
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Державне підприємство Український науково-дослідний інститут
медицини транспорту

Центральна санітарно-епідеміологічна станція
на водному транспорті

ВІСНИК

МОРСЬКОЇ МЕДИЦИНИ

Науково-практичний журнал
Виходить 4 рази на рік

Заснований в 1997 році. Журнал є фаховим виданням для публікації основних
результатів дисертаційних робіт у галузі медичних наук
(Наказ Міністерства освіти і науки України № 886 (додаток 4) від 02.07.2020 р.)
Свідоцтво про державну реєстрацію
друкованого засобу масової інформації серія КВ № 18428-7228ПР

№ 2 (95)
(квітень - червень)

Одеса 2022

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Головний редактор А. І. Гоженко

О. М. Ігнат'єв (заступник головного редактора), Н. А. Мацегора (відповідальний секретар), Н. С. Бадюк, Є. П. Белобров, В. В. Бубнов, Р. С. Вастьянов, В. С. Гойдик, М. І. Голубятніков, Ю. І. Гульченко, О. М. Левченко, Г. С. Манасова, Т. П. Опаріна, І. В. Савицький, Е. М. Псядло, В. В. Шухтін, Л. М. Шафран

РЕДАКЦІЙНА РАДА

Х. С. Бозов (Болгарія), С. А. Гуляр (Київ), Денисенко І. В. (МАММ), В. А. Жуков (Польща), С. Іднані (Індія), А. Г. Кириченко (Дніпро), М. О. Корж (Харків), І. Ф. Костюк (Харків), М. М. Корда (Тернопіль), О. М. Кочет (Київ), Н. Ніколіч (Хорватія), В. В. Огоренко (Дніпро), М. Г. Проданчук (Київ), М. С. Регеда (Львів), А. М. Сердюк (Київ), Ю. Б. Чайковський (Київ)

Адреса редакції

65039, ДП УкрНДІ медицини транспорту
м. Одеса, вул. Канатна, 92
Телефон/факс: (0482) 753-18-01; 42-82-63
e-mail nymba.od@gmail.com
Наш сайт - www.medtrans.com.ua

Редактор Н. І. Єфременко

Здано до набору **20.06.2022** р. Підписано до друку **24.06.2022** р. Формат 70×108/164
Папір офсетний № 2. Друк офсетний. Умов.-друк.арк. .
Зам № 2/9/15 Тираж 100 прим.

ISSN 2707-1324

©Міністерство охорони здоров'я України, 1999
©Державне підприємство Український науково-дослідний інститут медицини транспорту, 2005
© Центральна санітарно-епідеміологічна станція на водному транспорті, 2010

31. Popovych IL, Kuchma IL, Ruzhylo SV, Zukow W, Gozhenko AI. Neuroendocrine-immune complex as the mirror of the state of exchange of nitrogenous metabolites at rats. *Journal of Education, Health and Sport*. 2021; 11(8): 55-65.

32. Pousti A, Deemyad T, Malihi G. Mechanism of inhibitory effect of citalopram on isolated guinea-pig atria in relation to adenosine receptor. *Hum Psychopharmacol*. 2004; 19(5): 347-350.

33. Ruzhylo SV, Fihura OA, Zukow W, Popovych IL. Immediate neurotropic effects of Ukrainian phytocomposition. *Journal of Education, Health and Sport*. 2015; 5(4): 415-427.

34. Shaffer F, Ginsberg JP. An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. *Front Public Health*. 2017; 5: 258.

35. Smaglyi VS, Gozhenko AI, Korda IV, Badiuk NS, Zukow W, Kovbasnyuk MM, Popovych IL. Variants of uric acid metabolism and their immune and microbiota accompaniments in patients with neuroendocrine-immune complex dysfunction. *Actual problems of transport medicine*. 2020; 1(59): 114–125.

36. Smaglyi VS, Gozhenko AI, Badiuk NS, Popovych IL. Variants of uric acid metabolism and their immune and microbiota accompaniments in patients with neuroendocrine-immune complex dysfunction [in Ukrainian]. In: VIII National Congress of Pathophysiologists of Ukraine “Pathological Physiology for health protection of Ukraine” (Odesa, 13-15 May 2020). Odesa; 2020: 314-315.

Робота надійшла в редакцію 29.04.2022 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 618.14-007.66:618.177:618.145:577.175.6

DOI <https://zenodo.org/record/6984221>

¹О. А. Євсєєва, ¹І. З. Гладчук, ¹О. М. Носенко, ²Л. Г. Роша

ЗМІНИ ЕКСПРЕСІЇ РЕЦЕПТОРІВ СТАТЕВИХ СТЕРОЇДНИХ ГОРМОНІВ В ЕНДОМЕТРІЇ ЯК ОДИН З ВАЖЛИВИХ ФАКТОРІВ РЕПРОДУКТИВНИХ ПОРУШЕНЬ У ПАЦІЄНТОК З СУБСЕПТАТНОЮ ТА СЕПТАТНОЮ МАТКОЮ

¹Одеський національний медичний університет

²ТОВ «Експертний патологоанатомічний центр», м. Одеса

Євсєєва Оксана Анатольєвна ORCID 0000-0001-9457-0028

Гладчук Ігорь Зиновьевич ORCID: 0000-0003-2926-4125

Носенко Елена Николаевна ORCID: 0000-0002-7089-2476

Роша Лариса Григорьевна ORCID: 0000-0002-1027-1467

Summary. Evseeva E. A., Gladchuk I. Z., Nosenko O. M., Roshal L. G. **CHANGES IN THE EXPRESSION OF SEX STEROID HORMONES RECEPTORS IN THE ENDOMETRIUM AS ONE OF THE IMPORTANT FACTORS OF REPRODUCTIVE DISORDERS IN PATIENTS WITH SUBSEPTATE AND SEPTATE UTERUS.** – *The Odessa National Medical University; e-mail: nosenko.olena@gmail.com*. **The aim** of the work was to evaluate the expression of progesterone receptors (RP) and estrogen- α (ER α) in the endometrium of women with a uterine septum. **Material and methods.** Under observation were 64 women of reproductive age with a septum in the uterus, who underwent hysteroscopic metroplasty and biopsy of the endometrium of the lateral wall of the uterus.

As a morphological control, 10 tissue samples of the uterine fundus were taken from women who underwent hysterectomy for cervical cancer. Expression of RE α and RP was studied in the obtained tissue samples by the avidin-streptavidin-peroxidase method using mouse monoclonal antibodies. For a comprehensive assessment of receptor expression, the immunoreactive staining index (IRS) was calculated. **Results.** The level of immunopositively stained receptors for sex steroid hormones in the septum and lateral wall of the uterus of women with septate and subseptate uterus varied from traces to a high amount and was characterized by different intensity of immunostaining, but cases with moderate and increased expression of receptors predominated. The percentage of RE α in the glands of the endometrium of the uterine septum exceeded the same indicator in the lateral wall of the uterus by 1.77 times ($p < 0.01$), RP - by 1.49 times ($p < 0.01$). The proportion of RE α and RP in the stroma of the endometrium of the septum and the lateral wall did not differ significantly. IRS RE α in the glands of the endometrium of the uterine septum was 1.86 times greater than that in the lateral wall of the uterus ($p < 0.01$), IRS RP - 1.49 times ($p < 0.01$), and in the stroma - respectively 1.15 times ($p < 0.01$) and 1.16 times ($p < 0.01$). The number of sex steroid receptors, IRS RE α and IRS RP in the endometrial glands, IRS RE α in the endometrial stroma of patients with uterine septum were higher than those in the control group, but RP expression in the stroma of the lateral wall and uterine septum was reduced. Accordingly, the ratio of IRS RP/RE α in the stroma of the endometrium of women with a uterine septum in the endometrium of the lateral wall of the uterus was 1.16 times less ($p < 0.01$) and the septum itself was 1.21 times less ($p < 0.01$). **Conclusions.** In addition to the disturbed anatomy of the cavity in the presence of a septum in the uterus, the altered expression of sex steroid hormone receptors both in the endometrium covering the septum itself and in the endometrium of the lateral walls of the uterus plays a role in the formation of fertility disorders. Changes in the receptor status are individual and need to be diagnosed during personalized treatment of infertility, miscarriage and preconception preparation in women with septate and subseptate uterus.

Key words: septate uterus, subseptate uterus, reproductive disorders, immunohistochemistry, endometrium, progesterone receptors, estrogen- α receptors.

Реферат. Євсєєва О. А., Гладчук І. З., Носенко О. М., Роша Л. Г. **ЗМІНИ ЕКСПРЕСІЇ РЕЦЕПТОРІВ СТАТЕВИХ СТЕРОЇДНИХ ГОРМОНІВ В ЕНДОМЕТРІЇ ЯК ОДИН З ВАЖЛИВИХ ФАКТОРІВ РЕПРОДУКТИВНИХ ПОРУШЕНЬ У ПАЦІЄНТОК З СУБСЕПТАТНОЮ ТА СЕПТАТНОЮ МАТКОЮ.** Метою роботи стала оцінка експресії рецепторів прогестерону (РП) і естрогенів- α (РЕ α) в ендометрії жінок з наявністю перегородки в матці. **Матеріал та методи.** Під спостереженням знаходилося 64 жінки репродуктивного віку з перегородкою у матці, яким була проведена гістерорезектоскопічна метропластика та біопсія ендометрія бічної стінки матки. У якості морфологічного контролю були взяті 10 зразків тканини дна матки від жінок, які перенесли гістеректомію з приводу раку шийки матки. У отриманих зразках тканин вивчали експресію РЕ α та РП авідин-стрептавідин-пероксидазним методом з використанням мишиних моноклональних антитіл. Для комплексної оцінки експресії рецепторів розраховували індекс імунореактивного забарвлення IRS. **Результати.** Рівень імунопозитивно забарвлених рецепторів до статевих стероїдних гормонів у перегородці та бічній стінці матки жінок з септатною і субсептатною маткою варював від слідів до високої кількості і характеризувався різною інтенсивністю імунозабарвлення, але переважали випадки з помірною та підвищеною експресією рецепторів до статевих стероїдів. Відсоток РЕ α в залозах ендометрія перегородки матки перевищував аналогічний показник в бічній стінці матки у 1,77 раза ($p < 0,01$), до РП – у 1,49 раза ($p < 0,01$). Питома вага РЕ α і РП у стромі ендометрія перегородки та бічної стінки вірогідно не відрізнялась. IRS РЕ α в залозах ендометрія перегородки матки був більший за такий в бічній стінці матки у 1,86 раза ($p < 0,01$), до РП – у 1,49 раза ($p < 0,01$), а у стромі – відповідно у 1,15 раза ($p < 0,01$) і у 1,16 раза ($p < 0,01$). Чисельність рецепторів до статевих стероїдів, IRS РЕ α і РП у залозах ендометрія, IRS РЕ α у стромі ендометрія пацієнток з перегородкою матки були більшими за аналогічні показники у осіб контрольної групи, але експресія РП у стромі бічної стінки та перегородки матки була зниженою. Відповідно співвідношення IRS РП/РЕ α у стромі ендометрія жінок з перегородкою матки в ендометрії бічної стінки матки було меншим в

1,16 раза ($p < 0,01$) і самої перегородки – в 1,21 раза ($p < 0,01$). **Висновки.** Окрім порушеної анатомії порожнини при наявності перегородки в матці у формуванні порушень фертильності грає роль змінена експресія рецепторів статевих стероїдних гормонів як в ендометрії, що вкриває саму перегородку, так і в ендометрії бічних стінок матки. Зміни рецепторного статусу індивідуальні і потребують діагностики при проведенні персоніфікованого лікування безпліддя, невиношування вагітності та прегравідарної підготовки у жінок з септатною та субсептатною маткою.

Ключові слова: септатна матка, субсептатна матка, репродуктивні порушення, імуногістохімія, ендометрій, рецептори прогестерону, рецептори естрогенів- α .

Реферат. Е. А. Евсеєва, И. З. Гладчук, Е. Н. Носенко, Л. Г. Роша. **ИЗМЕНЕНИЯ ЭКСПРЕССИИ РЕЦЕПТОРОВ ПОЛОВЫХ СТЕРОИДНЫХ ГОРМОНОВ В ЭНДОМЕТРИИ КАК ОДИН ИЗ ВАЖНЫХ ФАКТОРОВ РЕПРОДУКТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У ПАЦИЕНТОК С СУБСЕПТАТНОЙ И СЕПТАТНОЙ МАТКОЙ.** Целью работы явилась оценка экспрессии рецепторов прогестерона (РП) и эстрогенов- α (РЭ α) в эндометрии женщин с наличием перегородки в матке. **Материал и методы.** Под наблюдением находились 64 женщины репродуктивного возраста с перегородкой в матке, которым была проведена гистерорезектоскопическая метропластика и биопсия эндометрия боковой стенки матки. В качестве морфологического контроля были взяты 10 образцов ткани дна матки от женщин, перенёвших гистерэктомию по поводу рака шейки матки. В полученных образцах тканей изучали экспрессию РЭ α и РП авидин-стрептавидин-пероксидазным методом с использованием мышиных моноклональных антител. Для комплексной оценки экспрессии рецепторов рассчитывали индекс иммунореактивного окрашивания IRS. **Результаты.** Уровень иммуноположительно окрашенных рецепторов к половым стероидным гормонам в перегородке и боковой стенке матки женщин с септатной и субсептатной маткой варьировал от следов до высокого количества и характеризовался разной интенсивностью иммуноокрашивания, но преобладали случаи с умеренной и повышенной экспрессией рецепторов. Процент РЭ α в железах эндометрия перегородки матки превышал аналогичный показатель в боковой стенке матки в 1,77 раза ($p < 0,01$), РП – в 1,49 раза ($p < 0,01$). Удельный вес РЭ α и РП в строме эндометрия перегородки и боковой стенки достоверно не отличался. IRS РЭ α в железах эндометрия перегородки матки был больше такового в боковой стенке матки в 1,86 раза ($p < 0,01$), IRS РП – в 1,49 раза ($p < 0,01$), а в строме – соответственно в 1,15 раза ($p < 0,01$) и в 1,16 раза ($p < 0,01$). Численность рецепторов к половым стероидам, IRS РЭ α и IRS РП в железах эндометрия, IRS РЭ α в строме эндометрия пациенток с перегородкой матки были больше аналогичных показателей у лиц контрольной группы, но экспрессия РП в строме боковой стенки и перегородки матки была сниженной. Соответственно соотношение IRS РП/ РЭ α в строме эндометрия женщин с перегородкой матки в эндометрии боковой стенки матки было меньше в 1,16 раза ($p < 0,01$) и самой перегородки – в 1,21 раза ($p < 0,01$). **Выводы.** Кроме нарушенной анатомии полости при наличии перегородки в матке в формировании нарушений фертильности играет роль изменённая экспрессия рецепторов половых стероидных гормонов как в эндометрии, покрывающей саму перегородку, так и в эндометрии боковых стенок матки. Изменения рецепторного статуса индивидуальны и нуждаются в диагностике при проведении персонифицированного лечения бесплодия, невынашивании беременности и прегравидарной подготовки у женщин с септатной и субсептатной маткой.

Ключевые слова: септатная матка, субсептатная матка, репродуктивные нарушения, иммуногістохімія, ендометрій, рецептори прогестерона, рецептори естрогенів- α .

Відповідно до керівництва Німецького товариство акушерства та гінекології (DGGG), Австрійського товариства акушерства та гінекології (OEGGG) та Швейцарського товариства акушерства та гінекології (SGGG) (рівень S2k, реєстраційний номер AWMF 015/05, травень 2019 р.) матка з наявністю неповної перегородки класифікується як субсептатна матка, повної перегородки – як септатна [4]. Обидва пороки матки формуються при порушенні завершення злиття мюллерових проток, при якому резорбція сагітальної перегородки або не відбувається, або є лише частковою.

Субсептатна матка (за класифікацією вад розвитку, пов'язаних з придатками шийки матки і піхви (VCUAM) [17], – U1b; за консенсусом Європейського товариства репродукції людини та ембріології (ESHRE) / Європейського товариства гінекологічної ендоскопії (ESGE) [15], – клас U2) визначається як зовні майже нормальної форми, часто дещо ширша матка із сагітальною перегородкою, яка не створює поділу по всій довжині порожнини матки, проте перегородка довша, ніж заглиблення при дугоподібній матці і коротша, ніж перегородка при септатній матці.

Септатна матка (VCUAM – U1c; ESHRE/ESGE – клас U2) використовується для опису матки, у якій перегородка відокремлює понад половини порожнини матки, часто сягає шийки матки.

Субсептатна та септатна матка негативно впливають на фертильність через збільшення частоти ранніх та пізніх викиднів. Це посилюється вищим числом випадків неправильного передлежання та вищими показниками затримки зростання плода, мертвородження та дистоції [4]. Виникає питання, чи тільки структурно аномальна порожнина матки є єдиним чинником порушення фертильності при наявності матки з перегородкою.

Як звісно, нормальна імплантація ембріона та плацентація лежать в основі фізіологічного перебігу вагітності. Імплантація гарного за якістю ембріона може відбутися за умов наявності сприйнятливих ендометрія [2, 7, 9, 10, 18]. Рецептивність ендометрія відноситься до фізіологічного стану, при якому ендометрій забезпечує найкраще середовище для локалізації ембріона, адгезії, інвазії та імплантації, росту та розвитку ембріона до плацентації [8, 10, 12]. Рецептивність ендометрія залежить від багатьох факторів, у тому числі й від експресії рецепторів стероїдних гормонів [12]. Сигнальні шляхи, чутливі до прогестерону (P_4) та естрадіолу (E_2), необхідні для успішної вагітності на ранніх термінах, в основному індукуються спорідненими з ними ядерними рецепторами, рецепторами прогестерону (РПА і РПБ) та рецепторами естрогенів ($PE\alpha$ та $PE\beta$) відповідно, і регулюються епітеліальним та стромальним компартмент-специфічним чином в ендометрії [5, 17, 19]. Коли жорстко регульований баланс епітеліально-стромальної передачі сигналів P_4 та E_2 втрачається, виникає схильність до резистентності до P_4 та домінування E_2 , що може призвести до захворювань матки [1, 11], порушення гомеостазу ендометрія та порушень жіночої фертильності.

Порушення регуляції передачі сигналів стероїдних гормонів поширене при багатьох патологіях матки, таких як ендометріоз, безпліддя, рак ендометрія, лейоміома матки [10, 14]. Мало вивченим питанням є оцінка рецепторного статусу ендометрія до статевих стероїдів при наявності перегородки в матці.

Мета роботи – оцінити експресію рецепторів прогестерону і естрогенів- α в ендометрії жінок з наявністю перегородки в матці.

Матеріал і методи

Під спостереженням знаходилося 64 жінки репродуктивного віку групи I з перегородкою у матці, яким була проведена гістерорезектоскопічна метропластика за стандартними методиками біопсія ендометрія бічної стінки матки. Перегородка в матці у 53 (82,81 %) жінок групи I була неповною (клас U1b) і у 11 (17,19 %) повною (клас U1c).

У якості морфологічного контролю були взяті 10 зразків тканини дна матки від жінок групи K, які перенесли гістеректомію з приводу раку шийки матки. Серед прооперованих пацієнток групи K у 4 випадках за даними гістологічного дослідження була передінвазивна карцинома шийки матки (Tis), у 5 жінок – стадія T1, у 1 особи – стадія T2a. Клінічна стадія раку шийки матки була виставлена за класифікацією TNM.

Усі пацієнтки дали інформовану письмову згоду. Дослідження було схвалено комісією з біоетики Одеського національного медичного університету.

Зразки видалених тканин фіксували в 10%-вому забуференому формаліні і заливали в парафін, виготовляли зрізи товщиною 4 мкм, які розміщували на предметні скельця. Вивчення рецепторів стероїдних гормонів в залозах і стромі ендометрія проводили імуногістохімічним (ІГХ) методом з використанням мишиних моноклональних антитіл до рецепторів естрогенів- α (клон 1D5, DAKO, Данія), P_4 (клон 16&SAN27, Novocastra, Великобританія). Для візуалізації гістологічної структури зрізів імуногістохімічні

препарати дофарбовували гематоксиліном Майєра та вміщували в канадський бальзам.

Для оцінки експресії рецепторів естрогенів- α та рецепторів P_4 в ендометрії розраховували індекс імунореактивного забарвлення за формулою $IRS = SI \times PP$, де IRS – індекс імунореактивного забарвлення, SI – оптична інтенсивність фарбування, PP – відсоток позитивно пофарбованих ядер.

Мікроскопію препаратів і усі морфометричні дослідження проводили за допомогою цифрової камери Leica ICC50E (Leica Microsystems, Швейцарія) з програмним забезпеченням Leica LAS Core.

Статистичну обробку даних проводили з використанням пакету прикладних програм «Microsoft Excel 2020» (Microsoft Corporation, USA). Проводили оцінку середнього арифметичного (M), похибки стандартного відхилення ($\pm SE$). Для біноміальних ознак визначали абсолютну частоту (n), відносну частоту (%). Для множинних міжгрупових порівнянь використовували критерій χ^2 Пірсона з врахуванням ступеня свободи (df). Критичного значення рівня значущості для перевірки нульових гіпотез набувало $p < 0,05$.

Для проведення дослідження отримано позитивне рішення комісії з біоетики Одеського національного медичного університету, дотримано основних морально-етичних принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації з біомедичних досліджень, усіма жінками було надано та підписано поінформовану згоду на участь в обстеженні та обробку персональних даних.

Результати та їх обговорення

Середній вік пацієток групи I склав $30,50 \pm 0,21$ років проти $30,30 \pm 0,90$ років у контрольній групі, $p > 0,05$. Індекс маси тіла у обстежених групи I дорівнював $21,36 \pm 0,41$ проти $21,83 \pm 0,44$ kg/m^2 у групі K ($p > 0,05$).

У жінок з перегородкою в матці безпліддя спостерігалось у 30 (46,88 %) випадках, тривалість його у середньому дорівнювала ($6,33 \pm 0,30$) років. У 15 (50,00 %) жінок воно було первинним і у 15 (50,00 %) – вторинним. Вагітності в анамнезі мали 49 (76,56 %) пацієток з перегородкою в матці і усі жінки групи контролю ($p > 0,05$). Викидні в анамнезі пацієток групи I були зареєстровані у 43 (67,19 %) жінок ($p < 0,01$) і рецидивуючі втрати вагітності – у 34 (53,13 %) осіб ($p < 0,01$), тоді як у групі K таких результатів вагітностей не спостерігали. Кількість попередніх вагітностей у пацієток групи I порівняно з групою K дорівнювала $1,53 \pm 0,15$ проти $2,30 \pm 0,27$ ($p < 0,02$), пологів – $0,13 \pm 0,04$ проти $1,80 \pm 0,11$ ($p < 0,01$), абортів – $0,25 \pm 0,07$ проти $0,46 \pm 0,13$ ($p > 0,05$).

Імуногістохімічний аналіз кількості рецепторів стероїдних гормонів в ендометрії у пацієток контрольної групи показав переважання їх експресії в стромі порівняно із залозами: $PE\alpha$ – у 3,96 рази ($51,06 \pm 6,09$ % проти $12,91 \pm 1,25$ %, $p < 0,01$) і PP – у 3,18 рази ($77,87 \pm 0,99$ % проти $24,46 \pm 0,88$ %, $p < 0,01$) (табл. 1).

Таблиця 1 – Відсоток позитивно забарвлених клітин МАТ до рецепторів стероїдних гормонів, $M \pm SE$

Група	Місце забору ендометрія	Залози		Строма	
		$PE\alpha$	PP	$PE\alpha$	PP
I, n=64	Бічна стінка	$45,05 \pm 2,41^{k,p}$	$54,55 \pm 3,12^{k,p}$	$55,43 \pm 1,85$	$97,22 \pm 3,26^k$
	Перегородка	$79,87 \pm 1,45^{k,b}$	$81,36 \pm 2,28^{k,b}$	$63,81 \pm 1,88$	$93,26 \pm 1,66^k$
K, n=10		$12,91 \pm 1,25$	$24,46 \pm 0,88$	$51,06 \pm 6,09$	$77,87 \pm 0,99$

Примітка. ^{k, b, p} – статистично значуща різниця з показниками групи K, бічної стінки матки, перегородки матки ($p < 0,01$).

Відповідно $IRS PE\alpha$ в стромі ендометрія пацієток групи K був більший у 4,48 рази ($63,43 \pm 2,79$ ум.од. проти $14,16 \pm 0,52$ ум.од., $p < 0,01$) і PP – у 6,37 рази ($155,74 \pm 1,98$ ум.од. проти $24,46 \pm 0,88$ ум.од., $p < 0,01$) (табл. 2).

Рівень імунопозитивно забарвлених рецепторів до стероїдних гормонів у перегородці та бічній стінки матки жінок з септатною і субсептатною маткою варіював від слідів до високої кількості і характеризувався різною інтенсивністю імунозабарвлення (рис. 1), але переважали випадки з помірною та підвищеною експресією рецепторів до статевих стероїдів (рис. 2).

Таблиця 2 – IRS рецепторів стероїдних гормонів в ендометрії, $M \pm SE$, в ум.од.

Група	Місце забору ендометрія	Залози		Строма	
		PE α	PP	PE α	PP
I, n=64	Бічна стінка	57,25 \pm 4,62 ^{к,п}	76,91 \pm 6,83 ^{к,п}	65,06 \pm 3,23 ^{к,п}	121,74 \pm 4,89 ^{к,п}
	Перегородка	106,30 \pm 6,75 ^{к,б}	116,36 \pm 7,15 ^{к,б}	74,91 \pm 3,23 ^{к,б}	140,97 \pm 6,28 ^{к,б}
K, n=10		14,16 \pm 0,52	24,46 \pm 0,88	63,43 \pm 2,79	155,74 \pm 1,98

Примітка. ^{к, б, п} – статистично значуща різниця з показниками групи K, бічної стінки матки, перегородки матки ($p < 0,01$).

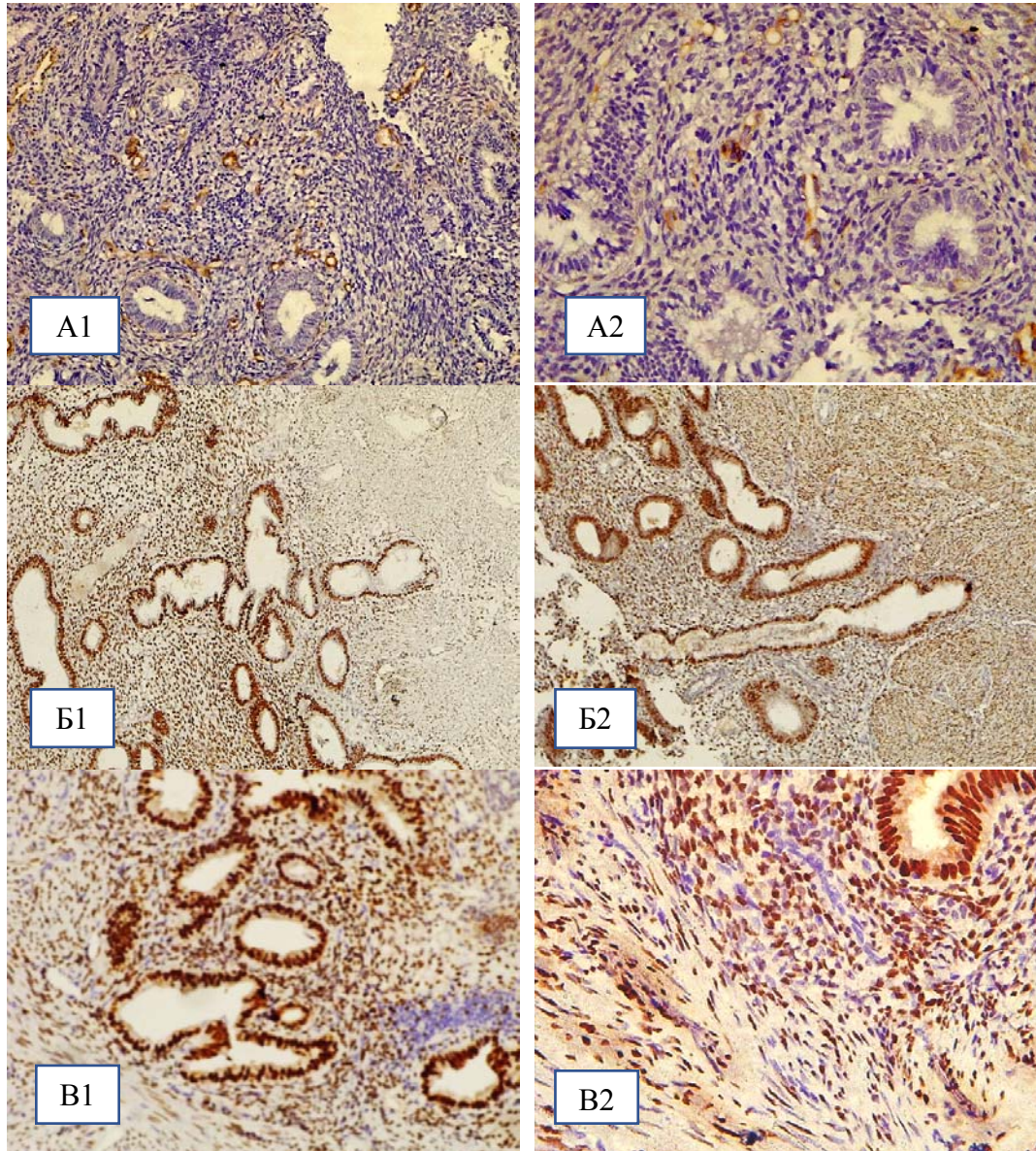


Рис.1. Різний ступень експресії PE α і PP в ендометрії, що вкриває маткову перегородку, в день передбачуваного вікна імплантації: відповідно сліди – A1 і A2, помірний – B1 і B2, високий – B1 і B2.

ІГХ-зabarвлення МАТ до PE- α та PP.
36.: $\times 100$ (A1, B1, B2), $\times 200$ (A2, B1), $\times 400$ (B2).

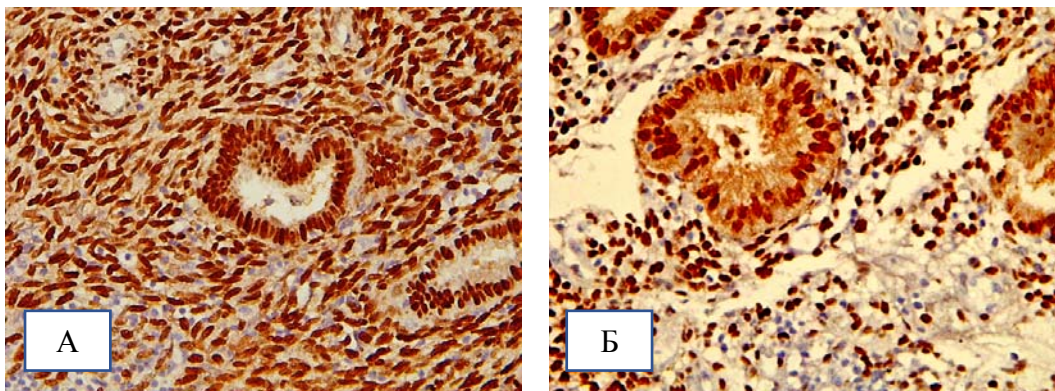


Рис.2 Підвищена експресії PEα (А) і РР (Б) в ендометрії, що вкриває маткову перегородку, в день передбачуваного вікна імплантації.
ІГХ-зabarвлення МАТ до PE-α та РР. Зб.: ×400.

Відсоток позитивно забарвлених клітин МАТ до PEα в залозах ендометрія перегородки матки статистично значимо перевищував аналогічний в бічній стінці матки у 1,77 раза ($79,87 \pm 1,45$ % проти $45,05 \pm 2,41$ %, $p < 0,01$), до РР – у 1,49 раза ($81,36 \pm 2,28$ % проти $54,55 \pm 3,12$ %, $p < 0,01$). Питома вага PEα і РР у стромі ендометрія перегородки та бічної стінки вірогідно не відрізнялась ($63,81 \pm 1,88$ % проти $55,43 \pm 1,85$ % і $97,22 \pm 3,26$ % проти $93,26 \pm 1,66$ %). Слід вказати, що чисельність рецепторів до стероїдних гормонів у ендометрії перегородки та бічної стінки матки перевищувала чисельність рецепторів до стероїдних гормонів у ендометрії пацієнток контрольної групи (див. табл. 1).

Інтенсивність імунозabarвлення стероїдних рецепторів в ендометрії жінок з субсептатною та септатною маткою була більш високою, ніж в контролі, про що свідчать показники IRS (див. табл. 2). При цьому IRS PEα в залозах ендометрія перегородки матки був більший за такий в бічній стінці матки у 1,86 раза ($106,30 \pm 6,75$ ум. од. проти $57,25 \pm 4,62$ ум.од., $p < 0,01$), до РР – у 1,49 раза ($116,36 \pm 7,15$ ум. од. проти $76,91 \pm 6,83$ ум.од., $p < 0,01$), а у стромі – відповідно у 1,15 раза ($74,91 \pm 3,23$ ум. од. проти $65,06 \pm 3,23$ ум. од., $p < 0,01$) і у 1,16 раза ($140,97 \pm 6,28$ ум. од. проти $121,74 \pm 4,89$ ум. од., $p < 0,01$). IRS PEα і РР у залозах ендометрія, IRS PEα у стромі ендометрія пацієнток групи I був більший за аналогічний показник у осіб контрольної групи як у перегородці, так і у бічній стінці матки, тоді як експресія РР у стромі ендометрія бічної стінки та перегородки матки була зниженою (див. табл. 2).

Як звісно, співвідношення РР/PEα в стромі ендометрія під час вікна імплантації в нормі варіює від 2 до 4, що необхідно для успішної імплантації та плацентажії. У проведеному дослідженні співвідношення IRS РР/PEα у стромі ендометрія жінок групи К було $2,51 \pm 0,14$, тоді як у групі I в ендометрії бічної стінки матки було $2,16 \pm 0,13$ ($p < 0,01$) і перегородки – $2,08 \pm 0,12$ ($p < 0,01$).

Як можна пояснити отримані дані? Проведене дослідження показує, що при субсептатній та септатній матці окрім анатомічних аномалій її порожнини спостерігаються молекулярно-генетичні зміни рецепторного статусу ендометрія. У незначній кількості випадків відмічався дефіцит секреції PEα і РР. За результатами досліджень на мишах встановлено, що дефіцит РР веде до плейотропних репродуктивних аномалій [16]. Дефіцит різновиду РР А призводить до тяжкої маткової дисфункції та порушення овуляції, імплантації ембріона та децидуалізації [16]. У більшості випадків у проведеному дослідженні спостерігалася підвищена експресія PE в залозах і стромі ендометрія. Ефекти естрогенів на ендометрій суворо регулюються. Продемонстровано, що нижчі рівні естрогену, як правило, підтримують сприйнятливість матки; проте більш високі концентрації закривають тимчасове вікно імплантації, хоча точний механізм не зовсім зрозумілий [13]. Коли експресія PEα збільшується, в ендометрії знижується експресія інтегрину-β3. Тим часом, інтегрин може опосередковувати двонаправлене розпізнавання, адгезію та імплантацію бластоцисти у ендометрій. Отже, підвищення експресії експресія

PE α та зниження експресії інтегрину- $\beta 3$ викликає дисфункцію материнського розпізнавання та адгезії бластоцисти, що є одним із важливих факторів порушення рецептивності ендометрія і репродуктивних порушень [6]. У період імплантації як дефіцит, так і аномально висока експресія РП свідчить за резистентність до ендogenous Р₄ [3] і може призвести до виникнення несприятливих репродуктивних наслідків, таких як безпліддя та невиношування вагітності. Важливим фактором репродуктивних порушень при септатній і субсептатній матці можна вважати порушення співвідношення експресії РП/PE α в стромі ендометрія перегородки та бічних стінок матки в період передбачуваного вікна імплантації.

Висновки

Окрім порушеної анатомії порожнини при наявності перегородки в матці у формуванні порушень фертильності при цій ваді розвитку грає роль змінена експресія рецепторів стероїдних гормонів як в ендометрії, що вкриває саму перегородку, так і в ендометрії бічних стінок матки. Зміни рецепторного статусу індивідуальні і потребують діагностики при проведенні персоналізованого лікування безпліддя, невиношування вагітності та прегравідарній підготовці.

Література / References:

1. Al-Sabbagh M. Mechanisms of endometrial progesterone resistance / Al-Sabbagh M., Lam E.W., Brosens J.J. // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 2012. – Vol. 358(2). – P. 208-215.
2. Cha J. Mechanisms of implantation: strategies for successful pregnancy / Cha J., Sun X., Dey S.K. // *Nat. Med.* – 2012. – Vol.18(12). – P.1754-67.
3. DeMayo F.J. 90 YEARS OF PROGESTERONE: New insights into progesterone receptor signaling in the endometrium required for embryo implantation / DeMayo F.J., Lydon J.P. // *J. Mol. Endocrinol.* – 2020. – Vol. 65(1). – P.1-14.
4. Diagnosis and Therapy of Female Genital Malformations (Part 2). Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k Level, AWMF Registry Number 015/052, May 2019) / Oppelt P., Binder H., Birraux J., et al. // *Geburtshilfe Frauenheilkd.* –2021. – Vol. 81(12). – P. 1329-1347.
5. Epithelial-stromal interaction and progesterone receptors in the mouse uterus / Rubel C.A., Jeong J.W., Tsai S.Y., et al. // *Semin. Reprod. Med.* – 2010. – Vol. 28. – P. 27–35.
6. Expression of GPR30, ER α and ER β in endometrium during window of implantation in patients with polycystic ovary syndrome: a pilot study / Wang A., Ji L., Shang W., et al. // *Gynecol. Endocrinol.* – 2011. – Vol. 27(4). – P. 251-255.
7. Hantak A.M. Role of uterine stromal-epithelial crosstalk in embryo implantation / Hantak A.M., Bagchi I.C., Bagchi M.K. // *Int. J. Dev. Biol.* –2014. – Vol. 58(2-4). – P. 139-46.
8. Lessey B.A. What exactly is endometrial receptivity? / Lessey B.A., Young S.L. // *Fertil. Steril.* – 2019. – Vol.111(4). – P. 611-617.
9. Ochoa-Bernal MA, Fazleabas AT. Physiologic Events of Embryo Implantation and Decidualization in Human and Non-Human Primates / Ochoa-Bernal MA, Fazleabas AT. // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – Vol. 21(6). – P. 1973.
10. Progesterone and Estrogen Signaling in the Endometrium: What Goes Wrong in Endometriosis? / Marquardt R.M., Kim T.H., Shin J.H., Jeong J.W. // *Int. J. Mol. Sci.* – 2019. – Vol. 20(15). – P. 3822.
11. Progesterone resistance in endometriosis: origins, consequences and interventions / Patel B.G., Rudnicki M., Yu J., et al. // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 2017. – Vol. 96(6). – P. 623-632.
12. Research progress of endometrial receptivity in patients with polycystic ovary syndrome: a systematic review / Bai X., Zheng L., Li D., Xu Y. // *Reprod. Biol. Endocrinol.* – 2021. – Vol. 19(1). – P. 122.
13. Robertshaw I. Mechanisms of uterine estrogen signaling during early pregnancy in mice: an update / Robertshaw I., Bian F., Das S.K. // *J. Mol. Endocrinol.* – 2016. – Vol. 56(3). – P.127-138.
14. Role of nuclear progesterone receptor isoforms in uterine pathophysiology / Patel B., Elguero S., Thakore S., et al. // *Hum. Reprod. Update.* – 2015. – Vol. 21(2). – P. 155-173.

15. The ESHRE/ESGE consensus on the classification of female genital tract congenital anomalies / Grimbizis G.F., Gordts S., Di Spiezio Sardo A., et al. // *Hum Reprod.* – 2013. – Vol. 28(8). – P. 2032-2044.
16. The high concentration of progesterone is harmful for endometrial receptivity and decidualization / Liang Y.X., Liu L., Jin Z.Y., et al. // *Sci. Rep.* – 2018. – Vol. 8(1). – P.712.
17. The VCUAM (Vagina Cervix Uterus Adnex-associated Malformation) classification: a new classification for genital malformations / Oppelt P., Renner S.P., Brucker S., et al. // *Fertil. Steril.* – 2005. – Vol. 84(5). – P. 1493-1497.
18. Vasquez Y.M. Role of nuclear receptors in blastocyst implantation / Vasquez Y.M., DeMayo F.J. // *Semin. Cell Dev. Biol.* – 2013. – Vol. 24. – P. 724-735.
19. Wang X. Hormone dependent uterine epithelial-stromal communication for pregnancy support / Wang X., Wu S.P., DeMayo F.J. // *Placenta.* – 2017. – Vol. 60 (Suppl 1). – P. 20-26.

Робота надійшла в редакцію 25.04.2022 року.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 616.833-006.38.03-053.3

DOI <https://zenodo.org/record/6984223>

*O. O. Tolstikova¹, S. F. Aharkov², A. A. Vlasov², A. G. Kyrychenko², T. K. Mavropulo¹,
S. V. Abramov², V. M. Khomiakov², V. V. Ogorenko¹, N. V. Tomach³*

NEUROFIBROMATOSIS (RECLINGHAUSEN DISEASE) IN CHILDREN: LITERATURE REVIEW AND CASE OF NEUROFIBROMATOSIS IN A CHILD WITH DIABETES MELLITUS

¹Dnipro State Medical University, Ukraine;

²Dnipro Medical Institute of Traditional and Nontraditional Medicine, Ukraine;

³Municipal non-profit enterprise "City Hospital No. 2", Zaporozhye, Ukraine

Alla Kyrychenko <https://orcid.org/0000-0001-5095-8805>

Viktoriia Ogorenko <https://orcid.org/0000-0003-0549-4292>

Summary. Tolstikova O. O., Aharkov S. F., Vlasov A. A., Kyrychenko A. G., Mavropulo T. K., Abramov S. V., Khomiakov V. M., Ogorenko V. V., Tomach N. V. **NEUROFIBROMATOSIS (RECLINGHAUSEN DISEASE) IN CHILDREN: LITERATURE REVIEW AND CASE OF NEUROFIBROMATOSIS IN A CHILD WITH DIABETES MELLITUS.** **The aim.** The article describes the main clinical symptoms and diagnosis of neurofibromatosis in children. **Methods.** Modern diagnostic criteria of the main types of neurofibromatosis in children depending on age are presented. Differential diagnosis of neurofibromatosis in children is described. **Result.** Modern approaches to the management of children with neurofibromatosis are provided. A clinical case of neurofibromatosis type 1 in a ten-year-old boy in combination with type 1 diabetes mellitus is presented. The described clinical case demonstrates a rare combination of neurofibromatosis and diabetes mellitus in a child and is of interest in terms of the possible non-immune mechanism of diabetes mellitus in a patient with neurofibromatosis.

© Tolstikova O.O., Aharkov S.F., Vlasov A.A., Kyrychenko A. G., Mavropulo T. K., Abramov S. V., Khomiakov V. M., Ogorenko V. V., Tomach N. V.

Ханча Ф. О. РОЛЬ ПРЕІМПЛАНТАЦІЙНОЇ ГЕНЕТИЧНОЇ ДІАГНОСТИКИ У ПІДВИЩЕННІ ЕФЕКТИВНОСТІ ПРОГРАМ ШТУЧНОГО ЗАПЛІДНЕННЯ У ЖІНОК ПІЗЬНОГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ29	Khancha F. O. THE ROLE OF PREIMPLANTATION GENETIC DIAGNOSTICS IN IMPROVING THE EFFECTIVENESS OF IN VITRO FERTILIZATION PROGRAMS IN WOMEN OF ADVANCED REPRODUCTIVE AGE 29
Остапенко І. О. ВПЛИВ БРІНТЕЛЛІКСУ НА ВИРАЖЕНІСТЬ ПРОЦЕСІВ ПАМ'ЯТІ ТА НАВЧАННЯ ЗА УМОВ ХРОНІЧНОГО СУДОМНОГО СИНДРОМУ 38	Ostapenko I. O. INFLUENCE OF BRINTELLIX ON MEMORY AND LEARNING PROCESSES UNDER CONDITIONS OF CHRONIC CONVULSIVE SYNDROME38
Шевченко Н. О., Бабінець Л. С. ОЦІНКА ІМУННОГО СТАТУСУ ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНИМ ПАНКРЕАТИТОМ У ВІКОВОМУ АСПЕКТІ 51	Nataliya Shevchenko, Liliya Babinets ASSESSMENT OF THE IMMUNE STATUS OF PATIENTS WITH CHRONIC PANCREATITIS IN AGE ASPECT 51
Бомбушкар І. С., Гоженко А. І. Бадюк Н. С., Смаглий В. С. Корда М. М., Попович І. Л. Блавацька О. М. ЗВ'ЯЗКИ МІЖ ПАРАМЕТРАМИ ОБМІНУ СЕЧОВОЇ КИСЛОТИ І НЕЙРО-ЕНДОКРИННИМИ ФАКТОРАМИ АДАПТАЦІЇ59	Bombushkar I. S., Gozhenko A. I. Badiuk N. S., Smagliy V. S. Korda M. M., Popovych I. L. Blavatska O. M. RELATIONSHIPS BETWEEN PARAMETERS OF URIC ACID METABOLISM AND ADAPTATION NEURO-ENDOCRINE FACTORS59
Євсеева О. А., Гладчук І. З. Носенко О. М., Роша Л. Г. ЗМІНИ ЕКСПРЕСІЇ РЕЦЕПТОРІВ СТАТЕВИХ СТЕРОЇДНИХ ГОРМОНІВ В ЕНДОМЕТРІЇ ЯК ОДИН З ВАЖЛИВИХ ФАКТОРІВ РЕПРОДУКТИВНИХ ПОРУШЕНЬ У ПАЦІЄНТОК З СУБСЕПТАТНОЮ ТА СЕПТАТНОЮ МАТКОЮ74	Evseeva E. A., Gladchuk I. Z. Nosenko O. M., Rosha L. G. CHANGES IN THE EXPRESSION OF SEX STEROID HORMONES RECEPTORS IN THE ENDOMETRIUM AS ONE OF THE IMPORTANT FACTORS OF REPRODUCTIVE DISORDERS IN PATIENTS WITH SUBSEPTATE AND SEPTATE UTERUS74
Tolstikova O. O., Aharkov S. F. Vlasov A. A., Kyrychenko A. G. Mavropulo T. K., Abramov S. V. Khomiakov V. M., Ogorenko V. V. Tomach N. V. NEUROFIBROMATOSIS (RECLINGHAUSEN DISEASE) IN CHILDREN: LITERATURE REVIEW AND CASE OF NEUROFIBROMATOSIS IN A CHILD WITH DIABETES MELLITUS82	Толстікова О. О., Агарков С. Ф. Власов О. О., Кириченко А. Г. Мавропуло Т. К., Абрамов С. В. Хом'яков В. М., Огоренко В. В. Томах Н. В. НЕЙРОФІБРОМАТОЗ (ХВОРОБА РЕКЛІНГАУЗЕНА) У ДІТЕЙ: ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ І ВИПАДОК НЕЙРОФІБРОМАТОЗУ ДИТИНИ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ82