і гомоцистеїну в жінок у контрольні терміни лікування – 3, 6, 9 місяців.

В таблиці 6.1.1 надано отримані нами показники по закінченні трьох-місячної терапії у групі із запропонованою терапією по відношенню до вихідних даних.

Таблиця 6.1.1.

Гомеостатичні показники у жінок основної підгрупи 2.1 (n=45) до лікування та після трьох місяців лікування

Показник, одиниця виміру	До лікування Me [P ₁₆ ; P ₈₄] Min - Max	3 міс. лікування Me [P ₁₆ ; P ₈₄] Min - Max	Zx Z _{кр} =3,291	Значимість для P-value <0,001*
Вітамін Д, нмоль/л	22,25 [15,30; 26,20] 14,50 - 26,30	45,30 [34,20; 53,07] 14,50 - 26,30	8,167	Розбіжності значущі
Гомоцистеїн, мкмоль/л	9,60 [8,90; 11,50] 7,20 - 14,80	8,20 [7,10; 9,40] 6,10 - 10,30	5,512	Розбіжності значущі
ТТГ, мкОд/мл	3,20 [3,10; 4,10] 2,10 - 5,30	2,90 [2,60; 3,90] * 2,60 - 3,90	4,301	Розбіжності слабозначущі
ФСГ, Од/л	4,90 [4,10; 5,20] 4,10 - 5,30	5,40 [5,10; 5,80] 4,90 - 6,30*	6,460	Розбіжності значущі

Показник, одиниця виміру	До лікування Me [P ₁₆ ; P ₈₄] Min - Max	3 міс. лікування Me [P ₁₆ ; P ₈₄] Min - Max	Z _x Z _{кр} =3,291	Значимість для P-value <0,001*
ЛГ, Од/л	3,70 [2,80; 4,10] 2,20 - 4,90	4,10 [3,60; 4,60] 3,20 - 6,30	4,172	Розбіжності слабозначущі
ПРЛ, нг/мл	22,50 [21,20; 33,08] 19,20 - 36,50	18,30 [16,20; 22,18] 12,40 - 27,50	5,883	Розбіжності значущі
Естрадіол, пг/мл	45,20 [38,11; 52,70] 19,30 - 54,20*	54,90 [48,90; 59,90] 38,10 - 69,40	5,697	Розбіжності значущі
Прогестерон, нг/мл	0,23 [0,21; 0,24] 0,19 - 0,23*	0,27 [0,23; 0,31] 0,21 - 0,35	5,867	Розбіжності значущі
Твільн., пг/мл	0,90 [0,90; 1,30] 0,80 - 1,40	1,20 [0,90; 1,60] 0,80 - 2,10	2,485	Розбіжності незначущі
ДГЕА-С, мкг/дл	43,20 [32,81; 49,45] 31,60 - 56,20	90,50 [78,40; 134,46] 40,50 - 189,90	7,783	Розбіжності значущі
17-ОП, нг/мл	0,89 [0,67; 1,15] 0,67 - 1,82	0,80 [0,74; 1,01] 0,67 - 1,23	1,465	Розбіжності незначущі

Примітки:

1. * – критерій Манна-Уїтні;
2. P₁₆** – 16-й перцентиль (процентиль);
3. P₈₄*** – 84-й перцентиль (процентиль);
4. Me – медіана сукупності;
5. Z_{кр} – критичне значення критерію Стьюдента для обраних розмірів сукупностей.

Як видно з даних таблиці 6.1.1, позитивну тенденцію до зростання продемонстрували рівні вітаміну Д3, ФСГ, естрадіолу, прогестерону, ДГЕА-С (p<0,001). Достовірне зниження відзначено у рівнях гомоцистеїну і пролактину (p<0,001). Незначні позитивні зміни відзначені у показниках ЛГ та ТТГ.

У групі із загальноприйнятою терапією у цей термін досліджувані показники представлені у таблиці 6.1.2.

Гомеостатичні показники у жінок групи порівняння (підгрупа 2.2, n=45) до лікування та після трьох місяців лікування

Показник, одиниця виміру	До лікування Me [P ₁₆ ; P ₈₄] Min - Max	3 міс. лікування Me [P ₁₆ ; P ₈₄] Min - Max	Zx Z _{кр} =3,291	Значимість для P-value <0,001*
Вітамін Д, нмоль/л	20,00 [19,60; 22,00] 19,00 - 23,60	39,20 [37,20; 46,12] 33,20 - 56,10*	8,167	Розбіжності значущі
Гомоцистеїн, мкмоль/л	9,60 [8,90; 11,50] 7,20 - 14,80	9,60 [8,90; 11,36] 7,20 - 14,80	1,194	Розбіжності незначущі
ТТГ, мкОд/мл	3,20 [3,10; 4,29] 2,60 - 4,40	3,20 [3,10; 3,90] 2,60 - 4,40	1,174	Розбіжності незначущі
ФСГ, Од/л	4,90 [4,10; 5,20] 4,10 - 5,30	4,90 [4,40; 5,20] 4,10 - 5,30*	0,827	Розбіжності незначущі
ЛГ, Од/л	3,70 [2,80; 4,10] 2,50 - 4,90	3,70 [2,91; 4,10] 2,50 - 4,90	0,355	Розбіжності незначущі
ПРЛ, нг/мл	22,30 [19,30; 28,90] 18,80 - 37,20	21,20 [19,30; 25,58] 18,20 - 37,20	2,352	Розбіжності незначущі
Естрадіол пг/мл	45,20 [38,11; 52,70] 19,30 - 54,20	47,60 [40,24; 53,80] 34,20 - 55,80*	1,009	Розбіжності незначущі
Прогестерон нг/мл	0,23 [0,21; 0,24] 0,19 - 0,27	0,23 [0,21; 0,24] 0,19 - 0,27	0,335	Розбіжності незначущі

Продовження таблиці 6.1.2.

Показник, одиниця виміру	До лікування Me [P ₁₆ ; P ₈₄] Min - Max	3 міс. лікування Me [P ₁₆ ; P ₈₄] Min – Max	Z _x Z _{кр} =3,291	Значимість для P-value <0,001*
Т вільн. нг/мл	0,90 [0,80; 1,40] 0,80 - 1,40	0,90 [0,80; 1,43] 0,70 - 1,90	0,004	Розбіжності незначущі
ДГЕА-С мкг/дл	43,20 [32,81; 49,45] 31,60 - 56,20	43,20 [37,10; 49,95] 31,60 - 56,20	0,746	Розбіжності незначущі
17-ОП нг/мл	0,89 [0,67; 1,15] 0,67 - 1,82	0,89 [0,67; 1,12] 0,67 - 1,10	0,258	Розбіжності незначущі

Примітки:

1. * – критерій Манна-Уїтні;
2. P₁₆** – 16-й перцентиль (процентиль);
3. P₈₄*** – 84-й перцентиль (процентиль);
4. Me – медіана сукупності;
5. Z_{кр} – критичне значення критерію Стьюдента для обраних розмірів сукупностей.

Аналіз даних таблиці 6.1.2 продемонстрував достовірні зміни лише по показнику вітаміну Д у жінок цієї групи ($p < 0,001$). Ми провели порівняння гомеостатичних показників підгрупи 2.2 із показниками групи контролю. Це порівняння необхідне для готовності жінок до безпечного материнства.

Нами було визначено, що за кожним із досліджуваних показників в обох групах, не дивлячись на позитивні зміни у жінок підгрупи 2,1, не відбулося їх нормалізації ($p < 0,001$).

Отже, трьохмісячний термін лікування не створює безпечного гормонального тла для майбутньої вагітності.

Аналіз гомеостатичних показників на тлі шести місяців терапії за запропонованим алгоритмом представлений у таблиці 6.1.3.

Гомеостатичні показники у жінок підгрупи 2.1 (n=45) у порівнянні після трьох місяців та шести місяців лікування

Показник, одиниця виміру	3 міс. лікування Me [P ₁₆ ; P ₈₄] Min - Max	6 міс. лікування Me [P ₁₆ ; P ₈₄] Min - Max	Z _x Z _{кр} =3,291	Значимість для P-value <0,001*
Вітамін Д, нмоль/л	45,30 [34,20; 53,07] 14,50 - 26,30	82,80 [69,75;89,68] 52,20 - 99,20	8,070	Розбіжності значущі
Гомоцистеїн, мкмоль/л	8,20 [7,10; 9,40] 6,10 - 10,30	6,40 [5,80; 7,10] 5,30 - 7,90	6,403	Розбіжності значущі
ТТГ, мкОд/мл	2,90 [2,60; 3,90] * 2,60 - 3,90	2,50 [2,30; 2,60] 2,10 - 2,90	6,250	Розбіжності значущі
ФСГ, Од/л	5,40 [5,10; 5,80] 4,90 - 6,30*	6,70 [6,30;6,90] 5,90 - 7,80	8,045	Розбіжності значущі
ЛГ, Од/л	4,10 [3,60; 4,60] 3,20 - 6,30	5,40 [4,30; 6,09] 4,10 - 6,90	6,076	Розбіжності значущі
ПРЛ, нг/мл	18,30 [16,20; 22,18] 12,40 - 27,50	13,60 [12,40;15,80] 11,20 - 18,40	6,528	Розбіжності значущі
Естрадіол, пг/мл	54,90 [48,90; 59,90] 38,10 - 69,40	69,30 [60,33;89,90] 56,90 - 99,40	7,061	Розбіжності значущі
Прогестерон, нг/мл	0,27 [0,23; 0,31] 0,21 - 0,35	0,32 [0,29; 0,37] 0,26 - 0,43	5,213	Розбіжності значущі

Продовження таблиці 6.1.3.

Показник, одиниця виміру	3 міс. лікування Me [P16; P84] Min - Max	6 міс. лікування Me [P16; P84] Min - Max	Zx Z _{кр} =3,291	Значимість для P-value <0,001*
Т вільн., нг/мл	1,20 [0,90; 1,60] 0,80 - 2,10	1,80 [1,30; 2,10] 1,10 - 2,50	4,898	Розбіжності значущі
ДГЕА-С, мкг/дл	90,50 [78,40; 134,46] 40,50 - 189,90	165,40 [121,10; 189,80] 89,90 - 231,10	5,951	Розбіжності значущі
17-ОП, нг/мл	0,80 [0,74; 1,01] 0,67 - 1,23	0,78 [0,67; 0,89] 0,67 - 1,20	2,038	Розбіжності незначущі

Примітки:

- * – критерій Манна-Уїтні;
- P₁₆** – 16-й перцентиль (процентиль);
- P₈₄*** – 84-й перцентиль (процентиль);
- Me – медіана сукупності;
- Z_{кр} – критичне значення критерію Стьюдента для обраних розмірів сукупностей.

Як видно із даних таблиці 6.1.3, в контрольний термін відзначені достовірні позитивні зміни за всіма досліджуваними показниками, окрім рівня 17-ОП ($p < 0,001$). Та, як ми говорили і раніше, цей показник не є визначальним у формуванні гіпоандрогенізму в жінок.

Ми прослідкували зміни показників гомеостаза під впливом загальноприйнятої терапії (табл. 6.1.4).

Гомеостатичні показники у жінок підгрупи 2.2 (n=45) у контрольні терміни після трьох і шести місяців лікування

Показник, одиниця виміру	3 міс. лікування Me [P ₁₆ ; P ₈₄] Min - Max	6 міс. лікування Me [P ₁₆ ; P ₈₄] Min - Max	Z _x Z _{кр} =3,291	Значимість для P-value <0,001*
Вітамін Д, нмоль/л	39,20 [37,20; 46,12] 33,20 - 56,10*	42,10 [37,91; 52,61] 33,20 - 57,80	1,961	Розбіжності незначущі
Гомоцистеїн, мкмоль/л	9,60 [8,90; 11,36] 7,20 - 14,80	9,23 [7,81; 10,36] 6,10 - 13,80	0,367	Розбіжності незначущі
ТТГ, мкОд/мл	3,20 [3,10; 3,90] 2,60 - 4,40	3,01 [2,90; 3,30] 2,20 - 4,12	0,581	Розбіжності незначущі
ФСГ, Од/л	4,90 [4,40; 5,20] 4,10 - 5,30*	4,93 [4,40; 5,21] 4,10 - 6,20	0,666	Розбіжності незначущі
ЛГ, Од/л	3,70 [2,91; 4,10] 2,50 - 4,90	3,80 [2,91; 4,29] 2,50 - 5,30	0,726	Розбіжності незначущі
ПРЛ, нг/мл	21,20 [19,30; 25,58] 18,20 - 37,20	21,12 [18,82; 23,16] 14,30 - 36,20	0,803	Розбіжності незначущі
Естрадіол, пг/мл	47,60 [40,24; 53,80] 34,20 - 55,80*	48,60 [40,24; 52,90] 34,20 - 68,30	0,408	Розбіжності незначущі
Прогестерон, нг/мл	0,23 [0,21; 0,24] 0,19 - 0,27	0,23 [0,21; 0,25] 0,19 - 0,28	0,730	Розбіжності незначущі

Продовження таблиці 6.1.4.

Показник, одиниця виміру	3 міс. лікування Me [P16; P84] Min - Max	6 міс. лікування Me [P16; P84] Min - Max	Z _x Z _{кр} =3,291	Значимість для P-value <0,001*
Т вільн., нг/мл	0,90 [0,80; 1,40] 0,70 - 1,90	1,10 [0,80; 1,69] 0,70 - 2,10	0,492	Розбіжності незначущі
ДГЕА-С, мкг/дл	43,20 [37,10; 49,45] 31,60 - 56,20	44,30 [37,10; 56,20] 31,60 - 167,80	0,855	Розбіжності незначущі
17-ОП, нг/мл	0,89 [0,67; 1,12] 0,67 - 1,10	0,89 [0,67; 1,12] 0,67 - 1,10	0,093	Розбіжності незначущі

Примітки:

- * – критерій Манна-Уїтні;
- P₁₆** – 16-й перцентиль (процентиль);
- P₈₄*** – 84-й перцентиль (процентиль);
- Me – медіана сукупності;
- Z_{кр} – критичне значення критерію Стюдента для обраних розмірів сукупностей.

Проаналізувавши дані таблиці 6.1.4, ми дійшли висновку, що достовірних змін у порівнянні із трьохмісячним терміном терапії у підгрупі 2.2 не виявлено.

Надалі ми провели порівняння у зміні гомеостатичних показників у жінок основної групи (підгрупи 2.1 і 2.2) та групи контролю (n=30) після шести місяців лікування (табл. 6.1.5).

Таблиця 6.1.5.

Гомеостатичні показники у жінок підгрупи 2.1 (n=45), підгрупи 2.2 (n=45) та групи контролю (n=30) після шести місяців лікування ($Q_{kr}=2,807$ для рівня значущості $p<0,01^*$)

Показник, одиниця виміру	Підгрупа 2.1 Me [P ₁₆ ; P ₈₄] Min - Max	Підгрупа 2.2 Me [P ₁₆ ; P ₈₄] Min - Max	Група контр. Me [P ₁₆ ; P ₈₄] Min - Max	Q1-2	Q1-к	Q2-к
Вітамін Д, нмоль/л	82,80 [69,75; 89,68] 52,20 - 99,20	42,10 [37,91; 52,61] 33,20 - 57,80	93,65 [87,50; 104,19] 79,30 - 113,20	6,650 Розбіж- ності значущі	3,349 Розбіж- ності значущі	9,297 Розбіж- ності значущі
Гомо- цистеїн, мкмоль/л	6,40 [5,80; 7,10] 5,30 - 7,90	9,23 [7,81; 10,36] 6,10 - 13,80	6,00 [5,00; 6,10] 4,8 - 9,90	6,012 Розбіж- ності значущі	3,534 Розбіж- ності значущі	8,912 Розбіж- ності значущі
ТТГ, мкОд/мл	2,50 [2,30; 2,60] 2,10 - 2,90	3,01 [2,90; 3,30] 2,20 - 4,12	1,65 [1,10; 1,97] 0,80 - 2,20	5,468 Розбіж- ності значущі	4,810 Розбіж- ності значущі	9,701 Розбіж- ності значущі
ФСГ, Од/л	6,70 [6,30; 6,90] 5,90 - 7,80	4,93 [4,40; 5,21] 4,10 - 6,20	8,15 [7,86; 8,60] 7,2 - 8,90	5,727 Розбіж- ності значущі	4,724 Розбіж- ності значущі	9,847 Розбіж- ності значущі
ЛГ, Од/л	5,40 [4,30; 6,09] 4,10 - 6,90	3,80 [2,91; 4,29] 2,50 - 5,30	7,80 [7,10; 8,14] 6,9 - 8,40	5,377 Розбіж- ності значущі	4,905 Розбіж- ності значущі	9,715 Розбіж- ності значущі
ПРЛ, нг/мл	13,60 [12,40; 15,80] 11,20 - 18,40	21,12 [18,82; 23,16] 14,30 - 36,20	11,20 [9,50; 13,14] 9,20 - 21,20	6,426 Розбіж- ності значущі	3,146 Розбіж- ності значущі	8,893 Розбіж- ності значущі

Продовження таблиці 6.1.5.

Показник, одиниця виміру	Підгрупа 2.1 Me [P ₁₆ ; P ₈₄] Min - Max	Підгрупа 2.2 Me [P ₁₆ ; P ₈₄] Min - Max	Група контр. Me [P ₁₆ ; P ₈₄] Min - Max	Q1-2	Q1-к	Q2-к
Естрадіол, пг/мл	69,30 [60,33; 89,90] 56,90 - 99,40	48,60 [40,24; 52,90] 34,20 - 68,30	93,20 [89,36; 99,30] 79,50 - 121,30	6,088 Розбіж- ності значущі	3,842 Розбіж- ності значущі	9,287 Розбіж- ності значущі
Прогес- терон, нг/мл	0,32 [0,29; 0,37] 0,26 - 0,43	0,23 [0,21; 0,25] 0,19 - 0,28	0,34 [0,33; 0,43] 0,31 - 0,46	6,976 Розбіж- ності значущі	2,507 Розбіж- ності незначущі	8,746 Розбіж- ності значущі
Твільн., пг/мл	1,80 [1,30; 2,10] 1,10 - 2,50	1,10 [0,80; 1,69] 0,70 - 2,10	3,10 [2,90; 3,40] 2,70 - 3,40	4,103 Розбіж- ності значущі	5,483 Розбіж- ності значущі	9,153 Розбіж- ності значущі
ДГЕА-С, мкг/дл	165,40 [121,10; 189,80] 89,90 - 231,10	44,30 [37,10; 56,20] 31,60 - 167,80	345,90 [293,40; 408,82] 280,20 - 423,90	5,861 Розбіж- ності значущі	4,697 Розбіж- ності значущі	9,939 Розбіж- ності значущі
17-ОП, нг/мл	0,78 [0,67; 0,89] 0,67 - 1,20	0,89 [0,67; 1,12] 0,67 - 1,10	0,78 [0,67; 0,84] 0,54 - 0,93	2,617 Розбіж- ності незначущі	1,044 Розбіж- ності незначущі	3,385 Розбіж- ності значущі

Примітки:

1. * – критерій Данна;
2. P₁₆** – 16-й перцентиль (процентиль);
3. P₈₄*** – 84-й перцентиль (процентиль);
4. Me – медіана сукупності;
5. Q_{кр} – критичне значення критерію Q для порівняння з урахуванням контр. групи.

Аналіз показників, представлених у таблиці 6.1.5, продемонстрував нормалізацію показника прогестерону в жінок із запропонованою терапією. За іншими

показниками, у підгрупі 2.1 – чітка тенденція до нормалізації, достовірна різниця з показниками підгрупи 2.2 ($p < 0,001$), достовірна різниця з показниками групи контролю. Тому шестимісячна терапія – недостатній термін для отримання достовірно безпечних показників для майбутньої гестації. Ми прослідкували тенденцію змін гомеостатичних показників у термін 9 місяців та порівняли їх із показниками після шести місяців лікування (табл. 6.1.6).

Таблиця 6.1.6.

Гомеостатичні показники у жінок підгрупи 2.1 ($n=45$) у контрольні терміни після шести та дев'яти місяців лікування

Показник, одиниця виміру	6 міс. лікування Me [P ₁₆ ; P ₈₄] Min - Max	9 міс. лікування Me [P ₁₆ ; P ₈₄] Min - Max	Zx Z _{кр} =3,291	Значимість для P-value <0,001*
Вітамін Д, нмоль/л	82,80 [69,75;89,68] 52,20 - 99,20	98,30 [87,20;107,20] 64,40 - 107,20	5,596	Розбіжності значущі
Гомоцистеїн, мкмоль/л	6,40 [5,80; 7,10] 5,30 - 7,90	5,60 [5,30; 6,10] 4,90 - 6,90	5,483	Розбіжності значущі
ТТГ, мкОд/мл	2,50 [2,30; 2,60] 2,10 - 2,90	2,10 [1,80; 2,40] 1,30 - 2,70	5,572	Розбіжності значущі
ФСГ, Од/л	6,70 [6,30;6,90] 5,90 - 7,80	7,70 [6,90; 8,30] 6,10 - 8,80	6,238	Розбіжності значущі
ЛГ Од/л	5,40 [4,30; 6,09] 4,10 - 6,90	6,50 [5,30; 7,20] 4,20 - 7,90	5,310	Розбіжності значущі
ПРЛ, нг/мл	13,60 [12,40;15,80] 11,20 - 18,40	12,10 [9,47; 13,86] 9,10 - 15,80	4,923	Розбіжності значущі

Продовження таблиці 6.1.6.

Показник, одиниця виміру	6 міс. лікування Me [P16; P84] Min - Max	9 міс. лікування Me [P16; P84] Min - Max	Zx Z _{кр} =3,291	Значимість для P-value <0,001*
Естрадіол, пг/мл	69,30 [60,33;89,90] 56,90 - 99,40	98,20 [78,42;99,40] 58,90 - 109,40	5,447	Розбіжності значущі
Прогестерон, нг/мл	0,32 [0,29; 0,37] 0,26 - 0,43	0,37 [0,31; 0,43] 0,28– 0,45	4,382	Розбіжності слабозначущі
Т вільн., пг/мл	1,80 [1,30; 2,10] 1,10 - 2,50	2,50 [2,10; 2,80] 1,40 - 3,20	6,311	Розбіжності значущі
ДГЕА-С, мкг/дл	165,40 [121,10;189,80] 89,90 - 231,10	226,20 [179,01;275,98] 119,70 - 298,30	6,298	Розбіжності значущі
17-ОП, нг/мл	0,78 [0,67; 0,89] 0,67 - 1,20	0,76 [0,67; 0,78] 0,56 - 0,90	0,29899	Розбіжності незначущі

Примітки:

1. * – критерій Манна-Уїтні;
2. P₁₆** – 16-й перцентиль (процентиль);
3. P₈₄*** – 84-й перцентиль (процентиль);
4. Me – медіана сукупності;
5. Z_{кр} – критичне значення критерію Стьюдента для обраних розмірів сукупностей.

Результати досліджень продемонстрували їх динамічні достовірні зміни в термін лікування 3-9 місяців у жінок із запропонованою терапією (p<0,001). Оскільки рівень прогестерону мав достовірні зміни вже на шостому місяці терапії, то в подальшому визначалося його незначне зростання.

Ми прослідкували аналогічні показники у жінок підгрупи 2.2 (групи порівняння) із загальноприйнятою терапією (табл. 6.1.7).

Гомеостатичні показники у жінок підгрупа 2.2 (n=45) у контрольні терміни після шести та дев'яти місяців лікування

Показник, одиниця виміру	6 міс. лікування Me [P ₁₆ ; P ₈₄] Min - Max	9 міс. лікування Me [P ₁₆ ; P ₈₄] Min - Max	Z _x Z _{кр} =3,291	Значимість для P-value <0,001*
Вітамін Д, нмоль/л	42,10 [37,91; 52,61] 33,20 - 57,80	42,13 [38,20; 54,02] 33,30 - 65,20	0,416	Розбіжності незначущі
Гомоцистеїн, мкмоль/л	9,23 [7,81; 10,36] 6,10 - 13,80	9,21 [7,81; 10,16] 6,10 - 13,84	0,234	Розбіжності незначущі
ТТГ, мкОд/мл	3,01 [2,90; 3,30] 2,20 - 4,12	3,18 [2,68; 3,31] 2,20 - 4,11	0,149	Розбіжності незначущі
ФСГ, Од/л	4,93 [4,40; 5,21] 4,10 - 6,20	5,10 [4,30; 5,30] 4,10 - 7,30	0,343	Розбіжності незначущі
ЛГ, Од/л	3,80 [2,91; 4,29] 2,50 - 5,30	3,80 [3,10; 4,29] 2,50 - 5,90	0,299	Розбіжності незначущі
ПРЛ, нг/мл	21,12 [18,82; 23,16] 14,30 - 36,20	21,20 [18,80; 24,18] 13,20 - 37,20	0,315	Розбіжності незначущі
Естрадіол, пг/мл	48,60 [40,24; 52,90] 34,20 - 68,30	50,10 [41,10; 54,15] 34,20 - 89,40	0,448	Розбіжності незначущі
Прогестерон, нг/мл	0,23 [0,21; 0,25] 0,19 - 0,28	0,23 [0,21; 0,27] 0,19 - 0,32	0,395	Розбіжності незначущі

Продовження таблиці 6.1.7.

Показник, одиниця виміру	6 міс. лікування Me [P16; P84] Min - Max	9 міс. лікування Me [P16; P84] Min - Max	Zx Z _{кр} =3,291	Значимість для P-value <0,001*
Твільн., нг/мл	1,10 [0,80; 1,69] 0,70 - 2,10	1,10 [0,80; 1,69] 0,70 - 2,40	0,266	Розбіжності незначущі
ДГЕА-С, мкг/дл	44,30 [37,10; 56,20] 31,60 - 167,80	44,30 [37,24; 56,87] 31,60- 201,10	0,408	Розбіжності незначущі
17-ОП, нг/мл	0,89 [0,67; 1,12] 0,67 - 1,10	0,89 [0,67; 1,10] 0,67 - 1,10	0,173	Розбіжності незначущі

Примітки:

- * – критерій Манна-Уїтні;
- P₁₆** – 16-й перцентиль (процентиль);
- P₈₄*** – 84-й перцентиль (процентиль);
- Me – медіана сукупності;
- Z_{кр} – критичне значення критерію Стьюдента для обраних розмірів сукупностей.

Як видно із показників таблиці 6.1.7, значущих змін в терміні терапії з шостого до дев'ятого місяця не відзначено. Тобто, видимих результатів проведена загальноприйнята терапія не продемонструвала.

Ми порівняли отримані нами показники після дев'ятимісячного лікування у групах порівняння та у контрольній групі (табл. 6.1.8).

Таблиця 6.1.8.

Гомеостатичні показники у жінок підгрупи 2.1 (n=45), підгрупи 2.2 (n=45) та групи контролю (n=30) після дев'яти місяців лікування (Zкр=3,291 для P-value <0,001*)

Показник, одиниця виміру	Підгрупа 2.1 Me [P ₁₆ ; P ₈₄] Min - Max	Підгрупа 2.2 Me [P ₁₆ ; P ₈₄] Min - Max	Група контр. Me [P ₁₆ ; P ₈₄] Min - Max	Q1-2	Q1-к	Q2-к
Вітамін Д, нмоль/л	98,30 [87,20; 107,20] 64,40 - 107,20	42,13 [38,20; 54,02] 33,30 - 65,20	93,65 [87,50; 104,19] 79,30 - 113,20	8,123 Розбіж- ності значущі	0,121 Розбіж- ності незначущі	7,386 Розбіж- ності значущі
Гомо- цистеїн, мкмоль/л	5,60 [5,30; 6,10] 4,90 - 6,90	9,21 [7,81; 10,16] 6,10 - 13,84	6,00 [5,00; 6,100] 4,8 - 9,90	7,694 Розбіж- ності значущі	0,646 Розбіж- ності незначущі	7,528 Розбіж- ності значущі
ТТГ мкОд/мл	2,10 [1,80; 2,40] 1,30 - 2,70	3,18 [2,68; 3,31] 2,20 - 4,11	1,65 [1,10; 1,97] 0,80 - 2,20	6,644 Розбіж- ності значущі	2,962 Розбіж- ності значущі	8,904 Розбіж- ності значущі
ФСГ, Од/л	7,70 [6,90; 8,30] 6,10 - 8,80	5,10 [4,30; 5,30] 4,10 - 7,30	8,15 [7,86; 8,60] 7,2 - 8,90	6,791 Розбіж- ності значущі	2,628 Розбіж- ності незначущі	8,702 Розбіж- ності значущі
ЛГ, Од/л	6,50 [5,30; 7,20] 4,20 - 7,90	3,80 [3,10; 4,29] 2,50 - 5,90	7,80 [7,10; 8,14] 6,9 - 8,40	6,256 Розбіж- ності значущі	3,797 Розбіж- ності значущі	9,392 Розбіж- ності значущі
ПРЛ, нг/мл	12,10 [9,47; 13,86] 9,10 - 15,80	21,20 [18,80; 24,18] 13,20 - 37,20	11,20 [9,50; 13,14] 9,20 - 21,20	7,623 Розбіж- ності значущі	0,833 Розбіж- ності незначущі	7,651 Розбіж- ності значущі

Показник, одиниця виміру	Підгрупа 2.1 Me [P ₁₆ ; P ₈₄] Min - Max	Підгрупа 2.2 Me [P ₁₆ ; P ₈₄] Min - Max	Група контр. Me [P ₁₆ ; P ₈₄] Min - Max	Q1-2	Q1-к	Q2-к
Естрадіол, пг/мл	98,20 [78,42; 99,40] 58,90 - 109,40	50,10 [41,10; 54,15] 34,20 - 89,40	93,20 [89,36; 99,30] 79,50 - 121,30	7,873	0,187	7,229
				Розбіж- ності значущі	Розбіж- ності незначущі	Розбіж- ності значущі
Прогес- терон, нг/мл	0,37 [0,31; 0,43] 0,28 - 0,45	0,23 [0,21; 0,27] 0,19 - 0,32	0,34 [0,33; 0,43] 0,31 - 0,46	8,132	0,132	7,141
				Розбіж- ності значущі	Розбіж- ності незначущі	Розбіж- ності значущі
Твільн., пг/мл	2,50 [2,10; 2,80] 1,40 - 3,20	1,10 [0,80; 1,69] 0,70 - 2,40	3,10 [2,90; 3,40] 2,70 - 3,40	5,914	4,199	9,488
				Розбіж- ності значущі	Розбіж- ності значущі	Розбіж- ності значущі
ДГЕА-С, мкг/дл	226,20 [179,01; 275,98] 119,70 - 298,30	44,30 [37,24; 56,87] 31,60 - 201,10	345,90 [293,40; 408,82] 280,20 - 423,90	5,982	4,534	9,885
				Розбіж- ності значущі	Розбіж- ності значущі	Розбіж- ності значущі
17-ОП, нг/мл	0,76 [0,67; 0,78] 0,56 - 0,90	0,89 [0,67; 1,10] 0,67 - 1,10	0,78 [0,67; 0,84] 0,54 - 0,93	4,445	1,067	2,910
				Розбіж- ності значущі	Розбіж- ності незначущі	Розбіж- ності значущі

Примітки:

- * – критерій Манна-Уїтні;
- P₁₆** – 16-й персентиль (процентиль);
- P₈₄*** – 84-й персентиль (процентиль);
- Me – медіана сукупності;
- Z_{кр} – критичне значення критерію Стьюдента для обраних розмірів сукупностей.

Аналіз представлених у таблиці 6.1.8 показників продемонстрував нормалізацію рівнів вітаміну Д, ГЦ, ФСГ, пролактину, естрадіолу, прогестерону

лише у жінок із запропонованою терапією. Не дивлячись на чітку позитивну динаміку, за показниками ТТГ, ЛГ, Твільн. та ДГЕА-С, в порівнянні із групою контролю існує суттєва різниця. Вказані особливості гормонального тла відносять жінок із гіпоандрогенізмом до групи ризику як по настанню вагітності, так і по її прогресуванню.

У групі із загальноприйнятою терапією відзначалася достовірною різниця як по відношенню до жінок із запропонованою терапією, так і з контрольною групою (див. табл. 6.1.8), тому гормональне тло таких жінок не може розглядатися як позитивне по прогнозу щодо настання та прогресування вагітності навіть після дев'ятимісячної прегравідарної підготовки.

Графічно отримані нами в процесі дослідження дані можна відобразити за допомогою діаграми (рис. 6.1.1, 6.1.2, 6.1.3). Ми використовували тест Данна, оскільки він дає можливість виконувати попарні порівняння між кожною незалежною групою та повідомляє, які групи статистично значуще різняться на якомусь рівні.

Діаграму критичних значень Q вище представлених у таблиці показників протягом усього періоду лікування (три, шість і дев'ять місяців відповідно) наведено на рис. 6.1.1.

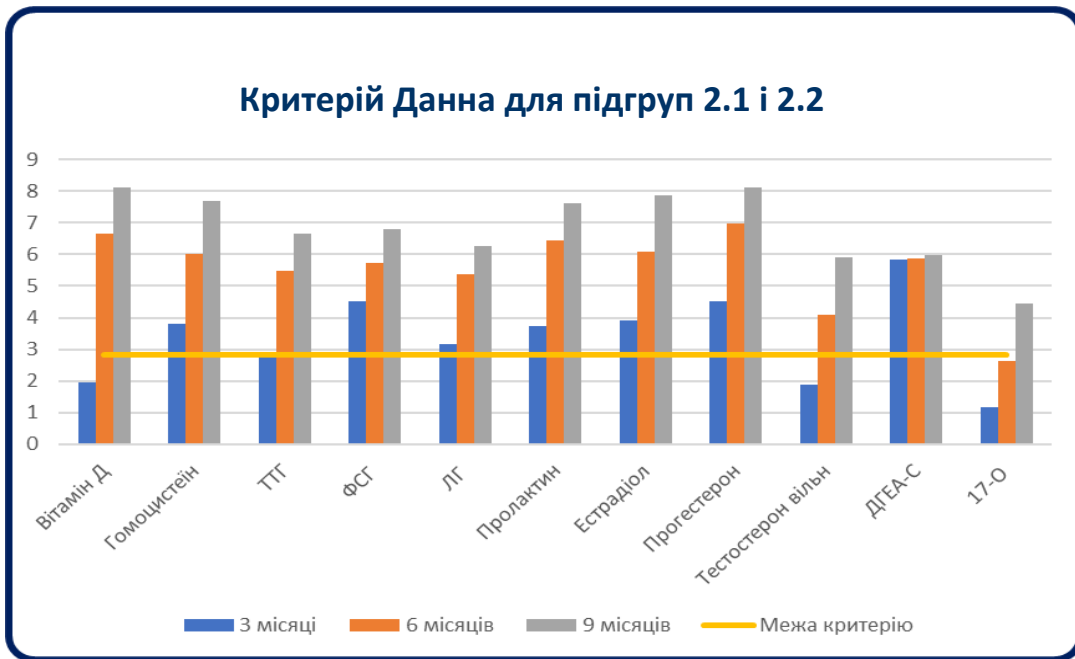


Рисунок 6.1.1. Діаграма критичних значень Q критерію Данна для порівняння досліджуваних показників підгруп 2.1 і 2.2 протягом трьох, шести і дев'яти місяців лікування.

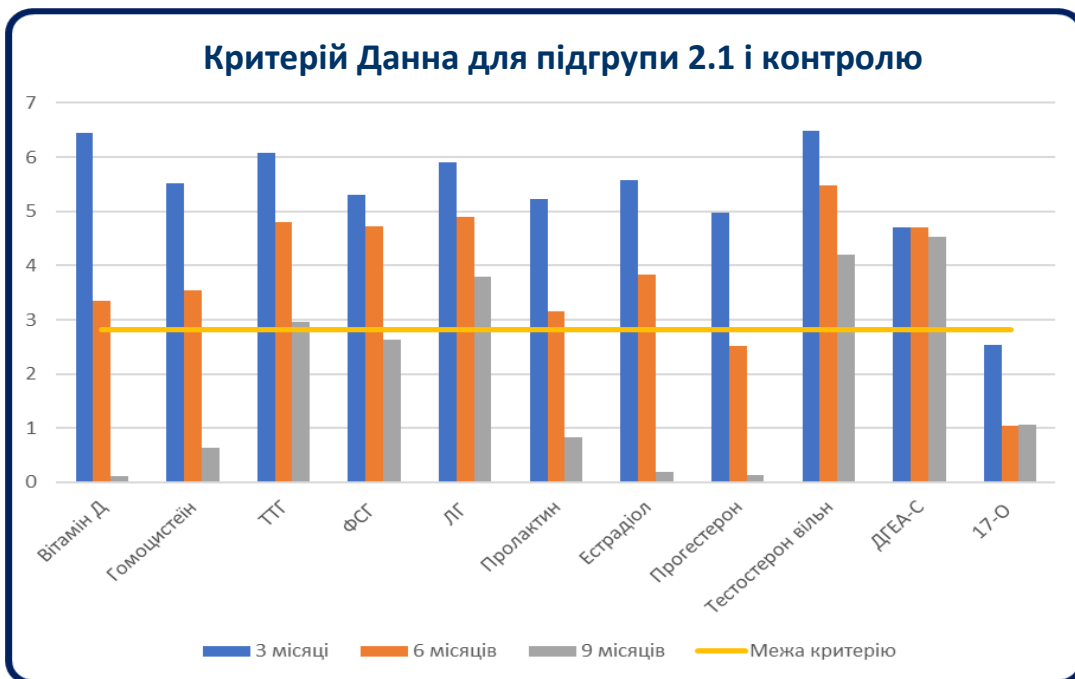


Рисунок 6.1.2. Діаграма критичних значень Q критерію Данна для порівняння досліджуваних показників підгрупи 2.1 і контрольної групи протягом трьох, шести і дев'яти місяців лікування.

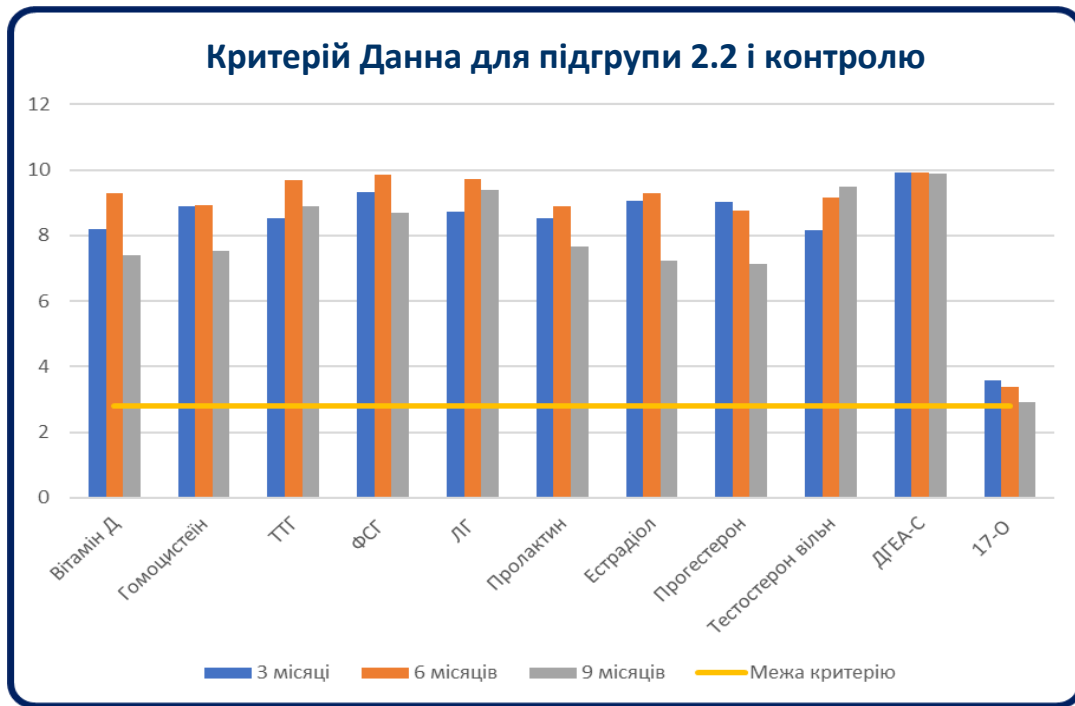


Рисунок 6.1.3. Діаграма критичних значень Q критерію Данна для порівняння досліджуваних показників підгрупи 2.2 і контрольної групи протягом трьох, шести і дев'яти місяців лікування.

Ми прослідкували кореляційні зв'язки із змінами овуляторно-гравідарних спроможностей організму жінок між досліджуваними показниками в процесі лікування в основній групі (підгрупи 2.1 і 2.2), результати представлені в таблиці 6.1.9.

Як видно із представлених даних, в підгрупі 2.1 (із запропонованою терапією) час на відновлення овуляції становив 6 місяців, сприятливої вагітності – 9 місяців. З трьохмісячного терміну відзначається позитивний період для відновлення сексуального здоров'я.

В підгрупі 2.2 (із загальноприйнятою терапією) коректного відновлення сексуальної та репродуктивної складової не відбулося – отже, не було подолано тих чинників, які зумовлюють порушення нормального фолікулярного зростання, а отже й умов для ранніх гестаційних етапів.

Ми прослідкували кореляційні зв'язки між настанням вагітності та гормональним тлом жінок груп порівняння.

Дані для підгрупи 2.1: достовірні зв'язки після дев'ятимісячної терапії відзначені між показниками:

- ✓ вітамін Д - вагітність – 0,38;
- ✓ ТТГ - вагітність – 0,38;
- ✓ пролактин - вагітність – 0,43;
- ✓ ДГЕА-С - вагітність – 0,49.

Таким чином, ми дійшли висновків:

- зміни гормонального тла із зростанням рівня проандрогенних стероїдів необхідні для нормалізації темпів фолікулярного зростання, подолання ознак ЖСД, повноцінності овуляторного процесу, коректного функціонування жовтого тіла та настання вагітності;
- лише за умови збалансованого гомеостаза пептидних гормонів гіпофізу та стану стійкого еутиреозу на тлі стабільних нормальних показників ГЦ та вітаміну Д можливе повноцінне функціонування репродуктивної системи жіночого організму.

Кореляційні зв'язки вітаміну Д, гіпофізарних і стероїдних гормонів із показниками репродуктивного та сексуального здоров'я жінок підгрупи 2.1 (n=45) і підгрупи 2.2 (n=45) в контрольні терміни

Показник	ГЦ	ТТГ	ЛГ	ФСГ	Прл	Прогестерон	Твільн.	ДГЕА-С	ЖСД	Овуляція	НЛФ	Вагітність
Підгрупа 2.1 (запропонована терапія)												
Початоковий рівень	-0,63	-0,69	0,81		-0,63	0,45	0,65	0,77				
3міс	-0,68	-0,73	0,59	0,39	-0,40	0,38	0,57	0,46	-0,50			
6міс	-0,52	-0,49	0,50		-0,36	0,40	0,38	0,38		0,35		
9міс	-0,46		0,49		-0,38	0,47	0,38	0,38		0,02	-0,33	0,38
Підгрупа 2.2 (загальноприйнята терапія)												
Початоковий рівень	-0,63	-0,69	0,80		-0,41	0,45	0,65	0,77				
3міс	-0,54	-0,62	0,77			0,48	0,65	0,69				
6міс	-0,54	-0,61	0,74		-0,37	0,47	0,61	0,37				
9міс	-0,52	-0,61	0,67		-0,35	0,55						

Результати даного розділу використані у таких публікаціях:

1. Семенюк ЛМ, Юзвенко ТЮ, Козачук ЄС, Чернуха ЛС. Прегравідарна підготовка жінок із гіпоандрогенізмом і жіночою сексуальною дисфункцією. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2024;1(85):18-27. doi: 10.30978/CEES-2024-1-18

2. Семенюк ЛМ, Чернуха ЛС, Белебеєва АО, Крижановська ОІ. Оптимізація прегравідарної підготовки жінок репродуктивного віку з гіпоандрогенізмом та ранніми втратами вагітності в анамнезі. В: Актуальні питання ендокринології та ендокринної хірургії : тези науково-практичної конференції з міжнародною участю (29-30.09.2022, Київ). Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2022;4(80):93.

РОЗДІЛ 7

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Настання вагітності у природному циклі – завдання, що потребує злагодженої роботи як центральних рівнів регуляції роботи гіпоталамо-гіпофізарних гормонів, так і периферичних. При цьому від злагодженості зв'язку сигнальних шляхів регуляції та рецепторних спроможностей органів, які безпосередньо відповідають за продукцію статевих клітин та їх якість, залежать здатність організму людини до безпечного та природного відтворення [4].

Проводячи аналіз репродуктивного здоров'я жінок із ПМЦ, ранньою втраченою вагітності та гіпоандрогенізмом, маркером якого була ЖСД, встановлено поєднання дисбалансів роботи як центральних ланок регуляції, так і периферичних. Доведеною ознакою дисфункції роботи гіпофіза було виявлення гіпосекреції пептидних гормонів – ФСГ та ЛГ: для ФСГ – 4,90 [4,10; 5,20] Од/л, для ЛГ – 3,70 [2,80; 4,10] Од/л, на тлі функціональної гіперпролактинемії – показник пролактину 22,80 [21,20; 31,70] нг/мл. Ці показники у групі контролю були наступними: ФСГ – 8,15 [7,86; 8,60] Од/л, ЛГ – 7,80 [7,10; 8,14] Од/л, пролактин – 11,20 [9,50; 13,14] нг/мл ($p < 0,001$). Вказаний дисбаланс позначився на гормон-продукуючій функції яєчників та відповідав за недостатню продукцію проандрогенних стероїдів, яка найбільше відобразилася на зниженні показника ДГЕА-С. Так, за результатами нашого дослідження, гормональний стероїдогенез жінок із гіпоандрогенією – Твільн. 0,90 [0,80; 1,40] пг/мл проти показника контролю 3,10 [2,90; 3,40] пг/мл і ДГЕА-С – 43,20 [32,80; 49,50] проти 345,90 [301,71; 402,13] мкг/дл на тлі функціонально-зниженого рівня естрадіолу – 45,20 [38,10; 52,70] проти 93,20 [89,36; 99,30] пмоль/мл ($p < 0,001$).

Виявлені особливості продукції гормонів супроводжувалися аномальними показниками рівнів вітаміну Д та гомоцистеїну, що поєднувалося

із ендокринними дисфункціями роботи щитовидної залози (функціональне зростання ТТГ – в межах референтних показників, але достовірно по відношенню до групи контролю: 3,20 [3,10; 4,30] проти 1,65 [1,10; 1,97] мкОд/мл) ($p < 0,001$). Доказом цього слугували виявлені позитивні кореляції між рівнями: вітаміну Д та прогестерону – $r = +0,45$; вітаміну Д та Твільн. – $r = +0,65$; вітаміну Д та ДГЕА-С – $r = +0,77$; вітаміну Д та ЛГ – $r = +0,81$. Негативні кореляційні зв'язки показника рівня вітаміну Д та рівня ГЦ – $r = -0,63$; ТТГ – $r = -0,69$; Прл – $r = -0,63$.

Клінічно ознаками гормонального гіпоандрогенного стану виступали порушення стану слизових вагіни та цервікального каналу (гіполубрикація при ЖСД), відсутність трансформаційних змін ендометрія, які відображалися на наявності та якості менструального циклу, при високому відсотку захворювань, що передаються статевим шляхом, у жінок основної групи: 31 (44,92%) проти 2 (6,25%) контрольної. Низький відсоток кандидозної інфекції в анамнезі у жінок основної групи – 6 (8,69%) проти у 23 (71,87%) контрольної і переважання вагінального дисбіозу – 17 (24,63%) жінок основної групи при показнику 5 (15,62%) у контрольної – є непрямом ознакою гіпоестрогенії вагінального тракту. Оскільки активним естрогеном для слизової вагіни є естріол, попередником синтезу якого виступає ДГЕА, виявлені нами особливості рівнів проандрогенних стероїдів пояснюють клініку гіполубрикації у жінок основної групи. Створенню патогенного мікробіому вагіни у жінок основної групи сприяв низький рівень рН ($> 4,5$) у всіх обстежених на тлі або зниженої кількості лактобацил 19 (21,1%), або їх повної відсутності 71 (78,9%). Аналіз складу цервікального каналу продемонстрував достовірне зниження рівня глікозаміногліканів на початку менструального циклу при гіпоандрогенізмі: Ме – 3,3 [0,8; 5,8] проти показника в контрольній групі – 7,4 [4,5; 14,0]; у II фазі – 2,6 [1,2; 4,6] проти 7,5 [3,7; 16,9] відповідно, тобто в 1,5-3,0 рази нижче ($p < 0,05$), ніж у фертильних жінок. Особливістю глікозамінового профілю пацієнток основної групи в умовній

другій фазі менструального циклу було підвищення в 1,5 разу концентрації загальних глікозаміногліканів у цервікальному слизу в першу фазу циклу по відношенню до другої: 3,9 [1,3; 9,7] проти 2,6 [1,0; 4,7] [39]. Отримані дані свідчать про те, що у пацієток зі зниженою лубрикацією, порівняно зі здоровими жінками, у цервікальному слизу відзначаються дисбаланс глікозаміногліканів і суттєва зміна їхньої загальної концентрації протягом менструального циклу, що є ще одним підтвердженням його ановуляції [39]. Оскільки цервікальна слиз має протівірусну дію, його патологічний склад у жінок основної групи 1 (I етап обстеження) пояснював високий відсоток ВПЛ високоонкогенного спрямування – 3 (4,35%) на тлі «проміжного типу» мазка.

Гіполубрикація при гіпоандрогенізмі – важливий клінічний маркер не лише сексуальної дисфункції, а й коректної взаємодії гормон-рецептор, стан вагінального епітелію. На сьогодні не існує чітких рекомендацій щодо подолання гіполубрикації у жінок фертильного віку, а пропоновані лубриканти мають лише симптоматичний вплив. Офіційно не дозволено використовувати тестостерон-вмісні вагінальні форми гормонів у жінок репродуктивного віку. Тим не менш, 24 (34,8%) обстежених жінок основної групи 1 мали атрофічний тип мазка. З огляду на проспективну необхідність гормональної корекції гіпоандрогенізму ми провели дослідження рецепторного тла вагінального тракту жінок і встановили, що АР локалізовані переважно в базальному шарі вздовж базальної мембрани, а кількість АР-позитивних клітин у здорових жінок становила $3,8 \pm 2,2$, що суттєво менше, ніж у пацієток з андрогенним дефіцитом – $18,8 \pm 8,3$ ($p < 0,05$), тому терапія вагінальними формами андрогенів не мала андрогенізувальної дії (підтвердженням цього є стан вагінального епітелію у транс-чоловіків [43, 135]. Виявлені особливості рецепторного розподілу були важливими на прегравідарному етапі.

Ультразвукові особливості структури ендометрія та фолікулярного апарату жінок із ГА теж мали відмінності у порівнянні із здоровими жінками.

Виявлені нами зміни кроволіну свідчили про ішемізацію ендометрія у жінок із гіпоандрогенізмом. Це погіршувало проникнення гормонів до клітин-рецепторів, що, в свою чергу, сприяло порушенню гормональних перебудов функціонального шару матки.

Особливість фолікулярної структури у жінок основної групи 2 виявила достовірне зменшення діаметра фолікулів при гіпоандрогенізмі у порівнянні із групою контролю: був достовірно меншим, ніж у жінок контрольної групи – $3,4 \pm 2,0$ проти $6,4 \pm 1,0$ мм, при незмінних показниках об'єму самого яєчника і розташування фолікулів у стромі. Вказана особливість розмірів фолікулів свідчила про зниження їх стероїдогенної здатності, що погіршувало репродуктивний прогноз.

Отже, все вище зазначене дозволяє розглядати групу жінок із ГА як таку, що потребує персоніфікованої прегравідарної підготовки із залученням мультидисциплінарної команди лікарів.

Для контролю результативності наданого прегравідарного лікування були визначені контрольні терміни: 3, 6, 9 місяців. Окрім контролю рівнів гормонального забезпечення в першу фазу менструального циклу, проводилася оцінка фолікулярного зростання як об'єктивного показника ефективності лікування як в підгрупі 2.1 (запропонований алгоритм), так і в підгрупі 2.2 (загальноприйнятий алгоритм). Динаміка змін рівнів вітаміну Д та гомоцистеїну у жінок груп дослідження наведена у таблиці 7.1.1.

Таблиця 7.1.1.

Динаміка змін рівнів вітаміну Д та гомоцистеїну у жінок груп дослідження

Показник	Термін	Підгрупа 2.1, n=45	Підгрупа 2.2, n=45	Контрольна, n=30
Вітамін Д, нмоль/л	до	22,25 [15,30; 26,20]	20,0 [19,6; 22,0]	93,70 [87,5; 104,2]
	3 міс.	45,3 [34,20; 53,07]	39,2 [37,20; 46,12]	
	6 міс.	82,8 [69,75; 89,68]	42,1 [37,91; 52,61]	
	9 міс.	98,30 [87,20; 107,20]	42,10 [38,20; 54,02]	

Продовження таблиці 7.1.1.

Показник	Термін	Підгрупа 2.1, n=45	Підгрупа 2.2, n=45	Контрольна, n=30
Гомоцистеїн мкмоль/л	до	9,60 [8,90; 11,50]	9,60 [8,90; 11,50]	6,00 [5,00; 6,10]
	3 міс.	8,20 [7,10; 9,40]	9,60 [8,90; 11,36]	
	6 міс.	6,40 [5,80; 7,10]	9,23 [7,81; 10,36]	
	9 міс.	5,60 [5,30; 6,10]	9,21 [7,81; 10,16]	

Примітка. Середні значення представлені Me [QI; QIII].

Як бачимо із таблиці 7.1.1, надане прегравідарне лікування призвело до достовірного зростання рівня вітаміну Д вже після трьохмісячної його дотації в обох підгрупах спостереження, при цьому достовірна тенденція до його нормалізації відзначалася лише у жінок із запропонованим алгоритмом терапевтичних заходів. В контрольний термін 9 місяців за цим показником результати в підгрупі 2.1 та контрольній не мали розбіжностей ($p > 0,05$).

Таким чином, запропонована терапія відновлення рівня вітаміну Д з допомогою комплексного препарату, який містив поєднання вітаміну Д3, глікозаміногліканів та цинку, продемонструвала чіткий терапевтичний вплив у порівнянні із загальноприйнятими методами нормалізації рівня вітаміну Д препаратами у моноформі вітаміну Д3. Чітка тенденція до нормалізації рівня вітаміну Д відзначалася з шостого місяця терапії, повна нормалізація – на дев'ятому місяці лікування, що свідчить про необхідність тривалої дотації вітаміну Д у жінок із ГА та ПМФ.

Аналіз рівня гомоцистеїну у жінок протягом лікування продемонстрував наступне: у жінок груп порівняння (підгрупи 2.1 і 2.2) на старті терапії показники гомоцистеїну були репрезентативними та достовірно перевищували рівень ГЦ у контролі ($p < 0,05$). Динамічні зміни цього показника відзначалися прогресивним зниженням, яке було статистично достовірним протягом всього дев'ятимісячного терміну терапії і набуло значень, які не відрізнялися від показника групи контролю після дев'ятимісячної терапії.

У групі жінок із традиційною терапією достовірних змін цього показника не відзначалося протягом всього періоду спостереження ($p > 0,05$).

Таким чином, можна відзначити: на прегравідарному етапі у жінок із ГА та ПМФ для корекції рівня гомоцистеїну потрібна дотація активної форми фолієвої кислоти. Шестимісячна дотація поєднання S-аденозил-L-метіоніну 200 мг, L-метилфолату 0,4 мг (що еквівалентно 0,4 мг фолієвої кислоти), вітаміну В12 у формі метилкобаламіну 250 мкг призводить до зниження рівня ГЦ із достовірною його нормалізацією через дев'ять місяців лікування.

Відносно відновлення вагінального здоров'я жінок, то симптоми ЖСД на тлі позитивної тенденції до нормалізації показників ГЦ та вітаміну Д зникли у 100% жінок підгрупи 2.1 із запропонованою терапією через 6 міс, і лише у 3 (6,6%) у підгрупі 2.2 із загальноприйнятою терапією.

Аналіз показників рівнів пептидних гормонів гіпофіза в процесі лікування теж мав свої особливості для груп порівняння (табл. 7.1.2).

Таблиця 7.1.2.

Динаміка змін рівнів пептидних гормонів гіпофіза у жінок груп дослідження

Показник	Термін	Підгрупа 2.1, n=45	Підгрупа 2.2, n=45	Контрольна, n=30
ТТГ, мкОд/мл	до	3,20 [3,10; 4,10]	3,20 [3,10; 4,29]	1,65 [1,10; 1,97]
	3 міс.	2,90 [2,60; 3,90]	3,20 [3,10; 3,90]	
	6 міс.	2,50 [2,30; 2,60]	3,01 [2,90; 3,30]	
	9 міс.	2,10 [1,80; 2,40]	3,18 [2,68; 3,31]	
Пролактин, нг/мл	До	22,50 [21,20; 33,08]	22,30 [19,30; 28,90]	11,20 [9,50;13,14]
	3 міс.	18,30 [16,20; 22,18]	21,20 [19,30; 25,58]	
	6 міс.	13,60 [12,40;15,80]	21,12 [18,82; 23,16]	
	9 міс.	12,10 [9,47; 13,86]	21,20 [18,80; 24,18]	
ФСГ, Од/л	до	4,90 [4,10; 5,20]	4,90 [4,10; 5,20]	8,15[7,86;8,60]
	3 міс.	5,40 [5,10; 5,80]	4,90 [4,40; 5,20]	
	6 міс.	6,70 [6,30;6,90]	4,93 [4,40; 5,21]	
	9 міс.	7,70 [6,90; 8,30]	5,10 [4,30; 5,30]	

Продовження таблиці 7.1.2.

Показник	Термін	Підгрупа 2.1, n=45	Підгрупа 2.2, n=45	Контрольна, n=30
ЛГ, Од/л	до	3,70 [2,80; 4,10]	3,70 [2,80; 4,10]	7,80 [7,10; 8,14]
	3 міс.	4,10 [3,60; 4,60]	3,70 [2,91; 4,10]	
	6 міс.	5,40 [4,30; 6,09]	3,80 [2,91; 4,29]	
	9 міс.	6,50 [5,30; 7,20]	3,80 [3,10; 4,29]	

Примітка. Середні значення представлені Me [QI; QIII].

Аналіз динаміки змін рівнів пептидних гормонів гіпофіза визначив наступне: трьохмісячне лікування у підгрупі 2.1 по показнику ТТГ та ЛГ мало слабозначущі зміни, тоді як показники ФСГ і пролактину достовірно відрізнялися від вихідних значень параметрів ($p < 0,001$). За період 3-6-ти місячної терапії статистично фіксувалися достовірні зміни у зниження цього показника, та все ж він відрізнявся від показника групи контролю ($p < 0,05$). Така ж сама тенденція зберігалася протягом всього часу спостереження. І хоча рівень ТТГ при використанні запропоновано терапії дійшов безпечного для прогресування вагітності рівня (2,5 мкОд/мл) [57], та все ще залишався підвищеним у порівнянні із контрольною групою. Через 9 міс терапії рівень ТТГ в підгрупі 2.1 жінок складав 2,10 [1,80; 2,40] мкОд/мл, відповідаючи рекомендованим рівням для настання безпечної вагітності за рекомендаціями АТА [57], та все ж відрізняючись від показника групи контролю – 1,65 [1,10; 1,97] мкОд/мл, що говорить про необхідність контролю ТТГ при вагітності у критичні терміни розвитку плода.

У підгрупі 2.2 із традиційним лікуванням показник ТТГ не мав достовірних змін у контрольні терміни і залишався достовірно вищим, ніж у контрольній групі по закінченні дев'ятимісячної терапії ($p < 0,001$), демонструючи схильність до гіпотиреозу і пов'язаних із ним негативних впливів на репродуктивне тло жіночого організму.

Таким чином, рекомендована прегравідарна терапія із застосуванням

рослинного комплексу із поєднанням компонентів елементарного йоду, аніонів йодистої кислоти, дубильних речовини, сапонінів, мікроелементів (Ca, Zn, Mn, Fe, Cu, Mo, Ni) впродовж дев'яти місяців сприяє нормалізації функції щитоподібної залози у жінок із ГА на прегравідарному етапі.

Дослідження рівня пролактину у жінок основної групи 2 на прегравідарному етапі дозволило виявити наступні закономірності його зміни під впливом призначеної терапії. На початку терапії у підгрупах 2.1 і 2.2 показники Прл були функціонально підвищеними в порівнянні із групою контролю – відповідно 22,50 [21,20; 33,08], 22,30 [19,30; 28,90] нг/мл проти 11,20 [9,50; 13,14] нг/мл ($p < 0,001$).

Тенденція змін рівня пролактину у жінок підгрупи 2.1 продемонструвала його достовірне зниження під час всього терміну терапії ($p < 0,001$) та його нормалізацію після дев'ятимісячного лікування, що характеризувалося відсутністю статистичної різниці із контрольною групою ($p > 0,05$).

Таким чином, лише запропоноване лікування із використанням каберголіну в індивідуально підібраній дозі сприяло нормалізації цього показника.

Аналіз змін ФСГ та ЛГ за дев'ятимісячний термін спостереження. На початок терапії ці показники були достовірно зниженими по відношенню до групи контролю ($p < 0,001$). Через 3 місяці лікування за запропонованою методикою у жінок підгрупи 2.1 в значенні ФСГ відзначалися позитивні достовірні зміни по відношенню до вихідного рівня, а ЛГ демонстрував слабке зростання. У термінах 3-6-9 місяців у підгрупі 2.1 прослідковувалося достовірне позитивне збільшення рівнів як ФСГ, так і ЛГ ($p < 0,001$). На термін дев'ятимісячної терапії рівень ФСГ досяг рівня показника у групі контролю, рівень ЛГ був достовірно нижчим ($p < 0,001$).

У підгрупі 2.2 у контрольні терміни достовірних змін не відзначалося і в контрольний термін 9 місяців рівнів як ФСГ, так і ЛГ були достовірно нижчими за показник у контрольній групі ($p < 0,001$).

Вважаємо, що термін використання рослинної терапії із включенням

якірців сланких для відновлення рівня ЛГ – від шести до дев'яти місяців. Тобто, якщо рівні пролактину, ФСГ мають чітку тенденцію до нормалізації вже на шостому місяці терапії, то для позитивної динаміки зростання ЛГ цей термін складає понад 6 місяців.

Динаміка змін рівнів яєчникових стероїдів у жінок груп дослідження представлена в таблиці 7.1.3.

Таблиця 7.1.3.

Динаміка змін рівнів яєчникових стероїдів у жінок груп дослідження

Показник	Термін	Підгрупа 2.1, n=45	Підгрупа 2.2, n=45	Контрольна, n=30
Естрадіол, пмоль/мл	до	45,20 [38,11; 52,70]	45,20 [38,11; 52,70]	93,2 [89,36; 99,30]
	3 міс.	54,90 [48,90; 59,90]	47,6 [40,24; 53,80]	
	6 міс.	69,30 [60,33; 89,90]	48,60 [40,24; 52,90]	
	9 міс.	98,20 [78,42; 99,40]	50,10 [41,10; 54,15]	
Прогестерон, нг/мл	до	0,23 [0,21; 0,24]	0,23 [0,21; 0,24]	0,34 [0,33; 0,43]
	3 міс.	0,27 [0,23; 0,31]	0,23 [0,21; 0,24]	
	6 міс.	0,32 [0,29; 0,37]	0,23 [0,21; 0,25]	
	9 міс.	0,37 [0,31; 0,43]	0,23 [0,21; 0,27]	

Примітка. Середні значення представлені Me [QI; QIII].

Як видно із таблиці 7.1.3, ми спостерігали достовірне зниження рівня естрадіолу та прогестерону в обох групах порівняння по відношенню до показника контрольної групи на початковому етапі ($p < 0,05$). Надалі у групах динаміка змін цих показників була різною. Рівень естрадіолу демонстрував позитивне достовірне зростання в контрольні терміни 3-6-9 місяців ($p < 0,001$), навіть зростання вище рівня показника групи контролю на період закінчення дев'ятимісячного лікування.

По закінченні шестимісячного лікування рівень прогестерону в підгрупі 2.1 не відрізнявся від показника контролю ($p > 0,05$), а в термін 6-9 місяців його рівень мав слабозначущі відмінності від показника контрольної групи ($p > 0,05$).

У групі порівняння в контрольні терміни достовірних змін показника

прогестерону та естрадіолу не відзначено і на період дев'ятимісячного контролю їх рівні були достовірно нижчими, ніж у контрольної групи ($p > 0,001$).

Отриманий результат є закономірним, віддзеркалює динаміку змін ФСГ та ЛГ і ще раз засвідчує роль центральних пептидних гормонів гіпофіза в яєчниковому стероїдогенезі.

Порівнюючи показники гормонального яєникового стероїдогенезу із сонографічними спостереженнями яєникової структури протягом лікування, хотілося б відзначити, що на період 6-9 місяців терапії основна частина жінок мала ознаки фолікулярного зростання, овуляції, НЛФ. Через 6 місяців у підгрупі 2.1 ановуляторними залишалися менструальні цикли у 10 (22%) жінок, через 9 місяців – у 1 (2,22%). НЛФ через 6 місяців фіксувалася у 14 (31,1%) жінок, через 9 місяців – у 7 (15%) жінок. Ознаки ЖСД були присутні через 6 місяців терапії у 3 (6,6%) жінок підгрупи 2.1, через 9 місяців – відсутні у 100% обстежених.

Через 6 місяців терапії ЖСД у жінок підгрупи 2.2 була відсутня у 4 (8,8%), через 9 місяців – у 4 (8,8%) жінок. Тобто, позитивного впливу на ознаки ЖСД традиційна прегравідарна підготовка не мала.

Зростання фолікулів та овуляція, НЛФ фіксувалися у 4 (8,8%) жінок у підгрупі 2.2 через 6 місяців, без тенденції до нормалізації у дев'ятимісячний контрольний термін.

Все вказане вище слугує доказам того, що симптоми ЖСД у жінок репродуктивного віку мають прямий зворотній зв'язок із рівнем яєникового стероїдогенезу. Термін терапії за запропонованою методикою для покращення фертильності має складати не менше шести-дев'яти ти місяців.

Оцінка андрогенного стероїдогенезу в контрольні терміни наведена в таблиці 7.1.4.

Таблиця 7.1.4.

Динаміка змін андрогенного стероїдогенезу у жінок груп дослідження

Показник	Термін	Підгрупа 2.1, n=45	Підгрупа 2.2, n=45	Контрольна, n=30
Твільн., пг/мл	до	0,90 [0,90; 1,30]	0,90 [0,80; 1,40]	3,10[2,90; 3,40]
	3 міс.	1,20 [0,90; 1,60]	0,90 [0,80; 1,43]	
	6 міс.	1,80 [1,30; 2,10]	1,10 [0,80; 1,69]	
	9 міс.	2,50 [2,10; 2,80]	1,10 [0,80; 1,69]	
ДГЕА-С, мкг/дл	до	43,2 [32,8; 49,5]	43,20 [32,81; 49,45]	345,9[293,4;408,8]
	3 міс.	90,5 [78,4; 134,5]	43,2 [37,1; 49,5]	
	6 міс.	165,4 [121,1; 189,8]	44,3 [37,1; 56,2]	
	9 міс.	226,2 [179,0; 276,0]	44,3 [37,2; 56,9]	

Примітка. Середні значення представлені Ме [QI; QIII].

Аналізуючи рівні ДГЕА-С та Твільн., можна відзначити, що на старті прегравідарної терапії у жінок обох груп порівняння вони були достовірно зниження по відношенню до групи контролю ($p < 0,001$) та репрезентативним між собою. Прослідковуючи динаміку змін у контрольні терміни, можна відзначити, що статистично достовірні зміни відбулися в контрольні терміни лише у жінок із запропонованою терапією ($p < 0,001$). При цьому варто зазначити, що вони все ж не досягли рівня групи контролю. Дефіцитним рівнем ДГЕА-С для жінок до 35 років, за даними літератури, вважається показник < 150 , недостатність – $150-280$, норма $280-500$ [76]. Розглядаючи рівень ДГЕА-С у жінок із запропонованою терапією в терміні 9 місяців – $226,20$ [179,01; 275,98] мкг/дл, можна дійти висновку, що він все ще знаходився в зоні недостатності.

За референсними показниками лабораторії «Діла» вважається, що оптимальним для нормального метаболізму стероїдних гормонів показники є Твільн. $1,5-3,8$ пкг/мл, в такому випадку можна відзначити, що у жінок із запропонованою терапією після шостого місяця лікування Твільн. наблизився до нижньої межі норми – $1,80$ [1,30; 2,10] пг/мл, досягши її серединних

значень на час дев'ятимісячного лікування – 2,50 [2,10; 2,80] пг/мл.

У групі порівняння (підгрупа 2.2) рівень Твільн. не мав достовірних змін протягом дев'ятимісячної терапії ($p > 0,05$) та достовірно відрізнявся від значення в групі контролю ($p < 0,001$). Недостовірна динаміка його зростання відзначалася на шостому місяці терапії, при цьому не досягаючи навіть нижнього показника оптимального рівня для коректного метаболізму стероїдних гормонів у жінок репродуктивного віку.

Клінічним маркером достатнього рівня ДГА-С для відновлення рівня естріолу, попередником синтезу якого виступає ДГЕА, є показник лубрикації. Спостерігаючи за часом зникнення скарг на гіполубрикацію, ми відзначили, що стійка нормалізація цього маркера відповідає терміну шести-місячної терапії.

Наступним аналізованим показником був рівень 17-ОП – наднирничового андрогену, який у жінок із ПМФ швидше за все відображав рівень стресу в організмі, його рівень знаходився біля верхньої межі норми і не мав достовірних змін під час прегравідарної терапії ($p > 0,05$).

По закінченні терміну спостереження менструальний регулярний цикл був овуляторним: у підгрупі 2.1 – у 18 (40,0%), а у підгрупі 2.2 – у 3 (6,7%) жінок, $\chi^2 = 12,7$ ($p < 0,001$). Недостатність лютеїнової фази в основній групі відзначалася у 10 (22,2%) пацієток, а в групі порівняння – у 3 (6,7%): $\chi^2 = 3,24$ ($p = 0,07$).

Клінічні ознаки позитивних змін репродуктивного здоров'я жінок підгрупи 2.1 відобразилися на сонографічних показниках відновлення адекватного кровообігу в матці і яєчниках. Аналізуючи ці показники, ми відзначили, що оптимального кровоплину у вагінальних, маткових та дугоподібних артеріях у жінок із ГА та ПМФ, які б наближалися до групи контролю, ми досягли при використанні запропонованого лікування у термін 6-9 місяців терапії. Саме в цей період показник ІР становив 0,70 (0,62-0,75) проти висхідного 0,77 (0,72-0,8) показника контролю 0,70 (0,67-0,77), тобто демонстрував позитивну достовірну динаміку змін кровоплину в маткових артеріях

($p < 0,01$). Аналогічні зміни відзначалися і у вагінальних артеріях: до лікування 0,71 (0,59-0,85) проти показника контролю 0,65 (0,50-0,73), та 0,66 (0,40-0,72) у контрольному дев'ятимісячному терміні ($p < 0,01$). Вказані динамічні зміни супроводжувалися зниженням ІР в дугоподібних артеріях: з 0,84 (0,74-0,89) до 0,81 (0,62-0,85), що відповідало показнику групи контролю ($p < 0,01$). Вказані зміни можливо пов'язані із вазопротекторною дією гінгобілоба, який у поєднанні із лігнанами, що є фітоестрогенами, створювали тло для покращення стероїдної рецепції у жінок із ПМФ та ГА і сприяли відновленню фертильності у цих жінок.

Ознак ЖСД у підгрупі 2.1 не відзначала жодна з пролікованих жінок в термін дев'ятимісячного контролю. Проте, у підгрупі 2.2 скарги на гіполубрикацію та диспареунію відзначали 41 з 45 (91,1%) жінок.

Оцінка часу настання вагітності в залежності від ПГП. У жінок підгрупи 2.1 після трьох місяців терапії вагітностей не спостерігалось. Таким же був результат і в підгрупі 2.2. За цей період у групі контролю вагітностей було 17 (56,7%).

Через 6 місяців терапії у підгрупі 2.1 зафіксовано 6 (13,3%) вагітностей проти 12 (40,0%) в контрольній групі ($\chi^2 = 5,63$; $p = 0,02$). У підгрупі 2.2 вагітностей не було. Однак, через 9 місяців у підгрупі 2.1 зафіксовано 11 (24,4%) вагітностей, а в підгрупі 2.2 – тільки 4 (8,9%), $\chi^2 = 2,9$; $p = 0,09$. У контрольній групі вагітностей у цей час не відзначалося.

Всього у підгрупі 2.1 за час спостереження зафіксовано 17 (37,5%) вагітностей, у підгрупі 2.2 – 4 (8,88%), у контрольній – 29 (96,6%), при цьому 2.1 vs. 2.2 – $\chi^2 = 9,7$, $p = 0,008$; 2.1 vs. контрольної – $\chi^2 = 32,5$, $p < 0,001$; 2.2 vs. контрольної – $\chi^2 = 75,4$, $p < 0,001$.

Все зазначене вище дає змогу дійти висновку: особливість відновлення повноцінності менструального циклу жінок із ГА проходить із періодом формування НЛФ, що потребує додаткової терапії для забезпечення умов для повноцінності секреторної трансформації ендометрія. Гравідарний процес за таких умов настає в несприятливих умовах, що може призвести до ранніх

втрат вагітності. Термін прегравідарних заходів у цієї групи хворих повинен тривати не менше шести-дев'яти місяців. Традиційна ПГП не сприяє відновленню центральних механізмів регуляції МФ у жінок із ГА та не сприяє відновленню повноцінного яєчникового стероїдогенезу, супроводжується ановуляцією та НЛФ. Ознаки ЖСД не зникають із застосуванням загально-прийнятого лікування.

ВИСНОВКИ

У дисертації представлено результати дослідження та новий підхід до вирішення актуальної наукової задачі сучасного акушерства, а саме: підвищення частоти настання та виношування вагітності у жінок із порушенням менструального циклу на тлі гіпоандрогенізму, на підставі дослідження функціонального гіпогонадізму, шляхом розробки та впровадження в практику оптимізованої прегравідарної підготовки у цих жінок.

1. Причинами високої частоти незадовільних результатів гравідарного процесу у жінок із порушенням менструального та гіпоандрогенізмом є зниження рівня проандрогенних стероїдів у поєднанні з дефіцитом вітаміну Д та гіпергомоцистеїнемією - відзначалися у 100% жінок із гіпоандрогенізмом та ранніми репродуктивними втратами в анамнезі.

2. Прослідковувалися різні по силі кореляційні зв'язки між вітаміном Д та гомоцистеїном ($r = -0,82$) у порівнянні із жінками КГ, із втратами вагітності в анамнезі, без гіпоандрогенізму ($r = -0,38$). Виявлені поліморбідні причини зниження рівня андрогенів, про що свідчили сильні кореляційні зв'язки між рівнем вітаміну Д та ГЦ ($r = -0,63$), ТТГ ($r = -0,69$), пролактином ($r = -0,63$); позитивні сильної дії зв'язки – між вітаміном Д та ЛГ ($r = +0,81$), прогестероном ($r = +0,45$), Твільн. ($r = +0,65$), ДГЕА-С ($r = +0,77$).

3. Порушення менструального циклу у жінок із ГА пов'язане із змінами центральної регуляції фолікулогенезу на тлі відносної гіперпролактинемії та зростання ТТГ, що призводить до аномального співвідношення ФСГ/ЛГ – 1,6 проти 1,32, що створює тло для хронічної ановуляції, яка сприятиме безпліддю у цих жінок.

4. Особливості рецепторного тла вагінального епітелію супроводжуються змінами якісного і кількісного складу глікопротеїнів цервікального слизу (глікозаміногліканова складова), що є підтвердженням ановуляції: ФСГ/ЛГ (1,6) на тлі зниженого яєчниково-наднирничкового

стероїдогенезу, про що свідчить прямий сильний кореляційний зв'язок між ЛГ і естрадіолом ($r = +0,45$), ЛГ та Твільн ($r = +0,65$), ЛГ та ДГЕА-С ($r = +0,81$). Відновлення рівня центральних пептидних гормонів супроводжується зникненням гіполубрикації при показниках ЛГ $5,26 \pm 0,64$ ОД/л, та ДГЕА-С $156,78 \pm 27,46$ мкг/дл, естрадіола $74,30 \pm 11,72$ пг/мл.

5. Аналіз відновлення повноцінності проандрогенного стероїдогенезу у жінок із ГА, ПМФ та репродуктивними втратами в анамнезі за вказаним алгоритмом продемонстрував наступне: традиційна прегравідарна підготовка не сприяє відновленню центральних механізмів регуляції МФ та відновленню повноцінного яєчникового стероїдогенезу; по її закінченні зберігаються гіполубрикаційні розлади, ановуляція та НЛФ; вагітності, які настають на такому тлі, закінчуються перериванням вагітності в ранньому терміні.

6. Запропонований удосконалений алгоритм прегравідарної підготовки у жінок із порушенням менструального циклу та гіпоандрогенізмом патогенетично спрямований на подолання зниженого рівня проандрогенних стероїдів у жіночому організмі на етапі підготовки до вагітності, його клінічна ефективність показала достовірне збільшення частоти настання вагітності в основній групі 17 (37,5%), проти групи порівняння 4 (8,88%). Всі вагітності у жінок, яким у прегравідарній підготовці використовувався запропонований алгоритм, закінчилися народженням здорових доношених дітей на відміну від групи порівняння, де всі вагітності завершилися перериванням вагітності у першому триместрі.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою своєчасної діагностики гіпоандрогнізму у жінок репродуктивного віку доцільно проводити визначення ознак жіночої сексуальної дисфункції (гіполубрикація, лібідо) та проводити оцінку їх гормонального тла на догравідарному етапі.

2. З метою зниження частоти ранніх репродуктивних втрат та невинювання вагітності необхідно використовувати визначати рівні гомоцистеїну, вітаміну Д, ТТГ.

3. Жінкам з ознаками жіночої сексуальної дисфункції, біохімічно підтвердженою гіпоандрогенією, порушенням менструального циклу та показником ФСГ/ЛГ $> 1,6$ доцільно проводити консультацію репродуктолога для визначення оптимального методу подолання безпліддя.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Бабкіна ТМ. Ехографічні методи дослідження в акушерстві та гінекології. Мед альманах. 2015;4:98–101.
2. Бабкіна ТМ, Волік НК. Ехографічні та доплерометричні дослідження в акушерстві та гінекології. Здоров'я жінки. 2017;3:56–62.
3. Бенюк В, Гончаренко В, Ковалюк Т, Олешко В, Бенюк С, та ін. Комплексний підхід до терапії атрофічного вагініту та стресового нетримання сечі. Репродуктивне здоров'я жінки. 2023;8:30–38. doi: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.8.2023.297792>.
4. Берая ДЮ. Вплив методу лікування аутоімунної патології щитоподібної залози на репродуктивну функцію жінок. Здоров'я жінки. 2019;4:76–9.
5. Берая ДЮ. Вплив поєднаної патології (гіпотиреоз та ендометріоз) на порушення репродуктивної функції. В: Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика: тези матеріалів наук.-практ. семінару з міжнар. участю «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги»; 2016 жовт. 20, Київ. 2016;27(2):252.
6. Берая ДЮ. Клінічні аспекти безпліддя у жінок з тиреоїдною патологією. Репродуктивне здоров'я жінки. 2022;7:31–9. doi: 10.30841/2708-8731.7.2022.272469.
7. Берая ДЮ. Особливості безпліддя у жінок із різними тиреоїдними порушеннями. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики. Київ: НУОЗ України імені П.Л. Шупика. 2021;4:61–5. doi:10.52705/2788-6190-2021-4-9
8. Берая ДЮ. Особливості гінекологічної патології у жінок із безпліддям та захворюваннями щитоподібної залози. Репродуктивне здоров'я жінки. 2022;8:68–72. doi: 10.30841/2708-8731.8.2022.273298.
9. Берая ДЮ. Сучасна тактика підготовки до вагітності жінок із аутоімунним тиреоїдитом. В: Збірник наукових праць співробітників

- НМАПО імені П.Л. Шупика: тези матеріалів наук.-практ. семінару в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги»; 2019 верес. 12, Київ-Одеса-Миколаїв-Херсон. 2019;36:109.
10. Боднар ПН, ред. Ендокринологія : підручник. Вид. 4 перероб. та доп. Вінниця: Нова Книга; 2017. 456 с.
 11. Бучинський СГ. Нейрометаболична стратегія фармакотерапії афективних розладів: кому, коли і навіщо? Укр мед часопис. 2021;1(141):46–9. doi: 10.32471/umj.1680-3051.141.198273
 12. Венцківська ІБ, Загородня ОС, Наритник ТТ. Раннє припинення менструальної функції: сучасні погляди на патогенез і наслідки. Репрод. ендокринол. 2019;4(48):8-12.
 13. Вовк ІЮ, Борисюк ОЮ. Сучасні погляди на планування бажаної вагітності. Здоров'я України. 2015;5(9):25–9.
 14. Гуженко ЮН, Калюжний ГД. Сучасні уявлення про естрогени в чоловічому організмі. Здоров'я чоловіка. 2020;2(73):22-6.
 15. Данилюк СВ. Рецепція стероїдних гормонів, особливості проліферації та апоптозу в карциномах ендометрію в пацієток із феноменом мікросателітної нестабільності. Міжнар ендокринол журн. 2015;3(67):82-5. Доступно з: <https://iej.zaslavsky.com.ua/index.php/journal/article/download/628/673/817>
 16. Дем'яненко ЛС, Семенюк ЛМ, Юзвенко ТЮ, Чернуха ЛС. Вплив андрогенного дефіциту на структуру ендометрія у жінок репродуктивного віку. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2022;2(78):29–34. doi: <http://doi.org/10.30978/CEES-2022-2-29>
 17. Дзьомбак ВБ, Макарчук ОМ. Характеристика перебігу пубертатного періоду у дівчат-підлітків Прикарпатського регіону та основні чинники зниження репродуктивного потенціалу. Здоров'я жінки. 2017;6(122):93–6. Доступно з: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zdzh_2017_6_16

18. Жук СІ, Воробей-Вихівська ВМ. Нові етіологічні та патогенетичні аспекти передчасного зниження оваріального резерву. Здоров'я жінки. 2014;9:131–3. Доступно з: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zdzh_2014_9_28
19. Запорожан ВМ. ред. Акушерство та гінекологія : у 4 т. Т. 1. Акушерство : підручник. 2-е вид., випр. Київ : Медицина; 2017. 1032 с.
20. Калькулятор опитування індексу жіночої статевої функції (FSFI). Доступно з: <https://www.thecalculator.co/#collapseOne>
21. Караченцев ЮІ, Архипкіна ТЛ, Любимова ЛП, Бондаренко ВО. Вплив терапії метформіном на рівні фолієвої кислоти та гомоцистеїну в жінок із синдромом полікістозних яєчників. Міжнар ендокринол журн. 2016;1;81–6.
22. Катеренчук ІП. Клінічне тлумачення й діагностичне значення лабораторних показників у загальнолікарській практиці. 3-є вид., випр. й допов. Київ: Медкнига; 2020. 227 с.
23. Козуб ММ, Гирман ЛІ, Сокол МП. Можливості ультразвукової діагностики в акушерстві та гінекології: навчальний посібник. Харків: ХМАПО; 2017. 52 с
24. Корнацька АГ, Даниленко ОГ, Овчар ІВ, Давидова АВ, Лиманська АЮ. Прегравідарна підготовка: покращення прогнозу вагітності. Новини медицини та фармації. 2016;2:144–6.
25. Крижановська ОІ. Клінічна характеристика жінок із жіночою сексуальною дисфункцією та ендометриозом. Здоров'я жінки. 2024; 1(170):32-7. doi: 10.15574/HW.2024.170.32
26. Лекарева ТМ. Преконцепційна підготовка. Здоров'я України. 2012;2(6):36–9.
27. Маркін ЛБ, Суслікова ЛВ, Шатилович КЛ, Матвієнко ОО, Сегедій ЛІ. Сучасні аспекти ультразвукової діагностики в акушерстві та гінекології. Львів: ЗУКЦ, 2018. 111 с.

28. Мінцер ОП. Статистичні методи досліджень. Практична медицина. 2019;19(2):100–3.
29. Павлюк ПМ. Зобофіт в лікування й профілактиці захворювань щитоподібної залози. Фітотерапія. Часопис. 2009;3:72–3.
30. Паньків ВІ. Менеджмент пацієнта з тиреотоксикозом: реальна клінічна практика. Міжнар ендокринолог журн. 2020;16(3):26-34.
31. Пасечко НВ, Гнат СВ, Свистун П, Наумова ЛВ. Вплив субклінічного гіпотиреозу на репродуктивну функцію жінки та ефективність його корекції. Міжнар ендокринолог журн. 2015;1(65):98–101.
32. Паянок ТМ, Задорожня ТМ. Статистичний аналіз даних. Ірпінь: Університет державної фіскальної служби України; 2020. 312 с.
33. Пирогова В, Шурпяк С, Козловський І. Проблеми вагінального здоров'я у жінок з естрогенним дефіцитом – засади профілактики та усунення порушень. Репродуктивне здоров'я жінки. 2024.2:81–88. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.2.2024.304665>.
34. Подольський ВВ, Дронова ВЛ, Гульчій ЛП, Лисяна ТО, Басистий ОВ. Профілактика інфекційних ускладнень при операції переривання вагітності у жінок фертильного віку. Клініч. антибіотикотерапія. 2003; 4:25-28.
35. Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні : Наказ МОЗ України від 15.07.2011 № 417. Доступно з: https://zakononline.com.ua/documents/show/52139__695699 .
36. Романенко Ю, Семенюк ЛМ, Дем'яненко ЛВ, Чернуха ЛС. Взаємозв'язок андрогенової недостатності та тривожних розладів у жінок пізнього репродуктивного віку. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2020;3(71):16–25.
37. Семенюк Л. Оптимізація реабілітації репродуктивної та сексуальної функції у жінок з яєчниковою дисфункцією. Здоров'я жінки. 2019;10(146): 39–45.

38. Семенюк ЛМ, Дем'яненко ЛВ, Чернуха ЛС. Сексуальна дисфункція у жінок різного репродуктивного віку. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2019;3(67):21–6.
39. Семенюк ЛМ, Дем'яненко ЛВ, Чернуха ЛС. Склад цервікального слизу як показник фертильності жінок зі зниженою лубрикацією та недостатністю андрогенів. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2020;1(69):14–21.
40. Семенюк ЛМ, Паньків ВІ, Юзвенко ТЮ, Чернуха ЛС. Підліткова менструальна дисфункція як маркер майбутніх розладів сексуального та репродуктивного здоров'я жінок. Міжнар ендокринологічний журнал. 2023;19(2):131–6. doi: 10.22141/2224-0721.19.2.2023.1258.
41. Семенюк ЛМ, Юзвенко ТЮ, Козачук ЄС, Чернуха ЛС, Крижанівська ОІ. Вдосконалення методів діагностики розладів репродуктивного здоров'я у жінок раннього репродуктивного віку із сексуальною дисфункцією та гіпоандрогенізмом. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2023;1(81):13–9. doi: 10.30978/CEES-2023-1-13.
42. Семенюк ЛМ, Юзвенко ТЮ, Венцківська ІБ, Чернуха ЛС. Гіпоандрогенізм як прояв коморбідної патології в порушенні природної фертильності жінок репродуктивного віку. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2022;3(79):27–32. doi: 10.30978/CEES-2022-3-27.
43. Семенюк ЛМ, Юзвенко ТЮ, Дем'яненко ЛВ, Чернуха ЛС, Белебеєва АО. Рецепторні аспекти зниження лубрикації у жінок репродуктивного віку з гіпоандрогенізмом. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2021; 3(75):53–9. doi: <https://doi.org/10.30978/CEES-2021-3-53>
44. Семенюк ЛМ, Юзвенко ТЮ, Чернуха ЛС. Гормональні аспекти порушення репродуктивного здоров'я жінок із сексуальною дисфункцією та ранніми втратами вагітності в анамнезі. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2022;1(77):17–25. doi: 10.30978/CEES-2022-1-17.

45. Сківка Л.М. Імунологія репродукції: навчальний посібник. Київ: Фітосоціоцентр; 2009. 152 с.
46. Татарчук ТФ, Косей НВ, Регеда СІ. Роль порушень репродуктивного здоров'я в розвитку метаболічного синдрому у жінок. Журнал НАМН України. 2019;25(1):77–87. Доступно з: <http://journal.amnu.gov.ua/images/pdf/2019-25-1/12.pdf>
47. Туманова ЛЄ, Коломієць ОВ. Терапевтичні можливості прегравідарної підготовки у жінок з поєднаною безплідністю в анамнезі. Репродуктивне здоров'я жінки. 2022; 2(57):53–8. doi: 10.30841/2708-8731.2.2022. 261808
48. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Планування сім'ї»: Наказ МОЗ України від 21.01.2014 № 59. Доступно з: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0059282-14#Text>
49. Халімова З, Алмахматова А. Клініко-діагностичні аспекти дефіциту тестостерону у жінок фертильного віку. Міжнар ендокринологічний журн. 2021;17(1):81–5.
50. Хміль СВ, Хміль СВ. Оптимізація комплексної прегравідарної підготовки та протоколів контрольованої стимуляції овуляції в пацієнток із синдромом полікістозних яєчників у програмах допоміжних репродуктивних. Вісник наукових досліджень. 2018;4:108-113. Доступно з: http://nbuv.gov.ua/UJRN/vndt_2018_4_20
51. Чернуха ЛС, Крижановська ОІ. Сексуальна дисфункція як вияв автоімунного розладу щитоподібної залози у жінок репродуктивного віку. В: Тези науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні питання ендокринології та ендокринної хірургії» (28-29.09.2023, Київ). Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2023;2(82):70.

52. Чернуха ЛС. Гіпоандрогенізм та репродуктивна функція – проблемно-орієнтований підхід до планування вагітності. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2023;3(83):51–62. doi: 10.30978/CEES-2023-3-51.
53. Чумак ЗВ, Шаповал МВ, Артьоменко ВВ, Кожухар ГВ, Мніх ЛВ. Перманентно-фізіологічні процеси ендометрія у віковому аспекті : посібник. Одеса: Фенікс; 2023. 240 с.
54. Шевченко ТМ, Лацинська СА, Вальчук СІ. Посібник до вивчення курсу «Клінічна лабораторна діагностика». Дніпро: РВВ ДНУ; 2015. 73 с.
55. Юзько ОМ. Репродуктивне здоров'я жінки: медико-соціальні аспекти. Слово про здоров'я. 2016;6:54–7.
56. Abadjieva D, Kistanova E. Tribulus terrestris Alters the Expression of Growth Differentiation Factor 9 and Bone Morphogenetic Protein 15 in Rabbit Ovaries of Mothers and F1 Female Offspring. PLoS One. 2016 Feb 29;11(2):e0150400. doi: 10.1371/journal.pone.0150400.
57. Abraham MJ, El Sherbini A, El-Diasty M, Askari S, Szewczuk MR. Restoring Epigenetic Reprogramming with Diet and Exercise to Improve Health-Related Metabolic Diseases. Biomolecules. 2023;13(2):318. doi: 10.3390/biom13020318.
58. Ahangarpour A, Oroojan AA, Alboghobeish S, Khorsandi L, Moradi M. Toxic Effects of Chronic Exposure to High-Fat Diet and Arsenic on the Reproductive System of the Male Mouse. J Family Reprod Health. 2019 Dec;13(4):181-190.
59. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, Grobman WA, Laurberg P, Lazarus JH, Mandel SJ, Peeters RP, Sullivan S. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. Thyroid. 2017 Mar;27(3):315-389. doi: 10.1089/thy.2016.0457. Erratum in: Thyroid. 2017 Sep;27(9):1212. doi: 10.1089/thy.2016.0457.correx.

60. Alvisi S, Gava G, Orsili I, Giacomelli G, Baldassarre M, Seracchioli R, Meriggiola MC. Vaginal Health in Menopausal Women. *Medicina (Kaunas)*. 2019 Sep 20;55(10):615. doi: 10.3390/medicina55100615.
61. Andersen ML, Alvarenga TF, Mazaro-Costa R, Hachul HC, Tufik S. The association of testosterone, sleep, and sexual function in men and women. *Brain Res*. 2011 Oct 6;1416:80-104. doi: 10.1016/j.brainres.2011.07.060.
62. Archer DF, Labrie F, Bouchard C, Portman DJ, Koltun W, Cusan L, Labrie C, Côté I, Lavoie L, Martel C, Balsler J; VVA Prasterone Group. Treatment of pain at sexual activity (dyspareunia) with intravaginal dehydroepiandrosterone (prasterone). *Menopause*. 2015 Sep;22(9):950-63. doi: 10.1097/GME.0000000000000428.
63. Arkhypkina T, Bondarenko V, Goncharova O, Lyubimova L. Vitamin D level and indicators of carbohydrate metabolism in women with polycystic ovary syndrome. *Int J Endocrinol*. 2020;16(5):381–6. doi: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.16.5.2020.212740>
64. Atis G, Dalkilinc A, Altuntas Y, Atis A, Caskurlu T, Ergenekon E. Sexual dysfunction in women with clinical hypothyroidism and subclinical hypothyroidism. *J Sex Med*. 2010 Jul;7(7):2583-90. doi: 10.1111/j.1743-6109.2010.01815.x.
65. Atis G, Dalkilinc A, Altuntas Y, Atis A, Gurbuz C, Ofluoglu Y, Cil E, Caskurlu T. Hyperthyroidism: a risk factor for female sexual dysfunction. *J Sex Med*. 2011 Aug;8(8):2327-33. doi: 10.1111/j.1743-6109.2011.02354.x.
66. Bacanakgil BH, İlhan G, Ohanoğlu K. Effects of vitamin D supplementation on ovarian reserve markers in infertile women with diminished ovarian reserve. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(6):e28796. doi: 10.1097/MD.00000000000028796
67. Bala R, Verma R, Verma P, Singh V, Yadav N, Rajender S, Agrawal NR, Singh K. Hyperhomocysteinemia and low vitamin B12 are associated with the

- risk of early pregnancy loss: A clinical study and meta-analyses. *Nutr Res.* 2021 Jul;91:57-66. doi: 10.1016/j.nutres.2021.05.002.
68. Baldassarre M, Perrone AM, Giannone FA, Armillotta F, Battaglia C, Costantino A, Venturoli S, Meriggiola MC. Androgen receptor expression in the human vagina under different physiological and treatment conditions. *Int J Impot Res.* 2013 Jan;25(1):7-11. doi: 10.1038/ijir.2012.25.
69. Balercia G, Boscaro M, Lombardo F, Carosa E, Lenzi A, Jannini EA. Sexual symptoms in endocrine diseases: psychosomatic perspectives. *Psychother Psychosom.* 2007;76(3):134-40. doi: 10.1159/000099840.
70. Basson R. Testosterone for low libido. *N Engl J Med.* 2009 Feb 12;360(7):728; author reply 728-9. doi: 10.1056/NEJMc082428.
71. Bergh C, Hillensjö T, Wikland M, Nilsson L, Borg G, Hamberger L. Adjuvant growth hormone treatment during in vitro fertilization: a randomized, placebo-controlled study. *Fertil Steril.* 1994 Jul;62(1):113-20. PMID: 7516295.
72. Bhasin S, Enzlin P, Coviello A, Basson R. Sexual dysfunction in men and women with endocrine disorders. *Lancet.* 2007 Feb 17;369(9561):597-611. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60280-3.
73. Bhattacharya K, Dutta S, Sengupta P, Bagchi S. Reproductive tract microbiome and therapeutics of infertility. *Middle East Fertil Soc J.* 2023;28:11. doi: 10.1007/s12020-020-02555-3.2021.
74. Bosch E, Labarta E, Kolibianakis E, Rosen M, Meldrum D. Regimen of ovarian stimulation affects oocyte and therefore embryo quality. *Fertil Steril.* 2016 Mar;105(3):560-570. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.01.022.
75. Bry-Gauillard H, Larrat-Ledoux F, Levailant JM, Massin N, Maione L, Beau I, Binart N, Chanson P, Brailly-Tabard S, Hall JE, Young J. Anti-Müllerian Hormone and Ovarian Morphology in Women With Isolated Hypogonadotropic Hypogonadism/Kallmann Syndrome: Effects of

- Recombinant Human FSH. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017 Apr 1;102(4):1102-1111. doi: 10.1210/jc.2016-3799.
76. Burger HG, Papalia MA. A clinical update on female androgen insufficiency-testosterone testing and treatment in women presenting with low sexual desire. *Sex Health.* 2006 May;3(2):73-8. doi: 10.1071/sh05055.
77. Burnstock G. Purinergic Mechanisms and Pain. *Adv Pharmacol.* 2016;75:91-137. doi: 10.1016/bs.apha.2015.09.001.
78. Burt MG, Mangelsdorf BL, Stranks SN, Mangoni AA. Relationship between Vitamin D Status and Autonomic Nervous System Activity. *Nutrients.* 2016 Sep 13;8(9):565. doi: 10.3390/nu8090565.
79. Chang C, Lee SO, Wang RS, Yeh S, Chang TM. Androgen receptor (AR) physiological roles in male and female reproductive systems: lessons learned from AR-knockout mice lacking AR in selective cells. *Biol Reprod.* 2013 Jul 25;89(1):21. doi: 10.1095/biolreprod.113.109132.
80. Chang CW, Sung YW, Hsueh YW, Chen YY, Ho M, Hsu HC, Yang TC, Lin WC, Chang HM. Growth hormone in fertility and infertility: Mechanisms of action and clinical applications. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Nov 14;13:1040503. doi: 10.3389/fendo.2022.1040503.
81. Chang EM, Kim YS, Won HJ, Yoon TK, Lee WS. Association between sex steroids, ovarian reserve, and vitamin D levels in healthy nonobese women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Jul;99(7):2526-32. doi: 10.1210/jc.2013-3873.
82. Chen Q, Sun L, Huang J, Huang F, Guo S, Chai Y. Three-dimensional transvaginal ultrasonography in the evaluation of diminished ovarian reserve and premature ovarian failure. *Pak J Med Sci.* 2023 May-Jun;39(3):747-751. doi: 10.12669/pjms.39.3.7372.
83. Dai C, Fei Y, Li J, Shi Y, Yang X. A Novel Review of Homocysteine and Pregnancy Complications. *Biomed Res Int.* 2021 May 6;2021:6652231. doi: 10.1155/2021/6652231.

84. Damast S, Jeffery DD, Son CH, Hasan Y, Carter J, Lindau ST, Jhingran A. Literature Review of Vaginal Stenosis and Dilator Use in Radiation Oncology. *Pract Radiat Oncol*. 2019 Nov;9(6):479-491. doi: 10.1016/j.prro.2019.07.001.
85. Davis SR, Baber R, Panay N, Bitzer J, Cerdas Perez S, Islam RM, Kaunitz AM, Kingsberg SA, Lambrinoudaki I, Liu J, Parish SJ, Pinkerton J, Rymer J, Simon JA, Vignozzi L, Wierman ME. Global Consensus Position Statement on the Use of Testosterone Therapy for Women. *Climacteric*. 2019 Oct;22(5):429-434. doi: 10.1080/13697137.2019.1637079. Epub 2019 Sep 2. Erratum in: *Climacteric*. 2019 Dec;22(6):637. doi: 10.1080/13697137.2019.1673555.
86. Davis SR, Davison SL, Donath S, Bell RJ. Circulating androgen levels and self-reported sexual function in women. *JAMA*. 2005 Jul 6;294(1):91-6. doi: 10.1001/jama.294.1.91.
87. Demanelis K, Argos M, Tong L, Shinkle J, Sabarinathan M, Rakibuz-Zaman M, Sarwar G, Shahriar H, Islam T, Rahman M, Yunus M, Graziano JH, Broberg K, Engström K, Jasmine F, Ahsan H, Pierce BL. Association of Arsenic Exposure with Whole Blood DNA Methylation: An Epigenome-Wide Study of Bangladeshi Adults. *Environ Health Perspect*. 2019 May;127(5):57011. doi: 10.1289/EHP3849.
88. Du X, Yuan Q, Yao Y, Li Z, Zhang H. Hypopituitarism and successful pregnancy. *Int J Clin Exp Med*. 2014 Dec 15;7(12):4660–5.
89. Eldar-Geva T, Hirsch HJ, Benarroch F, Rubinstein O, Gross-Tsur V. Hypogonadism in females with Prader-Willi syndrome from infancy to adulthood: variable combinations of a primary gonadal defect and hypothalamic dysfunction. *Eur J Endocrinol*. 2010 Feb;162(2):377-84. doi: 10.1530/EJE-09-0901.
90. Fehring RJ, Raviele K, Schneider M. A comparison of the fertile phase as determined by the Clearplan Easy Fertility Monitor and self-assessment of

- cervical mucus. *Contraception*. 2004 Jan;69(1):9-14. doi: 10.1016/j.contraception.2003.09.011.
91. Fourman LT, Fazeli PK. Neuroendocrine causes of amenorrhea--an update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Mar;100(3):812-24. doi: 10.1210/jc.2014-3344.
 92. Fumarola A, Grani G, Romanzi D, Del Sordo M, Bianchini M, Aragona A, Tranquilli D, Aragona C. Thyroid function in infertile patients undergoing assisted reproduction. *Am J Reprod Immunol*. 2013 Oct;70(4):336-41. doi: 10.1111/aji.12113
 93. Garg D, Berga SL. Neuroendocrine mechanisms of reproduction. *Handb Clin Neurol*. 2020;171:3-23. doi: 10.1016/B978-0-444-64239-4.00001-1.
 94. Genazzani AD, Chierchia E, Santagni S, Rattighieri E, Farinetti A, Lanzoni C. Hypothalamic amenorrhea: from diagnosis to therapeutical approach. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2010 May;71(3):163-9. doi: 10.1016/j.ando.2010.02.006.
 95. Gervásio CG, Bernuci MP, Silva-de-Sá MF, Rosa-E-Silva AC. The role of androgen hormones in early follicular development. *ISRN Obstet Gynecol*. 2014 Apr 10;2014:818010. doi: 10.1155/2014/818010
 96. Grineva EN, Karonova T, Micheeva E, Belyaeva O, Nikitina IL. Vitamin D deficiency is a risk factor for obesity and diabetes type 2 in women at late reproductive age. *Aging (Albany NY)*. 2013 Jul;5(7):575-81. doi: 10.18632/aging.100582.
 97. Grzesiak M, Knapczyk-Stwora K, Ciereszko RE, Golas A, Wiecech I, Slomczynska M. Androgen deficiency during mid- and late pregnancy alters progesterone production and metabolism in the porcine corpus luteum. *Reprod Sci*. 2014 Jun;21(6):778-90. doi: 10.1177/1933719113518991. Epub 2014 Jan 15. PMID: 24429677; PMCID: PMC4016731.
 98. Guo T, Akan OD, Luo F, Lin Q. Dietary polysaccharides exert biological functions via epigenetic regulations: Advance and perspectives. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2023;63(1):114-124. doi: 10.1080/10408398.2021.1944974.

99. Hamdi M, Yoshinaga M, Packianathan C, Qin J, Hallauer J, McDermott JR, Yang HC, Tsai KJ, Liu Z. Identification of an S-adenosylmethionine (SAM) dependent arsenic methyltransferase in *Danio rerio*. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2012 Jul 15;262(2):185-93. doi: 10.1016/j.taap.2012.04.035.
100. Hamilton KJ, Hewitt SC, Arao Y, Korach KS. Estrogen Hormone Biology. *Curr Top Dev Biol*. 2017;125:109-146. doi: 10.1016/bs.ctdb.2016.12.005
101. Hewitt SC, Collins J, Grissom S, Hamilton K, Korach KS. Estren behaves as a weak estrogen rather than a nongenomic selective activator in the mouse uterus. *Endocrinology*. 2006 May;147(5):2203-14. doi: 10.1210/en.2005-1292.
102. Hillier SG, Tetsuka M. Role of androgens in follicle maturation and atresia. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol*. 1997 Jun;11(2):249-60. doi: 10.1016/s0950-3552(97)80036-3.
103. Hutchins BI, Kotan LD, Taylor-Burds C, Ozkan Y, Cheng PJ, Gurbuz F, Tiong JD, Mengen E, Yuksel B, Topaloglu AK, Wray S. CCDC141 Mutation Identified in Anosmic Hypogonadotropic Hypogonadism (Kallmann Syndrome) Alters GnRH Neuronal Migration. *Endocrinology*. 2016 May;157(5):1956-66. doi: 10.1210/en.2015-1846.
104. Irani M, Merhi Z. Role of vitamin D in ovarian physiology and its implication in reproduction: a systematic review. *Fertil Steril*. 2014 Aug;102(2):460-468.e3. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.04.046
105. Januszek S, Siwiec N, Januszek R, Kluz M, Lebed R, Toś P, Góra T, Plens K, Dąbrowski K, Sidorowicz M, Szcześniewska A, Barnaś E, Kalandyk-Osinko K, Darmochwal-Kolarz D, Kluz T. Approach of Pregnant Women from Poland and the Ukraine to COVID-19 Vaccination-The Role of Medical Consultation. *Vaccines (Basel)*. 2022 Feb 8;10(2):255. doi: 10.3390/vaccines10020255.

106. Jin B, Li Y, Robertson KD. DNA methylation: superior or subordinate in the epigenetic hierarchy? *Genes Cancer*. 2011 Jun;2(6):607-17. doi: 10.1177/1947601910393957.
107. Jin Z, Liu Y. DNA methylation in human diseases. *Genes Dis*. 2018 Jan 31;5(1):1-8. doi: 10.1016/j.gendis.2018.01.002.
108. Jones PA, Takai D. The role of DNA methylation in mammalian epigenetics. *Science*. 2001 Aug 10;293(5532):1068-70. doi: 10.1126/science.1063852.
109. Kalsi AK, Halder A, Jain M, Chaturvedi PK, Sharma JB. Prevalence and reproductive manifestations of macroprolactinemia. *Endocrine*. 2019 Feb;63(2):332-340. doi: 10.1007/s12020-018-1770-6.
110. Kaminskyi OV, Pankiv VI, Pankiv IV, Afanasyev DE. Vitamin D content in population of radiologically contaminated areas in chernivtsi oblast (pilot project). *Probl Radiac Med Radiobiol*. 2018 Dec;23:442-451. English, Ukrainian. doi: 10.33145/2304-8336-2018-23-442-451.
111. Kasum M, Pavičić-Baldani D, Stanić P, Orešković S, Sarić JM, Blajić J, Juras J. Importance of macroprolactinemia in hyperprolactinemia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014 Dec;183:28-32. doi: 10.1016/j.ejogrb.2014.10.013
112. Ke RW. Endocrine basis for recurrent pregnancy loss. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2014 Mar;41(1):103-12. doi: 10.1016/j.ogc.2013.10.003.
113. Kearley-Shiers K, Holloway D, Janice Rymer, Bruce D. Intravaginal dehydroepiandrosterone for genitourinary symptoms of the menopause: Is the evidence sufficient? *Post Reprod Health*. 2022 Dec;28(4):237-243. doi: 10.1177/20533691221135906
114. Keil KP, Lein PJ. DNA methylation: a mechanism linking environmental chemical exposures to risk of autism spectrum disorders? *Environ Epigenet*. 2016 Mar;2(1):dvv012. doi: 10.1093/eep/dvv012.
115. Kharb S, Aggarwal D, Bala J, Nanda S. Evaluation of Homocysteine, Vitamin B12 and Folic Acid Levels During all the Trimesters in Pregnant and

- Preeclamptic Womens. *Curr Hypertens Rev.* 2016;12(3):234-238. doi: 10.2174/1573402112666161010151632.
116. Kim YJ, Kim JM. Arsenic Toxicity in Male Reproduction and Development. *Dev Reprod.* 2015 Dec;19(4):167-80. doi: 10.12717/DR.2015.19.4.167
117. Kravchun NA. Clinical experience with the use of herbal medicine Zobofit in the treatment of autoimmune thyroiditis. *Ukrainian medical chapel.* 2010;4(78):47–8.
118. Krysiak R, Drosdzol-Cop A, Skrzypulec-Plinta V, Okopien B. Sexual function and depressive symptoms in young women with elevated macroprolactin content: a pilot study. *Endocrine.* 2016 Jul;53(1):291-8. doi: 10.1007/s12020-016-0898-5.
119. Kübler K, Klingmüller D, Gembruch U, Merz WM. High-risk pregnancy management in women with hypopituitarism. *Perinatol.* 2009;29(2):89–95.
120. Kurdyukov S, Bullock M. DNA Methylation Analysis: Choosing the Right Method. *Biology (Basel).* 2016 Jan 6;5(1):3. doi: 10.3390/biology5010003.
121. Labrie F, Archer DF, Martel C, Vaillancourt M, Montesino M. Combined data of intravaginal prasterone against vulvovaginal atrophy of menopause. *Menopause.* 2017 Nov;24(11):1246-1256. doi: 10.1097/GME.0000000000000910.
122. Lerchbaum E, Obermayer-Pietsch B. Vitamin D and fertility: a systematic review. *Eur J Endocrinol.* 2012 May;166(5):765-78. doi: 10.1530/EJE-11-0984.
123. Li P, Demirci F, Mahalingam G, Demirci C, Nakano M, Meyers BC. An integrated workflow for DNA methylation analysis. *J Genet Genomics.* 2013 May 20;40(5):249-60. doi: 10.1016/j.jgg.2013.03.010.
124. Liew SC, Gupta ED. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism: epidemiology, metabolism and the associated diseases. *Eur J Med Genet.* 2015 Jan;58(1):1-10. doi: 10.1016/j.ejmg.2014.10.004.

125. Liu KE, Greenblatt EM. Elevated day 3 follicle-stimulating hormone/luteinizing hormone ratio ≥ 2 is associated with higher rates of cancellation in in vitro fertilization-embryo transfer cycles. *Fertil Steril*. 2008 Aug;90(2):297-301. doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.06.038.
126. Luo YY, Zeng X, Zhu L, Li C, Xie J, Dong Q, Sun QY, Huang GN, Li JY. Growth hormone reduces aneuploidy and improves oocytes quality by JAK2-MAPK3/1 pathway in aged mice. *J Transl Med*. 2023 Jun 29;21(1):426. doi: 10.1186/s12967-023-04296-z.
127. Magni G, Riccio D, Ceruti S. Tackling Chronic Pain and Inflammation through the Purinergic System. *Curr Med Chem*. 2018;25(32):3830-3865. doi: 10.2174/0929867324666170710110630.
128. Majumdar A, Mangal NS. Hyperprolactinemia. *J Hum Reprod Sci*. 2013 Jul;6(3):168-75. doi: 10.4103/0974-1208.121400.
129. Marangell LB, Ketter TA, George MS, Pazzaglia PJ, Callahan AM, Parekh P, Andreason PJ, Horwitz B, Herscovitch P, Post RM. Inverse relationship of peripheral thyrotropin-stimulating hormone levels to brain activity in mood disorders. *Am J Psychiatry*. 1997 Feb;154(2):224-30. doi: 10.1176/ajp.154.2.224.
130. Marsh CA, Grimstad FW. Primary amenorrhea: diagnosis and management. *Obstet Gynecol Surv*. 2014 Oct;69(10):603-12. doi: 10.1097/OGX.0000000000000111.
131. Mascaró C, Nadal A, Hegardt FG, Marrero PF, Haro D. Contribution of steroidogenic factor 1 to the regulation of cholesterol synthesis. *Biochem J*. 2000 Sep 15;350 Pt 3(Pt 3):785-90.
132. Mauvais-Jarvis F, Clegg DJ, Hevener AL. The role of estrogens in control of energy balance and glucose homeostasis. *Endocr Rev*. 2013 Jun;34(3):309-38. doi: 10.1210/er.2012-1055.
133. Meczekalski B, Katulski K, Czyzyk A, Podfigurna-Stopa A, Maciejewska-Jeske M. Functional hypothalamic amenorrhea and its influence on women's

- health. *J Endocrinol Invest*. 2014 Nov;37(11):1049-56. doi: 10.1007/s40618-014-0169-3.
134. Miller WL, ed. *The adrenal cortex and its disorders*. Sperling Pediatric Endocrinology. Elsevier; 2021. p. 425–90.
135. Moatamed NA, Barco AD, Yang SE, Ying Y, Zhang S, Rodriguez EF. Clinical history of female-to-male transgender patients is needed to avoid misinterpretation of cervical Papanicolaou tests. *Cytopathology*. 2023 Mar;34(2):120-129. doi: 10.1111/cyt.13199.
136. Monteleone P, Scognamiglio P, Monteleone AM, Perillo D, Maj M. Cortisol awakening response in patients with anorexia nervosa or bulimia nervosa: relationships to sensitivity to reward and sensitivity to punishment. *Psychol Med*. 2014 Sep;44(12):2653-60. doi: 10.1017/S0033291714000270. PMID: 25055178.
137. Muderris II, Boztosun A, Oner G, Bayram F. Effect of thyroid hormone replacement therapy on ovarian volume and androgen hormones in patients with untreated primary hypothyroidism. *Ann Saudi Med*. 2011 Mar-Apr;31(2):145-51. doi: 10.4103/0256-4947.77500.
138. Nakanishi K, Saijo Y, Yoshioka E, Sato Y, Kato Y, Nagaya K, Takahashi S, Ito Y, Kobayashi S, Miyashita C, Ikeda-Araki A, Kishi R; Japan Environment and Children's Study (JECS) Group. Severity of low pre-pregnancy body mass index and perinatal outcomes: the Japan Environment and Children's Study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2022 Feb 11;22(1):121. doi: 10.1186/s12884-022-04418-3.
139. Ni J, Zhang L, Zhou T, Xu WJ, Xue JL, Cao N, Wang X. Association between the MTHFR C677T polymorphism, blood folate and vitamin B12 deficiency, and elevated serum total homocysteine in healthy individuals in Yunnan Province, China. *J Chin Med Assoc*. 2017 Mar;80(3):147-153. doi: 10.1016/j.jcma.2016.07.005.

140. Niu YM, Wang YD, Jiang GB, Bai G, Chai HB, Li XF, Hu YY, Shen M. Association Between Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms and Polycystic Ovary Syndrome Risk: A Meta-Analysis. *Front Physiol.* 2019 Jan 10;9:1902. doi: 10.3389/fphys.2018.01902.
141. Pałubska S, Adamiak-Godlewska A, Winkler I, Romanek-Piva K, Rechberger T, Gogacz M. Hyperprolactinaemia - a problem in patients from the reproductive period to the menopause. *Prz Menopauzalny.* 2017 Mar;16(1):1-7. doi: 10.5114/pm.2017.67364.
142. Pankiv IV, Korytko OO. Vitamin D level, frequency of its insufficiency and deficiency in patients with polycystic ovary syndrome. *Int J Endocrinol.* 2018;14(6):585–9. doi: 10.22141/2224-0721.14.6.2018.146069
143. Pankiv V, Pankiv I. Association of vitamin D status with body mass index in adolescents in Ukraine. *Rom J Diabet, Nutr Metab Diseas.* 2018;25(4):377–81. doi: 10.2478/rjdnmd-2018-0045
144. Parikh G, Varadinova M, Suwandhi P, Araki T, Rosenwaks Z, Poretsky L, Seto-Young D. Vitamin D regulates steroidogenesis and insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1) production in human ovarian cells. *Horm Metab Res.* 2010 Sep;42(10):754-7. doi: 10.1055/s-0030-1262837.
145. Poobalan AS, Aucott LS, Precious E, Crombie IK, Smith WC. Weight loss interventions in young people (18 to 25 year olds): a systematic review. *Obes Rev.* 2010 Aug;11(8):580-92. doi: 10.1111/j.1467-789X.2009.00673.x.
146. Portman DJ, Goldstein SR, Kagan R. Treatment of moderate to severe dyspareunia with intravaginal prasterone therapy: a review. *Climacteric.* 2019 Feb;22(1):65-72. doi: 10.1080/13697137.2018.1535583.
147. Poston L, Caleyachetty R, Cnattingius S, Corvalán C, Uauy R, Herring S, Gillman MW. Preconceptional and maternal obesity: epidemiology and health consequences. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016 Dec;4(12):1025-1036. doi: 10.1016/S2213-8587(16)30217-0.

148. Primer of Biostatistics. Seventh Edition. By Stanton A. Glantz. [Internet] New York: McGraw-Hill; 2011. 320 p. Available from: https://www.researchgate.net/publication/274895676_Primer_of_Biostatistics
149. Prizant H, Gleicher N, Sen A. Androgen actions in the ovary: balance is key. *J Endocrinol*. 2014 Sep;222(3):R141-51. doi: 10.1530/JOE-14-0296.
150. Prokai D, Berga SL. Neuroprotection via Reduction in Stress: Altered Menstrual Patterns as a Marker for Stress and Implications for Long-Term Neurologic Health in Women. *Int J Mol Sci*. 2016 Dec 20;17(12):2147. doi: 10.3390/ijms17122147.
151. Puri S, Coulson-Thomas YM, Gesteira TF, Coulson-Thomas VJ. Distribution and Function of Glycosaminoglycans and Proteoglycans in the Development, Homeostasis and Pathology of the Ocular Surface. *Front Cell Dev Biol*. 2020 Aug 7;8:731. doi: 10.3389/fcell.2020.00731.
152. Ranjzad F, Mahban A, Shemirani AI, Mahmoudi T, Vahedi M, Nikzamir A, Zali MR. Influence of gene variants related to calcium homeostasis on biochemical parameters of women with polycystic ovary syndrome. *J Assist Reprod Genet*. 2011 Mar;28(3):225-32. doi: 10.1007/s10815-010-9506-4.
153. Rivera-Woll LM, Papalia M, Davis SR, Burger HG. Androgen insufficiency in women: diagnostic and therapeutic implications. *Hum Reprod Update*. 2004 Sep-Oct;10(5):421-32. doi: 10.1093/humupd/dmh037.
154. Robinson JE, Ellis JE. Mistiming of intercourse as a primary cause of failure to conceive: results of a survey on use of a home-use fertility monitor. *Curr Med Res Opin*. 2007 Feb;23(2):301-6. doi: 10.1185/030079906X162863.
155. Rodríguez-Muñoz MF, Chrzan-Dętkoś M, Uka A, et al. The impact of the war in Ukraine on the perinatal period: Perinatal mental health for refugee women (pmh-rw) protocol. *Front Psychol*. 2023 Mar 13;14:1152478. doi: ORG/10.3389/FPSYG.2023.1152478

156. Romanenko V. Use of the natural compound of uridine in the therapy of chronic pain with manifestations of neuropathy. *Int Neurol J.* 2021;16(2):70–5. doi:10.22141/2224-0713.16.2.2020.200966
157. Rosner W, Auchus RJ, Azziz R, Sluss PM, Raff H. Position statement: Utility, limitations, and pitfalls in measuring testosterone: an Endocrine Society position statement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Feb;92(2):405-13. doi: 10.1210/jc.2006-1864. Epub 2006 Nov 7. PMID: 17090633.
158. Rubinow KB. An intracrine view of sex steroids, immunity, and metabolic regulation. *Mol Metab.* 2018 Sep;15:92-103. doi: 10.1016/j.molmet.2018.03.001.
159. Sadeeqa S, Mustafa T, Latif S. Polycystic Ovarian Syndrome-Related Depression in Adolescent Girls: A Review. *J Pharm Bioallied Sci.* 2018 Apr-Jun;10(2):55-59. doi: 10.4103/JPBS.JPBS_1_18
160. Saltzman E, Guay A. Dehydroepiandrosterone therapy as female androgen replacement. *Semin Reprod Med.* 2006 Apr;24(2):97-105. doi: 10.1055/s-2006-939568.
161. Sanfins A, Rodrigues P, Albertini DF. GDF-9 and BMP-15 direct the follicle symphony. *J Assist Reprod Genet.* 2018 Oct;35(10):1741-1750. doi: 10.1007/s10815-018-1268-4. Epub 2018 Jul 23.
162. Sargeant P, Moate R, Harris JE, Morrison GD. Ultrastructural study of the epithelium of the normal human vulva. *J Submicrosc Cytol Pathol.* 1996 Apr;28(2):161-70.
163. Schiffer L, Barnard L, Baranowski ES, Gilligan LC, Taylor AE, Arlt W, Shackleton CHL, Storbeck KH. Human steroid biosynthesis, metabolism and excretion are differentially reflected by serum and urine steroid metabolomes: A comprehensive review. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2019 Nov;194:105439. doi: 10.1016/j.jsbmb.2019.105439.
164. Sebastiani G, Andreu-Fernández V, Herranz Barbero A, Aldecoa-Bilbao V, Miracle X, Meler Barrabes E, Balada Ibañez A, Astals-Vizcaino M, Ferrero-

- Martínez S, Gómez-Roig MD, García-Algar O. Eating Disorders During Gestation: Implications for Mother's Health, Fetal Outcomes, and Epigenetic Changes. *Front Pediatr*. 2020 Sep 17;8:587. doi: 10.3389/fped.2020.00587
165. Seckin B, Turkcapar F, Ozaksit G. Elevated day 3 FSH/LH ratio: a marker to predict IVF outcome in young and older women. *J Assist Reprod Genet*. 2012 Mar;29(3):231-6. doi: 10.1007/s10815-011-9695-5.
166. Semeniuk L, Demyanenko L, Chernukha L. Sexual dysfunction as an early marker of endometriosis. *Clin Endocrinol Endocr Surg (Ukraine)*. 25, Червень 2020;(2):86-9. doi: <https://doi.org/10.30978/CEES-2020-2-86>
167. Semeniuk LM, Yuzvenko TY, Larina OV. Features of carbohydrate metabolism in women of early reproductive age with polycystic ovary syndrome. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2018;14(3):229–34. doi: 10.22141/2224-0721.14.3.2018.136417
168. Semenyna HB, Pankiv VI, Pashkovska NV, Korytko OO, Pankiv IV. Ovarial factors in the pathogenesis of chronic anovulation in polycystic ovary syndrome. *Probl Endocrin Pathol*. 2021;71(1):65–71. <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2020.1.09>
169. Shohat-Tal A, Sen A, Barad DH, Kushnir V, Gleicher N. Genetics of androgen metabolism in women with infertility and hypoandrogenism. *Nat Rev Endocrinol*. 2015 Jul;11(7):429-41. doi: 10.1038/nrendo.2015.64.
170. Sirotkin AV. Potential effects of ginkgo (*Ginkgo biloba*, L.) on female reproduction. *Reprod Biol*. 2021 Dec;21(4):100568. doi: 10.1016/j.repbio.2021.100568.
171. Skalba P. Diagnostyka i leczenie zaburzeń endokrynologicznych w ginekologii. *Med Prakt*. 2014;3:166–82.
172. Sodhi H, Panitch A. Glycosaminoglycans in Tissue Engineering: A Review. *Biomolecules*. 2021; 11(1):29. <https://doi.org/10.3390/biom11010029>.
173. Soman M, Huang LC, Cai WH, Xu JB, Chen JY, He RK, Ruan HC, Xu XR, Qian ZD, Zhu XM. Serum androgen profiles in women with premature

- ovarian insufficiency: a systematic review and meta-analysis. *Menopause*. 2019 Jan;26(1):78-93. doi: 10.1097/GME.0000000000001161.
174. Sophie Gibson ME, Fleming N, Zuijdwijk C, Dumont T. Where Have the Periods Gone? The Evaluation and Management of Functional Hypothalamic Amenorrhea. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2020 Feb 6;12(Suppl 1):18-27. doi: 10.4274/jcrpe.galenos.2019.2019.S0178. PMID: 32041389; PMCID: PMC7053439.
175. Sorokman T, Makarova O, Ostapchuk V. Melatonin in the saliva of adolescent girls with polycystic ovary syndrome. *Int J Endocrinol*. 2022;8(2):100–3. doi: 10.22141/2224-0721.18.2.2022.1154
176. Sreerangaraja Urs DB, Wu WH, Komrskova K, Postlerova P, Lin YF, Tzeng CR, Kao SH. Mitochondrial Function in Modulating Human Granulosa Cell Steroidogenesis and Female Fertility. *Int J Mol Sci*. 2020 May 19;21(10):3592. doi: 10.3390/ijms21103592.
177. Stomati M, Monteleone P, Casarosa E, Quirici B, Puccetti S, Bernardi F, Genazzani AD, Rovati L, Luisi M, Genazzani AR. Six-month oral dehydroepiandrosterone supplementation in early and late postmenopause. *Gynecol Endocrinol*. 2000 Oct;14(5):342-63. doi: 10.3109/09513590009167703.
178. Sturdee DW, Pines A; International Menopause Society Writing Group; Archer DF, Baber RJ, Barlow D, Birkhäuser MH, Brincat M, Cardozo L, de Villiers TJ, Gambacciani M, Gompel AA, Henderson VW, Kluft C, Lobo RA, MacLennan AH, Marsden J, Nappi RE, Panay N, Pickar JH, Robinson D, Simon J, Sitruk-Ware RL, Stevenson JC. Updated IMS recommendations on postmenopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric*. 2011 Jun;14(3):302-20. doi: 10.3109/13697137.2011.570590.
179. Tanriverdi F, Schneider HJ, Aimaretti G, Masel BE, Casanueva FF, Kelestimur F. Pituitary dysfunction after traumatic brain injury: a clinical and

- pathophysiological approach. *Endocr Rev.* 2015 Jun;36(3):305-42. doi: 10.1210/er.2014-1065. Epub 2015 May 7. PMID: 25950715.
180. Tena-Sempere M. Interaction between energy homeostasis and reproduction: central effects of leptin and ghrelin on the reproductive axis. *Horm Metab Res.* 2013 Dec;45(13):919-27. doi: 10.1055/s-0033-1355399.
181. Tinelli C, Di Pino A, Ficulle E, Marcelli S, Feligioni M. Hyperhomocysteinemia as a Risk Factor and Potential Nutraceutical Target for Certain Pathologies. *Front Nutr.* 2019 Apr 24;6:49. doi: 10.3389/fnut.2019.00049.
182. Topaloglu AK, Kotan LD. Genetics of Hypogonadotropic Hypogonadism. *Endocr Dev.* 2016;29:36-49. doi: 10.1159/000438841.
183. Van den Bosch T, Dueholm M, Leone FP, Valentin L, Rasmussen CK, Votino A, Van Schoubroeck D, Landolfo C, Installé AJ, Guerriero S, Exacoustos C, Gordts S, Benacerraf B, D'Hooghe T, De Moor B, Brölmann H, Goldstein S, Epstein E, Bourne T, Timmerman D. Terms, definitions and measurements to describe sonographic features of myometrium and uterine masses: a consensus opinion from the Morphological Uterus Sonographic Assessment (MUSA) group. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015 Sep;46(3):284-98. doi: 10.1002/uog.14806.
184. Vanden Brink H, Pea J, Lujan ME. Ultrasonographic features of ovarian morphology capture nutritional and metabolic influences on the reproductive axis: implications for biomarker development in ovulatory disorders. *Curr Opin Biotechnol.* 2021 Aug;70:42-47. doi: 10.1016/j.copbio.2020.10.008.
185. Vegunta S, Kling JM, Kapoor E. Androgen Therapy in Women. *J Womens Health (Larchmt).* 2020 Jan;29(1):57-64. doi: 10.1089/jwh.2018.7494. Epub 2019 Nov 5. Erratum in: *J Womens Health (Larchmt).* 2020 Nov;29(11):1487. doi: 10.1089/jwh.2018.7494.correx.

186. Vermeulen A. Hormonal cut-offs of partial androgen deficiency: a survey of androgen assays. *J Endocrinol Invest.* 2005;28(3 Suppl):28-31. PMID: 16042357.
187. Vezzoli V, Duminuco P, Bassi I, Guizzardi F, Persani L, Bonomi M. The complex genetic basis of congenital hypogonadotropic hypogonadism. *Minerva Endocrinol.* 2016 Jun;41(2):223-39. Epub 2016 Mar 2. PMID: 26934720.
188. Wang W, Sun Y, Guo Y, Cai P, Li Y, Liu J, Cai G, Kiyoshi A, Zhang W. Continuous soy isoflavones exposure from weaning to maturity induces downregulation of ovarian steroidogenic factor 1 gene expression and corresponding changes in DNA methylation pattern. *Toxicol Lett.* 2017 Nov 5;281:175-183. doi: 10.1016/j.toxlet.2017.09.021.
189. Wang XN, Zhang CJ, Diao HL, Zhang Y. Protective Effects of Curcumin against Sodium Arsenite-induced Ovarian Oxidative Injury in a Mouse Model. *Chin Med J (Engl).* 2017 May 5;130(9):1026-1032. doi: 10.4103/0366-6999.204927.
190. Wehr E, Trummer O, Giuliani A, Gruber HJ, Pieber TR, Obermayer-Pietsch B. Vitamin D-associated polymorphisms are related to insulin resistance and vitamin D deficiency in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2011 May;164(5):741-9. doi: 10.1530/EJE-11-0134.
191. Weinberger JM, Houman J, Caron AT, Anger J. Female Sexual Dysfunction: A Systematic Review of Outcomes Across Various Treatment Modalities. *Sex Med Rev.* 2019 Apr;7(2):223-250. doi: 10.1016/j.sxmr.2017.12.004.
192. Williams KT, Schalinske KL. New insights into the regulation of methyl group and homocysteine metabolism. *J Nutr.* 2007 Feb;137(2):311-4. doi: 10.1093/jn/137.2.311
193. Xu J, Chen D, Tian Y, Wang X, Peng B. Antiphospholipid antibodies increase the risk of fetal growth restriction: a systematic meta-analysis. *Clin Pract.* 2022;2022:4308470. doi: 10.1155/2022/4308470.

194. Xu J, Li X, Zhou Q. Nationwide-free preconception care strategy: Experience from China. *Front Public Health*. 2022;10:934983. doi: 10.3389/FPUBH.2022.934983
195. Xu YM, Hao GM, Gao BL. Application of Growth Hormone in *in vitro* Fertilization. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019 Jul 23;10:502. doi: 10.3389/fendo.2019.00502.
196. Zangmo R, Singh N, Kumar S, Vanamail P, Tiwari A. Role of dehydroepiandrosterone in improving oocyte and embryo quality in IVF cycles. *Reprod Biomed Online*. 2014 Jun;28(6):743-7. doi: 10.1016/j.rbmo.2014.01.019.
197. Zargari F, Rahaman MS, KazemPour R, Hajirostamlou M. Arsenic, Oxidative Stress and Reproductive System. *J Xenobiot*. 2022;12(3):214–22. doi: 10.3390/jox12030016
198. Zhang N, Tan J, Yang H, Khalil RA. Comparative risks and predictors of preeclamptic pregnancy in the Eastern, Western and developing world. *Biochem Pharmacol*. 2020 Dec;182:114247. doi: 10.1016/j.bcp.2020.114247
199. Zou MY, Nie SP, Yin JY, Xie MY. Ascorbic acid induced degradation of polysaccharide from natural products: a review. *Int J Biol Macromol*. 2020 May 15;151:483-491. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2020.02.193

ДОДАТКИ**ДОДАТОК А****СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

Видання, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації.

1. Семенюк ЛМ, Дем'яненко ЛВ, Чернуха ЛС. Сексуальна дисфункція у жінок різного репродуктивного віку. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2019;3(67):21–6. *(Дисертант провела клініко-лабораторне обстеження хворих, статистичну обробку отриманих результатів, підготувала статтю до друку).*

2. Романенко Ю, Семенюк ЛМ, Дем'яненко ЛВ, Чернуха ЛС. Взаємозв'язок андрогенової недостатності та тривожних розладів у жінок пізнього репродуктивного віку. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2020;3(71):16–25. Доступно з: http://nbuv.gov.ua/UJRN/kee_2019_3_5 *(Дисертант провела клініко-лабораторне обстеження хворих, збір і статистичну обробку отриманих результатів, їх аналіз, підготувала статтю до друку).*

3. Семенюк ЛМ, Дем'яненко ЛВ, Чернуха ЛС. Склад цервікального слизу як показник фертильності жінок зі зниженою лубрикацією та недостатністю андрогенів. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2020;1(69):14–21. doi: <https://doi.org/10.30978/CEES-2020-1-14> *(Дисертантка провела збір, обробку та аналіз матеріалу, підготувала статтю до публікації).*

4. Семенюк ЛМ, Юзвенко ТЮ, Дем'яненко ЛВ, Чернуха ЛС, Белебеєва АО. Рецепторні аспекти зниження лубрикації у жінок репродуктивного віку з гіпоандрогенізмом. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2021;3(75):53–9. doi: <https://doi.org/10.30978/CEES-2021-3-53> *(Дисертантка провела аналіз літератури, клініко-лабораторне обстеження хворих, порівняння отриманих даних, підготувала статтю до публікації).*

5. Дем'яненко ЛС, Семенюк ЛМ, Юзвенко ТЮ, Чернуха ЛС. Вплив андрогенного дефіциту на структуру ендометрія у жінок репродуктивного

віку. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2022;2(78):29–34. doi: 10.30978/CEES-2022-2-29 *(Дисертант провела клініко-лабораторне обстеження хворих, статистичну обробку отриманих результатів, підготувала статтю до друку).*

6. Семенюк ЛМ, Юзвенко ТЮ, Венцківська ІБ, Чернуха ЛС. Гіпоандрогенізм як прояв коморбідної патології в порушенні природної фертильності жінок репродуктивного віку. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2022;3(79):27–32. doi: 10.30978/CEES-2022-3-27 *(Дисертант провела клініко-лабораторне обстеження хворих, статистичну обробку отриманих результатів, підготувала статтю до друку).*

7. Семенюк ЛМ, Юзвенко ТЮ, Чернуха ЛС. Гормональні аспекти порушення репродуктивного здоров'я жінок із сексуальною дисфункцією та ранніми втратами вагітності в анамнезі. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2022;1(77):17–25. doi: 10.30978/CEES-2022-1-17 *(Дисертант провела збір, обробку та аналіз матеріалу, підготувала статтю до публікації).*

8. Семенюк ЛМ, ЮзванкоТЮ, Козачук ЄС, Чернуха ЛС, Крижановська ОІ. Вдосконалення методів діагностики розладів репродуктивного здоров'я у жінок раннього репродуктивного віку із сексуальною дисфункцією та гіпоандрогенізмом. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2023;1(81):13–9. doi: 10.30978/CEES-2023-1-13 *(Дисертант провела клініко-лабораторне обстеження хворих, обробку отриманих результатів, підготувала статтю до друку).*

9. Чернуха ЛС. Гіпоандрогенізм та репродуктивна функція – проблемно-орієнтований підхід до планування вагітності. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2023;3(83):51–62. doi: 10.30978/CEES-2023-3-51 *(Дисертант провела аналіз сучасної літератури, виконала клініко-лабораторне обстеження хворих, підготувала статтю до друку).*

10. Семенюк ЛМ, Паньків ВІ, Юзвенко ТЮ, Чернуха ЛС. Підліткова

менструальна дисфункція як маркер майбутніх розладів сексуального та репродуктивного здоров'я жінок. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2023;19(2):131–6. doi: 10.22141/2224-0721.19.2.2023.1258 *(Дисертант провела аналіз сучасної літератури, виконала клініко-лабораторне обстеження хворих, підготувала статтю до друку).*

11. Семенюк ЛМ, Юзвенко ТЮ, Козачук ЄС, Чернуха ЛС. Прегравідарна підготовка жінок із гіпоандрогенізмом і жіночою сексуальною дисфункцією. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2024;1(85):18-27. doi: 10.30978/CEES-2024-1-18 *(Дисертант провела клініко-лабораторне обстеження хворих, виконала статистичну обробку отриманих результатів, сформулювала висновки, підготувала статтю до друку).*

Видання, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

12. Семенюк ЛМ, Белебеєва АО, Чернуха ЛС. Гіпоандрогенні стани та жіноча сексуальна дисфункція у жінок раннього репродуктивного віку на прегравідарному етапі. В: Актуальні питання ендокринології та ендокринної хірургії : тези науково-практичної конференції з міжнародною участю (30.09 - 01.10.2021, Київ). Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2021;4(76):82-83.

13. Семенюк ЛМ, Чернуха ЛС, Белебеєва АО, Крижановська ОІ. Оптимізація прегравідарної підготовки жінок репродуктивного віку з гіпоандрогенізмом та ранніми втратами вагітності в анамнезі. В: Актуальні питання ендокринології та ендокринної хірургії : тези науково-практичної конференції з міжнародною участю (29-30.09.2022, Київ). Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2022;4(80):93.

14. Чернуха ЛС, Крижановська ОІ. Сексуальна дисфункція як вияв автоімунного розладу щитоподібної залози у жінок репродуктивного віку. В: Актуальні питання ендокринології та ендокринної хірургії : тези науково-практичної конференції з міжнародною участю (28-29.09.2023, Київ). Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2023;2(82):70.

ДОДАТОК Б

Основні положення дисертаційної роботи та результати проведених досліджень доповідались на:

- науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання ендокринології та ендокринної хірургії» (01-02.10.2020, Київ, Україна), тема «Гіпоандрогенізм і фертильність» (доповідь);

- науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання ендокринології та ендокринної хірургії» (01-02.10.2020, Київ, Україна), тема «Коморбідна патологія як чинник порушення репродуктивного здоров'я жінок» (доповідь);

- науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання ендокринології та ендокринної хірургії» (30.09-01.10.2021, Київ, Україна), тема «Гіпоандрогенні стани та жіноча сексуальна дисфункція у жінок раннього репродуктивного віку на прегравідарному етапі» (доповідь);

- науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання ендокринології та ендокринної хірургії» (30.09-01.10.2021, Київ, Україна), тема «Гіпоандрогенні стани та жіноча сексуальна дисфункція у жінок раннього репродуктивного віку на прегравідарному етапі» (доповідь, тези);

- EGO 14 Congress of the European Society of Gynecology (Nov 10-13, 2021; Venice, Italy), topic «Investigation of the receptor potential of the vaginal tract of women with androgen deficiency and female sexual dysfunction» (report);

- 20 World Congresses Gynecological Endocrinology (May 11-14, 2022; Florence, Italy), topic «Clinical manifestation of androgen deficiency in women of reproductive age» (report);

- науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання ендокринології та ендокринної хірургії» (29-30.09.2022, Київ, Україна): тема «Оптимізація прегравідарної підготовки жінок репродуктивного віку з гіпоандрогенізмом та ранніми втратами вагітності в анамнезі» (доповідь, тези);

- науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання ендокринології та ендокринної хірургії» (29-30.09.2022, Київ, Україна), тема «Гіпоандрогенізм як прояв коморбідної патології в порушенні природної фертильності жінок репродуктивного віку» (доповідь);
- науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання ендокринології та ендокринної хірургії» (Трав 25-26, 2023; Татарів, Україна), тема «Діагностично-терапевтичний алгоритм надання медичної допомоги при відновленні репродуктивного здоров'я у жінок раннього репродуктивного віку із сексуальною дисфункцією та гіпоандрогенізм» (доповідь);
- науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання ендокринології та ендокринної хірургії» (28-29.09.2023, Київ, Україна): тема «Сексуальна дисфункція як вияв автоімунного розладу щитоподібної залози у жінок репродуктивного віку» (доповідь, тези);
- науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання ендокринології та ендокринної хірургії» (28-29.09.2023, Київ, Україна), тема «Оптимізація прегравідарної підготовки жінок із порушенням менструальної функції та гіпоандрогенізмом» (доповідь);
- VIII International Scientific and Practical Conference «Theoretical methods and improvement of science» (18 Dec 18, 2023; Bordeaux, France), topic «Peculiarities of preparation for pregnancy of women with hypoandrogenism and habitual pregnancy loss» (report online).