

Патогенетичні механізми невиношування у жінок з багатоплідною вагітністю, зумовленою застосуванням допоміжних репродуктивних технологій

Б.М. Венцківський, І.В. Поладич

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

Багатоплідна вагітність (БВ) є однією з найактуальніших проблем сучасного акушерства, що зумовлена широким впровадженням у практику охорони здоров'я ефективних методик лікування безплідності, у тому числі й засобами сучасних допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ). Невиношування вагітності є найчастішим ускладненням гестаційного перебігу у жінок з багатопліддям, зумовленим застосуванням ДРТ. Питання щодо його природи й механізмів розвитку не можна вважати цілком вирішеними, тому це є предметом даного дослідження.

Мета дослідження: вивчення основних причин невиношування у вагітних з біхоріальною, біамніотичною двійнею, що зумовлена застосуванням ДРТ.

Матеріали та методи. Було обстежено 130 пацієнок, які мали БВ, серед них у 68 (І група) вагітність була результатом застосування ДРТ, у 62 (ІІ група) – спонтанна БВ. У контрольну групу (КГ) увійшли 38 вагітних із самостійним однопліддям. У ході дослідження використовували клініко-лабораторні методи обстеження, а саме: визначення рівня прозапальних цитокінів у досліджуваних середовищах, дослідження гормональної функції фетоплацентарного комплексу (ФПК) шляхом імуноферментного аналізу; імуногістохімічне дослідження рецепторного апарату плацент породіль. Статистичне оброблення отриманих результатів проводили з використанням стандартних пакетів прикладного статистичного аналізу (Statistic 6.0 for Windows, Statgraphics v. 7.0).

Результати. У ході проведеного дослідження виявлено обтяжений соматичний та акушерсько-гінекологічний анамнез у пацієнок з БВ, зумовленою застосуванням ДРТ.

Під час гормонального дослідження виявлено підвищені концентрації прогестерону, альфа-фетопротеїну та нормальні показники плацентарного лактогену, що свідчить про достатню насиченість даними гормонами організму вагітних для нормального функціонування ФПК жінок з багатопліддям, зумовленим застосуванням ДРТ.

Підвищений рівень прозапальних цитокінів виявлено у пацієнок І групи у порівнянні з ІІ групою та контролем ($p < 0,05$). Порушення цитокінового балансу може бути провідним патогенетичним механізмом у розвитку передчасної пологової діяльності.

Під час аналізу мікробіоценозу піхви виявлено більш виражені дизбіотичні порушення у жінок, БВ яких зумовлена застосуванням ДРТ, у порівнянні з жінками ІІ групи та групи контролю ($p < 0,05$).

Вивчаючи імуногістохімічні особливості плацентарного бар'єра, виявлено підвищену експресивну здатність прогестеронових рецепторів у жінок з багатопліддям, зумовленим застосуванням ДРТ ($p < 0,05$).

Заключення. Отже, результати дослідження засвідчили наявність послідовного ланцюжка змін в організмі жінок з БВ,

зумовленою застосуванням ДРТ, та підтвердили, що саме порушення локальних факторів протиінфекційного захисту, а не гормональний дисбаланс, є пусковим моментом у розвитку невиношування.

Ключові слова: багатоплідна вагітність, допоміжні репродуктивні технології, безплідність, прогестерон, невиношування.

Стрімкий та успішний розвиток репродуктивної медицини зумовив збільшення частоти настання багатоплідної вагітності (БВ) та пов'язаних з нею перинатальних втрат. Спроба поєднання проблем профілактики ускладнень БВ та вагітності, що настала внаслідок застосування допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), є важливою проблемою сучасного акушерства.

Серед найчастіших ускладнень гестаційного перебігу при БВ внаслідок застосування ДРТ виділяють загрозу переривання вагітності та передчасні пологи, які, за даними літератури, становлять 75–80%, що значно підвищує рівень перинатальної захворюваності та смертності.

Прогнозування та профілактика передчасних пологів є одним із основних питань сучасного акушерства. За даними наглядної статистики 60% всіх двійнят та 90% трійнят народжені передчасно. Не менш актуальним є питання перинатальних ускладнень, що супроводжують вагітності, які настали внаслідок застосування ДРТ.

Незважаючи на значне число наукових публікацій, присвячених проблемі профілактики перинатальних втрат при БВ внаслідок застосування ДРТ, усі питання щодо його природи й механізмів розвитку не можна вважати цілком вирішеними.

Мета дослідження: вивчення основних причин невиношування у вагітних з біхоріальною, біамніотичною двійнею, що зумовлена застосуванням ДРТ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для досягнення поставленої мети було обстежено 168 вагітних, що перебували на обліку в ЖК Голосіївського та Шевченківського районів. Сто тридцять пацієнок мали БВ, серед них 68 (І група) були із БВ, зумовленою застосуванням ДРТ; 62 (ІІ група) – зі спонтанною БВ. Усіх вагітних включали до дослідження в термін 20–22 тиж. У контрольну групу (КГ) увійшли 38 вагітних із самостійним однопліддям.

Проведено статистичний аналіз обмінних карт вагітних (форма 113/у), історій пологів (форма 096/0) та карт розвитку новонароджених (форма 097/0) породіль усіх груп. У ході дослідження використовували клініко-лабораторні методи обстеження в динаміці за загальноприйнятими методиками. Рівень прозапальних інтерлейкінів (ІЛ-1 та ІЛ-8) у сироватці крові та цервікальному слизі визначали за допомогою імуноферментного аналізу, використовуючи систему реактивів виробництва Aviscera Bioscience, USA.

Уміст гормонів фетоплацентарного комплексу (ФПК), а саме – прогестерону, плацентарного лактогену та α -фетопротеїну, у сироватці крові вагітних досліджували імуноферментним методом з використанням тест-систем (ІФА «Хема»; Алкор-Біо, Росія) на стріповому імуноферментному аналізаторі «Stat Fax 303 Plus» (США).

Мікробіоценоз урогенітального тракту оцінювали бактеріоскопічним та бактеріологічним методом за загальноприйнятими методиками (Назаренко Г.І., 2010).

У дослідженні використовували гістологічні методи (забарвлення гематоксиліном та созином і за ван Гізеном), а також імуногістохімічний метод – непрямий стрептавідин-пероксидазний метод виявлення рівня експресії рецепторів прогестерону (RP). Поширеність та інтенсивність імуногістохімічної реакції оцінювали шляхом визначення кількості позитивно зафарбованих ядер клітин на 100 клітин (%).

Усім вагітним було проведено повне клініко-інструментальне обстеження з використанням ультразвукового дослідження, доплерометрії, кардіотокографії, визначення біофізичного профілю плода. Для здійснення ультразвукового дослідження плода було використано апарат Philips Medizinische System GmbH (Австрія) з конвексним датчиком з частотою 3–5 МГц. Проводили динамічне спостереження за станом плода, вивчали перебіг пологів та післяпологового періоду, оцінювали стан новонароджених за шкалою Апгар та перебіг раннього неонатального періоду. Отримані результати статистично оброблені з використанням стандартних пакетів прикладного статистичного аналізу (Statistic 6.0 for Windows, Statgraphics v. 7.0).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік жінок з багатопліддям, зумовленим застосуванням ДРТ, був достовірно вищий – $33,2 \pm 0,6$ року, ніж у групі вагітних із самостійними багатопліддям та однопліддям ($p < 0,05$). Достовірна відмінність пояснюється обтяженим акушерсько-гінекологічним анамнезом та супутньою екстрагенітальною патологією у вагітних з багатопліддям, зумовленим застосуванням ДРТ.

Детальний аналіз анамністичних даних обстежених жінок свідчить про високу частоту супутньої екстрагенітальної патології і передуючих репродуктивних ускладнень. Найчастішою соматичною патологією у I групі були захворювання ендокринної системи (25%), які в подальшому мали негативний наслідок на репродуктивну функцію жінки у порівнянні з II групою та контролем. Друге місце за частотою виявлення у I групі посідають захворювання сечовидільної системи та травного тракту (ТТ), що мали місце у 16,2% випадків. Відсоток іншої патології, такої, як захворювання серцево-судинної системи та органів дихання, у I групі (13,2% та 11,8% відповідно) також достовірно вищий, ніж у II групі та контролі.

Аналіз гінекологічного анамнезу засвідчив, що всі жінки з багатопліддям внаслідок застосування ДРТ мали обтяжений акушерсько-гінекологічний анамнез (100%), тоді як в групі з самостійним багатопліддям було 51,6% здорових жінок та 73,8% жінок у контрольній групі. Саме обтяжений гінекологічний анамнез був однією з причин застосування ДРТ у I групі. У структурі гінекологічної патології у жінок I групи переважали запальні захворювання, зокрема хронічний сальпінгоофорит (38,2%), ППСШ (10,3%). Хронічний сальпінгоофорит є переважаною формою запальних захворювань жіночих статевих органів, що є причиною безплідності, позаматкових вагітностей, тазового болю і тим самим знижує соціальну активність жінки.

Виявлена висока частота ранніх репродуктивних втрат в анамнезі у жінок з багатопліддям, зумовленим застосуванням ДРТ. Частіше у I групі діагностували мимовільні викидні у I триместрі (48,5%), замерлу вагітність (22,1%), ектопічну вагітність (13,2%) у порівнянні з II групою та контролем. Ймовірно, це мало вплив на причини безплідності. Оскільки

безплідність є однією з причин застосування ДРТ, у кожній другій жінці з багатопліддям, зумовленим застосуванням ДРТ, спостерігалася первинна безплідність у 47,1% випадків, тривалість якої була від 2 до 10 років і склала в середньому $5,9 \pm 0,7$ року. Вторинну безплідність також діагностували з високою частотою, вона склала 23,5% випадків. Тривалість вторинної безплідності у I та II групах склала $8,1 \pm 0,7$ року.

Особливість багатопліддя полягає в тому, що залежно від кількості плодів значною мірою зростає і кількість ускладнень як для матері, так і для плода, а сама вагітність належить до групи високого акушерського ризику. Це зумовлено тим, що до організму матері пред'являються підвищені вимоги.

Вивчення гормональних змін ФПК є прогностично значущим тестом для формування груп ризику виникнення акушерської та перинатальної патології.

У ході проведеного гормонального дослідження виявлено підвищені концентрації прогестерону ($534,7 \pm 7,0$), альфа-фетопротеїну ($168,6 \pm 5,5$) та нормальні показники плацентарного лактогену ($118,6 \pm 3,0$), що свідчить про достатню насиченість даних гормонів в організмі вагітних для нормального функціонування ФПК жінок з багатопліддям, зумовленим застосуванням ДРТ.

У результаті дослідження вперше виявлено особливості цитокінового дисбалансу у жінок з багатопліддям залежно від типу запліднення. Засвідчено, що дисбаланс прозапальних цитокінів у цервікальному слизі та сироватці крові вагітної є різним, залежно від терміну гестації. Роль порушеного цитокінового балансу може бути провідною для пояснення відмінностей між патогенезом передчасної пологової діяльності у різні гестаційні терміни та для обґрунтування патогенетично спрямованого лікування.

У результаті проведених досліджень рівнів прозапальних цитокінів (ІЛ-1, ІЛ-8) виявлено підвищену їхню концентрацію (ІЛ-1 – $127,2 \pm 1,11$; ІЛ-8 – $176,5 \pm 1,04$) в обстежуваних жінок I групи у порівнянні з II групою (ІЛ-1 – $49,2 \pm 2,02$; ІЛ-8 – $40,3 \pm 0,12$) та контролем (ІЛ-1 – $48,6 \pm 2,02$; ІЛ-8 – $39,1 \pm 0,22$) ($p < 0,05$).

Дисбаланс прозапальних цитокінів може бути результатом внутрішньоутробного інфікування, ризик висхідного шляху якого у вагітних I групи є вищим за рахунок поширеності запальних процесів у піхві, виявлених на рівні клініко-статистичного аналізу та даних рутинного клініко-лабораторного обстеження. Ймовірно, така локальність запального процесу підтверджується даними гістологічного дослідження послідів – хоріоамніоніт є більш поширеним саме в плацентах роділей I групи.

Отже, аналізуючи особливості балансу прозапальних цитокінів у вагітних, можна зробити висновок про вкрай різноспрямований характер його зрушень. Підвищена концентрація прозапальних цитокінів у обстежуваних I групи пов'язана з їхнім синтезом на системному рівні, що стимулюється вогнищами запального процесу як в жіночих статевих органах, так і екстрагенітальної локалізації. Це корелює із даними клініко-статистичного аналізу, оскільки вагітні I групи мали обтяжений інфекційно-запальний анамнез.

Однією з можливих причин загрози переривання вагітності та передчасних пологів є інфекційно-запальний процес, підтверджений цитокіновим дисбалансом, який залежить від механізмів протимікробного захисту організму обстежуваних вагітних, а саме – їхнього нормального мікробіоценозу різних біотопів, наявності локальних механізмів вродженого імунітету на рівні піхви та каналу шийки матки.

Було проведено дослідження мікробіоценозу піхвового вмісту обстежуваних вагітних з метою підтвердження інформації про локальну імуносупресію, наслідком якої є порушення нормального співвідношення мікроорганізмів у піхві.

Проведений порівняльний аналіз мікрофлори піхви у жінок досліджуваних груп встановив, що більш виражені дизбіотичні порушення спостерігаються у жінок, БВ яких зумовлена застосуванням ДРТ, у порівнянні з жінками II групи та групи контролю ($p < 0,05$).

Особенности экспрессии рецепторов прогестерону

Показник	I группа	II группа	Контрольная группа
<i>При дуже ранніх та ранніх передчасних пологах</i>			
Децидуальна оболонка	45*	30	17
<i>При пізніх передчасних пологах</i>			
Децидуальна оболонка	30*		
Ворсини хоріона: – ствольові ворсини – проміжні ворсини – термінальні ворсини	11,7 2,0 1,0	16,3 4,0 1,0	13,7 5,0 2,0
<i>При своєчасних пологах</i>			
Децидуальна оболонка	3,5	2,5	10,0*
Ворсини хоріона: – ствольові ворсини – проміжні ворсини – термінальні ворсини	25,0 7,5 2,0	20,0 7,5 1,5	7,5 4,2 1,5
Позаворсинчастий трофобласт	5,0*	1,5	1,5

Примітка. * – $p \leq 0,05$ при порівнянні із контрольною групою.

Отже, результати дослідження засвідчили наявність послідовного ланцюжка змін в організмі вагітних із загрозою передчасних пологів, пусковим моментом яких є порушення локальних факторів протипатогенного захисту. Своєчасне виявлення і корекція порушень мікробіоценозу піхви може розглядатися як фактор, що сприяє пролонгації БВ, зумовленої застосуванням ДРТ.

Разом із проведенням гормональних досліджень ФПК діагностичне значення мають морфологічні та імуногістохімічні особливості плацентарного бар'єра жінок з багатопліддям.

Вивчаючи зміни в плацентах досліджуваних груп, слід зазначити, що органометрія, макроскопія та переважна більшість гістологічно виявлених змін у ворсинчастому хоріоні, оболонках та пуповині відповідає терміну гестації та не залежить від способу запліднення. Хоча у групі жінок з багатопліддям, зумовленим застосуванням ДРТ, виявлено значну частку хоріоамніоніту у порівнянні з групою жінок із самостійним багатопліддям та однопліддям.

Аналіз даних експресії моноклональних антитіл прогестеронових рецепторів у структурах плацент залежно від терміну гестації виявив найбільшу їхню експресію у децидуальних оболонках (45%) при ранніх передчасних пологах у жінок з БВ, зумовленою застосуванням ДРТ (ЕКЗ), що має достовірну різницю з групою контролю (17%) в даний термін гестації ($p < 0,05$). У жінок зі спонтанним багатопліддям рівень експресії прогестеронових рецепторів знижений (30%), але не має достовірної різниці з досліджуваними плацентами I групи ($p > 0,05$).

Особливості експресії рецепторів прогестерону у плацентарній тканині представлено в таблиці.

Патогенетические механизмы невынашивания у женщин с многоплодной беременностью, обусловленной применением вспомогательных репродуктивных технологий
В.М. Венцовский, И.В. Поладич

Многоплодная беременность (МБ) является одной из самых актуальных проблем современного акушерства, обусловленная широким внедрением в практику здравоохранения эффективных методик лечения бесплодия, в том числе и средствами современных вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Невынашивание беременности является наиболее частым осложнением

Необходимо звернути увагу на той факт, що експресія прогестеронових рецепторів була більшою мірою виражена в материнських структурах плацентарного бар'єра (децидуальні оболонки плаценти), що регулює плацентарно-ендометріальні взаємовідносини. Також експресія прогестеронових рецепторів виявлена в судинних і стромальних елементах плаценти, що пов'язано зі сполучною тканиною, в якій відбувається розвиток епітеліальних структур.

ВИСНОВКИ

1. Багатоплідна вагітність (БВ), зумовлена застосуванням ДРТ, належить до гестації високого ступеня ризику, при якій невиношування вагітності та передчасні пологи посідають провідне місце.

2. Достатня кількість прогестерону у сироватці крові та підвищена кількість його рецепторів в плацентарній тканині скоріше за все свідчить, що прогестеронова недостатність не є основним чинником розвитку невиношування при багатоплідді, зумовленим застосуванням ДРТ.

3. Виявлений цитокіновий дисбаланс свідчить про роль інфекційно-запального процесу в генезі розвитку невиношування у жінок, БВ якої зумовлена застосуванням ДРТ.

4. Незважаючи на достатню насиченість прогестероном організму жінок з багатопліддям, зумовленим застосуванням ДРТ, що підтверджено гормональними та імуногістохімічними дослідженнями, є необхідність у його застосуванні шляхом інтравагінального введення у зв'язку з його імуномодулювальною дією при виявленому імунологічному дисбалансі саме в цій категорії вагітних.

Pathogenetic mechanisms of miscarriage in women with a multiple pregnancy, due to the use of ART
V.M. Ventskivsky, I.V. Poladych

Multiple pregnancy (MP) is one of the most of actual problems of modern obstetrics, due to the widespread introduction of public health practice effective methods of infertility treatment, including the modern means of assisted reproductive technology. Miscarriage is the most common complication of gestational progress in women with multiple pregnancy resulting from IVF. Questions about mechanisms

ем гестации у женщин с многоплодием, обусловленным применением ВРТ. Вопрос о механизмах развития невынашивания нельзя считать вполне решенным, это и стало целью данного исследования.

Цель исследования: изучение основных причин невынашивания у беременных с бихориальной, биамниотической двойней, обусловленной применением ВРТ.

Материалы и методы. Было обследовано 130 пациенток с МБ, среди них у 68 (I группа) беременность была результатом применения ВРТ, у 62 (II группа) – спонтанная МБ. В контрольную группу (КГ) вошли 38 женщин с самостоятельной одноплодной беременностью. В ходе исследования использовали клинико-лабораторные методы обследования, а именно: определение уровня провоспалительных цитокинов в исследуемых средах, исследования гормональной функции фетоплацентарного комплекса (ФПК) путем иммуноферментного анализа; иммуногистохимическое исследование рецепторного аппарата плацент рожениц. Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием стандартных пакетов статистического анализа (Statistic 6.0 for Windows, Statgraphics v. 7.0).

Результаты. В ходе проведенного исследования выявлено отягощенный соматический и акушерско-гинекологический анамнез у пациенток с МБ, обусловленной применением ВРТ.

При гормональном исследовании ФПК выявлено повышение концентрации прогестерона, альфа-фетопротеина и нормальные показатели плацентарного лактогена, что свидетельствует о достаточной насыщенности данными гормонами организма беременных для нормального функционирования ФПК женщин с многоплодием, обусловленным применением ВРТ.

Повышенный уровень провоспалительных цитокинов выявлено у пациенток I группы по сравнению со II группой и контролем ($p < 0,05$). Нарушение цитокинового баланса может быть ведущим патогенетическим механизмом в развитии преждевременной родовой деятельности.

При анализе микробиоценоза влагалища выявлено более выраженные дисбиотические нарушения у женщин с МБ, обусловленной применением ВРТ, по сравнению с женщинами II группы и группы контроля ($p < 0,05$).

Изучая иммуногистохимические особенности плацентарного барьера, обнаружена повышенная экспрессирующая способность прогестероновых рецепторов у женщин с многоплодием, обусловленным применением ВРТ ($p < 0,05$).

Заключение. Наличие последовательной цепочки изменений в организме женщин с МБ, обусловленной применением ВРТ, подтверждает, что ведущим механизмом в развитии невынашивания МБ является нарушение локальных факторов противoinфекционной защиты, а не гормональный дисбаланс.

Ключевые слова: многоплодная беременность, вспомогательные репродуктивные технологии, бесплодие, прогестерон, невынашивание.

of development can not be considered fully resolved, so the subject of our study.

The objective: to study the main causes of miscarriage in pregnant women with bihorialnoyu, biamniotichnoyu twins that due to the use of ART.

Patients and methods. We examined 130 patients who had multiple pregnancy, including 68 (and group) pregnancy was the result of the use of ART, 62 (Group II) - spontaneous BV. The control group - 38 formed pregnant with singleton pregnancies. The research conducted clinical and laboratory examination methods, namely the determination of proinflammatory cytokines, research hormonal function FPC immunofermentym analysis; imunohisothimichne research receptor system placentas. Statistical analysis of the results vynouvalas using standard packages of applied statistical analysis (Statistic 6.0 for Windows, Statgraphics v. 7.0).

Results. During the study, found burdened somatic and obstetric and gynecological history in women with multiple pregnancy caused by ART. When hormonal research found elevated concentrations of progesterone, alpha-fetoprotein and placental lactogen normal levels, indicating that sufficient data nasynchist pregnancy hormones in the body for normal functioning of the FPC women with multiple pregnancy resulting from IVF.

Elevated levels of proinflammatory cytokines found in patients in group I compared with group II and controls ($p < 0.05$). Disturbed cytokine balance can be pathogenetic mechanism leading to the development of premature labor.

In analyzing the vaginal microbiota, found more pronounced dyzbiotichni disorders in women are caused by multiple pregnancies IVF compared to women the second group and the control group ($p < 0.05$).

Immunohistochemical researches placental barrier, found increased expression capable of progesterone receptors in women with a multiple pregnancy resulting from IVF ($p < 0.05$).

Conclusions. Thus, the results showed the presence of a consistent chain of changes in women with MP ART determined that the starting point in the development of not carrying MP is a violation of local factors immune defense and not hormonal imbalance.

Key words: multiple pregnancy, assisted reproductive technologies, fertility, progesterone miscarriage.

Сведения об авторах

Венцовский Борис Михайлович – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9

Поладич Ирина Владимировна – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9; тел.: (097) 466-88-72. E-mail: iren_ol@mail.ru

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Особливості перебігу багатоплідної вагітності після застосування допоміжних репродуктивних технологій / А.Г. Бойчук, Л.М. Вакалюк, Л.В. Дрогомирецький та ін. // Медико-соціальні проблеми сім'ї. – 2013. – № 4. – С. 5–8.
2. Проблема невынашивания при многоплодной беременности / А.В. Жарких, Е.С. Любомирская, В.А. Плотник, Е.В. Бабинчук // Запорожский медицинский журнал. – 2013. – №4(79). – С. 78–80.
3. Багатоплідна вагітність після застосування допоміжних репродуктивних технологій. Особливості перебігу вагітностей із самовільною та штучною редукцією ембріонів / В.В. Камінський, А.А. Суханова, Л.І. Воробей та ін. // Здоровье женщины. – 2009. – №6(42). – С. 34–40.
4. Меньшикова В.В. Обеспечение качества лабораторных исследований. Преаналитический этап / В.В. Меньшикова. – М.: Знание, 2009. – С. 350.
5. Иммуногистохимические методы: Руководство: пер. с англ. / под ред. Г.А. Франка и П.Г. Малькова. – М.: ДАКО, 2011. – 224 с.

6. Состояние рецепции женских половых гормонов и эффективность экстракорпорального оплодотворения / Г.М. Савельева, Е.Н. Карева, М.П. Клименко (Крамаренко) и др. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2011. – Т. 10. – №1. – С. 24–28.
7. Багатоплідна вагітність: методичні вказівки для самостійної роботи студентів / [упор. М.О. Щербина, І.Ю. Кузьміна, І.Ю. Плахотна]. – Х.: ХНМУ, 2015. – 16 с.
8. Ohta Y. Immunocytochemical Localization of Progesterone Receptor in the Reproductive Tract of Adult Female Rats / Y. Ohta, T. Sato, T. Iguchi // Biology of reproduction. – 1993. – Vol. 48. – P. 205–213.
9. Szekeres-Bartho J. Progesterone-receptor mediated immunomodulation and anti-abortive effects / J. Szekeres-Bartho // The role of progesterone induced Blocking Factor (PIBF): IX World congress of gynec. Endocrinology. Solvey Pharma-centicals Satelite Symposium, 4 Dec., 2001.

Статья поступила в редакцию 30.06.2016