

# Reproductive health

SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL



# Репродуктивне здоров'я жінки

НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№7 (70) '2023

# of woman

ISSN 2708-8723 (Print)

ISSN 2708-8731 (Online)

ІНФЕКЦІЯ COVID-19  
І ГІПЕРТЕНЗИВНІ РОЗЛАДИ  
У ВАГІТНИХ 7

ЩО СПІЛЬНОГО МІЖ  
ПРЕЕКЛАМПСІЄЮ, HSP70  
ТА СЕРЕДНЬОВІЧНИМ  
КАПЕЛЮХОМ? 34

КЛІНІЧНА ОЦІНКА ФУНКЦІЇ  
ПЛАЦЕНТИ У ЖІНОК  
ІЗ РИЗИКОМ І ЗАГРОЗОЮ  
ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГІВ 61

РОЛЬ КЛІНІКО-ІМУНОЛОГІЧНИХ  
ФАКТОРІВ У РЕЗУЛЬТАТАХ  
ПРОЦЕДУРИ  
ЕКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО  
ЗАПЛІДНЕННЯ У ЖІНОК 69





# РАПИЛОСАРЕ®

Вагінальний гель

## НАСТАВ ЧАС ПРОТИДІЯТИ ВПЛ



### Перша терапія з підтвердженими клінічними даними, призначена для запобігання та лікування ВПЛ-залежних захворювань шийки матки

#### ЛИСТОК-ВКЛАДКА ДО ВАГІНАЛЬНОГО ГЕЛЮ РАПИЛОСАРЕ:

**ДЛЯ ЧОГО ЗАСТОСОВУЄТЬСЯ ГЕЛЬ РАПИЛОСАРЕ?** Гель Papilocare® призначений для: • контролю та допомоги в реепітелізації зони трансформації шийки матки для запобігання ризику ураження, викликаного ВПЛ (LSIL); • застосування в якості допоміжного лікування інтраепітеліальних уражень, викликаних ВПЛ; • відновлення та допомоги у реепітелізації уражень слизової оболонки шийки матки та піхви; • лікування сухості слизової оболонки шийки матки та піхви; • відновлення балансу вагінальної мікрофлори; • поліпшення загального стану піхви; • створення умов для швидкого загоєння подриятин, спричинених запаленням або свербежем; • формування захисної плівки, яка швидко зменшує подразнення, створюючи належні умови для сприяння природному процесу загоєння.

**ЩО ВХОДИТЬ ДО СКЛАДУ ГЕЛЮ РАПИЛОСАРЕ?** Основними інгредієнтами є: • компоненти, що дозволяють утворювати мукоадгезивний гель на слизовій оболонці шийки матки та піхви, створюючи на ній захисну плівку, що сприяє бар'єрній дії продукту; • ніосомні гіалуронової кислоти, що мають зволожуючу дію, допомагають підтримувати еластичність тканини; • ніосомні β-глюкани: їхні антиоксидантні властивості підтримують структуру й природну функціональність шкіри та слизової оболонки; • фітосоми Centella asiatica, дія яких спрямована на відновлення ураженої слизової оболонки; • екстракт Coriolus versicolor з реепітелізуючою та відновлювальною дією при ураженнях і мікропошкодженнях шийки матки та піхви; • екстракт Neem, що має пом'якшувачі властивості, сприяє природному процесу загоєння; • BioEcolife™, пребіотик, який стимулює ріст корисної бактеріальної флори та відновлює баланс мікрофлори в зоні шийки матки та піхви; • екстракт Aloe vera, що має зволожуючу, реепітелізуючу й відновлювальну дію для зони шийки матки та піхви.

**ХТО МОЖЕ ЗАСТОСОВУВАТИ ГЕЛЬ РАПИЛОСАРЕ?** Застосування гелю Papilocare® рекомендується жінкам (старше 18 років), інфікованим вірусом папіломи людини (ВПЛ), незалежно від того, чи є у них ураження, викликані вірусом (ASCUS або LSIL).

**СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ:** Тривалість лікування становить 6 місяців, але може бути збільшена за призначенням лікаря. Для отримання бажаних результатів важливо пройти повний курс лікування. Починати лікування рекомендується після менструації. Перший місяць: Слід застосовувати одну канюлю на добу впродовж 21 дня поспіль, а потім зробити перерву на наступні 7 днів. Наступні місяці (з 2-го по 6-й місяць): Слід застосовувати одну канюлю через день впродовж 21 дня. Рекомендація призупишити лікування за допомогою гелю Papilocare® під час менструації пов'язана з комфортом пацієнта, а не з клінічною несумісністю. Бажано застосовувати гель Papilocare® безпосередньо перед сном.

**ПОПЕРЕДЖЕННЯ:** Гель Papilocare® не слід застосовувати людям з підвищеною чутливістю до будь-якого з його інгредієнтів. Якщо після застосування ви відчуваєте дискомфорт, припиніть використання продукту та зверніться до лікаря. Відсутні дані щодо застосування гелю Papilocare® пацієнтами, які використовують вагінальні контрацептиви (наприклад, вагінальне кільце, жіночий презерватив). Тому гель Papilocare® не рекомендується застосовувати жінкам, які використовують такі типи контрацептивів. У разі вагітності, перед використанням гелю Papilocare® слід проконсультуватися з лікарем, і його застосування слід розглядати лише під пильним наглядом лікаря.

**ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ:** Papilocare® має хороший профіль безпеки, і не спостерігалось жодних серйозних побічних реакцій в клінічних дослідженнях, проведених із його застосуванням або з моменту його виведення на ринок. Єдина побічна реакція, зареєстрована з моменту виведення продукту на ринок — це подразнення після нанесення, частота виникнення якого не перевищує одного випадку на 10 000. Ця реакція частіше зустрічається у жінок з дуже чутливою або значно пошкодженою областю статевих органів або в пацієнтках у постменопаузі з високим рН піхви (рН 7). Якщо це станеться, збільшуйте інтервали між дозами (кожні 3 дні) та проконсультуйтеся з лікарем. **КЛІНІЧНІ ДАНІ** Було проведено кілька досліджень із застосуванням гелю Papilocare®, які підтверджують його клінічну ефективність та безпеку.

**ВИБОВИК:** PROCARE HEALTH IBERIA, S.L. Avda. Miguel Hernández 21, Bajo 46450 Benifaió (Valencia) Spain ПРОКЕР ХЕЛС ІБЕРІЯ, С.Л. Авда. Мігуель Хернандес 21, Бахо 46450 Беніфао (Валенсія) Іспанія;

**УПОВНОВАЖЕНИЙ ПРЕДСТАВНИК:** ПІІ ТОВ «Гедеон Ріхтер Укрфарм» Україна, 01054, м. Київ, вул. Тургенівська, 17-Б.

Не є лікарським засобом. Реклама медичного виробу. Перед застосуванням необхідно проконсультуватися з лікарем. Сертифікат про відповідність вимогам Технічного регламенту щодо медичних виробів № UA\_MD\_389-21 зареєстрований в Реєстрі 8 липня 2021 року. Чинний до 7 липня 2026 року.

Інформація для спеціалістів в галузі охорони здоров'я.

ПІІ ТОВ «Гедеон Ріхтер Укрфарм»: 01054, м. Київ, вул. О. Кониського, 17-Б. Тел.: (044) 389-39-50 (-51), факс: (044) 389-39-52. E-mail: ukraine@richter.kiev.ua | www.richter.com.ua



GEDEON RICHTER



◇ Ураження низького ступеня: ASCUS або LSIL.

www.papilocare.com

## REPRODUCTIVE HEALTH OF WOMAN

7 (70)/2023

### ЗАСНОВНИКИ

НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ імені П.Л. ШУПИКА

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА  
«ІНСТИТУТ ПЕДІАТРІЇ, АКУШЕРСТВА  
І ГІНЕКОЛОГІЇ імені АКАДЕМІКА  
О.М. ЛУК'ЯНОВОЇ НАЦІОНАЛЬНОЇ  
АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

ВСЕУКРАЇНСЬКА ГРОМАДСЬКА ОРГАНІЗАЦІЯ  
«АСОЦІАЦІЯ ПЕРИНАТОЛОГІВ УКРАЇНИ»

ГРОМАДСЬКА ОРГАНІЗАЦІЯ  
«ВСЕУКРАЇНСЬКА АСОЦІАЦІЯ БЕЗПЕРЕРВНОЇ  
ПРОФЕСІЙНОЇ ОСВІТИ ЛІКАРІВ ТА ФАРМАЦЕВТІВ»

*Згідно з наказом Міністерства освіти і науки України  
25.10.2023 № 1309 науково-практичний журнал  
«Reproductive Health of Woman» включено до Категорії «А»  
Переліку наукових фахових видань України в яких можуть  
публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття  
наукових ступенів доктора наук, кандидата наук та ступеня  
доктора філософії*

*Журнал «Reproductive Health of Woman» реферується  
Інститутом проблем реєстрації інформації  
НАН України*

*Журнал «Reproductive Health of Woman» включено у  
реферативну базу «Україніка наукова», «SCOPUS»,  
а також інші міжнародні наукові реферативні бази,  
електронні пошукові системи, інтернет каталоги та  
бібліотеки.*

*Статтям журналу «Reproductive Health of Woman»  
присвоюється DOI*

### РЕКОМЕНДОВАНО

Наказ від 12.10.2023 № 3898 “Про введення в дію рішень  
вченої ради НУОЗ України імені П. Л. Шупика від 11.10.2023”

Підписано до друку 31.10.2023.

Статті, що публікуються в журналі  
«REPRODUCTIVE HEALTH OF WOMAN», – рецензовані.  
Відповідальність за достовірність фактів  
та інших відомостей у публікаціях несуть автори.  
Відповідальність за зміст реклами, а також за відповідність  
наведених у рекламі відомостей вимогам законодавства несуть  
рекламодавці.  
Редакція і видавці не несуть відповідальності за достовірність  
інформації, опублікованої в рекламних матеріалах.  
Думка редакції може не збігатися з думкою авторів публікації.  
Передрук матеріалів тільки з письмового дозволу редакції.  
При передруку посилання на журнал  
«REPRODUCTIVE HEALTH OF WOMAN» обов'язкове.

### АДРЕСА ДЛЯ КОРЕСПОНДЕНЦІЇ ТЕЛЕФОНИ РЕДАКЦІЇ ТА ВИДАВЦІВ

Україна, 03039, м. Київ, а/с 4  
Тел.: +38(044) 257-27-27, +38(067) 233-75-91.  
E-mail: alexandra@professional-event.com

### НАШ ПЕРЕДПЛАТНИЙ ІНДЕКС: 01665

З питань передплати або придбання журналу звертатися до  
поштових відділень зв'язку або до редакції

Тираж – 5500 прим.

Періодичність видання – 8 номерів в рік.

Свідоцтво про державну реєстрацію друкованого засобу  
масової інформації КВ №24949-14889 ПР від 10.08.2021

### Фотовид і друк

«Наша друкарня» ФОП Симоненко О.І.  
Київська обл., м. Бориспіль, вул. Київський шлях, 75, кв. 63.  
Тел. +38(067) 172-86-37

- © Національний університет охорони здоров'я України  
імені П.Л. Шупика, 2023
- © ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. академіка  
О.М. Лук'янової Національної академії медичних наук  
України», 2023
- © Всеукраїнська громадська організація «Асоціація  
перинатологів України», 2023
- © Громадська організація «Всеукраїнська асоціація безперервної  
професійної освіти лікарів та фармацевтів», 2023
- © Professional-Event, 2023

НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ імені П.Л. ШУПИКА

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА  
«ІНСТИТУТ ПЕДІАТРІЇ, АКУШЕРСТВА  
І ГІНЕКОЛОГІЇ імені АКАДЕМІКА О.М. ЛУК'ЯНОВОЇ  
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

АСОЦІАЦІЯ ПЕРИНАТОЛОГІВ УКРАЇНИ

ВСЕУКРАЇНСЬКА АСОЦІАЦІЯ БЕЗПЕРЕРВНОЇ ПРОФЕСІЙНОЇ  
ОСВІТИ ЛІКАРІВ ТА ФАРМАЦЕВТІВ

# REPRODUCTIVE HEALTH OF WOMAN

## РЕПРОДУКТИВНЕ ЗДОРОВ'Я ЖІНКИ

Всеукраїнський науково-практичний журнал

### ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР

**Ю. П. Вдовиченко,**  
член-кор. НАМН України,  
д. м. н., професор, перший  
проректор НУОЗ України  
імені П.Л. Шупика, президент  
Асоціації перинатологів  
України

### ЗАСТ. ГОЛОВНОГО РЕДАКТОРА

**Н.Ю. Педаченко,**  
д. м. н., професор,  
кафедра акушерства,  
гінекології та перинатології  
НУОЗ України  
імені П.Л. Шупика

### О.С. Щербінська,

д. м. н., доцент, професор  
кафедри акушерства,  
гінекології та медицини  
плода НУОЗ України імені  
П.Л. Шупика, президент  
Всеукраїнської Асоціації  
безперервної професійної  
освіти лікарів та фармацевтів

### НАУКОВИЙ РЕДАКТОР

**В.І. Пирогова**

### ДИРЕКТОР ПРОЄКТУ

**О.С. Щербінська**

### РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

**З. Бен-Рафаель** (Ізраїль)  
**В.О. Бенюк**  
**В.І. Бойко**  
**Р.Г. Ботчоришвілі** (Франція)  
**М. Брінкат** (Мальта)  
**О.В. Булавенко**  
**І.Б. Венціківська**  
**А.Д. Вітюк**  
**Н.А. Володько**  
**Н.Г. Гойда**  
**В.М. Гончаренко**  
**О.В. Горбунова**  
**І.І. Горпинченко**  
**Ю.О. Дубоссарська**  
**Н.Я. Жилка**  
**С.І. Жук**  
**Д.Г. Коньков**  
**А.Г. Корнацька**  
**І.В. Лахно**  
**Л.Г. Назаренко**  
**М. Паулсон** (Швеція)  
**Л.В. Пахаренко**  
**В.О. Потапов**  
**В.С. Свінціцький**  
**Г.О. Слабкий**  
**В.Г. Сюсюка**  
**Т.Ф. Татарчук**  
**К.Г. Хажиленко**  
**Р. Хомбург** (Великобританія)  
**О.С. Шаповал**  
**С.О. Шурпяк**  
**О.М. Юзько**

### РЕДАКЦІЙНА РАДА

**Г. Бітман** (Ізраїль)  
**І.З. Гладчук**  
**Т.В. Лещева**  
**Н.Ф. Лигирда**  
**О.П. Манжура**  
**В.І. Медведь**  
**А.А. Суханова**  
**Р.О. Ткаченко**  
**М.Є. Яроцький**

## REPRODUCTIVE HEALTH OF WOMAN

7 (70)/2023

### FOUNDERS

SHUPYK NATIONAL HEALTHCARE UNIVERSITY OF UKRAINE

STATE INSTITUTION «INSTITUTE OF PEDIATRICS OBSTETRICS AND GINECOLOGY NAMED ACADEMIC ELENA M. LUKYANOVA NATIONAL ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES OF UKRAINE»

PUBLIC ORGANIZATION «ASSOCIATION OF PERINATOLOGISTS OF UKRAINE»

PUBLIC ORGANIZATION «ALL-UKRAINIAN ASSOCIATION OF CONTINUING PROFESSIONAL EDUCATION OF DOCTORS AND PHARMACISTS»

*According to the order of the Ministry of Education and Science of Ukraine 25.10.2023 № 1309 scientific and practical journal «Reproductive health of woman» is included in Category «A» of the List of scientific professional publications of Ukraine, in which the results of dissertations for the degree of Doctor of Sciences, Candidate of Sciences and Doctor of Philosophy can be published*

*Journal «Reproductive Health of Woman» is reviewed by the Institute of Information Recording of NAS of Ukraine*

*Journal «Reproductive Health of Woman» is included in the abstracts database «Ukrainika naukova», «SCOPUS», scientific abstracts, electronic search engines, online catalogs and libraries.*

*Articles of the journal «Reproductive Health of Woman» are assigned DOI*

### RECOMMENDED BY

Order dated October 12, 2023 No. 3898 »On the implementation of the decisions of the Academic Council Shupyk National Healthcare University of Ukraine from October 11, 2023»

Passed for printing 31.10.2023.

Articles published in the journal «Reproductive Health of Woman» – reviewed. Authors are responsible for accuracy of the facts and other information in the publication. Advertisers are responsible for the content of advertising, as well as those appearing in the advertisement information requirements of the law. The editors and publishers are not responsible for the accuracy of the information published in promotional materials.

Editorial opinion may not coincide with the opinion of the authors of the publication.

Reprinting material only with the written permission of the publisher. When reprinting reference to the journal «Reproductive Health of Woman» is obligatory.

### EDITORIAL OFFICES ADDRESS AND TELEPHONE OF PUBLISHERS

Ukraine, 03039, Kyiv, p/b 4  
Tel: +38(044) 257-27-27, +38(067) 233-75-91.  
E-mail: [alexandra@professional-event.com](mailto:alexandra@professional-event.com)

Circulation – 5500 copies.  
Periodicity – 8 issues per year.

Certificate of registration  
KB №24949-14889 IIP from 10.08.2021

### Imagesetter and Printing

«OUR PRINTING» FOP Simonenko OI  
Kyiv region, Boryspil, street Kyivsky Shliakh, 75, apt. 63.  
Tel. +38 (067) 172-86-37

© Shupyk National Healthcare University of Ukraine, 2023

© SI «Institute of pediatrics obstetrics and gynecology named academic Elena M. Lukyanova National academy of medical sciences of Ukraine», 2023

© Public organization «Association of perinatologists of Ukraine», 2023

© Public organization «AllUkrainian Association of Continuing Professional Education of Doctors and Pharmacists», 2023

© Professional-Event, 2023

SHUPYK NATIONAL HEALTHCARE UNIVERSITY OF UKRAINE

STATE INSTITUTION «INSTITUTE OF PEDIATRICS OBSTETRICS AND GINECOLOGY NAMED ACADEMIC ELENA M. LUKYANOVA NATIONAL ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES OF UKRAINE»

ASSOCIATION OF PERINATOLOGISTS OF UKRAINE

ALL-UKRAINIAN ASSOCIATION OF CONTINUING PROFESSIONAL EDUCATION OF DOCTORS AND PHARMACISTS

# REPRODUCTIVE HEALTH OF WOMAN

РЕПРОДУКТИВНЕ ЗДОРОВ'Я ЖІНКИ

Ukrainian scientific-practical journal

### EDITOR-IN-CHIEF

**Yu. P. Vdovychenko**,  
corresponding member  
of NAMS of Ukraine,  
Dr. med. Sciences, professor,  
First Vice rector of Shupyk  
National Healthcare University  
of Ukraine, president of the  
Association of perinatologists  
of Ukraine

### DEPUTY OF CHIEF EDITOR

**N. Yu. Pedachenko**,  
Dr. med. Sciences, professor,  
Department of Obstetrics,  
Gynaecology and Perinatology,  
Shupyk National  
Healthcare University of Ukraine

**O. S. Shcherbinska**,  
Dr. med. Sciences, professor of  
the Department of Obstetrics,  
Gynecology and Fetal Medicine  
of Shupyk National Healthcare  
University of Ukraine, President  
All-Ukrainian Association  
of Continuing Professional Edu-  
cation of Doctors  
and Pharmacists

### SCIENTIFIC EDITOR

V. I. Pyrohova

### PROJECT DIRECTOR

O. S. Shcherbinska

### EDITORIAL BOARD

Z. Ben-Rafael (Israel)  
V. O. Beniuk  
V. I. Boiko  
R. G. Botchorishvili (France)  
M. Brincat (Malta)  
O. V. Bulavenko  
I. B. Ventskivska  
A. D. Vitiuk  
N. A. Volodko  
N. G. Goyda  
V. M. Goncharenko  
O. V. Gorbunova  
I. I. Gorpynchenko  
R. Homburg (UK)  
Yu. O. Dubossarska  
N. Ya. Zhylka  
S. I. Zhuk  
K. H. Khazhlyenko  
D. H. Konkov  
A. H. Kornatska  
I. V. Lakhno  
L. G. Nazarenko  
L. V. Pakhareno  
M. Paulson (Sweden)  
V. O. Potapov  
V. S. Svintsitskiy  
G. O. Slabkiy  
V. G. Syusyuka  
T. F. Tatarchuk  
V. O. Tovstanovska  
O. S. Shapoval  
S. O. Shurpyak  
O. M. Yuzko

### EDITORIAL COUNCIL

G. Bitman (Israel)  
I. Z. Hladchuk  
T. V. Leshcheva  
N. F. Lygyrda  
O. P. Manzhura  
V. I. Medved  
A. A. Suhanova  
R. O. Tkachenko  
M. Ye. Yarotskiy

### ADVERTISING DIRECTOR

I. M. Lukavenko

### RESPONSIBLE SECRETARY

O. O. Popilniuk

### ADVERTISING

O. M. Bondar, V. M. Korshuk, K. O. Panova

### LITERARY EDITOR

N. O. Viktorova

### CORRECTION

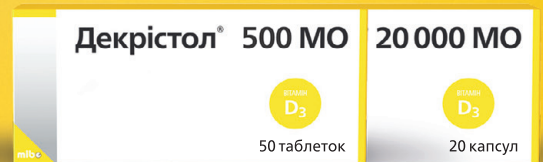
L. V. Sukhikh

### DESIGN AND LAYOUT

A. O. Bondarenko

НІМЕЦЬКИЙ ВІТАМІН D  
ДЛЯ ВСІЄЇ РОДИНИ

# D<sub>3</sub> Декрістол®



**НАЙБІЛЬШИЙ АСОРТИМЕНТ ДОЗ • ЩОДЕННИЙ / ЩОТИЖНЕВИЙ ПРИЙОМ**

Certificate of Free Sale Декрістол® D3 – 1000 MO, 18 грудня 2017 р.; 2000 MO – 14 серпня 2017 р.; 4000 MO – 4 грудня 2017 р.; 5600 MO – 14 серпня 2017 р.  
Інструкція для медичного застосування Декрістол® 500 MO. Круглі, білі або жовтуваті таблетки білого або жовтуватого кольору. Будь ласка, зверніть увагу! Більш детальна інформація викладена в інструкції для медичного застосування препарату, також її можна отримати у ТОВ «МІБЕ УКРАЇНА». Склад: 1 таблетка містить колекальциферолу (у вигляді концентрату (порошкова форма)) 12,5 мг, що відповідає 500 MO вітаміну D3. Показання. Профілактика рахіту та остеопорозу у дітей, підлітків та дорослих. Профілактика дефіциту вітаміну D у дітей, підлітків та дорослих (як виявленням ризику такого дефіциту. Як доповнення до спеціальної терапії остеопорозу у дорослих. Протипоказання. Гіперчувствливість до активної речовини або до будь-яких допоміжних речовин, вказаних у розділі «Склад». Побічні реакції зафіксовані на тлі прийому: Частота побічних реакцій невідома, оскільки масштабні клінічні дослідження, які дали б змогу оцінити частоту, не проводились. Більш детальна інформація про можливі побічні реакції та протипоказання міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Дата останнього перегляду інструкції – 23.09.2021. Категорія відпуску. Без рецепта. Реєстраційне посвідчення № UA/18957/01/01, наказ МОЗ України № 2024.

\*Згідно даних Sale out системи дослідження «Pharmcore» – бренд Декрістол® займає перше місце в грошовому вираженні сумарно серед річник лікарських засобів АТС5 рівня А11С С05 колекальциферол та дистичних добавок (джерела моновітамінів та вітаміноподібних речовин) за підсумками 2022 року.  
\*\*Зображення упаковок Декрістол® у даному рекламному матеріалі відзнято від оригінальних упаковок, що представлені в офіційних мережах України.

Виробник: mibe GmbH Arzneimittel, Німеччина [www.dekristol.com.ua](http://www.dekristol.com.ua)  
Представник в Україні: ТОВ «Мібе Україна» 01021, м. Київ, Кловський узвіз, 13. Тел./факс: (044) 254-39-36

Декрістол® 20000 MO. Круглі прозорі ніжні капсули, по 20 капсул. Будь ласка, зверніть увагу! Більш детальна інформація викладена в інструкції для медичного застосування препарату, також її можна отримати у ТОВ «МІБЕ УКРАЇНА». Склад: 1 капсула містить колекальциферолу 200 мг, що відповідає 0,5 мг, або 20 000 MO, вітаміну D3. Показання. Лікування клінічно підтвердженого дефіциту вітаміну D у дорослих; профілактика дефіциту вітаміну D у пацієнтів з високим ризиком нестачі вітаміну D. Протипоказання. Підвищена чутливість до активної речовини, арахісу, сої або будь-яких інших допоміжних речовин, що містяться в лікарському засобі. Гіперкальціємія. Гіпергальціємія. Гіпервітаміноз D. Гіпердигідропаратиріоз. Нефролітаз. Ниркова недостатність. Саркоїд. Туберкульоз. Додатковий прийом вітаміну D. Побічні реакції зафіксовані на тлі прийому: Нечасто (від 1/1000 до < 1/100): гіперкальціємія та гіпергальціємія. Детальна інформація про можливі побічні реакції міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Реєстраційне посвідчення № UA/17901/01/01. Дата останнього перегляду інструкції – 16.01.21 р. № 60. Категорія відпуску. За рецептом.

Інформація надається для медичних та фармацевтичних працівників виключно з метою ознайомлення. Перед застосуванням ознайомтесь з формами тексту інструкції.



# ЗМІСТ 7 (70)/2023

## АКТУАЛЬНІ ТЕМИ

---

Інфекція COVID-19 і гіпертензивні розлади у вагітних  
А. В. Пилипенко, В. І. Медведь..... 7

## НА ДОПОМОГУ ЛІКАРЮ-ПРАКТИКУ

---

Вікові коефіцієнти народжуваності у Закарпатській області України та аналіз народжуваності у жінок, які не перебувають у зареєстрованому шлюбі  
Г. О. Слабкий, О. С. Щербінська, В. Й. Білак-Лук'янчук, Л. П. Русин..... 14

Attitudes of pregnant Ukrainian women towards their child in the III trimester of pregnancy during wartime in Ukraine in relation to women's reproductive health (Podillia region)  
O. A. Cherepiekhina, A. V. Turubarova, G. V. Gorshkova, V. A. Bulanov ..... 20

What is in common between preeclampsia, HPS70 and medieval headwear?  
Part I. Serum HPS70 in preeclampsia: systematic review and meta-analysis  
O. K. Popel, D. O. Govsieiev ..... 34

Laser sessions with perineoplasty for increase sexual satisfaction  
T. A. Azeez, D. M. Abdulrahman, H. N. Saeed, M. J. Salim, O. I. Al-Mashhadani, B. A. L. Al-Rubaii ..... 49

## АКУШЕРСТВО

---

Запальний статус пологових шляхів вагітних з істміко-цервікальною недостатністю при використанні цервікального шва, акушерського песарію та прогестеронової терапії  
В. В. Біла, В. О. Чернега ..... 55

Клінічна оцінка функції плаценти у жінок із ризиком і загрозою передчасних пологів  
О. В. Лаба, В. І. Пирогова ..... 61

## ГІНЕКОЛОГІЯ

---

The role of clinical and immunological factors in the outcomes of in vitro fertilization procedure in women  
A. F. Safarova ..... 69

## ЛЕКЦІЇ ТА ОГЛЯДИ

---

COVID-19 as a multidisciplinary problem: impact on reproductive health (Literature review)  
S. M. Turyanytsia, N. O. Loya, O. O. Korchynska, A. V. Sabova, V. V. Malyar ..... 74

ВИМОГИ ДО ПОДАННЯ НАУКОВИХ СТАТЕЙ..... 80

# Lactofem®

## ДЛЯ ІНТИМНОГО ЗДОРОВ'Я



### Зволожуючий крем

БЕЗ ГОРМОНІВ

ДЛЯ ДОГЛЯДУ  
ТА УСУНЕННЯ  
СУХОСТІ ПІХВИ

3-х компонентна основа:  
РОСЛИННИЙ СПЕРМАЦЕТ  
(АНАЛОГ КИТОВОГО ЖИРУ)

+ високий вміст води + молочна кислота



### Супозиторії

ДЛЯ ПІДТРИМКИ  
ТА ВІДНОВЛЕННЯ  
ПРИРОДНОГО РІВНЯ РН

2-х компонентна основа:  
МОЛОЧНА КИСЛОТА  
+ натрію лактат



**mib**

Company of the Dermapharm Group

Згідно сертифікату відповідності № PR.823-19 на медичний виріб Lactofem зволожуючий крем та Lactofem супозиторії вагінальні з молочною кислотою. Дата останнього перегляду інструкції для застосування – квітень 2021. Виробник: Антон Хюбнер GmbH & Co. KG, Шлосс-трассе, 11-17, 79238 Еренкірхен, Німеччина. Уповноважений представник в Україні: ТОВ «Мібе Україна», 01021, м. Київ, Кловський узвіз, 13. Тел./факс: (044) 254-39-36.

Перед застосуванням ознайомтеся з повним текстом інструкції. Інформація надається для медичних та фармацевтичних працівників виключно з метою ознайомлення. Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ, лікарів та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

# TABLE OF CONTENTS 7 (70)/2023

## TOPICAL ISSUES

---

- COVID-19 infection and hypertension disorders during pregnancy**  
A. V. Pylypenko, V. I. Medved ..... 7

## TO HELP A PRACTICAL DOCTOR

---

- Age fertility rates in Transcarpathian region of Ukraine and analysis of birth rates by women who are not in registered marriage**  
G. O. Slabkiy, O. S. Shcherbinska,  
V. J. Bilak-Lukianchuk, L. P. Rusyn..... 14

- Attitudes of pregnant Ukrainian women towards their child in the III trimester of pregnancy during wartime in Ukraine in relation to women's reproductive health (Podillia region)**  
O. A. Cherepiekhina, A. V. Turubarova,  
G. V. Gorshkova, V. A. Bulanov ..... 20

- What is in common between preeclampsia, HPS70 and medieval headwear?**  
**Part I. Serum HPS70 in preeclampsia: systematic review and meta-analysis**  
O. K. Popel, D. O. Govsieiev ..... 34

- Laser sessions with perineoplasty for increase sexual satisfaction**  
T. A. Azeez, D. M. Abdulrahman, H. N. Saeed,  
M. J. Salim, O. I. Al-Mashhadani,  
B. A. L. Al-Rubaii ..... 49

## OBSTETRICS

---

- Inflammatory status of the birth canal of pregnant women with cervical insufficiency treated with progesterone therapy, cervical cerclage and obstetric pessary**  
V. V. Bila, V. O. Chernega..... 55

- Clinical assessment of the placenta function in women at risk and threat of premature delivery**  
O. V. Laba, V. I. Pyrohova..... 61

## GYNECOLOGY

---

- The role of clinical and immunological factors in the outcomes of in vitro fertilization procedure in women**  
A. F. Safarova ..... 69

## LECTURES AND REVIEWS

---

- COVID-19 as a multidisciplinary problem: impact on reproductive health (Literature review)**  
S. M. Turyanytsia, N. O. Loya,  
O. O. Korchyńska, A. V. Sabova,  
V. V. Malyar ..... 74



DOI: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.7.2023.292596>  
 УДК 618.3:616.12-008.331.1+616.921.5-036.21 «2019»

# Інфекція COVID-19 і гіпертензивні розлади у вагітних

А. В. Пилипенко<sup>1</sup>, В. І. Медведь<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

<sup>2</sup>Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України, м. Київ

Як не дивно, іноді, аби тобі повірили,  
 треба дійсно казати правду.  
*Джей-Сі Шиффер*

**Мета дослідження:** визначення впливу COVID-19, перенесеного до настання чи під час вагітності, на частоту розвитку і особливості перебігу гестаційної гіпертензії та преєклампсії.

**Матеріали та методи.** Проведено обсерваційне ретроспективне дослідження з паралельним контролем. Проаналізовано перебіг та закінчення вагітності у 178 жінок у період пандемії COVID-19 – з березня 2020 по січень 2022 року, які спостерігалися у жіночій консультації приватного медичного центру. Важливо зазначити, що медичну документацію брали підрад, не відбираючи спеціально за будь-яким принципом, тобто проведений аналіз мав характер суцільного скринінгу.

Зі 178 вагітних на COVID-19 хворіли 125 (70,2%), вони увійшли до основної групи; не хворіли 53 (29,8%) жінки, які увійшли до групи порівняння. Групи зіставні за віком та індексом маси тіла. Вік жінок становив 19–51 рік; в основній групі – 30,5±4,9 року, у групі порівняння – 30,9±5,6 року. Індекс маси тіла (кг/м<sup>2</sup>) на початку вагітності у жінок основної групи становив 21,6±4,3; групи порівняння – 22,9±4,8. Першовагітних було 104 (58,4%), повторну вагітність виношували 74 (41,6%) жінки. Перші пологи відбулися у 117 (65,7%) жінок, повторні – у 61 (34,3%).

Усі вагітні були стандартно обстежені відповідно до Наказу МОЗ України від 15.07.2011 р. № 417. В усіх без винятку жінок оцінено клініко-анамнестичні фактори ризику розвитку преєклампсії, на підставі чого до групи ризику віднесено 3 жінок. Окрім того, 158 (88,8%) вагітним у рамках першого комбінованого скринінгу проведено додаткове обстеження для визначення ризику розвитку преєклампсії, внаслідок якого ще 23 жінки увійшли до групи ризику. У підсумку 26 (14,6%) вагітним з 12 тиж гестації призначено профілактику з використанням ацетилсаліцилової кислоти.

**Результати.** У жінок, які хворіли на COVID-19, гіпертензивні розлади вагітних розвиваються статистично значуще рідше, ніж у тих, хто не хворів. У разі перенесеного COVID-19 з малосимптомним легким перебігом ризику гіпертензивних розладів у вагітних статистично значуще зменшуються: гестаційна гіпертензія – ВР=1,15, 95% ДІ: 1,0–1,3; преєклампсія – ВР=1,1, 95% ДІ: 1,0–1,2, усі гіпертензивні розлади – ВР=1,3, 95% ДІ: 1,1–1,6.

Групи не відрізнялися між собою за поширеністю загальноприйнятих факторів ризику. Проаналізовано частоту гіпертензивних розладів залежно від проведеної вакцинації. Ризик гестаційної гіпертензії у вакцинованих, які не хворіли на COVID-19, зменшується в 1,4 раза (ВР=1,4, 95% ДІ: 1,0–1,9), ризик усіх гіпертензивних розладів вагітних у цій самій групі зменшується у 2 рази (ВР=2,0, 95% ДІ: 1,2–3,5).

Розвиток преєклампсії також ймовірно залежить від вакцинального статусу ( $\chi^2=4,0$ ;  $p=0,04$ ;  $\phi=-0,17$ ). У невакцинованих він збільшується в 1,1 раза (ВР=1,1, 95% ДІ: 1,2–1,8). Ризик усіх гіпертензивних розладів також вищий у групі з негативним вакцинальним статусом (ВР=1,3, 95% ДІ: 1,0–1,7) лише на рівні значущості  $p=0,06$ , тобто проявляється як певна тенденція.

**Висновки.** Асоційовані з вагітністю гіпертензивні розлади рідше розвиваються у жінок, які у прекоцепційний період або під час вагітності перенесли COVID-19. Вакцинація проти COVID-19 знижує частоту гіпертензивних розладів у вагітних, незалежно від перенесеної хвороби.

Оскільки імунні механізми, поряд із плацентарно-судинними, відіграють суттєву роль у патогенезі преєклампсії, припустимо, що перенесена коронавірусна інфекція або вакцинація проти неї порушують певні ланки імунітету, що має наслідком зниження частоти гіпертензивних розладів у вагітних.

**Ключові слова:** вагітність, COVID-19, гіпертензивні розлади, преєклампсія, вакцинація.

## COVID-19 infection and hypertension disorders during pregnancy

A. V. Pylypenko, V. I. Medved

**The objective:** to determine the impact of COVID-19, which occurred before or during pregnancy, on the frequency of development and features of the course of gestational hypertension and preeclampsia.

**Materials and methods.** An observational retrospective study with parallel control one was conducted. The pregnancy course and its outcomes in 178 women during the period of the COVID-19 pandemic – from March 2020 to January 2022 – who were observed in the women's consultation of a private medical center, were analyzed. It is important to note that the medical documentation was taken one after the other, without being specially selected according to any principle, that is, the analysis carried out had the character of continuous screening.

© The Author(s) 2023 This is an open access article under the Creative Commons CC BY license

Out of 178 pregnant women, 125 (70.2%) persons were sick with COVID-19, they were included in the main group; 53 (29.8%) women who were part of the comparison group did not get sick. The groups are comparable by age and body mass index. The age of the women was 19–51 years; in the main group –  $30.5 \pm 4.9$  years, in the comparison group –  $30.9 \pm 5.6$  years. Body mass index ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) at the beginning of pregnancy in women of the main group was  $21.6 \pm 4.3$ ; comparison group –  $22.9 \pm 4.8$ . There were 104 (58.4%) primigravida, 74 (41.6%) – multigravida. 117 (65.7%) women were primipara, 61 (34.3%) – multipara.

All pregnant women were performed with a standard examination in accordance with the Order No. 417 of the Ministry of Health of Ukraine dated 15.07.2011. Clinical and anamnestic risk factors for the development of preeclampsia were assessed in all women without exception, on the basis of which 3 women were assigned to the risk group. In addition, 158 (88.8%) pregnant women as part of the first combined screening had an additional examination to determine the risk of developing preeclampsia, as a result of which additional 23 women were included in the risk group. As a result, 26 (14.6%) pregnant women from 12 weeks of gestation were prescribed prophylaxis using acetylsalicylic acid.

**Results.** In women who have had COVID-19, hypertensive disorders of pregnancy develop statistically significantly less often than in those who have not had the disease. After mildly symptomatic COVID-19 the risks of hypertensive disorders in pregnant women are statistically significantly reduced: gestational hypertension –  $\text{RR}=1.15$ , 95% CI: 1.0–1.3; preeclampsia –  $\text{RR}=1.1$ , 95% CI: 1.0–1.2, all hypertensive disorders –  $\text{BP}=1.3$ , 95% CI: 1.1–1.6.

The groups did not differ among themselves in the prevalence of generally accepted risk factors. The frequency of hypertensive disorders depending on the vaccination was analyzed. The risk of gestational hypertension in vaccinees who did not suffer from COVID-19 is reduced by 1.4 times ( $\text{RR}=1.4$ , 95% CI: 1.0–1.9), the risk of all hypertensive disorders in pregnant women in this same group is reduced 2 times ( $\text{RR}=2.0$ , 95% CI: 1.2–3.5).

The development of preeclampsia also probably depends on the vaccination status ( $\chi^2=4.0$ ;  $p=0.04$ ;  $\phi=-0.17$ ). In non-vaccinated persons it increases by 1.1 times ( $\text{RR}=1.1$ , 95% CI: 1.2–1.8). The risk of all hypertensive disorders is also higher in the group with a negative vaccine status ( $\text{RR}=1.3$ , 95% CI: 1.0–1.7) only at the level of significance  $p=0.06$ , that is, it appears as a certain tendency.

**Conclusions.** Hypertensive disorders associated with pregnancy are less likely to develop in women who have experienced COVID-19 in the preconception period or during pregnancy. Vaccination against COVID-19 reduces the frequency of hypertensive disorders in pregnant women, regardless of the disease presence.

Since immune mechanisms, along with placental-vascular mechanisms play a significant role in the pathogenesis of preeclampsia, let's assume that the experienced coronavirus infection or vaccination against it disrupts certain links of immunity, which results in a decrease in the frequency of hypertensive disorders in pregnant women.

**Keywords:** pregnancy, COVID-19, hypertensive disorders, preeclampsia, vaccination.

У сучасній історії медичної науки навряд чи є подія, зіставна з пандемією коронавірусної інфекції (COVID-19) за швидкістю та масивністю накопичення нових знань у найрізноманітніших розділах клінічної медицини. Кількість спостережень упродовж двох років була такою значною, а увага та зацікавленість медичної спільноти настільки великою, що за цей відносно короткий період про одну-єдину, не найтяжчу хворобу ми дізналися значно більше, ніж про інші захворювання дізнавалися протягом десятиліть спеціальних цілеспрямованих досліджень.

Акушерство не було винятком: докладно вивчено вплив COVID-19 на перебіг вагітності, пологів, стан плода і новонародженого, а також встановлено вплив вагітності на перебіг COVID-19 залежно від терміну виникнення хвороби, варіанта збудника, вакцинального статусу тощо. Спеціальні дослідження присвячено визначенню частоти та структури гіпертензивних розладів вагітних (ГРВ) у жінок, які під час вагітності перенесли COVID-19.

Мета-аналіз обсерваційних досліджень інфекції COVID-19 під час вагітності виявив на 62 % вищу ймовірність розвитку прееклампсії (ПЕ) серед пацієток із COVID-19 [1]. Було встановлено тісний зв'язок між тяжкістю COVID-19 і частотою ПЕ ( $p=0,009$ ). Жінки, які перенесли помірно критичний COVID-19, мали більшу ймовірність розвитку ПЕ порівняно з тими, у яких перебіг хвороби був малосимптомний або легкий [2].

Згідно з результатами іншого багатоцентрового дослідження, до якого було включено 203 жінки, 21 (10,3%) вагітна опинилася у групі ПЕ та 182 (89,7%) – у групі без ПЕ. Частота ПЕ не відрізнялася серед жінок,

які хворіли та не хворіли на COVID-19 (10,3% проти 13,1%;  $p=0,41$ ), також статистично не відрізнялися такі ускладнення, як еклампсія та синдром HELLP. Хронічна артеріальна гіпертензія (33,4%;  $p<0,01$ ) та ожиріння (60,0%;  $p=0,03$ ) були найчастішими супутніми захворюваннями у групі ПЕ [3].

Хоча фактичні дані щодо впливу коронавірусної інфекції на частоту розвитку ПЕ суперечливі, теоретично низка авторів обґрунтовують потенційно негативний вплив COVID-19. Так, за результатами проспективного дослідження 2020 р., коронавірусну інфекцію запропоновано розглядати як додатковий чинник ризику розвитку ПЕ, особливо у випадках тяжкого її перебігу [3,4]. Збудник хвороби – вірус SARS-CoV-2 – вибірково уражує ендотелій судин і нирки, що пояснює високу частоту вперше діагностованої гіпертензії та порушення функції нирок [5,6].

Ангіотензинперетворювальний фермент (ACE-2) – це спайковий білковий рецептор SARS-CoV-2. Вірус проникає усередину клітини шляхом зв'язування з ACE-2, і, як наслідок, відбувається інфікування клітини [7]. Проникнення SARS-CoV-2 у клітини через ACE-2, експресія якого посилюється під час вагітності, може підвищити сприйнятливості до коронавірусної інфекції у вагітних і ризик ускладнень гестації, включаючи ПЕ [8].

Коронавірус запускає ланцюг патофізіологічних подій, подібний до такого у разі ПЕ: пряме пошкодження ендотелію, запалення, порушення імунної регуляції, дисфункція ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, що в остаточному підсумку може бути причиною підвищення артеріального тиску

(АТ) і розвитку ПЕ у жінок, які перенесли коронавірусну інфекцію [9].

Вагітні з безсимптомним перебігом або помірними симптомами COVID-19 без будь-яких ускладнень мають ознаки ураження плаценти на мікроскопічному рівні, зокрема прояви мальперфузії судин материнської частини. Подібні результати були також продемонстровані в інших дослідженнях. Проте таке ураження плаценти зазвичай не призводить до несприятливого завершення вагітності [10].

Усе більше доказів накопичується на користь того, що ендотеліальна дисфункція – це ключовий механізм у патогенезі COVID-19 [11, 12]. Патогістологічні дослідження демонструють, що COVID-19 є мікросудинним та ендотеліальним захворюванням, у якому ендотеліальна дисфункція відіграє фундаментальну роль [13–16].

Ендотеліальна дисфункція вагітної може порушити проникнення екстраворсинчастого трофобласта до спіральних артерій, що є необхідною умовою створення матково-плацентарної судинної системи з високим потоком і низьким опором, яка забезпечує адекватне кровопостачання для росту плода [17].

Генетичні, екологічні та дієтичні чинники можуть спричинити локалізовану аномальну плацентажію та зміну імунної відповіді вагітної, а також аномальну експресію інтегринів, запальних цитокінів і матриксних металопротеїназ, що призводить до посилення апоптозу, неглибокої трофобластичної інвазії та поганого ремоделювання спіральних артерій, зумовлюючи плацентарну ішемію/гіпоксію [18].

Існують суперечності щодо захворюваності на ПЕ у пацієток з COVID-19. Незважаючи на те що патологічні шляхи, які призводять до ПЕ у пацієток з COVID-19, демонструють логічну послідовність, існують розбіжності між дослідженнями, які повідомляють про захворюваність. У дослідженні типу «випадок-контроль», проведеному Guido et al. у групі з участю 203 COVID-19-позитивних і 197 COVID-19-негативних вагітних продемонстровано, що ПЕ була діагностована у 10,3% COVID-19-позитивних і 13,1% COVID-19-негативних пацієток. Хоча автори не повідомили про статистичну значущість цих висновків [19].

Вважається, що ендотеліальна дисфункція лежить в основі багатьох проявів ПЕ, включаючи артеріальну гіпертензію, протеїнурію та набряки [20].

Зокрема, вона може зумовлювати звуження судин, відтак підвищення периферійного судинного опору, що швидко призводить до судинного ремоделювання, тобто структурних, механічних і функціональних змін резистивних артерій, що пов'язано з розвитком та ускладненнями гіпертензії [21, 22].

Деякі дослідники відзначають, що з часу виявлення SARS-CoV-2 рівень ПЕ в осіб, які дали позитивний результат на вірус, різко зріс, навіть у чотири рази [23, 24]. Ті особи, у яких діагностовано тяжку ПЕ, часто мають супутні захворювання, такі, як ожиріння, цукровий діабет, гіпертензія та інші метаболічні захворювання, що впливають на обмін речовин, а також мають підвищений ризик негативних наслідків від COVID-19 [25].

Було виявлено, що COVID-19 може як спричинити гіпертензію de novo, так і погіршити перебіг наявної гіпертензії у вагітних. Однак огляд літератури, що описує клінічні аспекти цього явища, містить обмежені дані щодо наслідків перенесеної коронавірусної інфекції залежно від особливостей хвороби (тривалість періоду від інфікування до настання вагітності, термін гестації на момент захворювання, тяжкість хвороби тощо).

**Мега дослідження:** визначення впливу COVID-19, перенесеного до настання чи під час вагітності, на частоту розвитку і особливості перебігу гестаційної гіпертензії та ПЕ.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено обсерваційне ретроспективне дослідження з паралельним контролем. Проаналізовано перебіг та закінчення вагітності у 178 жінок у період пандемії COVID-19 – з березня 2020 по січень 2022 року, які спостерігалися у жіночій консультації приватного медичного центру. Важливо підкреслити, що медичну документацію брали підряд, не відбираючи спеціально за будь-яким принципом, тобто проведений аналіз мав характер суцільного скринінгу.

Зі 178 вагітних на COVID-19 хворіли 125 (70,2%), вони увійшли до основної групи; не хворіли 53 (29,8%) жінки, які увійшли до групи порівняння. Жінки були у віці 19–51 років, в основній групі –  $30,5 \pm 4,9$  року, у групі порівняння –  $30,9 \pm 5,6$  року.

Індекс маси тіла (ІМТ,  $\text{кг}/\text{м}^2$ ) на початку вагітності у жінок основної групи становив у середньому  $21,6 \pm 4,3$ , групи порівняння –  $22,9 \pm 4,8$ . Першовагітних серед них було 104 (58,4%), повторну вагітність виношували 74 (41,6%) жінки. Перші пологи відбулися у 117 (65,7%) жінок, повторні – у 61 (34,3%).

Усі вагітні були стандартно обстежені відповідно до Наказу МОЗ України від 15.07.2011 р. № 417.

Перше звернення з приводу вагітності в усіх випадках відбулося у терміні до 12 тиж, в усіх без винятку жінок оцінено клініко-анамнестичні фактори ризику розвитку ПЕ, на підставі чого до групи ризику віднесено 3 жінок. Окрім того, 158 (88,8%) вагітним у рамках першого комбінованого скринінгу проведено додаткове обстеження для визначення ризику розвитку ПЕ, внаслідок якого ще 23 жінки увійшли до групи ризику. У підсумку 26 (14,6%) вагітним з 12 тиж гестації призначено профілактику з використанням ацетилсаліцилової кислоти.

Для оцінювання результатів досліджень обчислювали середні арифметичні значення (М) і стандартні відхилення ( $\sigma$ ) для безперервних показників, кількісні показники наведені у вигляді  $M \pm \sigma$ , частота – Р, 95% довірчий інтервал – ДІ, якісні показники наведені у вигляді абсолютних значень або у вигляді  $P \pm \text{ДІ}$ . Перед проведенням статистичного дослідження безперервних показників дані перевіряли на відповідність нормальному закону розподілу за критерієм Колмогорова–Смірнова.

Для дискретних показників були обчислені відсоткові співвідношення по групах, складено таблиці сполученості ознак. Відмінності між групами визнача-

Таблиця 1  
Основні відомості про захворювання на COVID-19, перенесене обстеженими жінками, n=125

Характеристика захворювання	Абс. число	P, %	ДІ, %
Перенесено до настання вагітності за:			
>6 міс	44	35,2	8,4
3–6 міс	17	13,6	6,0
<3 міс	10	8,0	4,8
Перенесено під час вагітності у терміні:			
<12 тиж	3	2,4	2,7
12–21 тиж	20	16,0	6,4
22–28 тиж	13	10,4	5,4
>28 тиж	18	14,4	6,2
Перебіг:			
легкий	122	97,6	2,7
середньої тяжкості	0	0	3,0
тяжкий з госпіталізацією	3	2,4	2,7

Примітки: P – частота; ДІ – довірчий інтервал.

ли за критерієм Хі-квадрат Пірсона ( $\chi^2$ ), силу зв'язку – критерієм  $\phi$ , також розраховували відносний ризик (ВР) та його 95% ДІ.

Рівень статистичної значущості визначали за  $p \leq 0,05$ .

У табл. 1 наведено дані про час захворювання на COVID-19 і ступінь тяжкості перенесеного захворювання у жінок основної групи.

У всіх хворих діагноз було підтверджено позитивною полімеразною ланцюговою реакцією або експрес-тестом на виявлення антигену COVID-19. Двадцять сім (21,6%) зі 125 жінок хворіли менш ніж за пів року до настання вагітності, 54 (43,2%) – під час вагітності. У 122 випадках хвороба перебігала відносно легко, жінки не потребували госпіталізації, троє хворих були госпіталізовані й отримували інтенсивну терапію.

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У табл. 2 наведено частоту і види ГРВ у вагітних, які були під спостереженням. Видно, що в основній групі гестаційна гіпертензія (ГГ) розвинулася у 6 (4,8±3,7%) жінок, ПЕ – у 6 (4,8±3,7%). У групі порівняння аналогічні показники становили: ГГ – 9 (17,0±10,1%), ПЕ – 7 (13,2±9,1%), ГРВ – 16 (30,2±12,4%).

У разі перенесеного COVID-19 з малосимптомним легким перебігом ризику ГГ, ПЕ, ГРВ статистично значуще зменшуються: ГГ – ВР=1,15 (95%ДІ: 1,0–1,3), ПЕ – ВР=1,1 (95%ДІ: 1,0–1,2), ГРВ – ВР=1,3 (95%ДІ: 1,1–1,6).

У табл. 3 наведені дані щодо початку та ступеня тяжкості ПЕ в обох групах.

Таблиця 2

### Гіпертензивні розлади у вагітних, які хворіли на COVID-19

Діагноз	Основна група, n=125			Група порівняння, n=53			Статистичні показники $\chi^2$ ; $\phi$ р ВР (ДІ)
	Абс. число	P, %	ДІ, %	Абс. число	P, %	ДІ, %	
Гестаційна гіпертензія	6	4,8	3,7	9	17,0	10,1	7,2; -0,20 0,007* 1,15 (1,0-1,3)
Преєклампсія	6	4,8	3,7	7	13,2	9,1	3,9; -0,15 0,049* 1,1 (1,0-1,2)
ГРВ	12	9,6	5,1	16	30,2	12,4	11,9; -0,26 0,001* 1,3 (1,1-1,6)

Примітки: ГРВ – гіпертензивні розлади вагітних; P – частота;  $\chi^2$  – Хі-квадрат Пірсона;  $\phi$  – сила зв'язку показників; ВР – відносний ризик; ДІ – 95% довірчий інтервал; р – рівень статистичної значущості.

Таблиця 3

### Варіанти преєклампсії у вагітних залежно від перенесеного COVID-19

Варіант	Основна група, n=125			Група порівняння, n=53			Рівень статистичної значущості, р
	Абс. число	P, %	ДІ, %	Абс. число	P, %	ДІ, %	
Рання помірна	3	2,4	2,7	1	1,9	3,7	0,23
Рання тяжка	0	0,0	3,0	1	1,9	3,7	0,35
Пізня помірна	3	2,4	2,7	4	7,5	7,1	0,04
Пізня тяжка	0	0,0	3,0	1	1,9	3,7	0,35
Усі випадки преєклампсії	6	4,8	3,7	7	13,2	9,1	0,05

Примітки. P – частота; ДІ – довірчий інтервал.

Як видно, окрім явного переважання загальної кількості та частоти ГРВ у жінок, які не хворіли на COVID-19 (див. табл. 2), тільки в них спостерігалися тяжкі форми ПЕ. Отже, відповідно до поставленої мети основний результат дослідження можна сформулювати так: у жінок, які хворіли на COVID-19 (переважна більшість у даних спостереженнях з малосимптомним легким перебігом), ГРВ розвивається значно рідше, ніж у тих, хто не хворів.

Цей результат виглядав не тільки несподіваним, а й парадоксальним, тому треба було ретельно аналізувати можливі причини. Як зазначалося вище у розділі «Матеріали та методи», вагітних для дослідження не підбирали за жодним принципом, а брали підряд усіх, хто звертався для взяття на облік і далі спостерігався у певний період часу. Отже, основна і порівняльна групи не формувалися штучно, а утворилися шляхом суцільної вибірки. Тому отримані відмінності треба було шукати в іншому.

Те, що основна група за чисельністю значно переважала групу порівняння, пояснюється інтенсивністю захворюваності на COVID-19 у той період. Виникло припущення, що до групи порівняння з якихось незрозумілих, можливо випадкових, причин потрапило більше жінок з факторами ризику розвитку ПЕ. Тоді було проведено порівняння двох досліджуваних груп за віком, масою тіла, паритетом вагітності та пологів, багатопліддя та відомих екстрагенітальних захворювань, які зумовлюють розвиток ПЕ (табл. 4).

Таблиця 4

**Поширеність імовірних факторів ризику розвитку преєклампсії в обстежених вагітних, n (%)**

Фактор	Основна група, n=125	Група порівняння, n=53
Вік (M±σ), роки	30,5±4,9	30,9±5,6
ІМТ (M±σ), кг/м <sup>2</sup>	21,6±4,3	22,8±4,8
ІМТ норм. (<25)	111(88,8)	39 (73,58)
Надмірна маса тіла	10 (7,93)	12 (22,64)*
Ожиріння I ст.	1 (0,79)	0
Ожиріння II ст.	2 (1,58)	1 (1,88)
Ожиріння III ст.	1 (0,79)	1 (1,88)
Надмірна маса тіла у цілому	14 (11,1)	14 (26,42)*
ДРТ	5 (3,96)	3 (5,66)
Паритет вагітності:		
I	74 (59,2)	30 (56,6)
II та більше	51 (40,5)	23 (43,4)
Пологи:		
I	82 (65,6)	35 (66,04)
II та більше	43 (34,13)	18 (33,96)
Догестаційна АГ	1 (0,79)	3 (5,66)
Антифосфоліпідний синдром	1 (0,79)	0

Примітки: ІМТ – індекс маси тіла; ДРТ – допоміжні репродуктивні технології; АГ – артеріальна гіпертензія; М – середнє арифметичне значення; σ – стандартне відхилення; \* – рівень статистичної значущості p<0,05.

Як видно з табл. 4, за жодним з проаналізованих клініко-анамнестичних факторів, окрім інтегрального показника надмірної маси тіла (ІМТ>25), відмінностей між групами не було. Тобто усі фактори ризику ГРВ з однаковою частотою спостерігалися серед тих, хто хворів на COVID-19, і тих, хто не хворів. А за рахунок лише більш значної поширеності надмірної маси тіла у групі порівняння пояснити істотні відмінності захворюваності на гестаційні гіпертензивні розлади неможливо.

Отже, припущення, що частота ГРВ у двох порівнюваних групах відрізнялася через суттєві вихідні відмінності частоти імовірних факторів ризику у них, не підтвердилося.

Продовжуючи пошуки причин значно більш частого розвитку ГРВ у тих, хто не хворів на COVID-19, порівняно з перехворілими, було зроблено таке припущення: для виникнення гіпертензивних розладів може мати значення вакцинальний статус вагітної. Якщо у групі порівняння відсоток вакцинованих виявиться значно вищим за такий в основній групі, можна буде зробити висновок, що вакцинація створює передумови для розвитку ГРВ.

Було ретельно опитано усіх жінок, які увійшли до двох груп спостереження, і достовірно встановлено їхній вакцинальний статус. З 53 жінок групи порівняння тринадцятеро не надали необхідної інформації або вона викликала певні сумніви, тож для подальшого аналізу залишилося 40 жінок, які не хворіли на COVID-19. Через такі самі причини з основної групи було виключено 31 жінку, залишилося дев'яносто п'ять.

З'ясувалося, що серед тих, хто не хворів на COVID-19 (група порівняння), вакцинованими були 19 (47,5±15,5%) жінок (n=40), серед тих, хто переніс коронавірусну хворобу (основна група), – 28 (29,5±9,2%) жінок (n=95). На перший погляд, виходить, що у групі, де більше відсоток вакцинованих, частіше розвивалися гіпертензивні розлади. Але цей погляд виявився оманливим, і подальший аналіз дозволив зробити прями протилежний висновок.

У табл. 5 наведено дані про залежність розвитку ГРВ від вакцинального статусу жінок. Виявилось, що у групі порівняння ГРВ статистично значуще (p=0,002) рідше виникали у вакцинованих. А найнесприятливіший варіант ГРВ – ПЕ взагалі не розвинулася у жодної вакцинованої вагітної в основній групі. Ризик ГГ у вакцинованих, що не хворіли на COVID-19, зменшується в 1,4 раза (ВР=1,4, 95%ДІ: 1,0–1,9), ризик ГРВ (ГГ та ПЕ) у цій самій групі зменшується у 2 рази (ВР=2,0, 95%ДІ: 1,2–3,5).

Отримавши такий несподіваний і незрозумілий, але статистично переконливий результат, було вирішено розрахувати загальну частоту ГРВ у щеплених і не щеплених вагітних, незалежно від того, хворіли вони на COVID-19 чи ні (табл. 6). Усього жінок з документально підтвердженим статусом вакцинованих у даному дослідженні було 47, з них ПЕ діагностували в 1 (2,1±4,1%) жінки, що у 6 разів менше, ніж у не вакцинованих, – 11 (12,5±6,9%), ГРВ у цілому розвинулися у 5 (10,6±8,8%) жінок. Вагітних, які не були вакцино-

Таблиця 5

**Гіпертензивні розлади у вагітних у період пандемії COVID-19 залежно від проведеної вакцинації**

Група вагітних	Гестаційна гіпертензія	Прееклампсія	ГРВ
	Абс. число (P±ДІ, %)	Абс. число (P±ДІ, %)	Абс. число (P±ДІ, %)
Основна: вакциновані, n=28 не вакциновані, n=67	3 (10,7±11,5) 3 (4,5±5,0)	0 (0,0±12,1) 6 (9,0±6,8)	3 (10,7±11,5) 9 (13,4±8,2)
$\chi^2$ ; p; $\phi$ ; ВР (95%ДІ)	1,2; 0,26; 0,12; 2,3 (0,5–11,1)	2,7; 0,10; -0,10; 1,1 (1,0–1,2)	0,13; 0,72; -0,04; 1,0 (0,8–2,3)
Порівняння: вакциновані, n=19 не вакциновані, n=21	1 (5,3±10,3) 7 (33,3±20,7)	1 (5,3±10,3) 5 (23,8±18,7)	2 (10,5±14,2) 12 (57,1±21,7)
$\chi^2$ ; p; $\phi$ ; ВР (95%ДІ)	4,9; 0,03*; -0,35; 1,4 (1,0–1,9)	2,7; 0,10; -0,26; 1,2 (1,0–1,6)	9,5; 0,002*; -0,49; 2,0 (1,2–3,5)

Примітки: ГРВ – гіпертензивні розлади вагітних; P – частота;  $\chi^2$  – Хі-квадрат Пірсона;  $\phi$  – сила зв'язку показників; ВР – відносний ризик; ДІ – 95% довірчий інтервал; p – рівень статистичної значущості.

Таблиця 6

**Відносний ризик розвитку гіпертензивних розладів у вагітних залежно від вакцинації проти COVID-19**

Діагноз	Вакциновані проти COVID-19				$\chi^2$ ; p; $\phi$ ; ВР (ДІ)
	Так (n=47)		Ні (n=88)		
	Абс. число	P±ДІ, %	Абс. число	P±ДІ, %	
ГРВ	5	10,6±8,8	21	23,9±8,9	3,4; 0,06; -0,16; 1,3 (1,0–1,7)
ПЕ	1	2,1±4,1	11	12,5±6,9	4,0; 0,04*;-0,17; 1,1 (1,0–1,8)
ГГ	4	8,5±14,1	10	11,4±5,8	0,27; 0,6; -0,04 1,0 (0,9–1,1)

Примітки: ГРВ – гіпертензивні розлади вагітних; ПЕ – прееклампсія; ГГ – гестаційна гіпертензія; P – частота; 95%ДІ – довірчий інтервал;  $\chi^2$  – Хі-квадрат Пірсона;  $\phi$  – сила зв'язку показників; ВР – відносний ризик; p – рівень статистичної значущості.

вані, – 88, з них ГРВ діагностували у 21 (23,9±8,9%) жінки, тобто у 2,3 раза частіше.

Отже, було отримано результат, що свідчить про імовірну залежність розвитку ПЕ від вакцинального статусу ( $\chi^2=4,0$ ; p=0,04;  $\phi=-0,17$ ). Ризик ПЕ у невакцинованих збільшується в 1,1 раза (ВР=1,1, 95%ДІ: 1,2–1,8). Ризик ГРВ також вищий у групі з негативним вакцинальним статусом (ВР =1,3, 95%ДІ: 1,0–1,7), проте лише на рівні значущості p=0,06, тобто можна констатувати, що є певна тенденція (див. табл. 6).

Отже, отримані факти такі: ГГ і ПЕ частіше розвиваються у жінок, які перед настанням або під час вагітності не хворіли на COVID-19; вакцинація проти COVID-19 знижує частоту гіпертензивних розладів у вагітних в період епідемії коронавірусної інфекції. Немає суттєвої різниці у поширенні загальноприйнятих факторів ризику розвитку ПЕ серед жінок, у яких вагітність ускладнилася гіпертензивними розладами або перебігала неускладнено.

Наведені результати викликають багато запитань, певних відповідей на які наразі немає. Поки можна лише констатувати факти. Пояснення причин таких

парадоксальних результатів будуть знайдені у подальших цілеспрямованих наукових дослідженнях. Можна припустити, що перенесена коронавірусна інфекція або щеплення проти неї може порушувати певний імунний механізм, зумовлюючи посилення імунної толерантності та зниження трансплантаційного імунітету. Це може пояснювати меншу кількість ГРВ під час вагітності у жінок, які хворіли на COVID-19 або були вакциновані.

**ВИСНОВКИ**

1. Асоційовані з вагітністю гіпертензивні розлади рідше розвиваються у жінок, які у прекоцепційний період або під час вагітності перенесли COVID-19.
2. Вакцинація проти COVID-19 знижує частоту гіпертензивних розладів у вагітних незалежно від тяжкості перенесеної хвороби.
3. Оскільки імунні механізми, поряд із плацентарно-судинними, відіграють суттєву роль у патогенезі прееклампсії, можна припустити, що перенесена коронавірусна інфекція або вакцинація проти неї порушують певні ланки імунітету, що має наслідком зниження частоти гіпертензивних розладів у вагітних.

**Відомості про авторів**

**Пилипенко Анастасія Володимирівна** – аспірантка, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л.Шурика, м.Київ; тел.:(044) 205-48-07. E-mail: [PylypenkoNastya@ukr.net](mailto:PylypenkoNastya@ukr.net)  
ORCID: 0000-0001-6830-0040

**Медведь Володимир Ісаакович** – д-р мед. наук, проф., завідувач, відділення внутрішньої патології вагітних, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», м. Київ; тел.:(044) 483-61-67. E-mail:[vladimirmedved@ukr.net](mailto:vladimirmedved@ukr.net)  
ORCID: 0000-0002-4283-1211

**Information about the authors**

**Pylypenko Anastasiia V.** – MD, PhD-student, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.:(044) 205-48-07. E-mail: [PylypenkoNastya@ukr.net](mailto:PylypenkoNastya@ukr.net)  
ORCID: 0000-0001-6830-0040

**Medved Volodymyr I.** – MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Internal Pathology of Pregnant Women, State Institute «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Academician O. M. Lukyanova National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv; tel.:(044) 483-61-67. E-mail:[vladimirmedved@ukr.net](mailto:vladimirmedved@ukr.net)  
ORCID: 0000-0002-4283-1211

**ПОСИЛАННЯ**

1. Conde-Agudelo A, Romero R. SARS-CoV-2 infection during pregnancy and risk of preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226(1):68-89.e3. doi: 10.1016/j.ajog.2021.07.009.
2. Morris R, Moustafa ASZ, Kassahun-Yimer W, Novotny S, Billsby B, Abbas A, et al. COVID-19 Not Hypertension or Diabetes Increases the Risk of Preeclampsia among a High-Risk Population. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(24):16631. doi: 10.3390/ijerph192416631.
3. Guida JP, Cecatti JG, Souza RT, Pacagnella RC, Ribeiro-do-Valle CC, Luz AG, et al. Preeclampsia among women with COVID-19 during pregnancy and its impact on maternal and perinatal outcomes: Results from a national multicenter study on COVID in Brazil, the REBRACO initiative. *Pregnancy Hypertens.* 2022;28:168-73. doi: 10.1016/j.preghy.2022.05.005.
4. Mendoza M, Garcia-Ruiz I, Maiz N, Rodo C, Garcia-Manau P, Serrano B, et al. Pre-eclampsia-like syndrome induced by severe COVID-19: a prospective observational study. *BJOG.* 2020;127(11):1374-80. doi: 10.1111/1471-0528.16339.
5. Rolnik DL. Can COVID-19 in pregnancy cause pre-eclampsia? *BJOG.* 2020;127(11):1381. doi: 10.1111/1471-0528.16369.
6. Nugent J, Aklilu A, Yamamoto Y, Simonov M, Li F, Biswas A, et al. Assessment of Acute Kidney Injury and Longitudinal Kidney Function After Hospital Discharge Among Patients With and Without COVID-19. *JAMA Netw Open.* 2021;4(3):e211095. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.1095.
7. Khawaja SA, Mohan P, Jabbour R, Bampouri T, Bowsher G, Hassan AMM, et al. COVID-19 and its impact on the cardiovascular system. *Open Heart.* 2021;8(1):e001472. doi: 10.1136/openhrt-2020-001472.
8. Skarstein Kolberg E. ACE2, COVID19 and serum ACE as a possible biomarker to predict severity of disease. *J Clin Virol.* 2020;126:104350. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104350.
9. Verma S, Carter EB, Mysorekar IU. SARS-CoV2 and pregnancy: An invisible enemy? *Am J Reprod Immunol.* 2020;84(5):e13308. doi: 10.1111/aji.13308
10. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med.* 2020;26(7):1017-32. doi: 10.1038/s41591-020-0968-3.
11. Jaiswal N, Puri M, Agarwal K, Singh S, Yadav R, Tiwary N, et al. COVID-19 as an independent risk factor for subclinical placental dysfunction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021;259:7-11. doi: 10.1016/j.ejogrb.2021.01.049.
12. Ambrosino P, Calcaterra IL, Mosella M, Formisano R, D'Anna SE, Bachetti T, et al. Endothelial Dysfunction in COVID-19: A Unifying Mechanism and a Potential Therapeutic Target. *Biomedicines.* 2022;10(4):812. doi: 10.3390/biomedicines10040812.
13. de Rooij LPMH, Becker LM, Carmeliet P. A Role for the Vascular Endothelium in Post-Acute COVID-19? *Circulation.* 2022;145(20):1503-05. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059231.
14. Libby P, Lüscher T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. *Eur Heart J.* 2020;41(32):3038-44. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa623.
15. Lowenstein CJ, Solomon SD. Severe COVID-19 Is a Microvascular Disease. *Circulation.* 2020;142(17):1609-11. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050354.
16. Ma Z, Yang KY, Huang Y, Lui KO. Endothelial contribution to COVID-19: an update on mechanisms and therapeutic implications. *J Mol Cell Cardiol.* 2022;164:69-82. doi: 10.1016/j.yjmcc.2021.11.010.
17. Flaumenhaft R, Enjyoji K, Schmaier AA. Vasculopathy in COVID-19. *Blood.* 2022;140(3):222-35. doi: 10.1182/blood.2021012250.
18. Brosens IA, Robertson WB, Dixon HG. The role of the spiral arteries in the pathogenesis of preeclampsia. *Obstet Gynecol Annu.* 1972;1:177-91.
19. Possomato-Vieira JS, Khalil RA. Mechanisms of Endothelial Dysfunction in Hypertensive Pregnancy and Preeclampsia. *Adv Pharmacol.* 2016;77:361-431. doi: 10.1016/bs.apha.2016.04.008.
20. Guida JP, Cecatti JG, Souza RT, Pacagnella RC, Ribeiro-do-Valle CC, Luz AG, et al. Preeclampsia among women with COVID-19 during pregnancy and its impact on maternal and perinatal outcomes: Results from a national multicenter study on COVID in Brazil, the REBRACO initiative. *Pregnancy Hypertens.* 2022;28:168-73. doi: 10.1016/j.preghy.2022.05.005.
21. Roberts JM, Cooper DW. Pathogenesis and genetics of pre-eclampsia. *Lancet.* 2001;357(9249):53-6. doi: 10.1016/S0140-6736(00)03577-7.
22. Savoia C, D'Agostino M, Lauri F, Volpe M. Angiotensin type 2 receptor in hypertensive cardiovascular disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2011;20(2):125-32. doi: 10.1097/MNH.0b013e3283437fcd.
23. Murray EC, Nosalski R, MacRitchie N, Tomaszewski M, Maffia P, Harrison DG, et al. Therapeutic targeting of inflammation in hypertension: from novel mechanisms to translational perspective. *Cardiovasc Res.* 2021;117(13):2589-609. doi: 10.1093/cvr/cvab330.
24. Papageorgiou AT, Deruelle P, Gunier RB, Rauch S, Garcia-May PK, Mhatre M, et al. Preeclampsia and COVID-19: results from the INTERCOVID prospective longitudinal study. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;225(3):e1-e17. doi: 10.1016/j.ajog.2021.05.014.
25. Villar J, Ariff S, Gunier RB, Thiruvengadam R, Rauch S, Kholin A, et al. Maternal and Neonatal Morbidity and Mortality Among Pregnant Women With and Without COVID-19 Infection: The INTERCOVID Multinational Cohort Study. *JAMA Pediatr.* 2021;175(8):817-26. doi: 10.1001/jamapediatrics.2021.1050.
26. Centers for Disease Control and Prevention. COVID-19: Underlying medical conditions associated with higher risk for severe COVID-19: Information for healthcare professionals [Internet]. 2023. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/underlyingconditions.html>.

Стаття надійшла до редакції 12.09.2023. – Дата першого рішення 15.09.2023. – Стаття подана до друку 23.10.2023

# Вікові коефіцієнти народжуваності у Закарпатській області України та аналіз народжуваності у жінок, які не перебувають у зареєстрованому шлюбі

Г. О. Слабкий<sup>1</sup>, О. С. Щербінська<sup>2</sup>, В. Й. Білак-Лук'янчук<sup>1</sup>, Л. П. Русин<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ужгородський національний університет

<sup>2</sup>Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

Україна переживає складні часи затяжної демографічної кризи.

**Мета дослідження:** вивчення і аналіз вікових коефіцієнтів народжуваності у Закарпатській області України та аналіз народжуваності у жінок, які не перебувають у зареєстрованому шлюбі.

**Матеріали та методи.** У ході дослідження використані офіційні дані галузевої статистичної звітності за 2000–2021 рр. у розрізі адміністративних територій Закарпатської області. Дослідження проводили у чотири етапи. Використані бібліосемантичний і медико-статистичний методи та метод структурного логічного аналізу.

**Результати.** Установлено, що сумарний коефіцієнт народжуваності у Закарпатській області за період дослідження скоротився на 16,4% і у 2021 р. становив 1,534. При цьому зареєстровано зниження коефіцієнта народжуваності у вікових групах жінок від 15 до 39 років, а серед жінок вікової категорії 40–49 років виявлена тенденція до підвищення коефіцієнта народжуваності.

У віковій групі 15–19 років коефіцієнт народжуваності скоротився в 1,31 раза і становив 39,6; у віковій групі 20–24 років коефіцієнт народжуваності скоротився в 1,33 раза і становив 133,3; у віковій групі 25–29 років коефіцієнт народжуваності скоротився в 1,34 раза і становив 88,9; у віковій групі 30–34 років коефіцієнт народжуваності скоротився в 1,09 раза і становив 51,3; у віковій групі 35–39 років коефіцієнт народжуваності скоротився в 1,08 раза і становив 21,0; у віковій групі 40–44 років коефіцієнт народжуваності збільшився в 1,13 раза і становив 5,2; у віковій групі 45–49 років коефіцієнт народжуваності збільшився в 3,0 раза і становив 0,3.

Частка дітей, народжених матерями, які не перебували у зареєстрованому шлюбі, зросла в 1,8 раза і у 2021 р. становила 24,3% від загальної кількості народжених живими. Зареєстровано рівномірне зростання зазначеного показника як у містах, так і у сільській місцевості.

**Висновки.** Результати дослідження дають підставу для констатації негативної динаміки народжуваності у Закарпатській області, що у подальшому ще більш посиляться через наслідки війни проти російської агресії.

**Ключові слова:** Закарпатська область, жіноче населення, вік, коефіцієнт народжуваності, народжуваність поза шлюбом.

## Age fertility rates in Transcarpathian region of Ukraine and analysis of birth rates by women who are not in registered marriage

G. O. Slabkiy, O. S. Shcherbinska, V. J. Bilak-Lukianchuk, L. P. Rusyn

Ukraine is going through difficult times of a prolonged demographic crisis.

**The objective:** to study and analyze the age-related birth rates in the Transcarpathian region of Ukraine and analyze the birth rates among women who are not in a registered marriage.

**Materials and methods.** In the course of the study, official data from sectoral statistical reporting for 2000–2021 were used in the cross-section of the administrative territories of Transcarpathian region. The research was conducted in four stages. Biblisesemantic and medical-statistical methods and the method of structural logical analysis are used.

**Results.** It was established that the total birth rate in Transcarpathian region during the study period decreased by 16.4% and in 2021 it was 1.534. At the same time, a decrease in the birth rate was registered in the age groups of women from 15 to 39 years, and among women in the age category 40–49 years, a tendency to increase the birth rate was revealed.

In the age group of 15–19 years the birth rate decreased by 1.31 times and amounted to 39.6; in the age group of 20–24 years, the birth rate decreased by 1.33 times and amounted to 133.3; in the age group of 25–29 years the birth rate decreased by 1.34 times and amounted to 88.9; in the age group of 30–34 years the birth rate decreased by 1.09 times and amounted to 51.3; in the age group of 35–39 years the birth rate decreased by 1.08 times and amounted to 21.0; in the age group of 40–44 years the birth rate increased by 1.13 times and was 5.2; in the age group of 45–49 years, the birth rate increased by 3.0 times and was 0.3. The rate of children who were born in mothers who were not in a registered marriage increased by 1.8 times in 2021 and accounted for 24.3% of the total number of live births. A uniform growth of the specified indicator was registered both in cities and in rural areas.

**Conclusions.** The results of the study provide a basis for ascertaining the negative dynamics of the birth rate in Transcarpathian region, which will further intensify due to the consequences of the war against Russian aggression.

**Keywords:** Transcarpathian region, female population, age, birth rate, birth rate out of wedlock.



Медико-демографічна ситуація, що склалася сьогодні в Україні, обґрунтовано викликає занепокоєння [1, 2]. Скорочення чисельності населення при зниженні тривалості життя та народжуваності, від'ємне сальдо міграції стали характерними чинниками демографічних процесів у державі і дають підстави кваліфікувати їх як стан зтяжної демографічної кризи [3–5]. На погіршення демографічної ситуації в Україні вплинула війна проти російської агресії [6–9].

Необхідно зазначити, що інтегральною характеристикою народжуваності в країні слугують коефіцієнти сумарної народжуваності та вікові коефіцієнти народжуваності [10]. В Україні сумарний коефіцієнт народжуваності нижчий за рівень, необхідний для простого відтворення населення, що повинен бути не нижче 2,1 дитини на одну жінку репродуктивного віку [11, 12].

За минулі роки XXI ст. в Україні відбулися помітні зрушення у показниках народжуваності. Так, зменшилась кількість позашлюбних народжень – з 98,3 тис. народжених живими, або 21,1% від загальної кількості народжених живими, до 84,8 тис. народжених живими, або 20,6% від усіх дітей, народжених живими [13, 14].

У країні кількість позашлюбних дітей, народжених живими, відрізняється від розвинутих країн Європи як меншою поширеністю, так і такою негативною рисою, що позашлюбна народжуваність є найбільш високою у наймолодших вікових групах жінок, народження дітей у яких є наслідком небажаних вагітностей. Привертає на себе увагу те, що частка позашлюбних народжень у сільській місцевості в країні стала перевищувати таку у міських поселеннях [15].

Необхідно зазначити, що характерною рисою сучасної народжуваності в Україні є трансформація вікової її характеристики [16, 17]. Аналіз статистичних даних свідчить про те, що віковий профіль народжуваності змінився як за рахунок її зниження, так і за рахунок переміщення піку народжуваності з вікової групи 20–24 роки на вікову групу 25–29 років [18].

Останніми роками ці зміни вікової народжуваності характеризуються підвищенням народжуваності у середніх і старших вікових групах жінок репродуктивного віку [19, 20]. При цьому необхідно зазначити, що найбільша частка народжень припадає на 20–24-річних жінок, незважаючи на те що впродовж останніх десятиліть їхній внесок до сумарного коефіцієнта народжуваності зменшився майже на 30%. Також послабився вплив на сумарну народжуваність дитородної активності жінок наймолодшої вікової групи [21].

Наведене вище і зумовило актуальність даного дослідження.

**Мета дослідження:** вивчення і аналіз вікових коефіцієнтів народжуваності у Закарпатській області України та аналіз народжуваності у жінок, які не перебувають у зареєстрованому шлюбі.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У ході дослідження використані офіційні дані галузевої статистичної звітності за 2000–2021 рр. у розрізі адміністративних територій Закарпатської області. Дослідження проводили у чотири етапи:

- перший етап: встановлення та аналіз вікових коефіцієнтів народжуваності у Закарпатській

області за 2010–2021 рр.: відношення кількості народжених дітей за рік жінками певної вікової категорії до середньорічної кількості жінок у цьому віці;

- другий етап: встановлення та аналіз сумарного коефіцієнта народжуваності у Закарпатській області: скільки дітей у середньому народила б одна жінка упродовж усього репродуктивного періоду (15–49 років) при збереженні у кожному віці рівня народжуваності того року, для якого обчислені вікові коефіцієнти. Даний показник вивчали у динаміці 2010–2021 рр.;
- третій етап: встановлення та аналіз частки народжених живими у загальній кількості дітей, народжених живими, у жінок Закарпатської області, які не перебували у зареєстрованому шлюбі. Дослідження охоплює період з 2000 по 2021 р.;
- четвертий етап: вивчення даних про народжених живими у 2021 р. у матерів, які не перебувають у зареєстрованому шлюбі, за типом місцевості у розрізі адміністративних територій Закарпатської області.

У ході дослідження було використано бібліосемантичний і медико-статистичний методи та метод структурного логічного аналізу.

Статистичний аналіз та візуалізація отриманих результатів проведена за допомогою пакета прикладних програм EXCEL-2003® і STATA, версія 14 для Windows (Stata Corp Texas, США) та засобами мови програмування Python із використанням бібліотек pandas, matplotlib, scipy.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

На першому етапі дослідження були встановлені та проаналізовані вікові коефіцієнти народжуваності у Закарпатській області за 2010–2021 рр.

Отримані дані наведено у табл. 1.

Аналіз отриманих та наведених у табл. 1 даних продемонстрував скорочення коефіцієнта народжуваності у жінок Закарпатської області репродуктивного віку у цілому за період дослідження в 1,35 раза з показником у 2021 р. 41,4. При цьому найвищий рівень коефіцієнта народжуваності було зареєстровано у 2012 р. – 58,9.

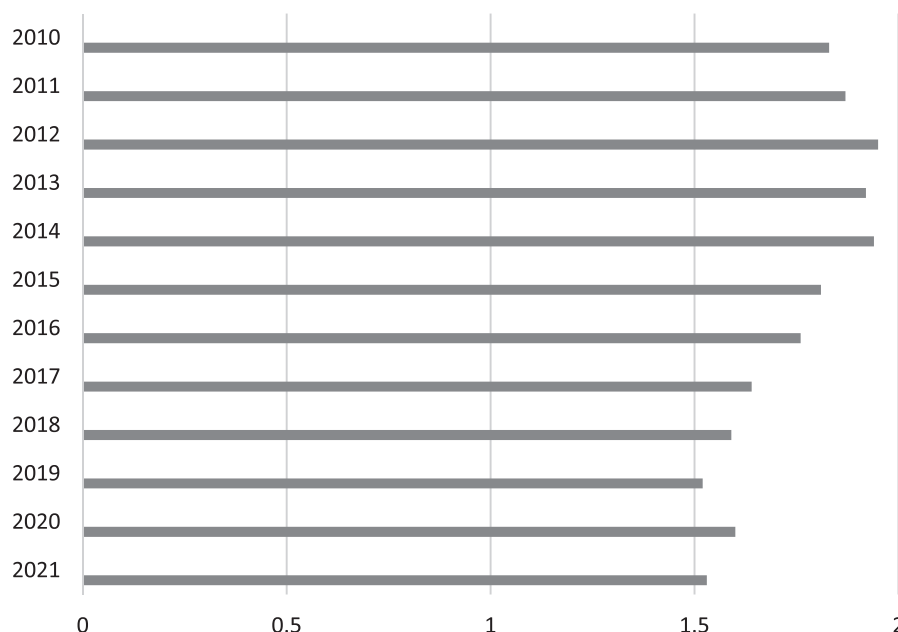
За роки дослідження було зареєстровано зниження коефіцієнта народжуваності у вікових групах від 15 до 39 років, а у жінок вікової категорії 40–49 років зареєстрована тенденція до підвищення наведеного коефіцієнта. У кожній віковій категорії показники зміни коефіцієнта народжуваності були різними, а саме:

- у віковій категорії 15–19 років зареєстровано зниження показника в 1,3 раза з рівнем 39,6 у 2021 р. Найвищий рівень коефіцієнта фіксували у 2013 р. з показником 54,1;
- у віковій категорії 20–24 роки зареєстровано зниження показника в 1,3 раза з рівнем 100,5 у 2021 р. Найвищий рівень коефіцієнта фіксували у 2014 р. з показником 137,1 ;
- у віковій категорії 25–29 років зареєстровано зниження показника в 1,1 раза з рівнем 88,9 у 2021 р. Найвищий рівень коефіцієнта зафіксовано в 2012 р. з показником 88,9;

Вікові коефіцієнти народжуваності

Роки	15–49 років <sup>1</sup>	15–19 років	20–24 роки	25–29 років	30–34 роки	35–39 років	40–44 роки	45–49 років <sup>1</sup>
2010	56,0	51,9	134,3	101,1	56,1	22,6	4,6	0,1
2011	56,9	53,3	134,0	103,2	58,9	22,8	4,2	0,2
2012	58,9	53,1	135,8	109,1	61,0	25,3	5,4	0,1
2013	57,8	54,1	135,1	105,6	59,2	25,8	5,2	0,3
2014	57,9	51,6	137,1	107,4	60,5	26,4	5,3	0,1
2015	53,2	52,8	132,9	97,1	51,9	23,6	5,0	0,2
2016	51,0	49,4	128,1	97,8	50,0	23,0	4,9	0,2
2017	46,7	46,0	116,0	91,2	49,0	21,0	4,8	0,3
2018	44,8	45,3	110,5	90,7	47,5	20,8	4,8	0,3
2019	42,2	40,5	101,0	88,8	48,2	20,7	4,6	0,2
2020	44,0	39,8	105,8	94,6	53,4	22,0	4,7	0,5
2021	41,4	39,6	100,5	88,9	51,3	21,0	5,2	0,3

Примітка. <sup>1</sup> – До цих вікових груп включено кількість дітей, народжених живими, у жінок у віці до 15 і понад 49 років.



2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
1,834	1,870	1,950	1,926	1,942	1,817	1,766	1,641	1,599	1,520	1,604	1,534

**Сумарний коефіцієнт народжуваності (кількість народжених на одну жінку) у 2010–2021 рр.**

- у віковій категорії 30–34 роки зареєстровано зниження показника в 1,1 раза з рівнем 51,3 у 2021 р. Найвищий рівень коефіцієнта зафіксовано у 2012 р. з показником 61,0;
- у віковій категорії 35–39 років зареєстровано зниження показника в 1,1 раза з рівнем 21,0 у 2021 р. Найвищий рівень коефіцієнта зафіксовано у 2013 р. з показником 25,8;
- у віковій категорії 40–44 роки зареєстровано зростання показника в 1,1 раза з рівнем 5,2 у

2021 р. Найвищий рівень коефіцієнта зафіксовано у 2012 р. з показником 5,4;

- у віковій категорії 45–49 років зареєстровано зростання показника у 3,0 раза з рівнем 0,3 у 2021 р. Найвищий рівень коефіцієнта зафіксовано у 2020 р. з показником 0,5.

Далі визначали сумарний коефіцієнт народжуваності у Закарпатській області. Даний показник вивчали у динаміці 2010–2021 рр. Результати наведено на рисунку.

Таблиця 2

**Частка дітей, народжених живими у матерів, які не перебували у зареєстрованому шлюбі, за 2000–2021 рр. (% від загальної кількості народжених живими)**

Показник	2000 р.	2005 р.	2010 р.	2015 р.	2019 р.	2020 р.	2021 р.
Усього	13,5	14,3	19,7	22,4	22,6	23,5	24,3
За типом місцевості							
Міська	18,3	19,8	26,3	30,2	31,4	31,7	32,8
Сільська	10,9	10,8	15,9	18,1	17,7	18,8	19,6

Таблиця 3

**Кількість дітей, народжених живими у матерів, які не перебувають у зареєстрованому шлюбі, за типом місцевості (2021 р.)**

Територія	Народжено дітей			Частка від загальної кількості живонароджених дітей		
	Усього	Міська місцевість	Сільська місцевість	Усього	Міська місцевість	Сільська місцевість
По області	3072	1484	1588	24,3	32,8	19,6
Райони						
Берегівський	895	385	510	39,3	52,9	32,9
Мукачівський	548	344	204	23,3	31,4	16,2
Рахівський	247	115	132	25,0	27,1	23,4
Тячівський	218	75	143	12,0	17,9	10,3
Ужгородський	818	429	389	32,7	32,5	33,0
Хустський	346	136	210	12,8	25,4	9,7

Аналіз отриманих у ході дослідження та наведених на рисунку даних свідчить про те, що сумарний коефіцієнт народжуваності у Закарпатській області за період дослідження скоротився на 16,4% (0,3 народжених живими на рік на одну жінку репродуктивного віку: з 1,834 у 2010 р. до 1,534 у 2021 р.).

Найвищий рівень сумарного коефіцієнта народжуваності зареєстровано у 2012 р. з показником 1,950, а найнижчий рівень – у 2019 р. з показником 1,520.

Наступним кроком дослідження стало вивчення даних щодо частки дітей, народжених живими у жінок Закарпатської області, які не перебували у зареєстрованому шлюбі, у загальній кількості народжених живими. Дослідження охоплено період з 2000 по 2021 р. Результати дослідження наведено у табл. 2.

Аналіз отриманих у ході дослідження та наведених у табл. 2 даних демонструє, що у Закарпатській області за період дослідження (2000–2021 рр.) частка дітей, народжених живими у матерів, які не перебували у зареєстрованому шлюбі, зросла в 1,8 раза і у 2021 р. становила 24,3% від загальної кількості народжених живими.

У сільській місцевості за цей період частка дітей, народжених живими у матерів, які не перебували у зареєстрованому шлюбі, зросла в 1,79 раза і у 2021 р. становила 19,6% від загальної кількості народжених живими.

У містах за цей період частка дітей, народжених живими у матерів, які не перебували у зареєстрованому шлюбі, зросла в 1,79 раза і у 2021 р. становила 32,8% від загальної кількості народжених живими.

У 2021 р. зареєстровано найвищу частку дітей, народжених живими у матерів, які не перебували у зареє-

єстрованому шлюбі, за період дослідження, як у сільській місцевості, так і у містах.

Продовженням наведеного вище дослідження стало вивчення даних про народжених живими у 2021 р. у матерів, які не перебувають у зареєстрованому шлюбі, за типом місцевості у розрізі адміністративних територій Закарпатської області.

Отримані результати наведено у табл. 3.

Аналіз отриманих у ході дослідження та наведених у табл. 3 даних демонструє, що у 2021 р. в області народилося 3072 дитини у матерів, які не перебувають у зареєстрованому шлюбі, з них 1484 (48,3%) – у містах та 1588 (51,7%) – у сільській місцевості. Найбільше дітей народилося у Берегівському (895) та найменше – у Тячівському (218) районах. Загальна частка дітей, народжених живими у матерів, які не перебувають у зареєстрованому шлюбі, від загальної кількості дітей, народжених живими, в області становила 24,3%, у тому числі у містах 32,8% та у сільській місцевості 19,6%.

У цілому в області частка дітей, народжених живими у матерів, які не перебувають у зареєстрованому шлюбі, від загальної кількості народжених живими дітей коливається від 12,0% у Тячівському до 39,3% у Берегівському районах. Гранична різниця показника становить 3,28 раза.

У містах частка дітей, народжених живими у матерів, які не перебувають у зареєстрованому шлюбі, від загальної кількості народжених живими дітей коливається від 17,9% у Тячівському до 52,9% у Берегівському районах. Гранична різниця показника становить 2,96 раза.

У сільській місцевості частка дітей, народжених живими у матерів, які не перебувають у зареєстрованому шлюбі, від загальної кількості народжених живими дітей коливається від 10,3% у Тячівському до 33,0% в Ужгородському районах. Гранична різниця показника становить 3,20 раза.

Характерною рисою сучасної народжуваності в країні, як і у Закарпатській області, став процес «постаріння» материнства [22, 23]. «Постаріння» материнства у першу чергу проявляється зростанням середнього віку матері на момент народження дитини. Так, якщо у середині 90-х років ХХ ст. зазначений показник був на рівні 24,5 року, то у 2015 р. він піднявся до 27,9 року [24].

Наступною характеристикою «постаріння» материнства є те, що за повільного зростання інтенсивності народжуваності у жінок молодших дітородних груп її рівень у жінок середнього і старшого репродуктивного віку, починаючи з 2001 р., зростає [25].

Зміни у репродуктивній поведінці населення України та Закарпатської області зокрема зумовлені, з одного боку, зовнішніми чинниками, що характеризують соціальний статус жінки у суспільстві, рівні її освіти, зайнятості, доходів, соціальної захищеності, а з іншого боку – ступенем задоволення її особистих потреб та інтересів. Для багатьох країн Європи та світу з низь-

ким і дуже низьким рівнем народжуваності, до яких належить і Україна, незабезпечення самовідтворення кількості населення сьогодні стало феноменом і одним з основних викликів для людства [26].

## ВИСНОВКИ

У ході дослідження встановлено, що сумарний коефіцієнт народжуваності у Закарпатській області за наведений період скоротився на 16,4% і у 2021 р. становив 1,534. При цьому зареєстровано зниження коефіцієнта народжуваності у вікових групах від 15 до 39 років, а серед жінок вікової категорії 40–49 років зафіксовано тенденцію до підвищення коефіцієнта народжуваності.

Частка дітей, народжених живими у матерів, які не перебували у зареєстрованому шлюбі, зросла в 1,8 раза і у 2021 р. становила 24,3% від загальної кількості народжених живими. Зафіксовано рівномірне зростання зазначеного показника як у містах, так і у сільській місцевості.

Результати дослідження дають підставу для констатації негативної динаміки народжуваності у Закарпатській області, що у подальшому ще більш посилюється через наслідки війни проти російської агресії.

*Конфлікт інтересів відсутній.*

## Відомості про авторів

**Слабкий Геннадій Олексійович** – д-р мед. наук, проф., завідувач, кафедра наук про здоров'я, Ужгородський національний університет; тел.: (050) 171-16-48. *E-mail: gennadiy.slabkiy@uzhnu.edu.ua*

ORCID: 0000-0003-2308-7869

**Щербінська Олена Станіславівна** – д-р мед. наук, проф., кафедра гінекології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (067) 507-27-27. *E-mail: 703alena@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-5401-7110

**Білак-Лук'ячук Вікторія Йосипівна** – канд. мед. наук, доц., кафедра наук про здоров'я, Ужгородський національний університет; тел.: (050) 597-05-99. *E-mail: bilak.vika@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-3020-316

**Русин Людмила Петрівна** – канд. мед. наук, доц., кафедра основ медицини, Ужгородський національний університет; тел.: (050) 687-34-03. *E-mail: ljudmula.rusun@uzhnu.edu.ua*

ORCID: 0000-0002-0839-1072

## Information about the authors

**Slabkiy Hennadii O.** – MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Health Sciences, Uzhhorod National University; tel.: (050) 171-16-48. *E-mail: gennadiy.slabkiy@uzhnu.edu.ua*

ORCID: 0000-0003-2308-7869

**Shcherbinska Olena S.** – MD, PhD, DSc, Professor, Department of Gynecology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (067) 507-27-27. *E-mail: 703alena@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-5401-7110

**Bilak-Lukianchuk Viktoriia J.** – PhD, Associate Professor, Department of Health Sciences, Uzhhorod National University; tel.: (050) 597-05-99. *E-mail: bilak.vika@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-3020-316

**Rusyn Ljudmyla P.** – PhD, Associate Professor, Department of Fundamentals of Medicine, Uzhhorod National University; tel.: (050) 687-34-03. *E-mail: ljudmula.rusun@uzhnu.edu.ua*

ORCID: 0000-0002-0839-1072

## ПОСИЛАННЯ

- Kobelya ZI, Lavruk IH. Demographic crisis in Ukraine: causes and ways to overcome it. *Scie Rev.* 2019;57(4):6-17.
- Slabky GO, Myronyuk IS, Koshelya II, Dudnyk SV. Medico-demographic situation as a global public health problem of Ukraine. *Herald Soc Hygiene Health Care Organization Ukr.* 2019;81(3):62-72.
- Pirozkova SI. Demographic crisis in Ukraine: causes and consequences. *Kyiv: State com. statistics of Ukraine; Institute of Demography and Social Research; National Acad. Sciences of Ukraine;* 2003. 230 p.
- Terets V. Natural population movement and depopulation in Ukraine against the background of the European demographic situation. *Ukraine: Aspects Work.* 2010;(4):19-23.
- The power of faith: charity fund. The demographic situation in Ukraine during the period of independence [Internet]. 2020. Available from: <https://www.slovovidlo.ua/2020/08/21/infografika/>
- Frankova I, Chaban O, Burlaka O, Lagutina S, Fedotova Z. Gender specifics of stress-related disorders in servicemen in wartime conditions in Ukraine. *PMGP.* 2019;4(3):0403-04214.
- Chaban OS, Haustova OO. *Medical*

- and psychological consequences of war distress in Ukraine: what do we expect and what should be taken into account when providing medical aid? Ukr Med. 2022;150(4):1-11.
8. Opendatabot. The birth rate in Ukraine has decreased by 28% since the beginning of the Great War [Internet]. 2023. Available from: <https://opendatabot.ua/analytics/birth-crisis-2023>.
9. Mirror of the week. The war in Ukraine: how it will affect the health of Ukrainians in the long term [Internet]. 2022. Available from: <https://zn.ua/ukr/UKRAINE/vijna-v-ukrajini-jaka-vona-vpline-na-zdorovja-ukrajintiv-u-dovhostrokovij-perspektivi.html>.
10. Dudina OO, Rudenko NG, Dudnyk SV. Characteristics of the state of the organization and main indicators of perinatal care in Ukraine. Annual report on the state of health of the population, the sanitary-epidemic situation and the results of the health care system of Ukraine. 2017 year. Kyiv: Medinform; 2018, p. 186-216.
11. Population of Ukraine = Population of Ukraine for 2014: demogr. Yearbook. Kyiv; 2015. 121 p.
12. Population of Ukraine = Population of Ukraine for 2015: demogr. Yearbook. Kyiv; 2016. 119 p.
13. Voropaev VG. Birth rate as the main factor shaping the future of the Ukrainian nation [Internet]. Public administration: improvement and development 2013;(1). Available from: <http://www.dy.nayka.com.ua/?op=1&z=527>.
14. Zhilka NA, Myronyuk IS, Slabky GO. Characteristics of some indicators of reproductive health of the female population of Ukraine. Wiad Lekarskie. 2018;LXXI(9):1803-08.
15. Zhylyka NY, Slabkiy GO, Shcherbinska OS. The state of female reproductive health in Ukraine literature review. Reprod Endocrinol. 2021;(60):67-71.
16. Center for Medical Statistics of the Ministry of Health of Ukraine. State of health of the female population in Ukraine for 2020. (by territories controlled by Ukraine) [Internet]. Kyiv: Center for Medical Statistics of the Ministry of Health of Ukraine; 2021. Available from: <http://medstat.gov.ua/ukr/MMXX.html>.
17. Center for Medical Statistics of the Ministry of Health of Ukraine. Indicators of population health and use of health care resources in Ukraine for 2019-2020. Kyiv: Center for Medical Statistics of the Ministry of Health of Ukraine; 2021. 229 p.
18. Center for Medical Statistics of the Ministry of Health of Ukraine. State of health of the female population in Ukraine for 2021. (by territories controlled by Ukraine) [Internet]. Kyiv: Center for Medical Statistics of the Ministry of Health of Ukraine; 2022. Available from: <http://medstat.gov.ua/ukr/MMXXI.html>.
19. Center for Medical Statistics. Indicators of population health and use of health care resources in Ukraine for 2017-2018. Kyiv: Center for Medical Statistics of the Ministry of Health of Ukraine; 2019. 190 p.
20. Kvitashvili O, Ministry of Health of Ukraine; DU «UISD Ministry of Health of Ukraine». Annual report on the state of health of the population, the sanitary-epidemic situation and the results of the health care system of Ukraine. 2014 year. Kyiv: Medinform International Center; 2015. 460 p.
21. Center for Medical Statistics. State of health of the female population in Ukraine for 2019. (by territories controlled by Ukraine) [Internet]. Kyiv: Center for Medical Statistics of the Ministry of Health of Ukraine; 2020. Available from: <http://medstat.gov.ua/ukr/MMXIX.html>.
22. Gladuna OM, National Academy of Sciences of Ukraine; Institute of Demography and Social Research named after M.V. birds Population of Ukraine. Demographic trends in Ukraine in 2002-2019. Kyiv; 2020. 174 p.
23. State Statistics Service of Ukraine. Tables of births, deaths, and average life expectancy 2020. Statistical collection. Kyiv: State Statistics Service of Ukraine; 2021. 68 p.
24. Chepelevska LA, Dubinina VG, Rudnytskyi OP, Lyubinets OV, Shafranskiy W. Analysis of the demographic situation in Ukraine. Annual report on the health of the population. the sanitary-epidemic situation and the results of the health care system of Ukraine. 2015 year. Kyiv: Ministry of Health of Ukraine, State University «UISD of Ministry of Health of Ukraine»; 2016, p. 12-33.
25. Musiya OS. Annual report on the state of health of the population, the sanitary-epidemic situation, and the results of the health care system of Ukraine. year 2013. Kyiv; 2014. 418 p.
26. Rogach IM, Keretsman AO, Hadzhega II. Overview of the dynamics of the demographic situation in Ukraine and its regions against the background of EU countries and the world: problems and prospects. Probl Clinical Peditr. 2019;44(2):49-56.

*Стаття надійшла до редакції 06.09.2023. – Дата першого рішення 13.09.2023. – Стаття подана до друку 25.10.2023*

# Attitudes of pregnant Ukrainian women towards their child in the III trimester of pregnancy during wartime in Ukraine in relation to women's reproductive health (Podillia region)

O. A. Cherepiekhina<sup>1</sup>, A. V. Turubarova<sup>2</sup>, G. V. Gorshkova<sup>2</sup>, V. A. Bulanov<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Oles Honchar Dnipro National University

<sup>2</sup>Municipal Institution of Higher Education «Khortytsia National Educational Rehabilitation Academy» of Zaporizhzhia Regional Council

<sup>3</sup>National University «Zaporizhzhia Polytechnic»

Pregnancy for a woman is a period of transformation of her personal, professional, sexual, gender, bodily and other identities. The state of bearing a child is a crisis stage in the formation of a woman's personality. In wartime this crisis may intensify, which requires scientifically based research in the context of women's reproductive health and the demographic policy of Ukraine.

*The objective:* to study the image of the future child in women in the III trimester of pregnancy during martial law in relation to women's reproductive health.

*Materials and methods.* 180 pregnant women, most of whom were aged 24–29 years and were officially married and had no children, were examined using a questionnaire, a color test of attitudes by O. M. Atkind and the method of semantic differential by C. Osgood. 90 women who were registered in Vinnytsia and Vinnytsia region at the time of the survey took part in the study, and 90 women – in city of Zaporizhzhia and Zaporizhzhia region.

To determine the relationship between women's perceptions of themselves, the child, and the husband, Pearson's  $r$  correlation coefficients were calculated in the statistical program IBM SPSS Statistics - Early Access, and the Kruskal–Wallis H test was also used.

*Results.* Research conducted among women living in Vinnytsia and Vinnytsia region established that the attitude of pregnant women to themselves affects the attitude to the child ( $p=0.772$ ), to the pregnancy ( $p=0.162$ ), to the family ( $p=0.599$ ) and to the child's father ( $p=0.923$ ). A statistically significant relationship was found between the pregnant woman's attitude towards herself and her children ( $p=0.001$ ), as well as between her attitude towards herself and motherhood ( $p=0.022$ ). That is, the type of emotional attitude of a pregnant woman to herself affects the type of attitude towards children and motherhood. By having a positive attitude towards themselves, women have a positive attitude towards children and towards motherhood.

Also, with the help of the Kruskal–Wallis H test, the trend of the influence of the attitude towards the child depending on the age of the woman was revealed ( $XI=7.424$ ;  $df=3$ ;  $p=0.060$ ), the trend of the influence of the level of education of the pregnant woman on her perception of pregnancy ( $XI 10.373$ ;  $df=5$ ;  $p=0.065$ ). The correlation between the categories “I am a child” is  $r=0.676$ ; between “father-child” categories -  $r=0.528$ ; between “I am the father of the child” -  $r=0.439$ . At  $df=30$ , these indicators are significant.

It should be noted that among the three indicators, the highest level of significance was found between the categories “I am a child”. A comparative analysis of the obtained data between groups of women from the Vinnytsia and Zaporizhzhia regions as research participants from regions of Ukraine with different levels of security, that is, with active hostilities and relatively calm regions, shows specific differences, the description of which is given in the text of this article.

*Conclusions.* The results obtained in this study among women from two regions of Ukraine (Vinnytsia and the region and Zaporizhzhia and the region) prove that the identified peculiarities of the attitude of women in the III trimester of pregnancy can be determined by their place of residence during wartime. The importance of forming a positive attitude towards the child in pregnant women in the III trimester of pregnancy in wartime conditions and the need to develop appropriate programs of medical, social and psychological assistance have been proven.

The obtained results confirm the need to provide complex medical and psychological assistance to pregnant women in wartime in order to strengthen women's reproductive health. This assistance should be targeted according to the region of residence of the women, which, as the results of the study showed, determines the characteristics of the attitude of pregnant women to the child (a sample of pregnant women from Vinnytsia and Zaporizhzhia regions, respectively).

At the individual level the help should be directed at a woman's values, motivations and beliefs about the value of her own life and the life of her future child. Emotional support should include encouraging pregnant women to openly express their feelings through verbal and non-verbal means, teaching them to accept help from others, and self-help to ensure emotional well-being. The psychophysical level of care involves teaching expectant mothers to regulate their functional and mental state using such methods as autogenic training, art therapy, and body-oriented therapy in stressful situations.

*Keywords:* reproductive health of a woman, conception of a child, pregnancy, III trimester, motherhood, wartime, image of a child.

## Образ майбутньої дитини у вагітних у III триместрі українських жінок під час війни в Україні у контексті їхнього репродуктивного здоров'я (регіон Поділля)

О. А. Черепехіна, А. В. Турубарова, Г. В. Горшкова, В. А. Буланов

Вагітність для жінки є періодом трансформації її особистісної, професійної, сексуальної, гендерної, тілесної та інших ідентичностей. Стан виношування дитини є кризовим етапом у становленні особистості жінки. У воєнний час ця кризовість може посилюватися, що потребує науково обґрунтованих досліджень у контексті репродуктивного здоров'я жінки та демографічної політики України.

**Мета дослідження:** вивчення образу майбутньої дитини у жінок у III триместрі вагітності під час воєнного стану у контексті їхнього репродуктивного здоров'я.

**Матеріали та методи.** За допомогою анкетування, кольорового тесту ставлень О. М. Еткінда та методики семантичного диференціалу Ч. Осгуда обстежено 180 вагітних, більшість з яких були у віці 24–29 років та знаходилися в офіційному шлюбі й не мали дітей. У дослідженні взяли участь 90 жінок, які на час обстеження були зареєстровані у Вінниці та Вінницькій області, а 90 жінок – у місті Запоріжжя та Запорізькій області.

Для визначення взаємозв'язку між уявленнями жінок про себе, дитину та чоловіка здійснювали підрахунок коефіцієнтів кореляції r Пірсона у статистичній програмі IBM SPSS Statistics – Early Access, також застосовували критерій Н Краскела–Волліса.

**Результати.** Дослідження, проведені у жінок, які мешкають у Вінниці та Вінницькій області, встановили, що ставлення вагітних до себе впливає на ставлення до дитини ( $p=0,772$ ), до вагітності ( $p=0,162$ ), до сім'ї ( $p=0,599$ ) та до батька дитини ( $p=0,923$ ). Статистично значущий зв'язок виявлено між ставленням вагітної до себе та до дітей ( $p=0,001$ ), а також між ставленням до себе та до материнства ( $p=0,022$ ). Тобто тип емоційного ставлення вагітної до себе впливає на тип ставлення до дітей та до материнства. Позитивно ставлячись до себе, жінки позитивно ставляться до дітей та до материнства.

Також за допомогою критерію Н Краскела–Волліса виявлено тенденцію впливу ставлення до дитини залежно від віку жінки ( $XI=7,424$ ;  $df=3$ ;  $p=0,060$ ), тенденцію впливу рівня освіти вагітної на сприйняття нею вагітності ( $XI 10,373$ ;  $df=5$ ;  $p=0,065$ ). Кореляція між категоріями «я – дитина» становить  $r=0,676$ ; між категоріями «батько–дитина» –  $r=0,528$ ; між «я – батько дитини» –  $r=0,439$ . За  $df=30$  ці показники є значущими.

Слід зазначити, що серед трьох показників найбільший рівень значущості виявлено між категоріями «я – дитина». Порівняльний аналіз отриманих даних між групами жінок з Вінницького та Запорізького регіону як учасниць дослідження з різних за ступенем безпеки областей України, тобто з активними бойовими діями та відносно спокійних областей, свідчить про конкретні відмінності, опис яких подано у тексті цієї статті.

**Висновки.** Результати, отримані у даному дослідженні у жінок з двох регіонів України (Вінниця та область і Запоріжжя та область), доводять, що виявлені особливості ставлення жінок у III триместрі вагітності можуть бути зумовлені місцем їхнього проживання у воєнний час. Доведено важливість формування позитивного ставлення до дитини у вагітних у III триместрі гестації в умовах воєнного часу та необхідність розроблення відповідних програм медико-соціальної та психологічної допомоги.

Отримані результати підтверджують необхідність надання комплексної медико-психологічної допомоги вагітним у воєнний час з метою зміцнення репродуктивного здоров'я жінок. Ця допомога має визначатися адресно відповідно до регіону проживання жінок, що, як продемонстрували результати дослідження, визначає особливості ставлення вагітних до дитини (вибірка вагітних відповідно з Вінниччини та Запоріжжя і області).

На індивідуальному рівні допомога має бути спрямована на цінності, мотивацію та переконання жінки щодо цінності її власного життя та життя її майбутньої дитини. Підтримка на емоційному рівні має включати заохочення вагітних до відкритого вираження своїх почуттів за допомогою вербальних і невербальних засобів, навчання їх приймати допомогу від інших, а також самопомоги для забезпечення емоційного благополуччя. Психофізичний рівень допомоги передбачає навчання майбутніх матерів регулювати свій функціональний і психічний стан за допомогою таких методів, як аутогенне тренування, арт-терапія, тілесно-орієнтована терапія у стресових ситуаціях.

**Ключові слова:** репродуктивне здоров'я жінки, уявлення про дитину, вагітність, III триместр, материнство, воєнний час, образ дитини.

Pregnancy is a period of transformation of women's personal, professional, sexual, gender, bodily, and other identities. The state of waiting for a child is a crisis stage in forming a woman's personality. In wartime, this crisis is exacerbated by the external situation and requires scientific research regarding women's reproductive health and the country's demographic policy. Pregnancy is important not only in the individual fate of a woman and her family environment but also for society as a whole, especially in difficult times for society, such as war.

The very situation of conception and pregnancy was extremely sacralized during the development of civilization. Unfortunately, despite such close attention, long-term ignoring of psychological and social aspects of the perinatal process led to the formation of frankly erroneous strategies for assisting pregnant women and women in labor. Among categorical prohibitions can be mentioned

among the most senseless mistakes of the past for relatives visiting women in maternity hospitals and weaning the baby from the mother immediately after birth.

But those times are long gone, and the growing contradictions between the civilizational development of society and archaic ideas about the birth process became the main catalyst for the independent direction of prenatal psychological care, which performs an integrative function, combining the experience and accumulated knowledge of obstetricians and psychologists.

This is one of the most urgent and priority ones problems of medicine at the current stage of Ukrainian society, the solution of which will reduce the risk of complications during pregnancy and childbirth, will provide an opportunity to prevent neuropsychiatric disorders in newborns.

In Ukraine, from January to July 2023, 96,755 children were born, which is 28% less compared to a similar

period in 2021, when 135,079 babies were born. Open-databot reports this concerning official data reported by the Ministry of Justice of Ukraine [43]. This year, an average of 16,100 children are born per month. For comparison, in previous years, before the 2022 Russian invasion of Ukraine, the number of babies was about 21,000–23,000 newborns per month [44]. Interestingly, until February 24, 2023, the birth peak occurred in July 2022 and in 2023, the birth peak was recorded in March. In recent years, boys have been born more than girls, and the beginning of a full-scale war did not significantly change this distribution: 51% versus 49% [17].

«In general, birth rates in the country have been falling since 2013 - by about 7% every year. However, the full-scale invasion led to the biggest crisis in the number of newborn Ukrainians. This is the biggest decrease during the entire period of Ukraine's independence. The previous anti-peak is also related to the war in 2015, the indicators of the birth rate fell by 12% per year», – analysts say [17].

The war not only plunged Ukraine into a humanitarian and economic crisis but also exacerbated the demographic crisis. If, in 2012, 520,000 babies were born in our country, then in 2021 this figure dropped to 273,000. From February 24 to the end of 2022, 195 thousand children were born in the country. Of course, the total number of Ukrainians who were born in the year of the beginning of the «great» war may be higher, because a large number of pregnant Ukrainian women fled to give birth abroad [18].

In the first months of the full-scale invasion, there was a decrease in the number of births due to the relocation of pregnant women to safer places outside of Ukraine. Later families gradually returned home and adapted to the conditions of martial law. According to the data of the State Expert Center of the Ministry of Health, in 9 months of 2022, compared to the same period in 2021, the number of premature births increased by 2 thousand – to more than 9 thousand. These statistics do not include data from the Luhansk and Kherson regions, which were temporarily occupied [18].

In addition, as experts note, 100% of hospitals, in particular, the prenatal center, have been destroyed in the Luhansk region, which has not yet been liberated. Currently, due to the transfer of a large number of the population to safe regions in the west of the country, the load on medical facilities in Lutsk, Lviv, Ivano-Frankivsk, Ternopil, and Uzhhorod has increased. In Lutsk alone, 7,000 births took place in nine months, in Lviv region – 14,000. Before the war – 1,500–2,000 in total. Women in labor and their newborn children will also need help. With the assessment of medical experts, it is necessary to deploy additional intensive care units in these cities. If earlier there were 9 places in the intensive care unit, now they need 18. It is expensive, so the task is to find funds and deploy additional places. Currently, there are 19 prenatal centers in Ukraine, 80% of which are equipped with the latest equipment, and 114 intensive care units for newborns are functioning [18].

In such conditions, cases when a woman gives birth on her own, outside the boundaries of maternity homes and prenatal centers, for example, in a bomb shelter or in conditions unsuitable for giving birth to a child, are becoming

more frequent [16]. All this negatively affects the reproductive health of a woman and the health of her child. Another problem that pregnant women have to live with now is constant stress, which is one of the main factors of pregnancy complications, including premature births, says the head of the «280 Days» charitable foundation, Alesya Azarova [18].

Pregnancy is a challenge for a woman's psycho-emotional state [5, 21, 35]. According to statistics, two out of 10 pregnant women develop a certain mental disorder – increased anxiety or even prenatal depression, which has a high risk of turning into postpartum depression, and the woman will need the help of specialists. War can significantly aggravate this condition [18]. Therefore, the importance of medical and psychological assistance for women to preserve their reproductive health and the corresponding scientific research in this direction is updated.

Over the past 5 years, starting in 2019, scientific multidisciplinary reports published in English and devoted to the topics of «pregnancy» account for about 434,000 (and 6,800 in Ukrainian) articles and original research results according to Google Scholar platform; «maternity and reproductive health of women» about 416,000 papers (about 4,550 in Ukrainian), «motherhood» – about 40,000 (and over 15,000 in Ukrainian); «woman's attitude to motherhood during pregnancy» – 17,200 (1,600 in Ukrainian), «reproductive health of women» – 17,700 scientific papers (over 16,000 in Ukrainian), «pregnancy & wartime» – about 16,000 papers and about 4,000 in Ukrainian [18].

The analysis of theoretical and practical research in the field of motherhood and reproductive health of a woman [1, 2, 19, 32, 36] shows that to effectively prepare a woman for the birth and upbringing of a child, it is necessary to carry out work in several directions: increasing personal maturity; correction of parental attitudes and forms of interaction with the child; support of the motivation for the birth of a child; development of maternal competence; correction of the ontogenetic development of the maternal sphere. But in the conditions of martial law, scientific research is needed to reveal ways of strengthening women's reproductive health as one of the factors of the demographic situation in Ukraine.

The interdisciplinary nature of the study of pregnancy allows for considering it in the ontogenesis of a woman and as a specific state [5, 30, 34], as a situation [4, 25], and as a multi-level, multi-dimensional process [20, 27] related to the anatomical-physiological, psychological and social status of a woman. This allows us to consider pregnancy as a phenomenon from several positions. From a medical point of view, pregnancy is a natural physiological process of the development of a fertilized egg in a woman's body, as a result of which a new person is formed and developed, capable of existing outside the mother's body [8, 11, 22, 23]. From a psychophysiological point of view, pregnancy is considered a physiological process caused by fertilization, which leads to changes in a woman's body and mind, which are aimed at the development and birth of a new person [6, 7, 9, 10, 15, 28].

From a *psychological* point of view, pregnancy is considered a critical stage in the development of a woman's personality, as a psychological crisis, which includes the



awareness and internal acceptance of herself as pregnant, a symptom of a contradictory attitude towards pregnancy, the restructuring of a woman's self-consciousness with the gradual inclusion of the image of a child in it, the acceptance of her new social mother's role, fears about the success of the implementation of the mother's function [12, 14, 31, 37]. The studies of the psychological state of women during childbearing were carried out by R. Baskin et al., D. Coles et al., S. Sanders et al, M. Velykodna et al. [3, 29, 33, 42].

The study of pregnancy and reproductive status of women during the war is presented in over 10,000 studies starting from 2019. Therefore, transformations in public consciousness caused by wartime occur both in maternal attitudes and in the image of a child in the imagination of pregnant women. The recorded trends in the dynamics of the birth of babies in Ukraine indicate the importance of the problem of motherhood not only in the usual medical but also in socio-demographic and socio-psychological aspects, which has been manifested since the time of full-scale invasion. The study of the attitude of pregnant women to the future child is now important not only in terms of developmental, preventive, and corrective work in the field of motherhood but also as a state-level problem. In the practice of work of obstetricians and psychologists with pregnant women, the following is most often suggested: increasing the level of knowledge about pregnancy, childbirth, and child development; preparation for childbirth; mastering child care skills and preserving a woman's reproductive health. Now the emphasis has changed.

A review of the methodology and reference to previous research clearly shows that today the issues related to the attitude of a pregnant woman toward a child in wartime conditions, the image of the future child in pregnant women during a state of war, women's reproductive health as a factor are not sufficiently studied [7, 12, 31 and others].

Therefore, the **objective of this study is** to demonstrate the unique nature of the way in which pregnant women in the third trimester of pregnancy perceive their unborn child within the context of reproductive health.

The hypothesis of our research is based on the following assumptions:

1. The attitudes of a pregnant woman towards the child's father is linked to her perception of the future child.
2. A pregnant woman's attitudes towards herself is linked to her perception of the future child.
3. The attitudes of pregnant women towards their baby will differ depending on the region of Ukraine, whether it is near or far from the active war zone.

## MATERIALS AND METHODS

The study was conducted from February to September 2023 at the women's consultation center in Vinnytsia (maternity home №1, communal non-commercial enterprise Vinnytsia city clinical maternity home №2) and in Zaporizhzhia (communal non-commercial enterprise Zaporizhzhya city clinical maternity home №4 women's clinic №2, № 3; communal non-commercial enterprise «maternity home № 9» women's clinic), Ukraine. Initially, 180 pregnant women were included in the study, with the majority between ages 24 and 29, officially married,

and childless. Among them there are 90 women from Vinnytsia and the Vinnytsia region, which can be characterized as relatively quiet in terms of military operations, and 90 women from the city of Zaporizhzhya and the Zaporizhzhya region, which can be characterized as on the front line. The selection criteria for participants in this study were based on three factors: being in their third trimester of pregnancy, as the image of the child has already been elaborated in detail [4], and marriage status, as we considered the system of the «mother – child – father» triad to be important in this study, and normal, non-pathological course of pregnancy with no diagnosed complications.

In the study, the researchers used psychological methods, including questionnaire measures, Atkind's Color Test of Attitudes, and Osgood's Semantic Differential, in addition to statistical analyses. To determine the relationship between women's perceptions of themselves, their children, and their husbands, as well as to compare these profiles of women from different regions in terms of the military situation, we calculated Pearson's r-correlation coefficients in the IBM SPSS Statistics – Early Access statistical program, and we also used the Kruskal-Wallis test. Pearson's r-correlation coefficients were obtained. This formula analyzes the correlation between two metric variables that were obtained from the same sample. The statistical software utilized for result computation is IBM SPSS Statistics – Early Access.

Therefore, the primary phase of our study involved analyzing data from 180 women in their third trimester of pregnancy, who were either in official or civil marriages. Table 1 presents the sociodemographic profile of studied women.

According to Table 1, most of the studied women aged 24–29 were officially married and did not have other children. For the study purposes, we chose questionnaires, Atkind's Color Test of Attitudes [38], and C. Osgood's semantic differential [39].

### *Compliance with ethical aspects.*

The research took place within the framework of the diagnostic process and was conducted in accordance with the Ethical Standards of Psychological Research [40]. Ethical approval for this study was received from the Ethics Committee of Psychology Department of Faculty of Psychology and Special Education, Oles Honchar Dnipro National University (31.08.2021 and №1 of protocol). Written consent of women for participation in the study was gathered along with responding to the questionnaires.

## RESULTS AND DISCUSSION

At the beginning of this section, we consider it appropriate to give a brief description of the course of pregnancy, reproductive and somatic anamnesis of the women studied, since these data also have a significant influence on the attitude towards the future child and its image. The study included 180 somatically healthy pregnant women with a healthy, non-pathological course of pregnancy who were divided into first group (from Vinnytsia and the Vinnytsia region, 90 pregnant women). The first group (average age  $26.7 \pm 1.7$  years) consisted of these women. The second group also consisted of 90 somatically healthy pregnant women with a non-pathological preg-

Demographic information for the studied women

Variable	Options	Total %	Total absolute index (n=180)	Vinnytsia and Vinnytsia region		Zaporizhzhya and Zaporizhzhya region	
				%	absolute index (n=90)	%	absolute index (n=90)
1. Age	18–23 years old	20	36	22	20	18	16
	24–29 years old	40	72	41	37	39	35
	30–35 years old	33,3	60	31	28	35	32
	36–41 years old	6,7	12	6	5	8	7
2. Education	Higher Education	40	72	44	40	37	34
	Incomplete higher education	6,7	12	8	7	6	5
	Second higher education	6,7	12	6	5	8	7
	Secondary technical education	26,7	48	25	23	24	22
	Secondary special education	16,7	30	14	13	19	17
	Incomplete secondary education	3,3	6	3	2	6	5
3. Social status	Student	6,7	12	9	8	5	4
	Housewife	30	54	11	10	37	34
	Engaged in work	63,3	114	80	72	58	52
4. Marital status	Official marriage	70	126	76	69	63	57
	Civil marriage	30	54	24	21	37	33
5. Number of children	They have no children	70	126	67	61	71	64
	Has one child	30	54	33	29	29	26

nancy (average age 26.9±1.4 years, p<0.05) from the city of Zaporizhzhya and the Zaporizhzhya region.

The anthropometric measurements of pregnant women, including weight, height, and waist circumference, fall within the standard range. The general condition of the pregnancy is uneventful is also within normal limits. The pregnancy has been normal. The results of general blood tests, biochemical tests, urinalysis, etc. are within the normal range. Results from general blood tests, biochemical tests, urinalysis, and other related tests all show values within normal limits. Ultrasound screening revealed normal results for the previous ultrasound examination, including fetal weight, condition of membranes and amniotic fluid, CTG (cardiotocography): assessment of fetal heartbeat and changes in its rhythm without pathological changes.

It should be noted that among the pregnant women from Zaporozhye who participated in the study, 38 (42%) were internally displaced as a result of the full-scale invasion on 02/24/2022. Specifically, these women come from the settlements within the temporarily occupied Zaporozhye region, including the cities of Berdyansk, Melitopol, Vasilyevka, Genichesk, and Kherson. Patients in both groups, during the 29–31 weeks of pregnancy, underwent a comprehensive evaluation, which included a survey to clarify complaints, a collection of medical and life history, an analysis of previous medical documentation, a physical examination, and laboratory studies to determine general blood analysis and basic biochemical indicators.

The majority of pregnant women, regardless of their region, complained of somatic complaints such as shortness of breath, discomfort in breathing, and heartburn, swelling in the ankles, fingers, and face, hemorrhoids, breast tenderness, navel protrusion, and sleep disturbances. These discomforts are typical during this trimester and usually resolve after the baby is born.

*To avoid overload of this article with comparisons of data obtained in the study of pregnant women from Vinnytsia and Zaporizhzhya, we will present only the most significant data comparisons, according to our opinion, in accordance with the purpose of this article. Based on the results of Atkind's test, we collected data on the relationship between the needs of a pregnant woman from Vinnytsia and Vinnytsia region depending on chosen color to a certain category (Table 2).*

The obtained results indicate that the majority of women (33.3%) associate themselves with the purple color, thereby expressing the need to express emotions, emotional lability, attract attention, and create an impression. A child (56.7%), pregnancy (43.3%), children (46.7%), and motherhood (43.3%) were mostly associated with yellow colour, which represents the need for change, relaxation, and avoidance of problems and trouble, searching for positive emotions. The majority of women (30%) associate the child's father with the green colour, which expresses the need for development and self-affirmation, recognition and stability. Family for 40% was also associated with yellow, and for 40% – with green colour.

Table 2

The needs of a pregnant woman from Vinnytsia and Vinnytsia region (according to Atkind's method) (n=90)

Need (color)	closeness, love, peace (blue)		self-affirmation, recognition (green)		success, activity (red)		changes, relaxation, avoiding problems (yellow)		attracting attention and creating an impression (purple)		physical comfort, rest and sensual pleasure (brown)		aggression (black)		distance and invisibility (gray)	
	absolute index	%	absolute index	%	absolute index	%	absolute index	%	absolute index	%	absolute index	%	absolute index	%	absolute index	%
Myself	0	0	21	23,3	21	23,3	15	16,7	30	33,3	0	0	0	0	3	3,3
My child	0	0	18	20	6	6,7	51	56,7	15	16,7	0	0	0	0	0	0
Father of child	9	10	7	8	7	23,3	18	20	9	10	3	3,3	0	0	3	3,3
Pregnancy	0	0	15	16,7	18	20	39	43,3	15	16,7	0	0	0	0	3	3,3
Children	0	0	15	16,7	18	20	42	46,7	12	13,3	0	0	0	0	3	3,3
Motherhood	0	0	9	10	9	10	39	43,3	27	30	0	0	0	0	6	6,7
Family	0	0	36	40	9	10	36	40	9	10	0	0	0	0	0	0

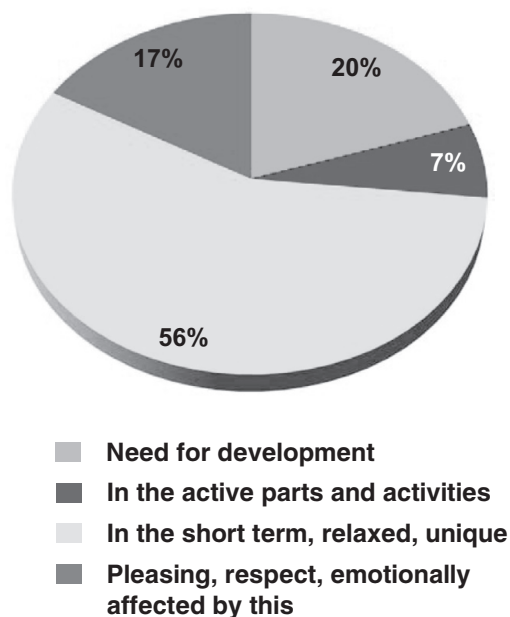


Figure 1. Child as a factor in the implementation of the needs of a pregnant woman from Vinnytsia and Vinnytsia region (according to the results of the Atkind's test) (n=90)

The obtained data are generally consistent with the idea of K. Horney, who emphasizes that pregnancy and motherhood are a way of realizing the essential creative principles of a woman. According to K. Horney, the reasons for the disdainful attitude towards pregnancy on the part of «male» psychoanalysis are the fascination with the

life-giving power of women and the envious image of men towards women [13].

Since the need is considered an internal factor of the development of the psychic image, using the Atkind's test [38] we can suppose what need women associate their future child with (Fig. 1).

According to Figure 1, for the majority of female women (56.7%), the child is associated with yellow colour and might be linked to a need for change, relaxation and problems avoidance. For 20% of women, a child is associated with a green color, showing that a child for these women is a requirement for self-assertion, advancement of their position, and independence. Associating the future of a child with a purple color (16.7%), the woman shows the need for the promotion of emotions, attached respect, and mutual hostility. For women who associate a child with a red color (6.7%), the child might reflect the need of activity, exercise for initiative and, at the same time, alarming tendencies and fears.

Based on the results of Atkind's test, we gathered data regarding the correlation between a pregnant woman's needs from Zaporizhzhya and the Zaporizhzhya region based on the chosen color within a specific category (Table 3).

Comparison of pregnant women's needs from Vinnytsia and Zaporizhzhya Region shows differences in their perception of the child's image. Notably, 30% of women from Zaporizhzhya associate a child with a need for closeness, love, and peace, whereas pregnant women from Vinnytsia, a calmer region located far from areas of active military hostilities, do not. No woman associated a child with such a need. Pregnant women from the Zaporizhzhya region associate their unborn child's image with closeness, love, and peace, potentially reflecting their positive expectations for their child. Women may attempt to find com-

Table 3

The needs of a pregnant woman from Zaporizhzhya and the Zaporizhzhya region (according to Atkind's method) (n=90)

Need (color)	Need for closeness, love, peace (blu)		Need for development (green)		Need for the active parts and activities (red)		Need for changes, relaxation, avoiding problems (yellow)		Need for attracting attention and creating an impression (purple)		Need for physical comfort, rest and sensual pleasure (brown)		Need for aggression (black)		Need for distance and invisibility (gray)	
	absolute index	%	absolute index	%	absolute index	%	absolute index	%	absolute index	%	absolute index	%	absolute index	%	absolute index	%
Myself	0	0	21	23,3	21	23,3	15	16,7	30	33,3	0	0	0	0	3	3,3
My child	27	30	0	0	0	0	26	23,5	5	4,5	0	0	0	0	32	42
Father of child	9	10	7	8	7	23,3	18	20	9	10	3	3,3	0	0	3	3,3
Pregnancy	0	0	15	16,7	18	20	39	43,3	15	16,7	0	0	0	0	3	3,3
Children	0	0	15	16,7	18	20	42	46,7	12	13,3	0	0	0	0	3	3,3
Motherhood	0	0	9	10	9	10	39	43,3	27	30	0	0	0	0	6	6,7
Family	0	0	36	40	9	10	36	40	9	10	0	0	0	0	0	0

fort and reassurance in their child as something pleasant and bright in their lives against the background of military events (see Table 4 for a comparative profile).

However, only women from the Vinnytsia region associate the need for development with the image of the unborn child, whereas diagnosed pregnant women from Zaporizhzhia do not do so anyway. This can be explained by the fact that the need for development is least prevalent in these women, as their focus is primarily on survival and physical safety. The imagining of a child is minimally associated with the need for activity among women from Vinnytsia (6.7%) and pregnant women from Zaporizhzhya (0%). This can be attributed to the fact that pregnant women primarily desire peace and comfort, particularly in regions close to an active war zone. Women from Zaporizhzhia exhibited an almost twofold lower rate of need for change, relaxation, and avoidance of problems (56.7% and 23.5%, respectively).

We believe that the possible reason for this is the fear of the image of the baby among the women of a city near an active combat zone. The desire to attract attention and make an impression was significantly less prevalent among pregnant women from Zaporizhzhia compared to those

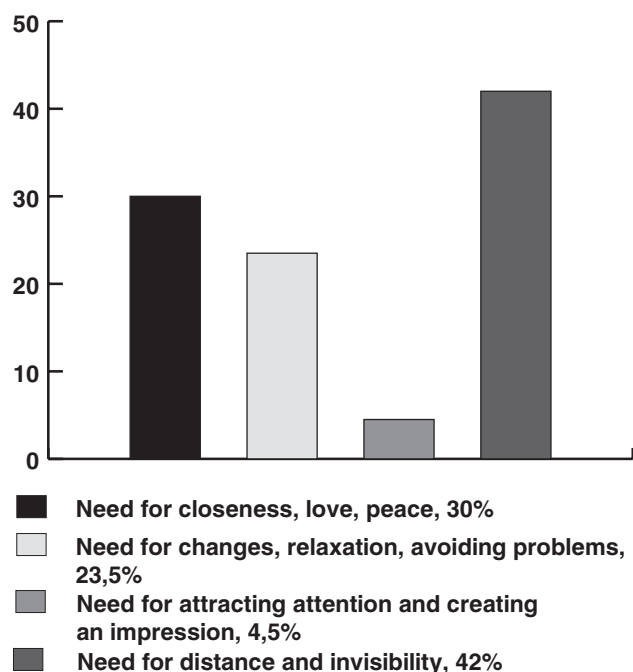
from Vinnytsia, with a rate of 16.7% and 4.5%, respectively. The differing sense of security experienced by women residing in frontline cities may explain their tendency to feel insecure and to draw less attention to themselves and, consequently, to their unborn baby. We hypothesize that this tendency reflects a desire to protect their child by minimizing attention. The survey results show a uniform distribution of needs for physical comfort, rest, sensual pleasure, and aggression (0% and 0%). The lack of association between pregnancy and child imagery with aggression, comfort, and peace characterizes women's perceptions.

Also, there are noticeable differences in how pregnant women from Vinnytsia and those from Zaporizhzhia perceive distance and invisibility concerning child imagery. For instance, pregnant women from Vinnytsia do not associate any image of their unborn child with the need for distance (0%), while 42% of pregnant women from Zaporizhzhia associate the image of the child with the need for distance and privacy. We suggest that this may be explained by the women's need to protect their child. The perception of the image of the child in the third trimester among pregnant women from Vinnytsia and Zaporizhzhya is significantly different.

Table 4

The comparison of the needs of a pregnant woman from Vinnytsia\* (n=90) and the Zaporizhzhya\*\* region (n=90) (according to Atkind's method)

Need (color)	Need for closeness, love, peace (blu)		Need for development (green)		Need for the active parts and activities (red)		Need for changes, relaxation, avoiding problems (yellow)		Need for attracting attention and creating an impression (purple)		Need for physical comfort, rest and sensual pleasure (brown)		Need for aggression (black)		Need for distance and invisibility (gray)	
"My child"***	27	30	0	0	0	0	26	23,5	5	4,5	0	0	0	0	32	42
"My child»*	0	0	18	20	6	6,7	51	56,7	15	16,7	0	0	0	0	0	0



**Figure 2. Child as a factor in the implementation of the needs of a pregnant woman from Zaporizhzhya and the Zaporizhzhya region (according to the results of the Atkind's test) (n=90)**

Since the need is considered an internal factor of the development of the psychic image, using the Atkind's test [38] we can suppose what need women associate their future child with (Fig. 2).

The data we obtained are consistent with the results of U. Tataj-Puzyna et.al. research. The scientist believes that the period of pregnancy in women is accompanied by changes in the physiological, hormonal, emotional, cognitive, and social levels, which causes the acquisition of a new identity, restructuring of self-awareness, and mastery of a new social role. Such a

complex of neoplasms, in his opinion, determines the essence of the psycho-emotional state of a pregnant woman, which should be studied, focusing on the following components: peculiarities of a woman's communicative experience gained in childhood; experiences and attitudes towards the child at different stages of pregnancy; settings on the strategy of raising and caring for a child [26].

Using the Atkind's test, we also investigated the emotional attitude of a pregnant woman from Vinnytsia and Vinnytsia region to the following categories: «myself», «my child», «father of the child», «pregnancy», «children», «motherhood», «family» (data is presented in table 3). We purposefully did not introduce into the semantic field of the study concepts related to the images of the war situation, not to provoke anxiety and negative experiences in the studied women.

At the same time, it should be noted the existence of the phenomenon of emotional stability, which in some studies is presented as an integral component of a woman's psycho-emotional state in the prenatal period. Thus, Y. Lee et al. indicates that the emotional stability of a pregnant woman is characterized as the ability to maintain emotional stability in the process of evaluating objective and subjective factors [20].

Emotional stability, according to the author, can arise in conditions of qualitative and quantitative correspondence of sensations to stimuli, due to the ability to determine the optimal solution in non-standard situations and at the same time maintain endurance. From the researcher's point of view, emotional stability reduces the negative impact of strong emotional phenomena and promotes readiness to act in a tense situation, which contributes to success in realizing a woman's goals and needs.

According to Table 5, the majority of women have positive attitudes toward themselves, the child, the child's father, their pregnancy, children, motherhood, and the family as a whole 93.3% of the studied women have a positive attitude towards themselves (80%

Table 5

**Emotional attitude of a pregnant woman from Vinnytsia and Vinnytsia region to the studied category (according to the Atkind's test) (n=90)**

Categories	Positive		Neutral-positive		Neutral		Neutral-negative		Negative		Contradictory	
	absolute index	%	absolute index	%	absolute index	%	absolute index	%	absolute index	%	absolute index	%
myself	72	80	12	13,3	0	0	6	6,7	0	0	0	0
my child	84	93,3	3	3,3	3	3,3	0	0	0	0	0	0
father of the child	42	46,7	6	6,7	24	26,7	12	13,3	3	3,3	3	3,3
pregnancy	81	90	6	6,7	3	3,3	0	0	0	0	0	0
children	78	86,7	9	10	3	3,3	0	0	0	0	0	0
motherhood	69	76,7	12	13,3	6	6,7	3	3,3	0	0	0	0
family	81	90	3	3,3	3	3,3	0	0	0	0	3	3,3

Table 6

The comparison Types of the emotional attitudes of a pregnant woman from Vinnytsia\* (n=90) and Zaporizhzhya\*\* region (n=90) to the category «my child» (Atkind's test)

Categories	Positive		Neutral-positive		Neutral		Neutral-negative		Negative		Contradictory	
	absolute index	%	absolute index	%	absolute index	%	absolute index	%	absolute index	%	absolute index	%
my child *	84	93,3	3	3,3	3	3,3	0	0	0	0	0	0
my child **	73	81,1	2	2,2	0	0	0	0	0	0	15	16,7

of them have a stable positive attitude, 13.3% have an unstable, i.e. neutral-positive), 6.7% have a negative attitude towards themselves (unstable); 96.6% of the women have a positive attitude towards their child (93.3% of them have a stable positive attitude, and 3.3% have an unstable, i.e. neutral-negative), 3.3% of women have a neutral attitude towards the child; 53.4% of women have a positive attitude towards the child's father (46.7% of them have a stable positive attitude, 6.7% have an unstable attitude), 26.7% have a neutral attitude towards the husband, 16.6% have a negative attitude (of them 13.3% have an unstable negative attitude, i.e. a neutral-positive attitude, and 3.3% have a stable negative attitude).

The data regarding the positive emotional attitude of pregnant women toward themselves is generally atypical compared to other research in the field. Recent studies have proven that the maternal sphere undergoes significant changes during pregnancy, which are reflected in the woman's experience of pregnancy symptoms, her activity, and mental state, which includes the moments of pregnancy identification, the experience of pregnancy symptoms, the dynamics of the experience of symptoms, and the prevailing mood background during the trimesters of pregnancy, experiencing the first movement of the fetus and movement during the entire second half of pregnancy, the activity of a woman in the third trimester of pregnancy. Research reports have disagreements about the predominance of one or another psychological component of gestational dominance, which depends on the contingent of pregnant women who participated in the study, the presence of pregnancy complications, the method of delivery, etc.

Comparing the Emotional Attitude of Pregnant Women Towards Children in Vinnytsia and Zaporizhzhya Table 6 presents the results of the study. The majority of respondents (81.1% and 93.3%, respectively) had a positive image of the child, as shown in Table 6. There is a significant difference in the fact that pregnant women from Zaporizhzhya have two extreme types of attitude towards their child, namely positive (neutral-positive) and contradictory. While women from Zaporizhzhya have two distinct attitudes, Positive (Neutral-positive) and Contradictory, those from Vinnytsia are predominantly Positive (Neutral-positive) and 97% Positive (Neutral-positive) in their child's image. Neutral-negative, negative and

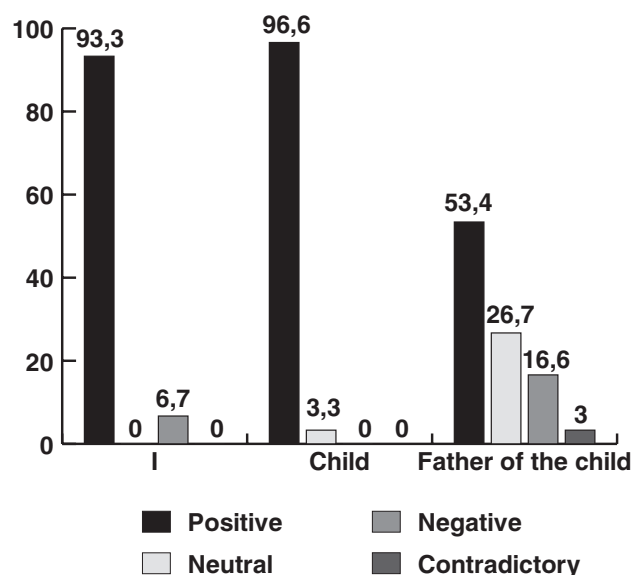


Figure 3. The emotional attitudes of a pregnant woman from Vinnytsia and Vinnytsia region to the triad «I – child – father of the child» (n=90)

contradictory representations about the image of their child were not revealed.

In some studies, only anxious (V. Levchenko, 2013), or anxious and depressive types (Lukashevich & Olhovskiy, 2011; R. Bloch et al., 2019) are dominant, while in others euphoric and anxious are most prevalent (I. A. Zhabchenko, 2018) [45–47]. However, all of them indicate a significant percentage of the unfavorable type of psychological component of the gestational dominant and its connection with the complicated course of gestation. Assessment of the psychological component of gestational dominance was also used.

We also used Atkind's method to determine the semantic proximity (see Table 7) between categories such as «I», «child» and «father of the child».

The data from Table 4 indicate that the majority of the studied pregnant women associate their children and their husbands with different meaningful groups. 33.3% of women identified their future child with themselves and 26.7% with the father. Of the women studied,

Table 7

**Semantic proximity of the categories of attitudes pregnant woman from Vinnytsia and Vinnytsia region towards motherhood according to the results of Atkind's method (n=90)**

Group categories	One meaningful group		Different semantic groups		Opposite semantic groups	
	absolute index	%	absolute index	%	absolute index	%
I and my child	30	33,3	57	63,3	3	3,3
Child and father	24	26,7	54	60	12	13,3
I and the father of the child	18	20	69	76,7	3	3,3
I, the child, the father of the child	6	6,7	33	36,7	51	46,6

Table 8

**Statistics of criterion H according to the variable «Emotional attitudes of the pregnant woman from Vinnytsia and Vinnytsia region towards the child's father» (n=90)**

	Emotional attitude «My child»	Emotional attitude «Children»	Emotional attitude «Pregnancy»	Emotional attitude «Motherhood»	Emotional attitude «Family»	Emotional attitude «Myself»
Chi-square	2,365	3,938	9,037	5,079	12,638	5,654
df	5	5	5	5	5	5
p	0,797	0,558	0,108	0,406	0,027	0,341

only 6.7% assigned the child's «I – child – father» triad to a single meaningful group; in contrast, 36.7% of the women considered each member of the triad separately. This confirms the position of K. S. Beetham et al. (2019) about the fact that in the third trimester, the child's image is distinguished from the mother's ideas about herself and others [4].

We determined the influence of the pregnant woman's attitude toward the child's father on her attitude toward the child using the Kruskal-Wallis test (Table 8).

As shown in Table 7, a pregnant woman's attitude toward the child's father does not affect her attitude toward the child (p (statistical significance level) = 0.797); toward the child. As shown in Table 4, a pregnant woman's attitude toward children generally (p=0.558); pregnancy (p=0.108); motherhood (p=0.406); and also toward herself (p=0.341) are also not affected by the attitude to her husband. A statistically significant relationship p=0.027 was found only between a pregnant woman's attitude towards the child's father and attitude towards the family, i.e., the type of attitude towards the husband influences the type of attitude towards the family. Women who have a positive attitude toward their husband have a positive attitude toward their families more often.

We also used the Kruskal-Wallis H criterion (Table 9) to examine the influence of the pregnant woman's attitude toward herself on her attitude toward her future child.

As presented in Table 9, a pregnant woman's self-perception does not have any impact on her feelings toward her child (p=0.772), pregnancy (p=0.162), her family (p=0.599), or the child's father (p=0.923). Nevertheless, a statistically significant relationship does exist between a pregnant woman's self-perception and her feelings toward her children (p=0.001), as well as her feelings toward motherhood (p=0.022). *This implies that a pregnant woman's emotional self-perception can influence her attitudes toward her children and motherhood. In other words, women who have a positive self-image tend to have positive attitudes toward children and motherhood.*

The obtained results correspond to the research, which confirmed that the third trimester of pregnancy has the accumulation of strength by the mother's body for childbirth as its main content. The fetus becomes the only focus of the future mother's thoughts, interests, and activities. Scientific data [2, 4, 5, 9] indicate that the style of experiencing pregnancy is one of the important characteristics of the psychological component

Table 9

**Statistics of the criterion H according to the variable «Emotional attitude toward» of the pregnant woman from Vinnytsia and Vinnytsia region (n=90)**

	Emotional attitude «My child»	Emotional attitude «Children»	Emotional attitude «Pregnancy»	Emotional attitude «Motherhood»	Emotional attitude «Family»	Emotional attitude «Child's Father»
Chi-square	0,517	15,049	3,637	7,643	1,025	0,160
df	2	2	2	2	2	2
p	0,772	0,001	0,162	0,022	0,599	0,923

Table 10

**Presents the results of the correlation analysis between a woman's age and her attitude toward child (Vinnytsia and Vinnytsia region) (n=90)**

Age (in years)	Emotional attitude «My child», %			In total, %
	Positive	Neutral-positive	Neutral	
18–23	100	0	0	100
24–29	91,667	8,333	0	100
30–35	100	0	0	100
36–39	50	0	50	100
In total	93,333	3,333	3,333	100

of gestational dominance and, in many aspects, corresponds to the type of attitude of a woman to pregnancy highlighted by J. Raphael-Leff (2018) [27]. The style of experiencing pregnancy accompanies obstetric pathology. Under favorable dynamics of the obstetric situation, the style of experiencing pregnancy approaches adequately (N. S. Babieva et al., 2018). The main cause of pregnancy complications is considered to be the violation of the sequential change of the dominant conception to the dominant of pregnancy, as a result of which the psychological component of the gestational dominant is formed after the physiological one [48].

Additionally, utilizing the Kruskal-Wallis H-test, we observed a potential influence of a woman's age on her attitude toward children (chi-square = 7.424; df = 3; p=0.060). Further details regarding the correlation between a woman's age and her attitude toward child can be found in Table 10.

The studied pregnant women aged 18–23 have a 100% positive attitude toward their future child. Among women aged 24–29, 91.6% have a positive attitude, and 8.3% are neutral-positive. Among women aged 30–35, the positive attitude is also 100%. Of the women aged 36–41, 50% have a positive attitude and 50% are neutral.

In the field of research devoted to age-specific attitudes of pregnant women towards their future offspring, Y. Y. Savchenko (2016) highlights that for women aged 25 and above, the choice to maintain the pregnancy may be intertwined with the desire to «measure up to societal norms» [41]. This phenomenon is particularly pronounced among women who have been married for a long period but have not yet had children. In such instances, pregnancy assumes a positive connotation: the delivery of a child is eagerly anticipated and deeply desired, and the woman herself experiences a sense of pride associated with her new maternal role.

Using the Kruskal-Wallis H test, we found a trend of the influence of a pregnant woman's educational level on her perception of pregnancy (CI = 10.373; df = 5; p=0.065). The result of the correlation between a woman's educational level and her needs shows the consumption habits of women, and consequently the consumption patterns in children, were stratified based on a hierarchical ranking. Women with higher education tend to show varying degrees of specific needs, including the need for self-assertion (16.6%), need for success and activity (25%), need for change, relaxed, problem avoidance (33.3%), and need for attracting, attention and making an impression (25%). Among women with secondary technical education, pregnancy is primarily associated with success and activity (25%) and the desire for change, relaxation, and problem avoidance, as outlined in Table 11.

It can be observed that pregnant women from Vinnytsia and Vinnytsia region tend to identify their future child with their husbands more closely for profiles such as «Strong», «Hot», «Orderly», and «Complex». The strongest connection (r=0.544) was found for the «Strong» profile, while the pregnant women identified the child with themselves for profiles such as «Heavy», «Joyful», «Good», «Big», «Bright», «Active», «Smooth», «Hard», «Kind» and «Pleasant». The closest connection (0.765 ≥ r ≤ 0.942) between the triad «I – child – father» was observed in profiles such as «Native», «Dear», «Beloved», «Fresh», «Smart», and «Clean». The correlation values between the categories «I – child» and «Father-child» were r=0.676 and r=0.528, respectively, while the correlation value between «I – the father of the child» was r=0.439. The highest level of significance was found between the categories «I – child». This suggests that the child is closer to the mother in the woman's mind, and is more con-

Table 11

**Profile comparison results of women from Vinnytsia and Vinnytsia region (by calculating correlation coefficients) (n=90)**

Categories	Profiles										
	Native	Hard	Dear	Fast	Kind	Cheerful	Beloved	Fresh	Smart	Sharp	Clean
«Child – Father»	0,765	0,522	0,698	0,597	0,348	0,542	0,834	0,712	0,801	0,209	0,846
«Myself – child»	0,777	0,883	0,741	0,592	0,553	0,910	0,812	0,791	0,680	0,483	0,942
«Myself – the father of a child»	0,784	0,550	0,820	0,445	0,336	0,443	0,807	0,774	0,681	0,268	0,803



nected and similar to her than to her husband. Hence, it can be assumed that a woman identifies her child more with herself than with her husband.

As a result of empirical research, we found that women from Vinnytsia and Vinnytsia region have a more positive emotional attitude towards themselves and their children than towards men. The obtained results show that in the woman's mind, her child is closer to her than her husband, more similar to her than to her husband, and it was found that the woman's attitude towards herself is more similar to the attitude towards the child than towards the husband. The place in the child's value system is influenced by how a woman imagines herself and the child's father.

For most pregnant women from Vinnytsia and Vinnytsia region, a child is associated with the need for change, relaxation, and avoiding problems, and expresses a woman's desire for release, expectation, and hope for the best. This is probably because, in the third trimester of pregnancy, which is quite difficult, a woman wants to see her child as soon as possible and be free from the inconveniences associated with pregnancy, hopes for easy delivery, and imagines her future with the child. For women who associate a child with the red color, a child represents a need for activity, a desire for achievements, and initiative.

So, we can assume that the hypotheses of our study, based on the assumption that the attitudes pregnant women towards the father of the child and oneself influences the perception of the future child, were partially confirmed. Using Atkind's color test of attitudes. A result was obtained that shows that the attitude towards the child in the third trimester of pregnancy is almost one hundred percent positive and does not depend on the attitude of the husband towards himself. This fact allows us to assume that the connection is not observed in this sample, since all women are in the third trimester, and attitudes in the space of family categories may be influenced by situational factors. As for Osgood's semantic differential, the obtained results make it possible to assume that a woman's attitude towards herself and her husband is similar to her attitude towards a child. We believe that these two techniques aim to investigate different aspects of attitudes. Regarding the image of the future child, we can say that the pregnant woman's attitudes towards herself and her husband are reflected in the image of the future child, and the woman's attitude towards herself is closer to the ideas about the future child.

Our study correspond the ideas of scientists [1, 15, 21, 24, 25, 29, 32, 33, 34, 37, 47, 48] that the formation of maternal behavior is significantly influenced by the social context and environment, so the individual attitude of a woman, which is particularly manifested in the image of a child for a pregnant woman, is decisive. Therefore, in wartime, not only medical but also social and psychological assessment and assistance are extremely important for pregnant women. The course of pregnancy and childbirth, as well as the reproductive health of the woman and the life of the newborn,

depend on whether the woman will receive qualified psychological help and support. Psychological assistance should be organized in collaboration with psychologists, social workers, and midwives and may be addressed to various structures of a pregnant woman's personality.

### LIMITATIONS

The research has some limitations. The study was based on a national sample of Ukrainian pregnant women in the third trimester of pregnancy, aged 24–29 years, residents or temporary residents of the Right Bank of Ukraine, the eastern part of Podilia and the city of Zaporozhye and the surrounding region, located in a frontline zone (total n=180). Consequently, in our view, conducting comparable studies in other regions with a larger sample size may result in new findings. Second, the study's data analysis implemented statistical procedures suitable for a small sample, encompassing the utilization of the chi-square test and the Kruskal–Wallis test. Regression analysis and exploratory factor analysis would be the best choice to reveal the impact of the variables studied on women's attitudes.

### CONCLUSIONS

According to the aim of the article to demonstrate the unique nature of the way in which pregnant women in the third trimester of pregnancy perceive their unborn child within the context of reproductive health we compared the attitudes of pregnant women in their third trimester towards their future child, depending on their attitudes towards themselves and the child's father. The results obtained in the study of women from another region of Ukraine prove that the identified peculiarities of the attitudes of pregnant women in the third trimester of pregnancy may be due to their place of residence in wartime. The importance of a positive attitude towards the child of pregnant women in the third trimester of pregnancy in wartime and the need to develop appropriate programs of medical, social and psychological assistance are proved.

The results obtained support the requirement for comprehensive medical and psychological care for expectant women during wartime to enhance women's reproductive health. At the individual level, assistance should focus on a woman's values, motivation, and beliefs regarding the worth of her own life and that of her future child. Support at an emotional level should involve promoting pregnant women to express their feelings openly through verbal and nonverbal means, teaching them how to accept help from others, and providing self-help for their emotional well-being. The psychological level of care involves teaching expectant mothers how to regulate their functional and mental states using techniques such as autogenic training, art therapy, and body-oriented therapy in stressful situations.

*Conflict of interest statement.* The authors declare no conflicts of interest

## Information about the authors

**Cherepiekhina Olga A.** – PhD, Associate Professor, Deputy Dean for International Affairs, Department of Pedagogical and Age Psychology, Faculty of Psychology and Special Education, Oles Honchar Dnipro National University; tel.: (097) 421-28-47. *E-mail: olga.cherry.2013@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-6970-1217

**Turubarova Anastasiia V.** – PhD, Associate Professor, Head of the Department of Special Education and Psychology, Municipal Institution of Higher Education «Khortytsia National Educational Rehabilitation Academy» of Zaporizhzhia Regional Council. *E-mail: turubarovaan@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-4806-4519

**Bulanov Valerii A.** – PhD, Associate Professor, Department of Special Education, National University «Zaporizhzhia Polytechnic». *E-mail: bulanovvalerij67@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-2575-1367

**Gorshkova Galyna V.** – PhD, Associate Professor, Senior Lecturer, Department of Special Education and Psychology, Khortytsia National Academy, Zaporizhzhia. *E-mail: siriusirius40@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-2666-7925

## Інформація про авторів

**Черепехіна Ольга Анатоліївна** – канд. психол. наук, доц., заступниця декана з міжнародної роботи, кафедра педагогічної та вікової психології, Дніпровський національний університет ім. Олеса Гончара; тел.: (097) 421-28-47. *E-mail: olga.cherry.2013@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-6970-1217

**Турубарова Анастасія Володимирівна** – канд. психол. наук, доц., завідувачка, кафедра спеціальної освіти та психології, Комунальний заклад вищої освіти «Хортицька національна навчально-реабілітаційна академія» Запорізької обласної ради. *E-mail: turubarovaan@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-4806-4519

**Буланов Валерій Анатолійович** – канд. психол. наук, доц., кафедра спеціальної освіти, Національний університет «Запорізька політехніка». *E-mail: bulanovvalerij67@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-2575-1367

**Горшкова Галина Володимирівна** – д-р філософії, доц., старший викладач, кафедра спеціальної освіти та психології, Хортицька національна академія, м. Запоріжжя. *E-mail: siriusirius40@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-2666-7925

## REFERENCES

- Adjiwanou V, Bougma M, LeGrand T. The effect of partners' education on women's reproductive and maternal health in developing countries. *Soc Sci Med.* 2018;197:104-15. doi: 10.1016/j.socscimed.2017.11.054.
- Andreoli L, Bertias GK, Agmon-Levin N, Brown S, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, et al. EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(3):476-85. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209770.
- Baskin R, Meyer D, Galligan R. Psychosocial factors, mental health symptoms, and disordered eating during pregnancy. *Int J Eat Disord.* 2020;53(6):873-82. doi: 10.1002/eat.23264.
- Beetham KS, Giles C, Noetel M, Clifton V, Jones JC, Naughton G. The effects of vigorous intensity exercise in the third trimester of pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2019;19(1):281. doi: 10.1186/s12884-019-2441-1.
- Bjelica A, Cetkovi, N, Trninic-Pjevic A, Mladenovic-Segedi L. The phenomenon of pregnancy. A psychological view. *Ginekol Pol.* 2018;89(2):102-06. doi: 10.5603/GP.a2018.0017.
- Braeken MA, Jones A, Otte RA, Nyklíček I, Van den Bergh BR. Potential benefits of mindfulness during pregnancy on maternal autonomic nervous system function and infant development. *Psychophysiology.* 2017;54(2):279-88. doi: 10.1111/psyp.12782.
- Brandão T, Brites R, Pires M, Hipólito J, Nunes O. Anxiety, depression, dyadic adjustment, and attachment to the fetus in pregnancy: Actor-partner interdependence mediation analysis. *J Fam Psychol.* 2019;33(3):294-303. doi: 10.1037/fam0000513.
- Costa-Martins JM, Moura-Ramos M, Cascais MJ, da Silva CF, Costa-Martins H, Pereira M, et al. Adult attachment style and cortisol responses in women in late pregnancy. *BMC Psychol.* 2016;4:1. doi: 10.1186/s40359-016-0105-8.
- Downe S, Finlayson K, Tunçalp O, Metin Gülmezoglu A. What matters to women: a systematic scoping review to identify the processes and outcomes of antenatal care provision that are important to healthy pregnant women. *BJOG.* 2016;123(4):529-39. doi: 10.1111/1471-0528.13819.
- García-León MÁ, Caparrós-González RA, Romero-González B, González-Perez R, Peralta-Ramírez I. Resilience as a protective factor in pregnancy and puerperium: Its relationship with the psychological state, and with Hair Cortisol Concentrations. *Midwifery.* 2019;75:138-45. doi: 10.1016/j.midw.2019.05.006.
- Georgieff MK. Iron deficiency in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223(4):516-24. doi: 10.1016/j.ajog.2020.03.006.
- Guardino CM, Schetter CD. Coping during pregnancy: a systematic review and recommendations. *Health Psychol Rev.* 2014;8(1):70-94. doi: 10.1080/17437199.2012.752659.
- Horney K. The denial of the vagina: A contribution to the problem of the genital anxieties specific to women. *Fem Sexuality.* 2018:253-65.
- Higuera-Matas A, Ucha M, Ambrosio E. Long-term consequences of perinatal and adolescent cannabinoid exposure on neural and psychological processes. *Neurosci Biobehav Rev.* 2015;55:119-46. doi: 10.1016/j.neubiorev.2015.04.020.
- Hildingsson I, Haines H, Karlström A, Nystedt A. Presence and process of fear of birth during pregnancy-Findings from a longitudinal cohort study. *Women Birth.* 2017;30(5):e242-7. doi: 10.1016/j.wombi.2017.02.003.
- Newsroom. In the hope of victory. What it's like to be pregnant during the war [Internet]. Newsroom. 2023. Available from: <https://novynarnia.com/2023/04/27/pry-nadiyi-na-peremogu-yak-cze-butyvagitnoyu-pid-chas-vijny/>.
- Vaskiv O. Since the beginning of the second birth in Ukraine, it has decreased by more than a quarter [Internet]. 2023. Soc news. Available from: <https://suspiine.media/540385-vid-pocatku-vtorognenna-narodzuvanist-v-ukraini-skorotilas-na-ponad-cvert/>.
- Ukrinform. Multimedia platform of foreign language of Ukraine [Internet]. 2023. Available from: <https://www.ukrinform.ua/rubric-society/3646539-za-casvijni-zagalna-kilkist-pologiv-zmensilas-na-36-tisac.html>.
- Kifle D, Azale T, Gelaw YA, Melsew YA. Maternal health care service seeking behaviors and associated factors among women in rural Haramaya District, Eastern Ethiopia: a triangulated community-based cross-sectional study. *Reprod Health.* 2017;14(1):6. doi: 10.1186/s12978-016-0270-5.
- Lee Y, Lee J, Tulo NB. Korean Forest Taegyo for reducing stress and emotional instability during pregnancy. *Inter J Childbirth Ed.* 2016;31(4):24-7.
- Lobel M, Ibrahim S. Emotions and mental health during pregnancy and postpartum. *Women's Reproductive Health.* 2018;5(1):13-9. doi: 10.1080/23293691.2018.1429378.
- Mor G, Aldo P, Avero A. The unique immunological and microbial aspects of pregnancy. *Nat Rev Immunol.* 2017;17:469-82. doi: 10.1038/nri.2017.64.
- Nurriel-Ohayon M, Neuman H, & Koren O. Microbial changes during pregnancy, birth, and infancy. *Front*

- Microbiol. 2016;1031. doi: 10.3389/fmicb.2016.01031.
24. Omidvar S, Faramarzi M, Hajian-Tilaki K, Nasiri Amiri F. Correction: Associations of psychosocial factors with pregnancy healthy life styles. PLOS ONE. 2018;13(5):e0197389. doi: 10.1371/journal.pone.0197389.
25. Pan WL, Gau ML, Lee TY, Jou HJ, Liu CY, Wen TK. Mindfulness-based programme on the psychological health of pregnant women. Women Birth. 2019;32(1):e102-09. doi: 10.1016/j.wombi.2018.04.018.
26. Tataj-Puzyna U, Kondraciuk K, Gotlib J. Selected problems of prematurity and prematurely born child care. Scie Quarterly Fides et Ratio. 2021;47(3):23-42. doi: 10.34766/fetr.v47i3.795.
27. Raphael-Leff J. Pregnancy: The inside story. 2018. Available from: <https://www.taylorfrancis.com/books/mono/10.4324/9780429478482/pregnancy-joan-raphael-leff>.
28. Renzi A, Solano L, Di Trani M, Ginobbi F, Minutolo E, Tambelli R. The effects of an expressive writing intervention on pregnancy rates, alexithymia and psychophysical health during an assisted reproductive treatment. Psychol Health. 2020;35(6):718-33. doi: 10.1080/08870446.2019.1667500.
29. Sanders SA, Wallace ML, Burke LE, Tapia AL, Rathbun SL, Casas AD, et al. Examining demographic and psychosocial factors related to self-weighting behavior during pregnancy and postpartum periods. Prev Med Rep. 2023;35:102320. doi: 10.1016/j.pmedr.2023.102320.
30. Seigel M. The rhetoric of pregnancy. University of Chicago Press; 2019. Available from: <https://press.uchicago.edu/ucp/books/book/chicago/R/bo16552199.html>.
31. Staneva AA, Bogossian F, Wittkowski A. The experience of psychological distress, depression, and anxiety during pregnancy: A meta-synthesis of qualitative research. Midwifery. 2015;31(6):563-73. doi: 10.1016/j.midw.2015.03.015.
32. Sudhinaraset M, Afulani P, Diamond-Smith N, Bhattacharyya S, Donnay F, Montagu D. Advancing a conceptual model to improve maternal health quality: The Person-Centered Care Framework for Reproductive Health Equity. Gates Open Res. 2017;1:1. doi: 10.12688/gatesopenres.12756.1.
33. Price SK, Coles DC. The study of the psychological state of women during child-bearing was carried Clusters of Behavioral Health and Psychosocial Risk for Child-bearing Women in Four Virginia Communities. Matern Child Health. 2019;23:287-91. doi: 10.1007/s10995-018-02720-1.
34. Traylor CS, Johnson JD, Kimmel MC, Manuck TA. Effects of psychological stress on adverse pregnancy outcomes and nonpharmacologic approaches for reduction: an expert review. Am J Obstet Gynecol MFM. 2020;2(4):100229. doi: 10.1016/j.ajogmf.2020.100229.
35. Tyrlik M, Konecny S, Kukla L. Predictors of pregnancy-related emotions. J Clin Med Res. 2013;5(2):112. doi: 10.4021/jocmr1246e.
36. Varshavsky J, Smith A, Wang A, Hom E, Izano M, Huang H, et al. Heightened susceptibility: A review of how pregnancy and chemical exposures influence maternal health. Reprod Toxicol. 2020;92:14-56. doi: 10.1016/j.reprotox.2019.04.004.
37. Verner G, Epel E, Lahti-Pulkkinen M, Kajantie E, Buss C, Lin J, et al. Maternal Psychological Resilience During Pregnancy and Newborn Telomere Length: A Prospective Study. Am J Psychiatry. 2021;178(2):183-92. doi: 10.1176/appi.ajp.2020.19101003.
38. Sermyagina OS, Atkind AM. Colour attitudes test in family psychodiagnostics. Question Psychol. 1991;3:80-5.
39. Osgood CE. The nature and measurement of meaning. Psychological Bull. 1952;49(3):197.
40. Bosma CM, Granger AM. Sharing is caring: Ethical implications of transparent research in psychology. Am Psychol. 2022;77(4):565. doi: 10.1037/amp0001002.
41. Savchenko YuYu. Parenthood in the aspect of perinatal psychology. Pedagogical Process: Theory Practice. 2016;3:119-23.
42. Velykodna MS. The influence of a psychologist's pregnancy on the event of psychological counseling. Bulletin of Odessa National University. Psychol. 2015;2(36):16-25. doi: 10.18524/2304-1609.2015.2%20(36).134861.
43. Opendatabot. The birth rate in Ukraine has decreased by 28% since the beginning of the Great War. [Internet]. Opendatabot. 2023. Available from: <https://opendatabot.ua/analytics/birth-crisis-2023>.
44. Lapikotska K. Demography and reconstruction of Ukraine: the expert named the problem that will have to be solved [Internet]. Social news. 2023. Available from: <https://suspilne.media/437253-demografia-i-vidbudova-ukraini-ekspertka-nazvala-problemi-akidovedetsa-virusuvati/>.
45. Lukashevich. NM, Olkhovskiy VO. Psychological components of gestational dominance in pregnant women. Theoretical and experimental meditation. 2011;4(53):124-7.
46. Saeed SA, Cunningham K, Bloch RM. Depression and anxiety disorders: benefits of exercise, yoga, and meditation. Am Fam Phys. 2019;99(10):620-7.
47. Zhabchenko IA, Kornietz NG, Tertychnaya-Telyuk SV, Kovalenko TN. Peculiarities of psychoemotional condition of pregnant women-displaced persons. Rep Vinnytsia Nat Med Uni. 2018;22(1):99-103. doi: 10.31393/reports-vnmedical-2018-22(1)-19.
48. Babieva NS, Sidyacheva NV, Mudrak SA, Kalinin IV, Zolotkova EV, Buyanova W, et al. Specific features of self-perception and anxiety of a woman with pathology of pregnancy. J General Med. 2018;15(4):1-6. doi: 10.29333/ejgm/93130.

*Стаття надійшла до редакції 28.08.2023. – Дата першого рішення 05.09.2023. – Стаття подана до друку 19.10.2023*

# What is in common between preeclampsia, HSP70 and medieval headwear?

## Part I. Serum HSP70 in preeclampsia: systematic review and meta-analysis

O. K. Popel, D. O. Govsiev

Bogomolets National Medical University, Kyiv

**The objective:** to investigate the relationship between HSP70 concentrations in maternal serum and preeclampsia and assess the prospects of using HSP70 as a preeclampsia predictor.

**Materials and methods.** The original publications, which study HSP70 in maternal serum of preeclamptic women, were searched and analyzed. Papers were identified with Scopus, PubMed Central, Virtual Health Library databases, published before January 2023, the keywords were «HSP70», «preeclampsia», «heat shock protein 70», «pregnant».

Statistical analysis was performed via software EZR 1.55.

**Results.** 16 case-control studies were included, making a total of 751 pregnant women with preeclampsia and 719 healthy pregnant women. The analysis found the statistically significant difference between HSP70 concentrations in maternal serum of preeclamptic and healthy pregnant patients. Cochrane Q-test showed high heterogeneity among studies ( $p < 0.01$ ), the value of the  $I^2$  statistic was 97%.

Dividing the studies into groups made it possible to reduce or remove heterogeneity completely. This high level of heterogeneity for publications together, but low within most groups, suggests that there are certain factors that significantly influence some studies.

**Conclusions.** The conducted systematic review and meta-analysis confidently indicate an increased average serum concentration of HSP70 in pregnant women with preeclampsia compared to healthy pregnant women at the corresponding gestational age.

No statistically significant relationship was found between increased HSP70 concentration in preeclampsia and pregnant women's age, gestational age, systolic and diastolic blood pressure. Quantitative assessment of HSP70 levels is complicated by the lack of a single standard for laboratory diagnostics. The case-control design of the presented studies limits their significance.

The use of HSP70 as a predictor of preeclampsia is promising, but requires further study and prospective cohort studies.

**Keywords:** HSP70, heat shock protein 70, preeclampsia, chronic hypertension, superimposed preeclampsia, pregnancy, systematic review, meta-analysis.

### Що спільного між преєклампсією, HSP70 та середньовічним капелюхом?

#### Частина I. Сироватковий HSP70 при преєклампсії: систематичний огляд та мета-аналіз

O. K. Попель, Д. О. Говсєєв

**Мета дослідження:** встановлення зв'язку між концентраціями HSP70 в сироватці крові вагітної та преєклампсією, оцінювання перспективи використання HSP70 у якості предиктора преєклампсії.

**Матеріали та методи.** Проведені пошук та аналіз оригінальних досліджень, які присвячені вивченню HSP70 у сироватці крові у жінок із преєклампсією. Роботи ідентифікували за допомогою баз Scopus, PubMed Central, Virtual Health Library, пошук включав публікації до січня 2023 року, застосовували ключові слова «HSP70», «preeclampsia», «heat shock protein 70», «pregnant».

Статистичний аналіз проводили за допомогою програмного забезпечення EZR 1.55.

**Результати.** Було відібрано 16 досліджень типу «випадок-контроль», які сумарно включали 751 вагітну із преєклампсією та 719 здорових вагітних. Проведений аналіз знайшов статистично значущу різницю між сироватковими концентраціями HSP70 у здорових вагітних та вагітних з преєклампсією. Q-тест Кохрена продемонстрував високу гетерогенність серед досліджень ( $p < 0,01$ ), значення статистики  $I^2$  дорівнювало 97%.

Поділ досліджень на групи дозволив зменшити або виключити гетерогенність. Такий високий рівень гетерогенності для публікацій разом, але невисокий всередині більшості груп, свідчить про те, що існують певні фактори, які істотно впливають на деякі дослідження.

**Висновки.** Проведені систематичний огляд та мета-аналіз впевнено свідчать про підвищену у середньому сироваткову концентрацію HSP70 у вагітних із преєклампсією порівняно зі здоровими вагітними у відповідний гестаційний термін. Не було виявлено статистично значущої залежності між підвищенням концентрації HSP70 при преєклампсії та віком вагітних, гестаційним терміном, систолічним та діастолічним тиском. Кількісне оцінювання рівнів HSP70 ускладнено

відсутністю єдиного стандарту лабораторної діагностики. Планування представлених досліджень у вигляді «випадок-контроль» обмежує їхнє значення.

Використання HSP70 у якості предиктора преєклампсії перспективне, але потребує подальшого вивчення та проведення проспективних когортних досліджень.

**Ключові слова:** HSP70, білок теплового шоку 70, преєклампсія, хронічна гіпертензія, накладена преєклампсія, вагітність, систематичний огляд, мета-аналіз.

Preeclampsia remains one of the leading causes of maternal and perinatal morbidity and mortality worldwide [1]. The pathogenesis and predictors of preeclampsia are still under investigation. Preeclampsia even earned epithet the «disease of theories» [2]. One of the areas of preeclampsia research is the study of heat shock proteins (HSP) – proteins whose expression increases under stress factors influence [3–5].

It is believed that the initiating factor of preeclampsia is cytotrophoblast invasion violation and spiral artery remodeling [2, 6, 7]. Placental ischemia development leads to an imbalance between anti-angiogenic and angiogenic factors, generalized endothelial dysfunction, excessive inflammatory response and oxidant stress [6–11]. These conditions, as well as hemodynamic stress, are capable of inducing HSP70 expression [4, 5].

HSP70 is the traditional protein's term, named by mass in daltons. Since 2008, according to Human Genome Organization (HUGO) Gene Nomenclature Committee recommendations, the HSP70 protein family has been named HSPA [12]. It is currently known that the human genome encodes about 15 proteins of the HSPA family (HSP70) [13]. Coding by different genes enables the rapid synthesis of a sufficient number of HSPs in response to many factors and reflects evolutionary diversity [13].

HSP proteins are universal chaperones (from French chaperon – «to accompany», «companion»), that is, proteins that bind to other proteins and perform a number of functions. The term «chaperone» became generally accepted in 1987 after R. John Ellis put forward the hypothesis of universal proteins that are responsible for peptides shape [14]. This name, due to its vividness and imagery, gained widespread popularity.

In the Middle Ages in France, a chaperone was a headwear. The famous French folk tale «Little Red Riding Hood» is called «Le Petit Chaperon rouge». Today we know that all eukaryotic cells have «protective hats» – chaperones.

HSP70 (HSPA1A) is located in the nucleus and cytoplasm of the cell in a complex with the HSP gene transcription factor called heat shock factor (HSF) [15, 16]. When stress factors appear, HSF separates from HSP70, accumulates in the nucleus and activates the production of new HSP70 [15, 16]. HSP70 is an adenosine triphosphate-dependent (ATP-dependent) protein that requires co-factors for activation, one of which is HSP40 [15, 16]. The attachment of HSP40 to HSP70 initiates the hydrolysis of adenosine triphosphate (ATP) to adenosine diphosphate (ADP), which increases the HSP70 affinity with peptides [15, 16]. HSP70 genes expression occur quickly after stress factors occurrence [15, 16]. After the end of the stress factor influence, HSF again joins free HSP70 [15, 16].

HSP70 is involved in many processes of protein's life: folding (spatial folding of the protein molecule), refolding (correction of the incorrect conformation of pro-

teins), translocation through membranes, aggregation or disaggregation, proteolytic degradation of proteins that couldn't be corrected, and is also a component of the apoptosis regulatory mechanism at all its stages [13, 15–19].

HSP70 has also been identified on cell's surface, in the intercellular space, and in blood serum [13, 20]. In the case of extracellular location, HSP70 has additional functions [21]. HSP70 participates in cell cycle, inflammatory and immune reactions [22–24]. HSP70 stimulates the immune response, possibly due to the cross-homology between human and infectious agent's HSP70 [25].

Extracellular HSP70 can act as cytoprotector: for example, under hemodynamic stress influence, it binds to vascular smooth muscle cells surface protecting cells from apoptosis [26]. HSP70 takes part in inflammatory and immune processes: HSP70 binds to CD14, CD91, Toll receptors on antigen-presenting cells and stimulates cytokines production (tumor necrosis factor, interleukin) [27]. Autoimmune reactivity associated with HSP70 can stem from response to peptides, which are produced during cell damage [28, 29].

HSP70 was detected in blood serum of non-pregnant and pregnant women alike [30–32]. Is there an association between serum HSP70 and preeclampsia? Are there any additional factors during pregnancy that may affect serum HSP70 levels? Does HSP70 concentration in pregnant women with superimposed preeclampsia has any peculiarities?

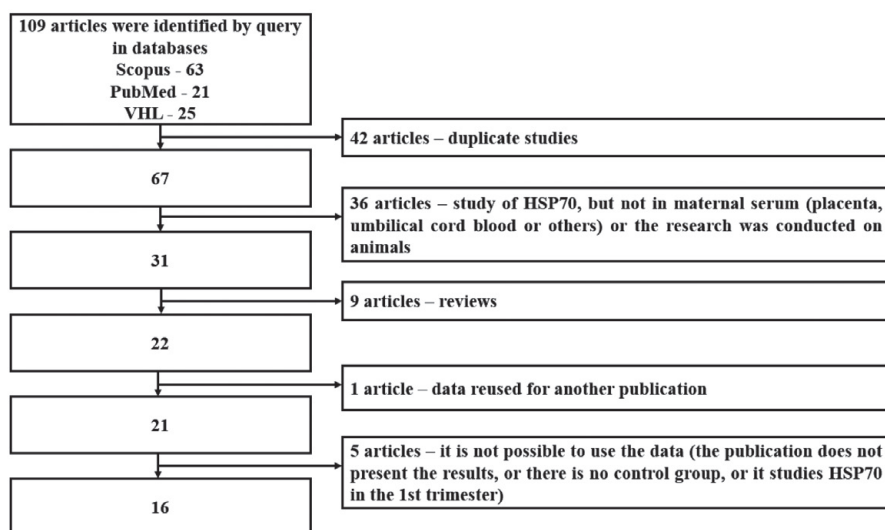
There is a systematic review and meta-analysis Saghafi N. et al. (2018), which studied HSP70 in preeclampsia and included 7 publications from 2002 to 2011 years [4]. However, the question of HSP70 and other HSPs contribution to preeclampsia development has not been settled yet, searches continue, new original studies appear to this day. Publications report HSP concentrations not only in blood serum but also in the placenta, umbilical cord blood, uterine tissues, they may also report the level of gene expression [3, 33, 34]. There are articles whose results suggest a relationship between HSP and hypertension development [18]. Curiosity about HSPs and their role in various processes is only growing. For instance, in response to the query «HSP» the PubMed database gives 107 results among meta-analyses and systematic reviews and more than 17 000 publications of all types. Considering papers published only last 5 years these numbers are 65 and about 4 000, respectively.

The first part of this study focuses on HSP70 research in preeclampsia. For the meta-analysis, it was decided not to be limited by studies of recent years, but to pick relevant articles published anytime to get the most complete picture.

## MATERIALS AND METHODS

### Identification of studies for meta-analysis

A search and analysis of original publications, related to the study of HSP70 level in blood serum in women with



**Figure 1. Flowchart which reflects the selection process**

preeclampsia, was carried out. The meta-analysis was conducted according to the recommendations of PRISMA (2020) [35].

Publications were identified by two researchers independently via Scopus, PubMed Central, Virtual Health Library (VHL) databases, the search included publications up to January 2023. Scopus was searched among «Title, Abstract, Keywords», the query consisted of «HSP70», «heat shock protein 70», «preeclampsia» connected by the AND operator. The query for PubMed and VHL was «HSP70 AND heat AND shock AND protein 70 AND preeclampsia AND pregnant» (for VHL, the search settings was «Title, Abstract, Subject»). The search had no language restrictions.

For every identified by search article the full texts were obtained, reviewed and it was decided whether to include them in the analysis or not. For the meta-analysis, original studies which reported the level of HSP70 in the blood serum of pregnant women and with a cohort or «case-control» design were selected. Exclusion criteria were duplicate articles, reviews, case reports. Studies were included in the analysis if there was reported: sample sizes, serum HSP70 concentrations after 20 weeks in the format of mean with standard deviation (SD) or median with interquartile range (Q1-Q3 – IQR), or median with minimum and maximum values (min-max). The process of selecting publications for meta-analysis is shown in Figure 1.

For meta-analysis were used the results of studies of pregnant women with preeclampsia and control groups of healthy pregnant women. Several researches also looked at pregnant women with gestational hypertension (2 studies – 59 participants), superimposed preeclampsia (1 study – 20 participants), HELLP syndrome (1 study – 10 participants), preeclampsia and fetal growth restriction (FGR) (1 study – 25 participants), active labor at the time of obtaining blood samples (1 study – 50 participants); these subgroups were not included in the meta-analysis to remove additional factors, which may influence result, and create a homogeneous sample.

### Statistical methods

To apply statistical methods of meta-analysis, the research results were converted into a single format:  $m \pm SD$ , where  $m$  – mean,  $SD$  – standard deviation. For studies where median and interquartile range or median with minimum and maximum values were reported, the mean and standard deviation were estimated by the Box-Cox transformation method [36], using «bc.mean.sd» function of «estmeansd» library of the R programming language [37].

Standardized mean difference (SMD) was chosen as effect size metric – the difference between the averages of preeclampsia group and control group divided by pooled standard deviation. SMD does not change if studies are conducted in different measurement systems. If the differences in mean values make up the same proportion of the standard deviation, the SMD indicator will be similar [38]. Further analysis was performed in EZR 1.55 software.

A forest plot was built to assess data heterogeneity and clarify the SMD indicator. Publications were divided into 5 groups based on SMD size. Forest plot shows the interval estimates by both common-effects model and random-effects model for every group.

Confidence intervals were calculated using Hedges' G method, weights in forest plot were calculated via inverse variance method. The presence of heterogeneity was checked by the Cochrane Q test, where the restricted maximum-likelihood estimator was used to evaluate  $\tau^2$ . The  $I^2$  statistics was calculated on the basis of Cochrane Q test.

To find the main sources of heterogeneity in the data on HSP70 concentration, a meta-regression model was built (dependency of SMD on other parameters). It is generally recommended to build a meta-regression model only if more than ten studies with the specified parameter [39]. Such criteria were met by maternal age (14 studies), systolic and diastolic pressure (13 studies), gestational age (14 studies). Each parameter was taken in turn as an independent variable in a one-parameter linear regression

model. However, data on the parameters were reported by the researchers separately for the control and preeclampsia groups. Hence, for meta-regression, the average of the whole sample  $\bar{m}$  was used, which included both control and preeclampsia groups, according to the formula:

$$\bar{m} = \frac{n_1 \cdot m_1 + n_2 \cdot m_2}{n_1 + n_2}$$

where  $n_1, n_2$  – participants number in control and preeclampsia groups, respectively;

$m_1, m_2$  – average HSP70 number in control and preeclampsia groups, respectively.

The conclusion about the dependence of SMD on parameters (maternal age, systolic and diastolic pressure, gestational age) was drawn based on the statistical significance of linear regression coefficients.

The presence of publication bias was checked via funnel plot, Egger's statistical test was used, with standard deviation as a predictor, weights were calculated using inverse variance. Additionally, the presence of publication bias was checked by DOI plot and calculating the Lewis-Furuya-Kanamori asymmetry index (LFK index) [40]. The DOI graph and LFK index were calculated using «lfkindex» function of «metasens» library of the R programming language.

Sensitivity analysis also was conducted via leave-one-out method. The function «metainf» of «meta» library of the R programming language was used for this purpose.

## RESULTS

As a result of a database search, 109 publications were found. After excluding articles that were duplicated or did not meet the inclusion criteria, 16 original studies were selected for analysis (Figure 1), making a total of 751 women with preeclampsia and 719 healthy pregnant women.

Data on HSP70 concentrations in preeclampsia and control groups were extracted from 16 studies. If required values were presented only on plot, it was extracted via

online service WebPlotDigitalizer. Numerical data of 8 studies are translated into the format  $m \pm SD$ , where  $m$  – average,  $SD$  – standard deviation. Table 1 shows selected studies, reported HSP70 concentrations (if necessary, converted to mean and standard deviation format), number of participants.

It is noticeable from Table 1, that the average level of HSP70 varied significantly among studies, sometimes by one order of magnitude or even two. Therefore, for effect size measurement in the meta-analysis, the standardized mean difference (SMD) was chosen. A forest plot was built and included studies were divided into 5 groups depending on the size of the SMD (Figure 2). It is necessary to note that Zhu J. et al. 2014 [34] contained data on HSP70 concentration separately for preeclampsia and severe preeclampsia groups. Therefore, it was included in the meta-analysis as 2 separate studies: one with calculated SMD for preeclampsia versus controls, the other for severe preeclampsia versus controls. Thus, the control group for Zhu J. et al. 2014 [34] was included in the meta-analysis twice. That's why forest plot on Figure 2 shows a total of 749 healthy pregnant women.

When building forest plot the following groups were identified:

- Group A – articles, where SMD is in 0.81 – 1.39 interval;
- Group B – articles, where SMD is in -0.06 – 0.30 interval;
- Group C – articles, where SMD is in 12.10 – 13.28 interval;
- Group D – articles, where SMD is in 2.50 – 6.36 interval;
- Group E – articles, where SMD was -2.57.

For A, B, C, D groups separate forest plots were built (respectively, fig 2a, 2b, 2c, 2d) for more convenient data visualization.

Table 1

**Studies, included in meta-analysis, reported HSP70 concentrations and converted to mean and standard deviation format, number of participants**

Publication	Control group			Preeclampsia group		
	HSP70, ng/ml, reported in article	HSP70, ng/ml, converted	Sample size	HSP70, ng/ml, reported in article	HSP70, ng/ml, converted	Sample size
Jirecek S. et al. 2002 [41]	1.010 ± 1.380	–	55	2.820 ± 8.330	–	55
Livingston J. et al. 2002 [42]	30.100 ± 11.500	–	51	35.400 ± 96.700	–	47
Fukushima A. et al. 2005 [43]	6.100 ± 0.600	–	46	24.400 ± 3.600	–	7
Molvarec A. et al. 2006 [5]	0.310 (0.270 – 0.390)*	0.332 ± 0.094	127	0.550 (0.420 – 0.800)*	0.646 ± 0.328	93
Molvarec A. et al. 2007 [44]	0.3 (0.270 – 0.330)*	0.262 ± 0.057	20	0.540 (0.470 – 0.790)*	0.625 ± 0.334	20
Molvarec A. et al. 2009 [45]	0.280 (0.030 – 0.590)**	0.283 ± 0.115	70	0.580 (0.150 – 3.470)**	0.726 ± 0.525	67
Molvarec A. et al. 2011 [46]	0.280 (0.210 – 0.310)*	0.299 ± 0.047	60	0.580 (0.390 – 0.810)*	0.639 ± 0.276	60
Saghafi N. et al. 2013 [47]	0 (0 – 4.000)*	2.716 ± 0.693	39	9.000 (0 – 23.500)*	9.424 ± 6.843	41
Zhu J. et al. 2014 [34]	1.880 ± 0.790	–	30	2.610 ± 0.980	–	30
				3.100 ± 1.180	–	30
Akbarzadeh-Jahromi M. et al. 2015 [48]	0.763 ± 0.091	–	31	0.504 ± 0.107	–	31
Romao-Veiga M. et al. 2018 [49]	0.680 (0.008 – 1,090)**	0.668 ± 0.216	20	0.907 (0.405 – 1.273)**	0.885 ± 0.221	20
Álvarez-Cabrera M. 2018 [50]	1.600 ± 0.120	–	28	2.338 ± 0.113	–	62
Zhou X. et al. 2019 [51]	36.000 ± 0.070	–	40	3.920 ± 0.350	–	86
Hua Lai et al. 2020 [52]	0.480 ± 0.220	–	50	3.230 ± 1.760	–	30
Romao-Veiga M. et al. 2020 [53]	<34 week	0.800 (0.500 – 0.900)**	0.774 ± 0.102	16	4.500 (0.800 – 6.000)**	4.360 ± 0.930
	>34 week	0.700 (0.600 – 0.900)**	0.717 ± 0.082	16	0.600 (0.090 – 1.900)**	0.693 ± 0.471
Romao-Veiga M. et al. 2022 [54]	0.674 (0,008 – 1,082)**	0.664 ± 0.227	20	0.901 (0.402 – 1.264)**	0.889 ± 0.212	20
Total			719			751

Note:  $m \pm SD$  – data is presented as mean and standard deviation; \* – median (Interquartile range); \*\* – median (Minimum, Maximum). The results are rounded to thousandths

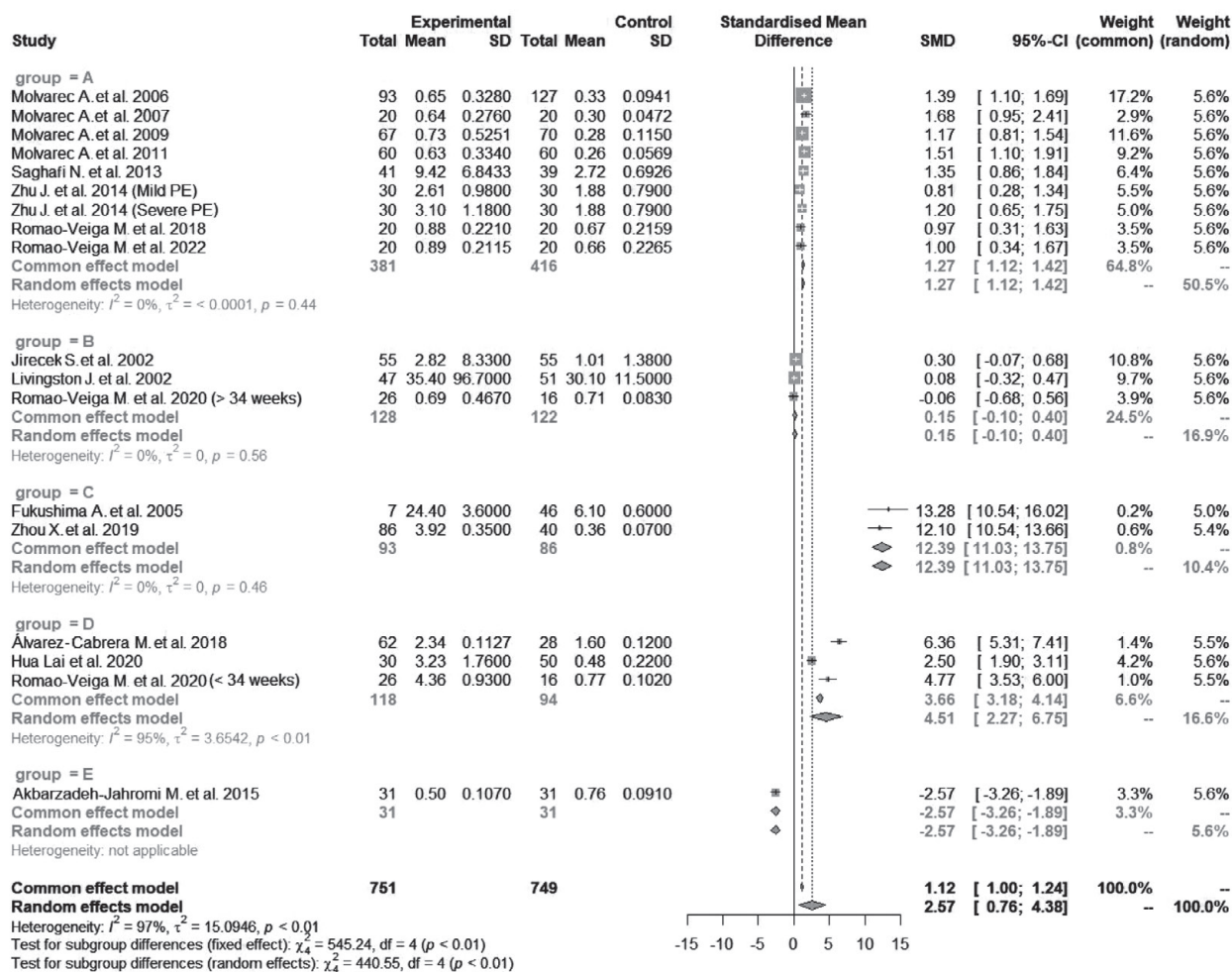


Figure 2. Forest plot with division into groups

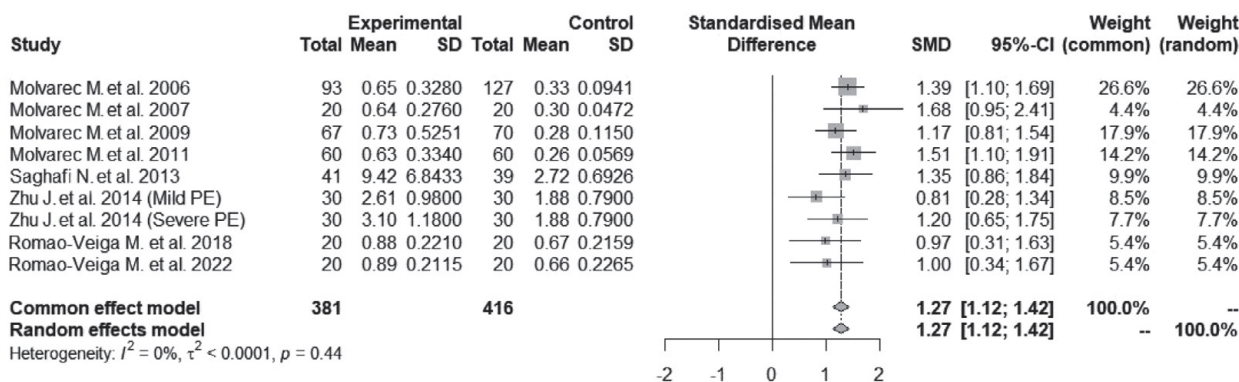


Figure 2a. Forest plot of group A

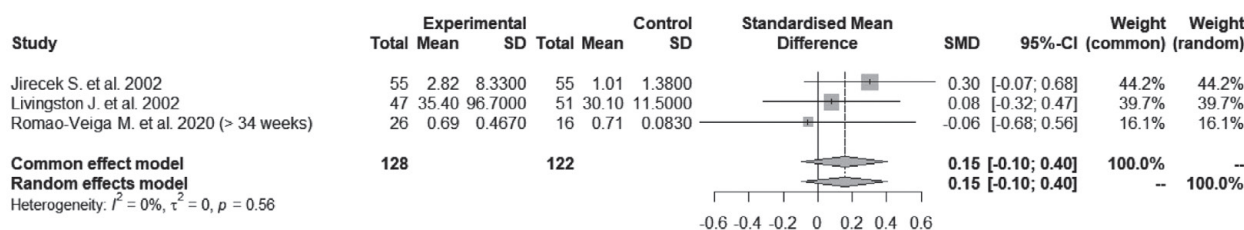


Figure 2b. Forest plot of group B



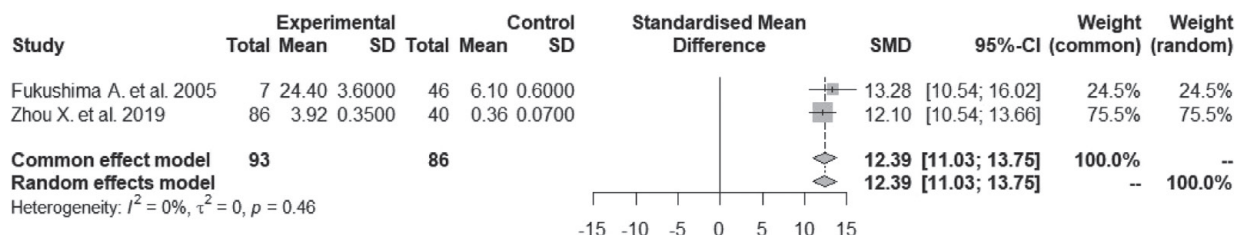


Figure 2c. Forest plot of group C

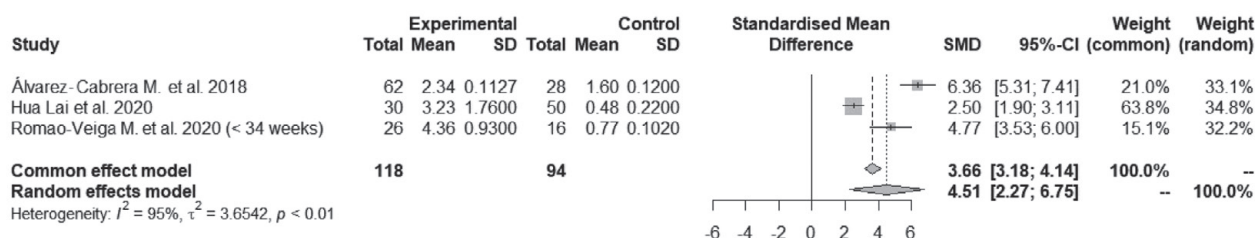


Figure 2d. Forest plot of group D

Out of 16 publications, only two (Romao-Veiga M. et al. 2020 [53] for group of gestational age less than 34 weeks, Akbarzadeh-Jahromi M. et al. 2015 [48]) had negative standardized difference means (worth noting, in Romao-Veiga M. et al. 2020 [53], the mean and standard deviation were estimated by the median and minimum and maximum values, which may cause errors).

The weighted mean SMD across all papers with the corresponding 95% confidence interval was 1.12 (1.00–1.24) for common-effects model and 2.57 (0.76–4.38) for random-effects model. Since both intervals do not contain 0, it can be assumed that the concentration of HSP70 in serum is significantly higher in patients with preeclampsia than in the control group at  $p < 0.05$ .

The Cochran Q-test showed high heterogeneity among studies ( $p < 0.01$ ), the value of the  $I^2$  statistic was

97%. However, within most groups heterogeneity was lower: in group A (8 studies)  $I^2$  was 0% ( $p = 0.44$ ), in group B (3 studies) – 0% ( $p = 0.56$ ), in group C (2 studies) – 0% ( $p = 0.46$ ), in group D (3 studies) – 95% ( $p < 0.01$ ). This high level of heterogeneity, but small within most groups, suggests certain factors are present that significantly influence some studies. The reason may be the lack of laboratory diagnostic standards and the use of diagnostic kits from different manufacturers.

The results of constructing meta-regression models are shown in Figure 3 ((a) is dependence of effect size SMD from maternal age, (b) – from gestational age, (c) – from systolic pressure (SP), (d) – from diastolic pressure (DP)). The corresponding coefficients «a», «b» of the linear regression  $SMD = ax + b$ , where x – parameter (maternal age, gestational age, SP and DP), are shown in Table 2.

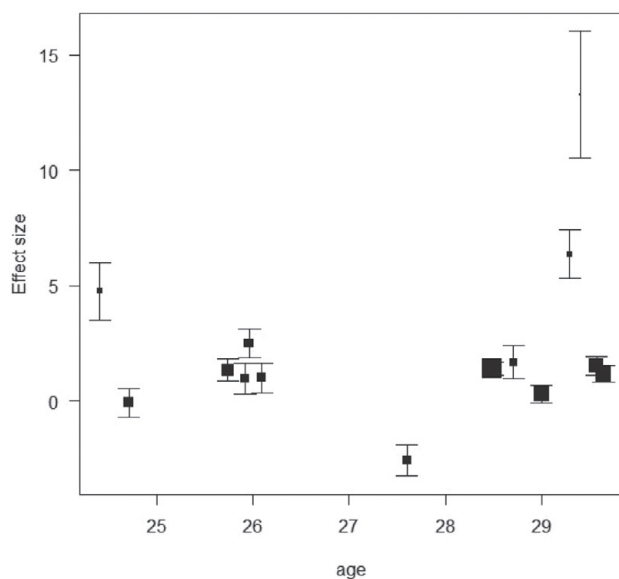


Figure 3(a). Dependence of effect size SMD from maternal age

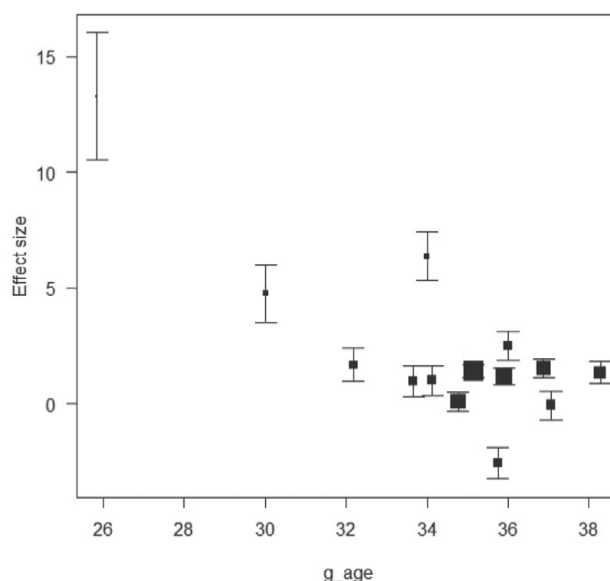


Figure 3(b). Dependence of effect size SMD from gestational age

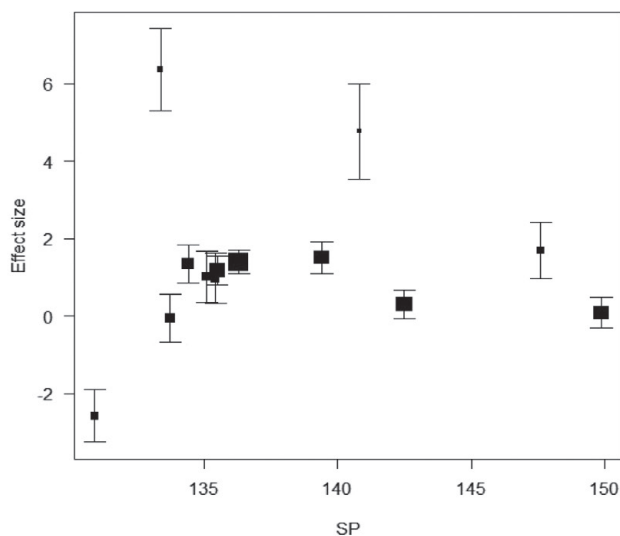


Figure 3(c). Dependence of effect size SMD from SP

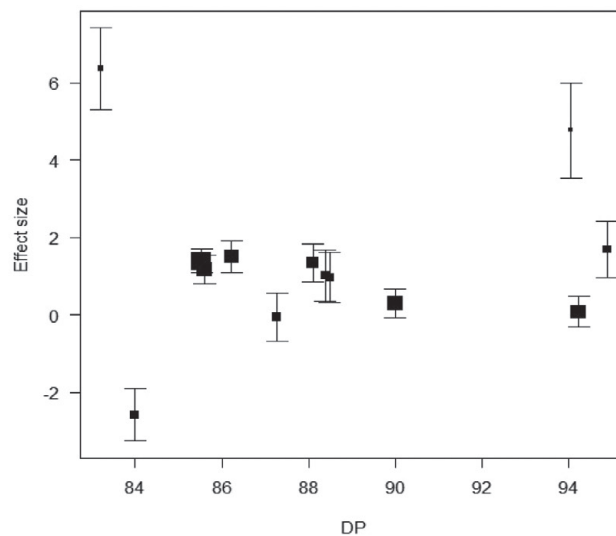


Figure 3(d). Dependence of effect size SMD from DP

Table 2

Meta-regression coefficients

Model	a	p level	b	p level
Maternal age	0.427	0.362	-9.460	0.464
Gestational age	-0.869	<0.001	32.100	<0.001
Gestational age (excluded Fukushima A. et al. 2005)	-0.445	0.0689	17.100	0.0464
Systolic pressure	0.0156	0.879	-0.808	0.955
Diastolic pressure	0.0273	0.859	-1.06	0.937

Gestational age is the only parameter where coefficients «a», «b» differed from zero at a statistically significant level. However, if we remove the study of Fukushima A. et al. 2005 [43] (where SMD was significantly larger compared to others, and included only 7 cases of preeclampsia), the values cease to be statistically significant.

The funnel plot was built to test for publication bias in Figure 4(a). Most powerful studies (with standard error less than 0.4) fall within the 95% pseudo-confidence interval, being scattered symmetrically (Figure 4(a)). Egger's test accepted the hypothesis of publication bias at the level of  $p < 0.01$  ( $p = 0.0155$ ). However, it should be noted

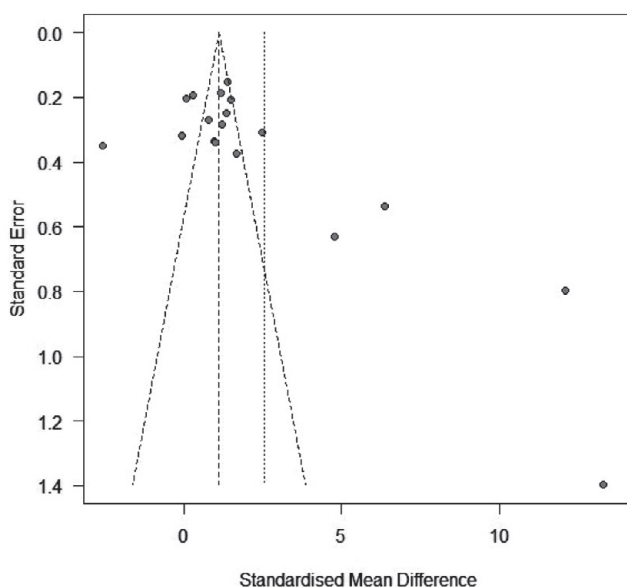


Figure 4(a) Funnel-plot. Left dotted vertical line is weighted SMD from common-effects model, right – random-effects model

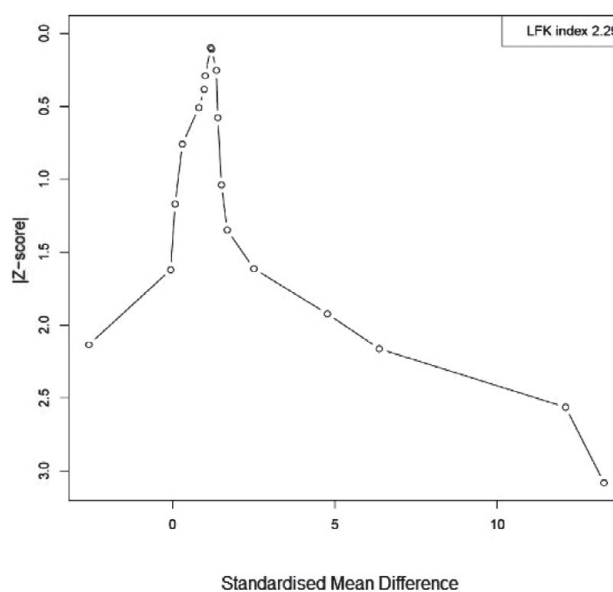
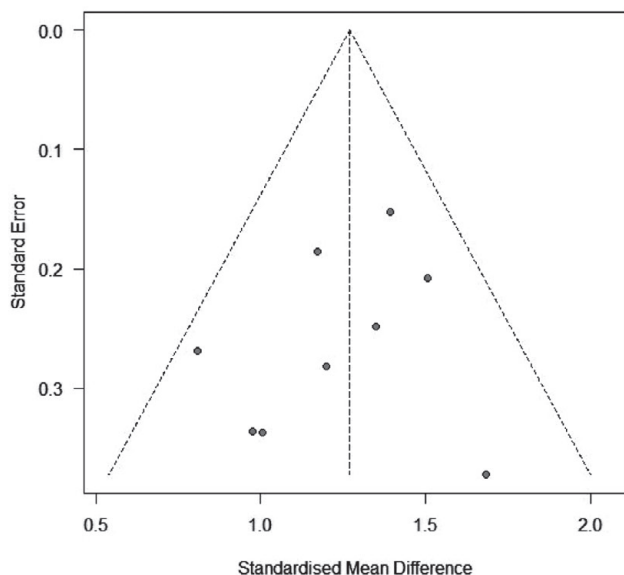
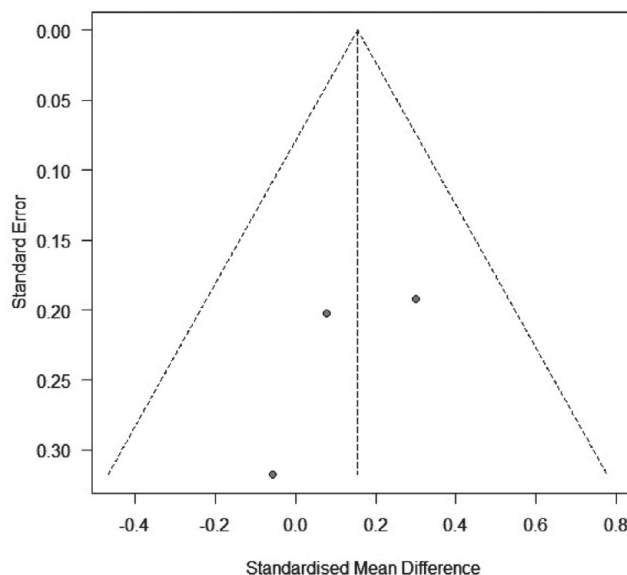


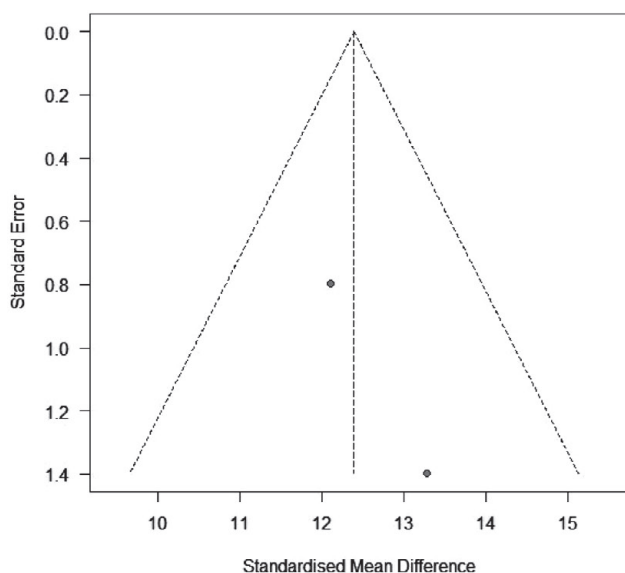
Figure 4(b) DOI-plot. Each point corresponds publication, just as in funnel-plot, asymmetry is measured via LFK index



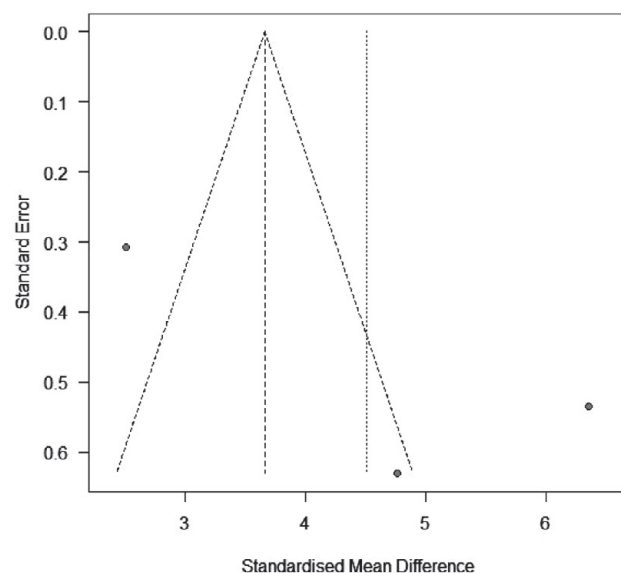
**Figure 5(a). Funnel plot for group A. Dotted line is weighted SMD from common-effects model**



**Figure 5(b). Funnel plot for group B. Dotted line is weighted SMD from common-effects model**



**Figure 5(c). Funnel plot for group C. Dotted line is weighted SMD from common-effects model**



**Figure 5(d). Funnel plot for group D. Dotted line is weighted SMD from common-effects model**

that a lot of research is needed for sufficient power [39]. Hence, further research is necessary for confident conclusions. Figure 4(b) shows the DOI plot, the LFK index was 2.29, indicating significant asymmetry when considering all publications in general. This is one of the reasons why it is necessary to divide the works into groups and investigate whether the asymmetry was preserved.

For groups A, B, C, D Figure 5 ((a), (b), (c), (d) for each group) shows separate funnel plots using the common-effects model. It can be seen that all studies in groups A, B, C are inside the pyramid, scattered both in left and right part. Due to the small number of publications in each group, they were not checked by Egger's criterion.

DOI graphs for groups with LFK indices are shown in Figure 6 ((a), (b), (c), (d) for each group). For groups A, B, C, D, the indices were, respectively, -1.54, 2.53, 2.89, 3.39. So, there is moderate asymmetry in group A, and strong in groups B, C, and D. However, groups B, C, and D contained few elements, so drawing conclusions about asymmetry does not make sense. It is also worth remembering that for continuous variables there are cases when asymmetry in the funnel plot exists even in the absence of bias [55].

Sensitivity analysis via leave-one-out method gives reason to believe that the weighted estimate of the SMD value is stable and removing of one study (each in turn)

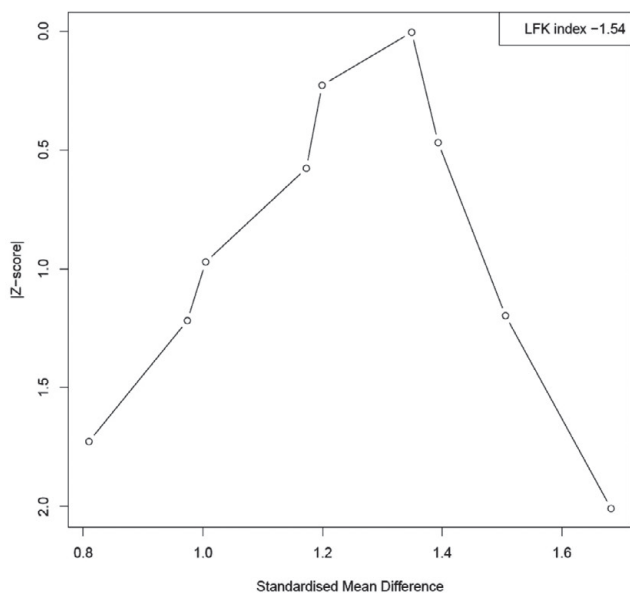


Figure 6 (a). DOI plot for group A

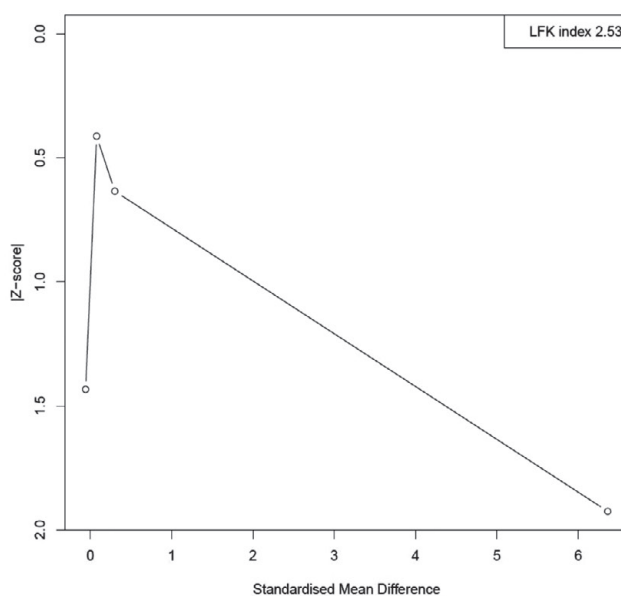


Figure 6 (b). DOI plot for group B

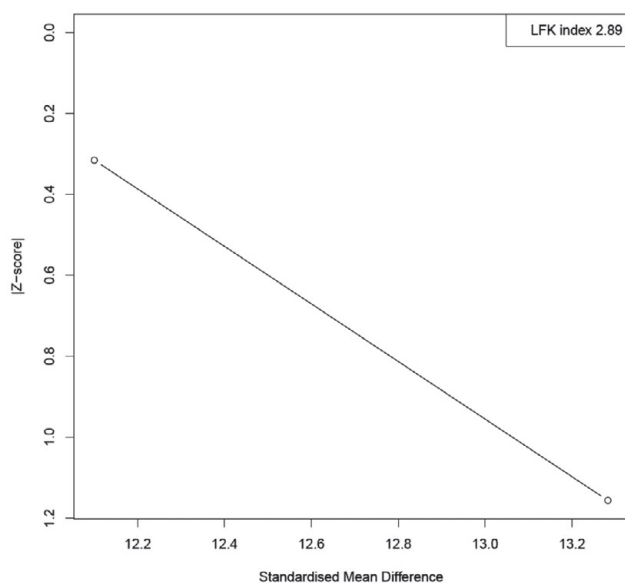


Figure 6 (c). DOI plot for group C

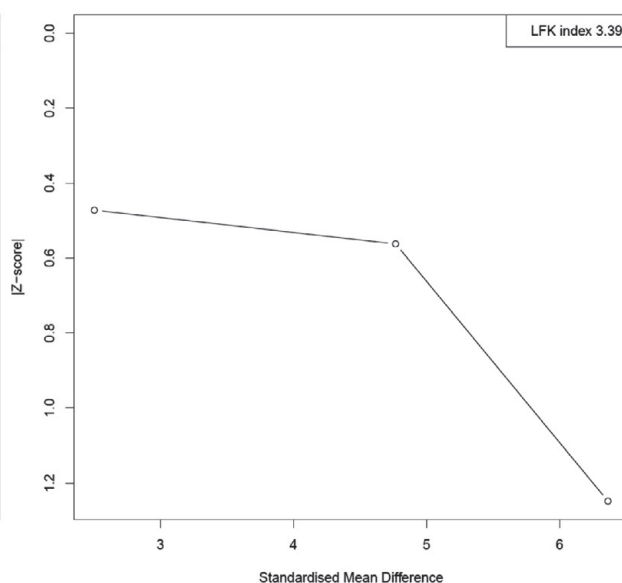


Figure 6 (d). DOI plot for group D

from the analysis does not change the statistical significance (Figure 7).

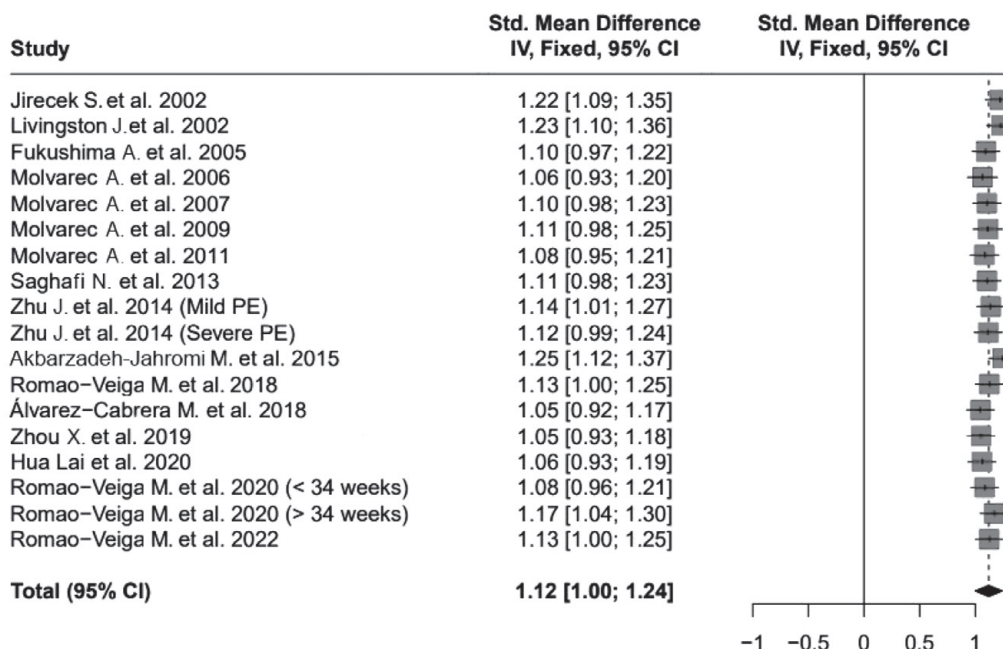
### DISCUSSION

There are 16 publications, which were included in the meta-analysis; in total, the study group included 751 pregnant women with preeclampsia and 719 healthy pregnant women as a control group. Works were identified via Scopus, PubMed Central, Virtual Health Library databases. One of meta-analysis limitations is that searches were not conducted in other regional databases (for example, Hindawi, National Library of China). Sometimes, lack of English translation

of the article makes it impossible to be indexed by more well-known databases.

As for limitations of analysis, the absence of exact values of mean and standard deviation of HSP70 concentration in 8 studies could be mentioned. In 4 studies, they had to be estimated from median (range), and from median (interquartile range) in the other 4 using the Box-Cox transformation method. However, the error could be considered negligible. Insignificantly minor inaccuracy occurred from extracting data from plots using WebPlot-Digitalizer in 2 studies.

The main limitation was the absence of laboratory diagnostics standards, use of diagnostic kits from differ-



**Figure 7. Forest plot of sensitivity analysis in meta-analysis**

ent manufacturers by researchers, which eventually led to results that differed by 2 orders of magnitude. There is a study, where HSP70 serum concentration was measured with different enzyme-linked immunosorbent assay ELISA kits for every participant and then compared, the results varied significantly [56]. There were also differences in serum preparation (centrifugation for 5 or 10 minutes at 5000, 3000 or 1200 rpm) and in storage before the study (- 20 °C in two studies, - 70 °C in another one, - 80 °C in the remaining studies). The use of SMD analysis made it possible to compare the results obtained in different scales.

A limitation of all studies was that they were designed as case-control.

Some publications were excluded from the analysis. It is possible to examine work, published in 2013 by a group of researchers Jose C. Pera oli et al. (St. Paul, Brazil). The study included 237 pregnant women, divided by two groups with early preeclampsia onset and late one. Serum concentration of HSP60 and HSP70 were compared, their correlation with cytokine levels were determined [57]. HSP70 levels, obtained in group with early-onset preeclampsia, were significantly higher than those in women with late-onset preeclampsia. This study had a design limitation (did not report a control group of healthy pregnant women) and was therefore it was not included in meta-analysis.

In 2023, the research group Claudia M. Robellada-Zarate et al. (Mexico City, Mexico) addressed the topic of HSP70 during pregnancy [58]. It should be mentioned that this is the first prospective cohort study of HSP70. 48 pregnant women were included in the study, whose levels of HSP70, HSP60, and HSP27 were determined during the first screening examination at gestational age of 12 weeks. Researchers tried to find relationship between

HSP level in the 1st trimester and preeclampsia development in the future. This publication was not included in the meta-analysis because it contained information on HSP70 in the first trimester.

There are also publications available, that report a change in HSP70 concentrations in blood serum or the expression of the corresponding genes in the placenta in pregnant women with the following obstetric complications of pregnancy: fetal growth restriction [33], fetoplacental hemodynamic disturbances [59], premature rupture of membranes and premature spontaneous labor [60] or chorioamnionitis [61]. When planning future studies of HSP70, these factors should be taken into account as potentially altering the picture and their presence or absence among study participants should be mentioned.

The studies included in the meta-analysis and reported serum HSP70 values in healthy and preeclamptic pregnant women, as well as maternal age and gestational age, body mass index (BMI), systolic and diastolic blood pressure at the time of examination, newborn weights are presented in Table 3. Not all publications contained data in full.

### Group A

In terms of participants number, group A is the biggest group. Cochran's Q-test showed insignificant heterogeneity,  $I^2$  was 0% ( $p=0.44$ ), which indicates consistency of the obtained results. Four of the eight studies in group A were published by a group of researchers led by Attila Molvarec (Budapest, Hungary).

**A1.** In 2006, A. Molvarec et al. conducted a case-control study of HSP70 that included 142 pregnant women with hypertensive disorders during pregnancy and 127 normotensive pregnant women [5]. Of them, 93 had preeclampsia, 29 had gestational hypertension, and 20 had su-

Table 3

Publications, included in meta-analysis, results of serum HSP70 measurements and other group characteristics

Authors	Maternal age (years)		Gestational age (weeks)		BMI (kg/m <sup>2</sup> )		Systolic blood pressure (mmHg)		Diastolic blood pressure (mmHg)		Fetal birth weight (kg)		HSP70 Healthy		HSP70 PE		
	Healthy	PE	Healthy	PE	Healthy	PE	Healthy	PE	Healthy	PE	Healthy	PE	Median	n	Median	n	
Jirecek S. et al. 2002 [41]	29±4.8	29±5.1	-	-	-	-	118 ± 21	167±21	75±14	105 ± 12	3.427± 0.62	2.985±0.814	1.01 ± 1.38	55	2.82 ± 8.33	55	
Livingston J. et al. 2002 [42]	-	-	35.2±6.0	34.3±5.6	-	-	127.0±23.4	174.7±17.2	79.7±13.8	110.0±12.1	-	-	30.1 ± 11.5	51	35.4 ± 96.7	47	
Fukushima A. et al. 2005 [43]	28.7±0.7	34.0±1.4	24.7±1.5	33.4±2.0	-	-	-	-	-	-	-	-	6.1 ± 0.6	46	24.4 ± 3.6	7	
Molvarec A. et al. 2006 [5]	28 (25-31)	28 (25-32)	35 (31-37)	37 (35 - 39)	26.0 (23.7-28.0)	29.4 (26.3-32.0)	110 (105-120)	170 (160-180)	70 (60-80)	104 (100-115)	3.3 (3.1-3.8)	2.9 (1.98-3.45)	0.31 (0.27-0.39)*	127	0.55 (0.42 - 0.8)*	93	
Molvarec A. et al. 2007 [44]	28.5 (26-32)	27 (23-32.5)	33 (30-35)	33 (30-34)	22 (19.7-24.2)	21.5 (19.7-25.5)	120 (110-120)	180 (170-190)	70 (70-80)	120 (110-125)	3.475 (3.1-3.65)	1.665 (1.16-2.075)	0.3 (0.27-0.33)*	20	0.54 (0.47 - 0.79)*	20	
Molvarec A. et al. 2009 [45]	30 (17-44)	29 (19-42)	35 (20-40)	38 (30-41)	25.9 (19.0-42.0)	30 (20.6-38.3)	110 (80-138)	160 (135-220)	70 (55-86)	100 (90-131)	3.5 (2.65-4.4)	3.2 (1.4-4.2)	0.28 (0.03-0.59)**	70	0.58 (0.15-3.47)**	67	
Molvarec A. et al. 2011 [46]	30 (28-32)	29 (26-32)	36 (36-37)	37 (36-39)	25.8 (24.3-27.9)	29.9 (26.9-33.3)	110 (107-120)	162 (155-180)	70 (60-80)	100 (97-110)	3.45 (3.15-3.7)	3.125 (2.45-3.475)	0.28 (0.21 - 0.31)*	60	0.58 (0.39 - 0.81)*	60	
Saghafi N. et al. 2013 [47]	26.3±5.6	25.2±4.9	38.8±2.3	37.8±5.2	24.1±0.4	25.6±3.5	113.9±10.5	153.9±16.2	69.6±8.3	105.7±10.8	3.083±0.541	2.722 ± 0.66	0 (0 - 4)*	39	9 (0 - 23.5)*	41	
Zhu J. et al. 2014 [34]	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1.88 ± 0.79	30	Mild PE	2.61 ± 0.98	30
															Severe PE	3.10 ± 1.18	30
Akbarzadeh-Jahromi M. et al. 2015 [48]	27.7±7.2	27.5±6.3	36.1±2.5	35.4±4.1	-	-	107.5±19.5	154.3±10.8	72.4±8.6	95.6±10.2	-	-	0.765 ± 0.091	31	0.504 ± 0.107	31	
Romao-Veiga M. et al. 2018 [49]	26 (14-41)	25 (15-40)	35 (24-39)	34 (23-40)	-	-	110 (90-112)	160 (140-200)	69 (63-70)	110 (90-120)	-	-	0.68023 (0.0075-1.0904)**	20	0.9071 (0.4046-1.2728)**	20	
Álvarez-Cabrera M. et al. 2018 [50]	28.3±8.0	29.9±7.3	34.0±4.4	34.0±3.9	25.84±5.5	28.86±6.3	106.5±9.8	149.9±15.3	67.07±6.6	93.14±9.7	-	-	1.6 ± 0.12	28	2.338±0.1127	62	
Zhou X. et al. 2019 [0]	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.36 ± 0.07	40	3.92 ± 0.35	86	
Hua Lai et al. 2020 [52]	25.7±4.8	26.4±5.2	36 (36-37)*	36 (36-38)*	25.7±2.6	29.7±3.8	-	-	-	-	-	-	0.48 ± 0.22	50	3.23 ± 1.76	30	
Romao-Veiga M. et al. 2020 [53]	< 34 weeks	23 (17-42)	23 (14-41)	30 (24-33)	31 (23-33)	-	-	105 (95-110)	160 (140-210)	65 (60-70)	110 (90-140)	-	-	0.8 (0.5 - 0.9)**	16	4.5 (0.8 - 6.0)**	26
	> 34 weeks	22 (15-39)	24 (15-43)	37 (34-40)	37 (34-41)	-	-	100 (90-110)	150 (140-200)	60 (60-70)	100 (90-130)	-	-	0.7 (0.6 - 0.9)**	16	0.6 (0.09 - 1.9)**	26
Romao-Veiga M. et al. 2022 [54]	26 (17-39)	25 (16-40)	35 (27-39)	34 (27-40)	-	-	110 (90-112)	160 (140-200)	69 (63-70)	110 (90-120)	-	-	0.6735 (0.0075-1.0816)**	20	0.9011 (0.4016-1.2638)**	20	

Note: PE – preeclampsia; m±SD – mean with standard deviation; \* – median (Q1 – Q3). \*\* – median (min - max)

perimposed preeclampsia. A statistically significant difference was observed between HSP70 concentration in each group of women with hypertensive disorders compared to the control group. No statistically significant difference was found between serum HSP70 concentration in pregnant women with early and late-onset hypertensive disorders; as well as between groups of women with preeclampsia of varying severity; as well as between groups of gestational hypertension and superimposed preeclampsia. Also, no statistically significant differences of HSP70 levels were found between pregnant women with and without FGR, combined with hypertensive disorders. Thus, researchers concluded about inextricable link of HSP70 and pathogenesis of gestational hypertensive disorders. In our meta-analysis, from this research were included 93 pregnant with preeclampsia and 127 healthy pregnant women.

**A2.** In 2007, A. Molvarec et al. published a case-control study of HSP70 levels in 30 pregnant women with severe preeclampsia, 10 of whom also had evidence of HELLP syndrome [44]. The control group consisted of 20 pregnant women with a normal pregnancy. There was a statistically significant difference in HSP70 between pregnant women with severe preeclampsia and HELLP syndrome compared to healthy pregnant women. The authors hypothesized that HSP70 may be released into the bloodstream at sites of endothelial damage, as well as in the case of hepatocyte, platelet, and erythrocyte injury. In order to form a homogenous group 10 pregnant women with signs of HELLP were excluded from meta-analysis.

**A3.** A. Molvarec et al. in 2009 published the results of a study involving 67 preeclamptic women and 70 healthy pregnant women and found a relationship between HSP70 levels and markers of inflammation and oxidative stress, hepatocellular damage in the development of preeclampsia [45].

**A4.** In 2011, A. Molvarec et al. published another study, which included 60 pregnant women with preeclampsia and 60 pregnant women with uncomplicated pregnancies [46]. Its aim was to investigate the relationship between HSP70 levels and levels of cytokines, chemokines, adhesion molecules and angiogenic factors in hypertensive complications of pregnancy. Elevated serum HSP70 concentrations in women with preeclampsia were associated with proinflammatory changes in the circulating cytokine profile. The authors hypothesized that circulating HSP70 may contribute to excessive systemic inflammatory response, specific to preeclampsia.

**A.5.** Group A also included the study of Jinming Zhu et al. from China, 2014, a survey in Xuzhou hospital, which included 90 pregnant women with hypertensive disorders during pregnancy (comprised of 30 with gestational hypertension, 30 with preeclampsia, 30 with preeclampsia with severe symptoms) and 30 healthy pregnant women [34]. HSP70 concentration in blood serum of pregnant women with preeclampsia and severe preeclampsia was found to be higher compared to groups of healthy pregnant women and women with gestational hypertension on statistically significant level (p<0.05). No statistically significant difference was found between levels of HSP70 in

groups of gestational hypertension and healthy pregnant women ( $p > 0.05$ ). HSP70 concentration in the preeclampsia group with severe symptoms was significantly higher than in the preeclampsia group without severe symptoms ( $p < 0.05$ ). Thus, the researchers obtained data on the increase in HSP70 concentration depending on the severity of preeclampsia. 30 pregnant women with gestational hypertension were excluded from meta-analysis.

**A.6.** Researchers from Iran, Saghafi N. et al. 2013, studied HSP70 levels in 41 pregnant women with preeclampsia, 39 pregnant women in control group without extragenital and obstetric complications, and found a statistically significant difference in HSP70 between two groups [47]. It should be noted that serum was stored in this study at  $-20^{\circ}\text{C}$ .

**A.7.** Mariana Romao-Veiga et al. (Sao Paulo, Brazil), 2018, conducted a case-control study, which included 20 pregnant women with preeclampsia, 20 healthy pregnant women, and 20 nonpregnant women to study the association of preeclampsia with heat shock proteins and inflammatory markers [49]. The median of HSP70 concentration was higher in a group of pregnant women with preeclampsia compared to groups of women without preeclampsia and healthy non-pregnant women with a statistical significance ( $p < 0.05$ ).

**A.8.** Mariana Romao-Veiga et al. in 2022 continued a study of the relationship between preeclampsia and systemic inflammatory response [54]. Their case-control study included 20 pregnant women with preeclampsia and 20 healthy pregnant, 20 healthy non-pregnant women. The median of HSP70 concentration in the group of women with preeclampsia was higher on statistical significance  $p < 0.05$  compared to groups of healthy pregnant and healthy non-pregnant.

### Group B

This group has three publications. In group B statistics  $I^2$  was 0% ( $p = 0.56$ ), which suggest results are highly consistent.

**B.1.** In 2002, Stefan Jirecek (Austria) and colleagues studied HSP70 concentration in pregnant women with preeclampsia that occurred after 34 weeks (24 participants), pregnant women with preeclampsia that occurred before 34 weeks (31 participants); 55 normotensive pregnant women of corresponding gestational age were also included in the study [41]. Mean of HSP70 concentration in blood serum of women with early preeclampsia compared to women with late preeclampsia had a statistically significant difference ( $p < 0.05$ ). It should be noted that in this study, a large standard deviation compared to the mean must be interpreted as the presence of strong asymmetry to the right (i.e. there are a lot of HSP70 values that are much greater than defined mean). A statistically significant difference was obtained for HSP70 concentration in subgroups with early and late preeclampsia ( $p = 0.01$ ), thus it was concluded that HSP70 concentration was higher in pregnant women with early onset preeclampsia.

**B.2.** In 2002, US researchers Jeffrey C. Livingston and co-authors (USA, Tennessee Medical University) presented the results of their study, which investigated HSP70 concentration in 47 women with severe hyper-

tension; the control group consisted of 51 normotensive pregnant women of corresponding gestational age [42]. No statistically significant difference in mean HSP70 levels in the two groups was found. In 28 pregnant women with severe preeclampsia and 30 controls, HSP70 concentration was below the sensitivity level of the kit, which was 0.0002 ng/ml. The researchers concluded that severe preeclampsia was not associated with increased serum HSP70 concentration. About material preparation for analysis: blood samples were centrifuged at 5000 rpm for 5 minutes; aliquots were stored at  $-70^{\circ}\text{C}$  until analysis.

**B.3.** Research of Mariana Romao-Veiga et al. in 2020 was assigned to group B, although in 2018 and 2022 researchers used the same methods of laboratory research of HSP70 [54]. The reason was the design of study, which aimed to investigate early and late preeclampsia. High levels of HSP70 in women with early preeclampsia accounted for a different value of the standardized mean difference. 52 pregnant women with preeclampsia and 32 normotensive pregnant women were included. Both groups were divided in half: 26 pregnant with early and late gestosis each, 16 healthy pregnant women before and after 34 weeks. In early preeclampsia subgroup, the highest values of the median HSP70 was 4.5 (0.8 – 6.0) ng/ml (reported as median and IQR), which had a statistically significant difference to other subgroups ( $p < 0.05$ ). For late preeclampsia subgroup, the corresponding median and IQR for HSP70 was 0.6 (0.09–1.9) ng/ml, for controls subgroup up to 34 weeks 0.8 (0.5–0.9) ng/ml, for controls subgroup after 34 weeks it was 0.7 (0.6–0.9) ng/ml. This study did not report pooled results for preeclampsia group and healthy group. The difference of SMD in the subgroup of early and late preeclampsia was significant, therefore, the study of late preeclampsia was assigned to group B.

### Group C

Group C includes two studies. Cochren's Q-test in group C resulted in  $I^2$  about 0% ( $p = 0.46$ ), which suggests results consistency.

**C.1.** Researchers Xuru Zhou et al. from China (Hubei Province, Yichang City) in 2019 reported the results of a study aimed at finding a correlation between HSP70 and suppressor of cytokine signaling-3 SOCS-3 in pregnant women with preeclampsia [51]. 86 pregnant women with preeclampsia (including 35 pregnant women who had preeclampsia with severe symptoms), 40 healthy pregnant women made up the control group. The average HSP70 concentration in the preeclampsia group was different than in control group with a statistical significance ( $p < 0.05$ ). The risk of preeclampsia increased when HSP70 increased above 0.89 ng/ml, so the researchers considered it possible to use HSP70 as a marker of preeclampsia.

**C.2.** Researchers from Japan Akimune Fukushima et al. in 2005, studied HSP70 concentration in pregnant women at high risk of preterm birth (31 at risk of preterm birth and 7 with preeclampsia) and 46 healthy pregnant women [43]. No statistically significant difference in HSP70 levels during normal pregnancy between the three trimesters was found. Pregnant women with preeclamp-

sia compared to women with normal pregnancies had a statistically significant difference ( $p=0.0001$ ) in mean HSP70. The highest values of HSP70 were found in pregnant women who gave birth prematurely, the difference was statistically significant compared to healthy pregnant women ( $p=0.0005$ ). Thus, according to the results of the study, higher values of HSP70 were found in pregnant women with preeclampsia and, especially, in treatment-resistant cases of premature birth. 7 preeclamptic women and 46 healthy pregnant women as the control group were included in the meta-analysis from this work.

#### Group D

Group D consists of three studies. Cochren's Q-test results in group D gave  $I^2$  about 95% ( $p<0.01$ ), which reflects high heterogeneity.

**D.1.** A group of researchers Hua Lai et al. from China (Jiangxi Province, Nanchang City) in 2020 published a study [52]. Apparently, it included the investigation of HSP70 in blood serum of 30 pregnant women with preeclampsia, 25 pregnant women with preeclampsia and FGR, and 50 healthy pregnant women as a control group. Levels of HSP70 in serum in three groups (healthy pregnant women, with preeclampsia, preeclampsia, and FGR) had a statistically significant difference ( $p<0.05$ ).

**D.2.** Research by Mariana Romao-Veiga et al. in 2020 with early preeclampsia subgroup is assigned to group D [54]. No pooled results for preeclampsia and healthy groups were reported. Instead, results for early and late preeclampsia were reported, together with corresponding gestational age control groups. SMD differed in early and late preeclampsia groups significantly. Hence, the former was assigned to group D together with the corresponding control group.

**D.3.** María C. Álvarez-Cabrera (Mexico City, Mexico), 2018, presented a study that included 62 pregnant women with preeclampsia and 78 pregnant women as a control group (including 28 healthy pregnant women at 34 weeks and 50 healthy full-term pregnant women with onset childbirth) [50]. The median of HSP70 concentration in preeclampsia group was 1.5 times higher than the median HSP70 levels in healthy group at 34 weeks. Authors confidently concluded about the increase of HSP60

and HSP70 in pregnant women with preeclampsia compared to healthy pregnant women without labor activity. There was also a noticeable positive correlation of HSP60 and HSP70 with markers of the inflammatory response, and indicators characterizing liver dysfunction. From this study there were included 62 preeclamptic women and 28 healthy pregnant women without signs of labor.

#### Group E

In this group was put a study in which the levels of HSP70 in pregnant women with preeclampsia were compared to healthy pregnant women of corresponding age. In 2015, it was published by researchers Mojgan Akbarzadeh-Jahromi et al. from Iran, the city of Shiraz [48]. It included 2 groups: women with preeclampsia and healthy pregnant. In preeclampsia group, the average level of HSP70 was lower than in healthy group, but there was no statistically significant difference ( $p=0.310$ ). Preservation conditions for serum before biochemical analysis were reported as  $-20^{\circ}\text{C}$ .

### CONCLUSIONS

The conducted meta-analysis makes it possible to confidently conclude about the increased in average HSP70 serum concentration in pregnant women with preeclampsia compared to healthy pregnant of the corresponding gestational age. No statistically significant relationship was found between increase of HSP70 concentration in preeclampsia and maternal age, gestational age, systolic and diastolic blood pressure. Data was insufficient to investigate via meta-regression models of association between HSP70 concentration in preeclampsia and parameters such as maternal body mass index and newborn weight.

Quantitative evaluation of HSP70 serum concentration is complicated by absence of single standard for laboratory diagnostics, which leads to difference in reported HSP70 values among different studies, sometimes by even 2 orders of magnitude. Study limitations was design type as case-control. The use of HSP70 as preeclampsia predictor is promising, but requires further study and conduct of prospective cohort studies.

The authors declare no conflict of interest regarding this paper.

### Information about the authors

**Popel Olga K.** – MD, PhD-student, Department of Obstetrics, Gynecology and Neonatology of Postgraduate Education, Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (044) 331-36-90, (050) 560-35-48. *E-mail: olgakpopel@gmail.com*  
ORCID: 0000-0002-3518-9814

**Govsieiev Dmytro O.** – MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology N 1, Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (044) 331-36-90. *E-mail: kmpb5@ukr.net*  
ORCID: 0000-0001-9669-0218

### Відомості про авторів

**Попель Ольга Казимирівна** – аспірантка, кафедра акушерства, гінекології та неонатології післядипломної освіти, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (044) 331-36-90, (050) 560-35-48. *E-mail: olgakpopel@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-3518-9814

**Говсєєв Дмитро Олександрович** – д-р мед. наук, проф., завідувач, кафедра акушерства і гінекології №1, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (044) 331-36-90. *E-mail: kmpb5@ukr.net*

ORCID: 0000-0001-9669-0218



## REFERENCES

- Say L, Chou D, Gemmill A, Tunçalp Ö, Moller AB, Daniels J, et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *Lancet Glob Health*. 2014;2(6):e323-33. doi: 10.1016/S2214-109X(14)70227-X.
- Jung E, Romero R, Yeo L, Gomez-Lopez N, Chaemsaihong P, Jaovisidha A, et al. The etiology of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;226(2S):844-66. doi: 10.1016/j.ajog.2021.11.1356.
- Jee B, Dhar R, Singh S, Karmakar S. Heat Shock Proteins and Their Role in Pregnancy: Redefining the Function of «Old Rum in a New Bottle». *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:648463. doi: 10.3389/fcell.2021.648463.
- Saghafi N, Pourali L, Ghavami GV, Mirzamarjani F, Mirteimouri M. Serum heat shock protein 70 in preeclampsia and normal pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Int J Reprod Biomed*. 2018;16(1):1-8.
- Molvarec A, Prohászka Z, Nagy B, Szalay J, Füst G, Karádi I, et al. Association of elevated serum heat-shock protein 70 concentration with transient hypertension of pregnancy, preeclampsia and superimposed preeclampsia: a case-control study. *J Hum Hypertens*. 2006;20(10):780-6. doi: 10.1038/sj.jhh.1002060.
- Brosens I, Pijnenborg R, Vercruyssen L, Romero R. The «Great Obstetrical Syndromes» are associated with disorders of deep placentation. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;204(3):193-201. doi: 10.1016/j.ajog.2010.08.009.
- Rana S, Lemoine E, Granger JP, Karumanchi SA. Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives. *Circ Res*. 2019;124(7):1094-112. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313276. Erratum in: *Circ Res*. 2020;126(1):e8.
- Popel OK, Govsieiev DO. Prospects of using sFlt-1, PlGF as biomarkers of superimposed preeclampsia. *Ukr J Health of Woman*. 2022;5(162):28-34. doi: 10.15574/HW.2022.162.28.
- Portelli M, Baron B. Clinical Presentation of Preeclampsia and the Diagnostic Value of Proteins and Their Methylation Products as Biomarkers in Pregnant Women with Preeclampsia and Their Newborns. *J Pregnancy*. 2018;2018:2632637. doi: 10.1155/2018/2632637.
- Tabacco S, Ambrosii S, Palsinelli V, Fantasia I, D'Alfonso A, Ludovisi M, et al. Pre-Eclampsia: From Etiology and Molecular Mechanisms to Clinical Tools-A Review of the Literature. *Curr Issues Mol Biol*. 2023;45(8):6202-15. doi: 10.3390/cimb45080391.
- Anto EO, Ofori Boadu WI, Addai-Mensah O, Wiaye YA, Owiredo WK, Obirikorang C, et al. Association between micronutrients, oxidative stress biomarkers and angiogenic growth mediators in early and late-onset preeclamptic Ghanaian women. *SAGE Open Med*. 2023;11:20503121231175759. doi: 10.1177/20503121231175759.
- Kampinga HH, Hageman J, Vos MJ, Kubota H, Tanguay RM, Bruford EA, et al. Guidelines for the nomenclature of the human heat shock proteins. *Cell Stress Chaperones*. 2009;14(1):105-11. doi: 10.1007/s12192-008-0068-7.
- Brocchieri L, Conway de ME, Macario AJ. hsp70 genes in the human genome: Conservation and differentiation patterns predict a wide array of overlapping and specialized functions. *BMC Evol Biol*. 2008;8:19. doi: 10.1186/1471-2148-8-19.
- Ellis RJ, Hemmingsen SM. Molecular chaperones: proteins essential for the biogenesis of some macromolecular structures. *Trends Biochem Sci*. 1989;14(8):339-42. doi: 10.1016/0968-0004(89)90168-0.
- Bascos NAD, Landry SJ. A History of Molecular Chaperone Structures in the Protein Data Bank. *Int J Mol Sci*. 2019;20(24):6195. doi: 10.3390/ijms20246195.
- Kurup MK, Huyen CM, Kelly JH, Blagg BSJ. The heat shock response and small molecule regulators. *Eur J Med Chem*. 2021;226:113846. doi: 10.1016/j.ejmech.2021.113846.
- Dubrez L, Causse S, Borges Bonan N, Dumétier B, Garrido C. Heat-shock proteins: chaperoning DNA repair. *Oncogene*. 2020;39(3):516-29. doi: 10.1038/s41388-019-1016-y.
- Rodríguez-Isturbe B, Lanaspá MA, Johnson RJ. The role of autoimmune reactivity induced by heat shock protein 70 in the pathogenesis of essential hypertension. *Br J Pharmacol*. 2019;176(12):1829-38. doi: 10.1111/bph.14334.
- Rodríguez-Isturbe B, Johnson RJ. Heat shock proteins and cardiovascular disease. *Physiol Int*. 2018;105(1):19-37. doi: 10.1556/2060.105.2018.1.4.
- Shan Q, Ma F, Wei J, Li H, Ma H, Sun P. Physiological Functions of Heat Shock Proteins. *Curr Protein Pept Sci*. 2020;21(8):751-60. doi: 10.21714/138920372066619111113726.
- Li DY, Liang S, Wen JH, Tang JX, Deng SL, Liu YX. Extracellular HSPs: The Potential Target for Human Disease Therapy. *Molecules*. 2022;27(7):2361. doi: 10.3390/molecules27072361.
- Hu C, Yang J, Qi Z, Wu H, Wang B, Zou F, et al. Heat shock proteins: Biological functions, pathological roles, and therapeutic opportunities. *MedComm*. 2022;3(3):e161. doi: 10.1002/mco2.161.
- Borges TJ, Murshid A, Theriault J, Calderwood SK. Molecular Chaperone Receptors: An Update. *Methods Mol Biol*. 2023;2693:193-208. doi: 10.1007/978-1-0716-3342-7\_15.
- Hagymasi AT, Dempsey JP, Srivastava PK. Heat-Shock Proteins. *Curr Protoc*. 2022;2(11):e592. doi: 10.1002/cpz1.592.
- Bascos NAD, Landry SJ. A History of Molecular Chaperone Structures in the Protein Data Bank. *Int J Mol Sci*. 2019;20(24):6195. doi: 10.3390/ijms20246195.
- Pockley AG. Heat shock proteins, inflammation, and cardiovascular disease. *Circulation*. 2002;105(8):1012-7. doi: 10.1161/hc0802.103729.
- Álvarez-Cabrera MC, Barrientos-Galeana E, Barrera-García A, Osorio-Caballero M, Acevedo JF, Flores-Herrera O, et al. Secretion of heat shock -60, -70 kD protein, IL-1 $\beta$  and TNF $\alpha$  levels in serum of a term normal pregnancy and patients with pre-eclampsia development. *J Cell Mol Med*. 2018;22(11):5748-52. doi: 10.1111/jcmm.13824.
- Rodríguez-Isturbe B, Johnson RJ, Sanchez-Lozada LG, Pons H. HSP70 and Primary Arterial Hypertension. *Biomolecules*. 2023;13(2):272. doi: 10.3390/biom13020272.
- Tukaj S, Kaminski M. Heat shock proteins in the therapy of autoimmune diseases: too simple to be true? *Cell Stress Chaperones*. 2019;24(3):475-9. doi: 10.1007/s12192-019-01000-3.
- Molvarec A, Rigo J Jr, Nagy B, Walentin S, Szalay J, Füst G, et al. Serum heat shock protein 70 levels are decreased in normal human pregnancy. *J Reprod Immunol*. 2007;74:163-9. doi: 10.1016/j.jri.2006.12.002.
- Tukaj S. Heat Shock Protein 70 as a Double Agent Acting Inside and Outside the Cell: Insights into Autoimmunity. *Int J Mol Sci*. 2020;21(15):5298. doi: 10.3390/ijms21155298.
- Berestoviy VO, Mahmood A, Venckivska IB, Ginzburg VG, Sokol IV, Berestoviy OO, et al. The overview and role of heat shock proteins (HSP) especially HSP 60 and 70 in reproduction and other pathologies (a literature review) *Medicini Perspektivi*. 2021;26(1):54-62. doi: 10.26641/2307-0404.2021.1.227733.
- Lai H, Nie L, Zeng X, Xin S, Wu M, Yang B, et al. Enhancement of heat shock protein 70 attenuates inducible nitric oxide synthase in preeclampsia complicated with fetal growth restriction. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2022;35(13):2555-63. doi: 10.1080/14767058.2020.1789965.
- Zhu J, Li M, Li L. Expression and significance of heat shock protein 70 in maternal serum, umbilical cord blood and placenta of patients with hypertensive disorders complicating pregnancy. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2014;49(9):676-80.
- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.
- McGrath S, Zhao X, Steele R, Thombs BD, Benedetti A; DEPRESSion Screening Data (DEPRESSD) Collaboration. Estimating the sample mean and standard deviation from commonly reported quantiles in meta-analysis. *Stat Methods Med Res*. 2020;29(9):2520-37. doi: 10.1177/0962280219889080.
- McGrath S, Zhao X, Steele R, Benedetti A. Estmeansd: Estimating the Sample Mean and Standard Deviation from Commonly Reported Quantiles in Meta-Analysis\_R package version 1.0.0 [Internet]. 2022. Available from: <https://CRAN.R-project.org/package=estmeansd>.
- Higgins JP, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, 2nd Edition [Internet]. New York: Wiley-Blackwell; 2019. 736 p. Available from: <https://training.cochrane.org/handbook>.
- Sterne J, Egger M. Regression Methods to Detect Publication and Other Bias in Meta-Analysis. Publication Bias in Meta-Analysis: Prevention, assessment and adjustments. 2006:99-110. doi: 10.1002/0470870168.ch6.
- Furuya-Kanamori L, Barendregt JJ, Doi SAR. A new improved graphical and quantitative method for detecting bias in meta-analysis. *Int J Evid Based Healthc*. 2018;16(4):195-203. doi: 10.1097/XEB.000000000000141.
- Jirecek S, Hohlgaschwandner M, Tempfer C, Knöfler M, Husslein P, Zeisler H. Serum levels of heat shock protein 70 in patients with preeclampsia: a pilot-study. *Wien Klin Wochenschr*. 2002;114(15-16):730-2.
- Livingston JC, Ahokas R, Haddad B, Sibai BM, Awaads R. Heat shock protein 70 is not increased in women with severe preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2002;21(2):123-6. doi: 10.1081/PRG-120004767.
- Fukushima A, Kawahara H, Isurugi C, Syoji T, Oyama R, Sugiyama T, et al. Changes in serum levels of heat shock protein 70 in preterm delivery and preeclampsia. *J Obstet Gynaecol Res*. 2005;31(1):72-7. doi: 10.1111/j.1447-0756.2005.00244.x.
- Molvarec A, Prohászka Z, Nagy B, Kalabay L, Szalay J, Füst G, et al. Association of increased serum heat shock protein 70 and C-reactive protein concentrations and decreased serum alpha(2)-HS glycoprotein concentration with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. *J Reprod Immunol*. 2007;73(2):172-9. doi: 10.1016/j.jri.2006.07.002.
- Molvarec A, Rigo J Jr, Lázár L, Balogh K, Makó V, Cervenak L, et al. Increased serum heat-shock protein 70 levels reflect systemic inflammation, oxidative stress and hepatocellular injury in preeclampsia. *Cell Stress Chaperones*. 2009;14(2):151-9. doi: 10.1007/s12192-008-0067-8.

46. Molvarec A, Szarka A, Walentin S, Beko G, Karádi I, Prohászka Z, et al. Serum heat shock protein 70 levels in relation to circulating cytokines, chemokines, adhesion molecules and angiogenic factors in women with preeclampsia. *Clin Chim Acta*. 2011;412(21-22):1957-62. doi: 10.1016/j.cca.2011.06.042.
47. Saghafi N, Hoseini HA, Amel JS, Ghazanfari SM, Namani H. Comparison of Serum Heat-Shock Protein 70 Levels in Pre-Eclampsia with Normal Pregnancy. *Iranian J Obst, Gynecol Infertility*. 2013;16(70):1-8. doi: 10.22038/ijogi.2013.1925.
48. Akbarzadeh-Jahromi M, Daneshyar Z, A Slani FS, Asadi N, Zare HR. Circulating levels of heat shock protein 70 in women with preeclampsia and healthy controls. *Shiraz E Med J*. 2015;16(6): e27750.
49. Romão-Veiga M, Matias ML, Ribeiro VR, Nunes PR, M Borges VT, Peraçoli JC, et al. Induction of systemic inflammation by hyaluronan and hsp70 in women with pre-eclampsia. *Cytokine*. 2018;105:23-31. doi: 10.1016/j.cyto.2018.02.007.
50. Álvarez-Cabrera MC, Barrientos-Galeana E, Barrera-García A, Osorio-Caballero M, Acevedo JF, Flores-Herrera O, et al. Secretion of heat shock -60, -70 kD protein, IL-1 $\beta$  and TNF $\alpha$  levels in serum of a term normal pregnancy and patients with pre-eclampsia development. *J Cell Mol Med*. 2018;22(11):5748-52. doi: 10.1111/jcmm.13824.
51. Xuru ZHOU, Lingling XIE, Hongyu XU, Xi WANG, Jie TIAN, Xiaolan LI Relationship among serum heat shock protein 70, suppressor of cytokine signaling-3 and immune factor in pregnant women with hypertension and its diagnostic value. *Clin Med China*. 2019;(12):63-8.
52. Lai H, Nie L, Zeng X, Xin S, Wu M, Yang B, et al. Enhancement of heat shock protein 70 attenuates inducible nitric oxide synthase in preeclampsia complicated with fetal growth restriction. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2022;35(13):2555-63. doi: 10.1080/14767058.2020.1789965.
53. Romão-Veiga M, Bannwart-Castro CF, Borges VTM, Golim MA, Peraçoli JC, Peraçoli MTS. Increased TLR4 pathway activation and cytokine imbalance led to lipopolysaccharide tolerance in monocytes from preeclamptic women. *Pregnancy Hypertens*. 2020;21:159-65. doi: 10.1016/j.preghy.2020.06.002.
54. Romão-Veiga M, Ribeiro VR, Matias ML, Nunes PR, Romagnoli GG, Peraçoli JC, et al. DAMPs are able to skew CD4+ T cell subsets and increase the inflammatory profile in pregnant women with preeclampsia. *J Reprod Immunol*. 2022;149:103470. doi: 10.1016/j.jri.2021.103470.
55. Freeman S, Sutton A. Identifying publication bias in meta-analyses of continuous outcomes. 2020. Webinar. Available from: <https://training.cochrane.org/resource/identifying-publication-bias-meta-analyses-continuous-outcomes>.
56. Njemini R, Demanet C, Mets T. Comparison of two ELISAs for the determination of Hsp70 in serum. *J Immunol Methods*. 2005;306(1-2):176-82. doi: 10.1016/j.jim.2005.08.012.
57. Peraçoli JC, Bannwart-Castro CF, Romão M, Weel IC, Ribeiro VR, Borges VT, et al. High levels of heat shock protein 70 are associated with pro-inflammatory cytokines and may differentiate early- from late-onset preeclampsia. *J Reprod Immunol*. 2013;100(2):129-34. doi: 10.1016/j.jri.2013.08.003.
58. Robellada-Zárate CM, Luna-Palacios JE, Caballero CAZ, Acuña-González JP, Lara-Pereyra I, González-Azpeitia DI, et al. First-trimester plasma extracellular heat shock proteins levels and risk of preeclampsia. *J Cell Mol Med*. 2023;27(9):1206-13. doi: 10.1111/jcmm.17674.
59. Kao CK, Morton JS, Quon AL, Reyes LM, Lopez-Jaramillo P, Davidge ST. Mechanism of vascular dysfunction due to circulating factors in women with pre-eclampsia. *Clin Sci (Lond)*. 2016;130(7):539-49. doi: 10.1042/CS20150678.
60. Dvorakova L, Ivankova K, Krofta L, Hromadnikova I. Expression profile of heat shock proteins in placental tissues of patients with preterm prelabor rupture of membranes and spontaneous preterm labor with intact membranes. *Am J Reprod Immunol*. 2017;78(4). doi: 10.1111/aji.12698.
61. Osorio-Caballero M, Perdígón-Palacio C, García-López G, Flores-Herrera O, Olvera-Sánchez S, Morales-Méndez I, et al. Escherichia coli-induced temporal and differential secretion of heat-shock protein 70 and interleukin-1 $\beta$  by human fetal membranes in a two-compartment culture system. *Placenta*. 2015;36(3):262-9. doi: 10.1016/j.placenta.2014.12.011.

*Стаття надійшла до редакції 08.09.2023. – Дата першого рішення 11.09.2023. – Стаття подана до друку 17.10.2023*

# Laser sessions with perineoplasty for increase sexual satisfaction

T. A. Azeez<sup>1</sup>, D. M. Abdulrahman<sup>1</sup>, H. N. Saeed<sup>1</sup>, M. J. Salim<sup>1</sup>, O. I. Al-Mashhadani<sup>1</sup>, B. A. L. Al-Rubaii<sup>2</sup>

<sup>1</sup>College of medicine, Ninevah University, Mosul, Iraq

<sup>2</sup>Department of Biology, College of Science, University of Baghdad, Iraq

After vaginal delivery and improper episiotomy suturing about 40% of women complaint from wide vagina and defect in pelvic support which will lead to loss of satisfaction in sexual relationship with the partner. In recent years many different methods were used for solve the complaint for many of these ladies of wide vagina and loss of satisfaction in their sexual relationship, which was either surgical or non-surgical ways.

**The objective:** to confirm that the fractional CO<sub>2</sub> laser was emergency noninvasive modalities to solve problem with or without simple perineoplasty could be needed to restore pelvic support and improve sexual function of women.

**Materials and methods:** 101 women took part in this prospective study. All women were old from 22 to 45 years. The degree of vaginal laxity severity was evaluated by vaginal examination in each patient. Perineal length, vaginal orifice length were measured and female sexual function index questionnaire was used to assess sexual satisfaction score.

The women had different degree of vaginal laxity and underwent fractional CO<sub>2</sub> laser from 2 to 3 sessions with or without simple perineoplasty and follow up them for gain vaginal tightness and improvement of their sexual function.

**Results.** There was significant correlation between increase body mass index and parity with decrease sexual function of the women as the P values equal to 0.0001 and 0.029 consequently. Regarding the anatomical variation of the genital tract that occurs to women before and after doing the laser sessions and simple perineoplasty, our study show very significant correlation between partner satisfaction and anatomical variation were P value equal the following consequently 0.003, 0.035 and 0.57.

**Conclusion.** The degree of vaginal laxity should be clinically evaluated and accordingly the use of only fractional CO<sub>2</sub> laser with or without simple surgical perineoplasty to achieve vaginal tightness and improve in sexual function.

**Keywords:** fractional CO<sub>2</sub> laser, vaginal laxity, perineoplasty, sexual function.

## Лазерна корекція у поєднанні з перинеопластиком для підвищення сексуального задоволення T. A. Azeez, D. M. Abdulrahman, H. N. Saeed, M. J. Salim, O. I. Al-Mashhadani, B. A. L. Al-Rubaii

Після вагінальних пологів і неправильного ушивання епісіотомії близько 40% жінок скаржаться на широку піхву і відсутність ефекту підтримки тазових м'язів, що призводить до втрати задоволення від сексуальних стосунків з партнером. Останніми роками для вирішення проблем багатьох жінок зі скаргами на широку піхву та втрату задоволення від сексуальних стосунків було використано різні методи – хірургічні або нехірургічні.

**Мета дослідження:** підтвердження того, що застосування фракційного CO<sub>2</sub>-лазера є екстремним неінвазивним способом вирішення проблеми з або без простої перинеопластики, щоб відновити підтримку м'язів таза та покращити сексуальну функцію жінок.

**Матеріали та методи.** У проспективному дослідженні взяла участь 101 жінка. Усі жінки були віком від 22 до 45 років. Ступінь вираженості в'ялості піхви оцінювали під час вагінального дослідження у кожної пацієнтки. Вимірювали довжину промежини, довжину вагінального отвору та використовували анкету індексу жіночої сексуальної функції для оцінювання сексуального задоволення.

Жінки мали різний ступінь вагінальної слабкості, і їм застосували фракційний CO<sub>2</sub>-лазер від 2 до 3 сеансів із простою перинеопластиком або без неї. Проведено оцінювання збільшення вагінальної герметичності та покращення сексуальної функції пацієнток.

**Результати.** Існувала значуща кореляція між збільшенням індексу маси тіла і паритетом зі зниженням статевої функції жінок, оскільки значення P дорівнювали 0,0001 і 0,029 відповідно. Стосовно анатомічних змін статевих шляхів, які виникають у жінок до та після проведення лазерних сеансів і простої перинеопластики, це дослідження демонструє дуже значну кореляцію між задоволеністю партнера та анатомічними змінами, якщо значення P дорівнювало 0,003, 0,035 та 0,57.

**Висновки.** Слід клінічно оцінити ступінь вагінальної слабкості та відповідно використовувати лише фракційний CO<sub>2</sub>-лазер з або без простої хірургічної перинеопластики для досягнення вагінальної герметичності та покращення статевої функції.

**Ключові слова:** фракційний CO<sub>2</sub>-лазер, в'ялість піхви, перинеопластика, статеві функції.

Vaginal laxity is the common aging related complaint of women. Many risk factors such as aging process, conceiving, the mode of woman delivery, increase in weight, psychological and physical distress and those related to estrogen deficiency like after menopause are appear to be the most important reasons for vaginal wall laxity [1, 2]. The

relation between development of vaginal laxity and vaginal delivery is still not well evident but, loss of sensation is common women complaint after vaginal delivery as the vaginal birth cause trauma to levator ani muscle and pelvic floor [3].

As a vaginal birth cause increase diameter of the hiatus of the levator ani muscle [4, 5], which will result in

vaginal laxity and end result will decrease friction during intercourse so as a result will decrease sexual satisfaction [6]. The vaginal laxity not only due to physical widening of perineum effect on sexual satisfaction [7], but also they are lead to decrease in sexual desire, confidence and orgasm experience which in end effect on confident for both female and their partner [1, 2], which will lead to decrease in the female sexual function index (FSFI) [8].

Although 48% of women complaint from vaginal laxity after vaginal birth, but 62% of women hiding this complaint despite 50% show improve in sexual satisfaction after vaginal tightness [9]. Therapeutic options available for those complaining women ranging from slightly effective method which is Kegel exercise and topical or systemic hormone replacement which had poor outcome due to low persistence and compliance versus the most effective surgical or non-surgical methods which were increase the incidence of them in last years in about 220% which was in 25% of them are plastic surgeons practiced [10]. Those surgical and non-surgical methods include vaginal plastic surgery and vaginal rejuvenation which are very effective in for the fix the vaginal widening caused by vaginal delivery, progressing in age and estrogen loss by aging process [9].

In last two decades surgical method such as vaginoplasty and perinioplasty they not only used for repair wound after vaginal birth and prevent vaginal laxity and also used for aesthetic purpose [11]. The use of energy based device such as CO2 laser as non-surgical method for fixing the vaginal laxity after vaginal birth become very common and popular in medical field, although the U.S. Food and Drug Administration (FDA) till now not improve their safety and effectiveness in this issue yet [12], but recent studies showed that CO2 laser was very beneficial method in effective healing with very short time if use for the very sensitive tissue of vagina [13].

According to the histological studies CO2 laser appear to be very effective in restore the physiological integrity of vaginal tissues [14]. Those results obtained according to subjective approach of woman and physician by using FSFI and the vaginal health index score (VHIS) [15–17].

Fractional CO2 laser was last few years become very popular using in aesthetic and dermatological purpose for mucous membrane and skin defects related to aging process and scars, as the laser mid-infrared visible light spectrum energy acting by stimulate both of collagen and elastin straining and neocollagenesis in addition to neovascularization of the lower genital tract of female by making them more lubricant and revitalized so improve in their elasticity and hydration, and restore normal vaginal PH level [18].

The factors influence the effectiveness of CO2 laser include density and the length of laser wave, in addition to diameter and duration of the laser pulse and also to the blood supply and hydration of devitalized tissue and the amount of fatty tissue available, for the best results the laser should be done in 2–3 session, each session last from 10 to 20 minutes, 4-6 weeks between session and other [19]. As a CO2 laser designed for maximal thermolysis of the skin sometimes women report only local heat sensation and not needing to use any anesthetic drugs only apply local anesthesia so the women can resumed normal daily activity early [20]. In our study, the objective to find the

degree of vaginal laxity of women, as those women has different degree of severity of vaginal laxity, different ways of management and vaginal rejuvenation for those women to meet their medical requirement.

## MATERIALS AND METHODS

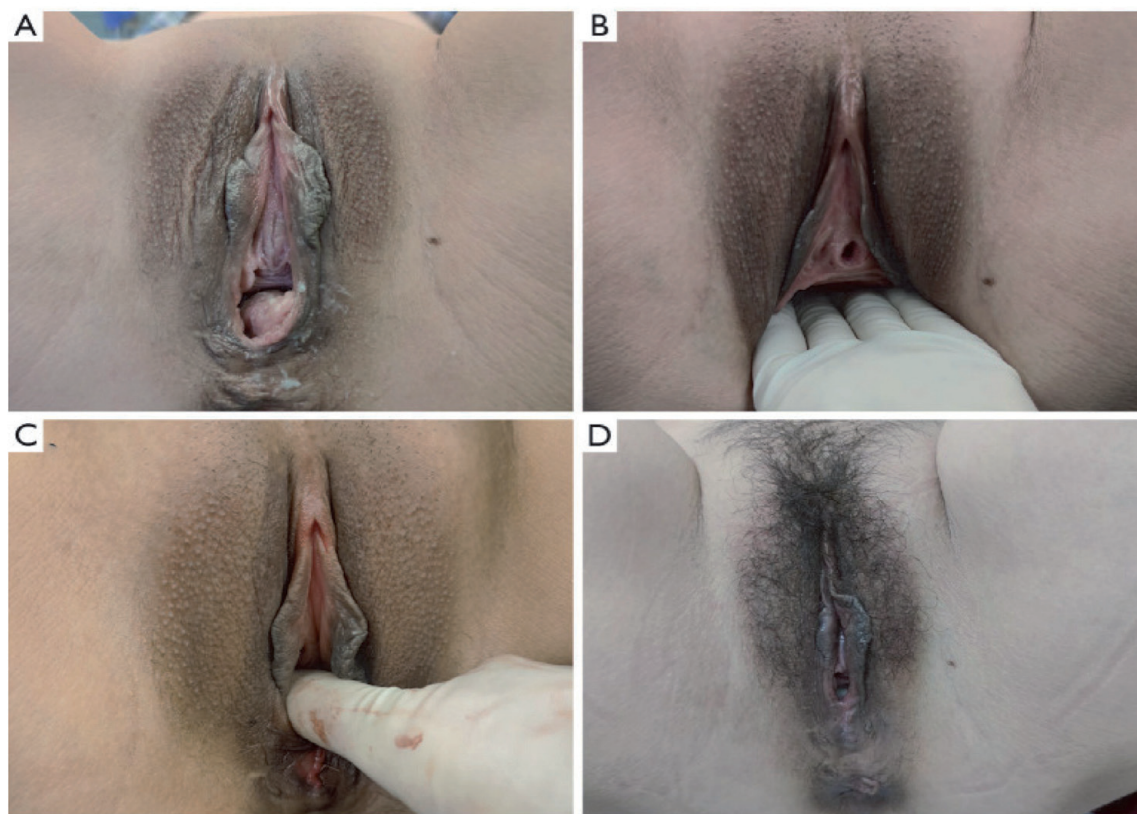
A prospective study on 101 women from 22 to 45 years old and with different degree of vaginal laxity and sexual non satisfaction for a period of 6 months from July 2020 till January 2021. The study was conducted in the vaginal rejuvenation clinics in Mosul city and Erbil private clinic and all the women signed informed consent forms. Inclusion criteria include women in their reproductive period with history of vaginal laxity after one or more vaginal birth and agree to enroll in our study. Exclusion criteria include post-menopausal women, women with severe pelvic prolapse or severe urinary incontinence or undergone previous urological operation, and also pregnant women and women refuse to participate in our study.

The degree of vaginal laxity severity was evaluated by vaginal examination in each patient. Perineal length, vaginal orifice length where measured and FSFI questionnaire was explained in detail to them to assess their sexual satisfaction score figure 1. Each patient underwent 2 to 3 fractional CO2 laser sessions 4 to 6 weeks apart, followed by simple perineoplasty under local anesthetic infusion.

Treatment of the vaginal canal was performed by square pattern of fractionated CO2 gynecological Mode with density of 4–5%, and energy level of 15\_40 m J, Model SK eily producer, China source. The speculum cage was introduced into the introitus, and the handpiece was inserted in to the vagina through the introitus (up to 11 cm in the vaginal canal). The handpiece was applied in a manner that keep it with contact to the vaginal wall and pulses were applied then the hand piece rotated 45°–90° and apply pulses until 4–8 pulses were applied, then the hand piece retracted 1cm and energy increased 5 mJ and start giving pulses and rotate the hand piece as previously and retract another 1 cm and increase the energy another 5 mJ and giving pulse and rotate until reaching the introitus with maximum power of 40 mJ.

The procedure was performed in the outpatient clinic and did not require analgesia/anesthesia. Patients were recommended to avoid coital sexual activity and tampon use for at least 5 days after each treatment session. Perineoplasty done under local anesthesia for cosmetic reason. This procedure is ideal for patients with complaints of vaginal laxity, and who are interested in sexual function. Patients followed up after 2 weeks to check for any early complication like infection and then followed 6 months after for final checking. Side effects and complications with pelvic examination to reassess vaginal laxity, perineal length and vaginal orifice length and the Female sexual function index score was recorded to the patients and then results collected.

All the results which collected from our study and by use of statistical equation to calculate the mean and standard deviation (SD). ANOVA was used to determine the probability of significant differences and a P value <0.05 was considered to be statistically significant. Chi-squared and t-tests for the data were used to compare the improvement in sexual satisfaction and different parameters enrolled in study wither anatomical or psychological.



**Figure 1 [21]: A 35 years old lady complaint from severe degree of vaginal laxity after vaginal birth and treated by surgical operation (A) The condition of vagina before any interference, (B) four fingers of the examiner can be introduce to the vagina easily, (C) after surgery only one finger of the same examiner can be introduce in the vagina. (D) The same lady after 3 months of surgery**

### RESULTS AND DISCUSSION

More than 100 women enrolled in our study, which show different degree of vaginal laxity and decrease in sexual falsification as herself or her partner. In our study we compare the different parameter in the women which include their age, body mass index (BMI) and number of their children (parity) and their effect in sexual satisfaction of their partner which show that only the age had no effect in sexual function of the woman as there was not significant different in sexual function when compare to different age of women which was from 22 to 45 years old as the P value equal to 0.46, but if compare the sexual partner satisfaction with BMI and parity it appear significantly different as the P values equal 0.0001 and 0.029 consequently as show in table 1.

Regarding the anatomical variation of the genital tract that occurs to women after doing the laser sessions and simple perineoplasty, our study show very significant correlation between partner satisfaction and anatomical variation due to management option that we done (laser with or without perineoplasty) by vaginal length and hiatus length of genital tract only but not for perineal length which were P value equal the following consequently 0.003, 0.035 and 0.57 as in table 2.

Regarding to the women desire for needing of this management options (laser with or without perineoplasty) on anatomical variable parameters it was show significant different between anatomical variation and women

recommendation for this management options by using chi- squared test as show in table 3.

On the other hand the psychological variation which include (feeling of dyspareunia and narrow vagina) which occurs to women after laser sessions and perineoplasty operation and partner sexual satisfaction our study show only

*Table 1*  
**Effect of the AGE, BMI and parity on partner satisfaction (mean±sd)**

Factors	Partner satisfaction	Significant
Age (years)		
≤ 30	95.40 + 4.44	0.46
31-40	95.04 + 4.00	
> 40	93.68 + 6.84	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )		
< 25	95.98 + 3.81	< 0.0001
26-30	94.72 + 4.18	
≥30	83.75 + 7.50	
Parity		
1-3	96.17 + 4.41	0.029
4-6	93.80 + 5.03	
7-10	93.33 + 3.89	

Table 2

Effect of anatomical variation on partner satisfaction (mean±sd)

Anatomical variation	Partner satisfaction	Significant
Perineal length (cm)		
0.5–1.0	95.50±4.34	0.57
1.1–1.5	94.18±6.05	
1.6–2.0	94.61±3.83	
> 2.0	93.40±3.13	
Vaginal length (cm)		
> 7.2	95.95±2.55	0.003
7.3–8.0	84.95±4.78	
8.1–8.9	85.33±9.24	
9.0 <	95.00±4.51	
Hiatus length (cm)		
4.0–4.9	90.00±0.00	0.035
5.0–5.9	94.54±5.15	
6.0–6.9	95.12±4.52	
7.0–7.9	96.18±3.79	

Table 3

Relation between anatomical variation and recommendation of operation

Anatomical variation	If recommend the operation	Chi <sup>2</sup>	Significant
Perineal length (cm)			
0.5–1.0	49.5%	42.88	0.001
1.1–1.5	27.72%		
1.6–2.0	17.83%		
> 2.0	4.95%		
Vaginal length (cm)			
> 7.2	18.81%	37.26	0.001
7.3–8.0	38.61%		
8.1–8.9	2.97%		
9.0 <	39.60%		
Hiatus length (cm)			
4.0–4.9	1.98%	57.61	0.001
5.0–5.9	45.54%		
6.0–6.9	41.58%		
7.0–7.9	10.89%		

dyspareunia was significantly different before and after the management options as its P value equal 0.02, but when the patients explain the percentage of narrowing feeling which was not significant as the P value 0.07 as shown in table 4.

While the psychological changes and recommendation of operation or laser sessions our study show very high significant correlation on psychological parameter and recommendation of management as the P value equal to 0.0001 for both (dyspareunia and percentage of achieve narrow vagina ) as showed in table 5.

Our study concentrate on the effects of laser sessions on sexual function by using FSFI and it was very high significant effect of laser on sexual function of both women and their partners as the P value appear less than 0.05 as shown in table 6.

Vaginal rejuvenation from surgical viewpoint include different degree of colporrhaphy, on our study we only

done simple perineoplasty which involve surgical removal of triangular shape of skin tissue from the perineum above the anus to achieve vaginal introitus tightness and rebuilding perineal body under local anesthesia. In a study done by Padro et al, which involve 53 women all of them complaint from different degree of vaginal laxity, then colporrhaphy were done to them in order to achieve vaginal tightness and improve sexual satisfaction and improve reach of orgasm. In almost all women perineoplasty which include paravaginal stiches was done and fascia separation by use of CO2 laser.

At the end this procedure the vaginal diameter was decrease and lower two third of vagina achieved tightness and only two fingers can insert. Before surgery the women not only seeking for vaginal tightness also seek their partner to feel vaginal tightness to improve self-confidence and sexual satisfaction. The authors follow up the women after 6 months of surgery, 66% of them reveal excellent improvement of sex-

Table 4

Effect of psychological variation on partner satisfaction (mean±sd)

Psychological variation	Partner satisfaction	Significant
Dyspareunia		
Yes	100.00±0.00	0.02
Mild	90.00±8.94	
No	95.13±4.24	
Success to narrow vagina %		
< 70	93.75±2.50	0.07
71–80	93.29±6.58	
81–90	93.15±4.22	
> 90	95.84±4.34	

Table 5

Psychological variation if recommendation for operation

Psychological variation	If recommend the operation	Chi <sup>2</sup>	Significant
Dyspareunia			
Yes	0.99%	162.55	0.0001
Mild	5.94%		
No	93.07%		
Achieve narrow vagina %			
< 70	3.96%	80.42	0.0001
71–80	13.86%		
81–90	19.80%		
> 90	62.38%		

Table 6

## Effect of laser operation on sexual function

Variable	Operation	Mean	SD	t	Significant
desire	before	2.06	2.849	3.557	0.000
	after	3.10	0.714		
arousal	before	1.89	2.362	3.422	0.001
	after	3.18	2.951		
orgasm	before	1.18	2.032	4.713	0.000
	after	3.26	3.941		
pain	before	0.31	1.134	1.500	0.135
	after	0.54	1.082		
satisfaction	before	1.28	1.484	13.952	0.000
	after	3.50	0.610		
lubricant	before	1.32	0.720	16.104	0.000
	after	2.74	0.523		

ual life, 24% had significant improvement, and only 10% had no or only slight improvement. During operation there were no reported complications and after operation only few cases complaint from surgical wound dehiscence [22].

While a study done by Abedi et al, enrolled women had sexual dysfunction due to vaginal laxity. On this study vaginal tightness achieve by performing vertical incision to the vaginal introitus to expose rectovaginal and levator ani muscle and adequate amount of extra tissue removed. Following up these women after 6 months done sexual satisfaction after operation was noticed but increase incidence of dyspareunia, and vaginal dryness were common complication noticed make limitation in use this surgical intervention [23]. A huge multicenter cross-sectional study of FGCS where include 341 women with the complaint of vaginal laxity of different degree, 47 of them perineoplasty done to them and showed high degree of satisfaction regarding to vaginal tightness and sexual function including them and their partner [24].

Salvatore et al investigated 77 postmenopausal women complaint from vaginal laxity and atrophy as aging process and also unsatisfactory sexual function, after 12 weeks of use CO2 laser they showed very significant improvement

in the FSFI total score and domain scores (ie, desire, arousal, lubrication, pain, orgasm, satisfaction) [25]. The improvement occurs due to the effect of fractional CO2 laser on female had complain of vaginal atrophy it was recently evaluated by Filippini et al, in 386 postmenopausal women. In menopausal women by the effect of deficient estrogenic effect on vagina cause dyspareunia and discomfort. CO<sub>2</sub> laser was excellent on restore vaginal connective tissue and water content with simple surgical correction lead to treat vaginal epithelium and relieve annoying symptoms such as dyspareunia and vaginal atrophy [26].

A study of Ostrzenski A. introduce another method for treating vaginal laxity by use of fractional CO2 laser, he first explain that vaginal laxity due to loss of vaginal rugation as a result of lack of estrogen as aging process, so loss of feeling of penile friction during intercourse. The healing method include by using fractional CO2 laser from 8- 10 W focus on continuous mode on vaginal surface rugosa where the vaporization was between 2 and 5 mm in width, and this vaporization should be end when reach to the level of endopelvic fascia. A 10 women participated in this study show improvement in their sexual function and there was no any complication reported [27].

## CONCLUSIONS

Laser vaginal rejuvenation is usually preferred way as non-invasive conservative surgical technique to improve sexual function caused by vaginal laxity of different degree, which is very effective and no mention complication. It is highly recommended for women which complaint from dyspareunia and fibrosis of vaginal mucosa due to improper episiotomy and non-successful vaginal perineoplasty procedure, as well as altered sexual satisfaction as hormonal deficiency and aging process cause vaginal atrophy.

As our research shows that the vaginal rejuvenation could be the solve of the women complaining from vaginal laxity whether caused by vaginal birth or aging process and according to the degree of laxity, as if the vaginal laxity of moderate to severe degree simple surgical perineoplasty with fractional CO2 laser were the best treatment modality, but if the laxity of only mild degree non-surgical CO2 laser was enough for this women for increase vaginal tightness and improve in partner sexual satisfaction and sexual function.

## Information about the authors

**Azeez Tahani A.** – MD, PhD, Lecturer, Department of Obstetrics and Gynecology, Ninevah University; tel.: (00964) 7734574358. *E-mail: Tahany.azeez@uoninevah.edu.iq*

ORCID: 0000-0003-3578-2797

**Abdulrahman Dalya M.** – MD, PhD, Lecturer, Head of Department of Obstetrics and Gynecology, Ninevah University; tel.: (00964) 7740854868. *E-mail: dalya.abdulrahman@uoninevah.edu.iq.*

ORCID: 0000-0002-0439-7266

**Saeed Hiba N.** – MD, PhD, Lecturer, Department of Obstetrics and Gynecology, Ninevah University; tel.: (+964) 7701858008. *E-mail: hiba.saeed@uoninevah.edu.iq*

ORCID: 0009-0009-9296-6200

**Salim, Moamin Junaid, Al Dubooni** – Assistant of Professor in Urology, Urology Specialist (FACHS-Uro), Acting Dean, College of Medicine/ University of Ninevah. Work Address: College of Medicine University of Ninevah – Iraq/ Mosul – Al Hadbaa Qu; tel.: (+964) 7737251471. *E-mail: moamin.salim@uoninevah.edu.iq*

ORCID: 0000-0001-5956-0801

**Al-Mashhadani Osama I.** – Professor, Academic degree: FICMS, MRCS (pediatric surgery), President of Ninevah University, Mosul; tel.: (00964) 7730571973. *E-mail: osama.al\_mushhadany@uoninevah.edu.iq*

ORCID: 0000-0002-0615-8840

**AL-Rubaii, Bahaa Abdullah L.** – Professor Dr. PhD-Biology, Department of Biology, College of Science, University of Baghdad, Iraq; tel.: (00964) 7709780888. *E-mail: Bahaa974@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-4546-1815, Scopus ID: 57209662690

## REFERENCES

- Alvisi S, Gava G, Orsili I, Giacomelli G, Baldassarre M, Seracchioli R, et al. Vaginal Health in Menopausal Women. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(10):615. doi: 10.3390/medicina55100615.
- Bump RC, Norton PA. Epidemiology and natural history of pelvic floor dysfunction. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 1998;25(4):723-46. doi: 10.1016/s0889-8545(05)70039-5.
- Dietz HP, Wilson PD, Milsom I. Maternal birth trauma: why should it matter to urogynaecologists? *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2016;28(5):441-8. doi: 10.1097/GCO.0000000000000304.
- de Araujo CC, Coelho SA, Stahlschmidt P, Juliato CRT. Does vaginal delivery cause more damage to the pelvic floor than cesarean section as determined by 3D ultrasound evaluation? A systematic review. *Int Urogynecol J*. 2018;29(5):639-45. doi: 10.1007/s00192-018-3609-3.
- Kamisan AI, Gerges B, Shek KL, Dietz HP. The association between vaginal parity and hiatal dimensions: a retrospective observational study in a tertiary urogynaecological centre. *BJOG*. 2015;122(6):867-72. doi: 10.1111/1471-0528.12920.
- Ulubay M, Keskin U, Fidan U, Ozturk M, Bodur S, Yilmaz A, et al. Safety, Efficiency, and Outcomes of Perineoplasty: Treatment of the Sensation of a Wide Vagina. *Biomed Res Int*. 2016;2016:2495105. doi: 10.1155/2016/2495105.
- Goodman MP, Placik OJ, Benson RH 3rd, Miklos JR, Moore RD, et al. A large multicenter outcome study of female genital plastic surgery. *J Sex Med*. 2010;7(4):1565-77. doi: 10.1111/j.1743-6109.2009.01573.x.
- Qureshi AA, Sharma K, Thornton M, Myckatyn TM, Tenenbaum MM. Vaginal Laxity, Sexual Distress, and Sexual Dysfunction: A Cross-Sectional Study in a Plastic Surgery Practice. *Aesthet Surg J*. 2018;38(8):873-80. doi: 10.1093/asj/sjx255.
- Vanaman M, Bolton J, Placik O, Fabi SG. Emerging Trends in Nonsurgical Female Genital Rejuvenation. *Dermatol Surg*. 2016;42(9):1019-29. doi: 10.1097/DSS.0000000000000697.
- Placik OJ, Devgan LL. Female Genital and Vaginal Plastic Surgery: An Overview. *Plast Reconstr Surg*. 2019;144(2):284-97. doi: 10.1097/PRS.0000000000005883.
- Furnas HJ, Canales FL. Vaginoplasty and Perineoplasty. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2017;5(11):e1558. doi: 10.1097/GOX.0000000000001558.
- Food and Drug Administration (FDA). FDA Warns Against Use of Energy-Based Devices to Perform Vaginal «Rejuvenation» or Vaginal Cosmetic Procedures: FDA Safety Communication [Internet]. FDA Safety Communication. 2019. Available from: <https://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/AlertsandNotices/ucm615013.htm>.
- Manstein D, Herron GS, Sink RK, Tanner H, Anderson RR. Fractional photothermolysis: a new concept for cutaneous remodeling using microscopic patterns of thermal injury. *Lasers Surg Med*. 2004;34(5):426-38. doi: 10.1002/lsm.20048.
- Zerbinati N, Serati M, Origoni M, Candiani M, Iannitti T, Salvatore S, et al. Microscopic and ultrastructural modifications of postmenopausal atrophic vaginal mucosa after fractional carbon dioxide laser treatment. *Lasers Med Sci*. 2015;30(1):429-36. doi: 10.1007/s10103-014-1677-2.
- Pitsouni E, Grigoriadis T, Tsiveleka A, Zacharakis D, Salvatore S, Athanasios S. Microablative fractional CO<sub>2</sub>-laser therapy and the genitourinary syndrome of menopause: An observational study. *Maturitas*. 2016;94:131-6.
- Sokol ER, Karram MM. An assessment of the safety and efficacy of a fractional CO<sub>2</sub> laser system for the treatment of vulvovaginal atrophy. *Menopause*. 2016;23(10):1102-7. doi: 10.1097/GME.0000000000000700.
- Gaspar A, Maestri S, Silva J, Brandi H, Luque D, Koron N, Vízintin Z. Intraurethral Erbium:YAG laser for the management of urinary symptoms of genitourinary syndrome of menopause: A pilot study. *Lasers Surg Med*. 2018;50(8):802-07. doi: 10.1002/lsm.22826.
- Karcher C, Sadick N. Vaginal rejuvenation using energy-based devices. *Int J Womens Dermatol*. 2016;2(3):85-8. doi: 10.1016/j.ijwd.2016.05.003.
- Shah M, Karena Z, Patel SV, Parmar N, Singh PK, Sharma A. Treatment of Vaginal Atrophy with Vaginal Estrogen Cream in Menopausal Indian Women. *Oman Med J*. 2017;32(1):15-9. doi: 10.5001/omj.2017.03.
- Magon N, Alinsod R. Female Cosmetic Genital Surgery: Delivering What Women Want. *J Obstet Gynaecol India*. 2017;67(1):15-9. doi: 10.1007/s13224-016-0930-y.
- Cheng C, Cao Y, Ma SX, Cheng KX, Zhang YF, Liu Y. The strategy for vaginal rejuvenation: CO<sub>2</sub> laser or vaginoplasty? *Ann Transl Med*. 2021;9(7):604. doi: 10.21037/atm-20-5655.
- Pardo JS, Solà VD, Ricci PA, Guiloff EF, Freundlich OK. Colpoperineoplasty in women with a sensation of a wide vagina. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2006;85(9):1125-7. doi: 10.1080/00016340600622544.
- Abedi P, Jamali S, Tadayon M, Parhizkar S, Mogharab F. Effectiveness of selective vaginal tightening on sexual function among reproductive aged women in Iran with vaginal laxity: a quasi-experimental study. *J Obstet Gynaecol Res*. 2014;40(2):526-31. doi: 10.1111/jog.12195.
- Goodman MP, Placik OJ, Benson RH 3rd, Miklos JR, Moore RD, Jason RA, et al. A large multicenter outcome study of female genital plastic surgery. *J Sex Med*. 2010;7(4):1565-77. doi: 10.1111/j.1743-6109.2009.01573.x.
- Salvatore S, Nappi RE, Parma M, Chionna R, Lagona F, Zerbinati N, et al. Sexual function after fractional microablative CO<sub>2</sub> laser in women with vulvovaginal atrophy. *Climacteric*. 2015;18(2):219-25. doi: 10.3109/13697137.2014.975197.
- Filippini M, Del Duca E, Negosanti F, Bonciani D, Negosanti L, Sannino M, et al. Fractional CO<sub>2</sub> Laser: From Skin Rejuvenation to Vulvo-Vaginal Reshaping. *Photomed Laser Surg*. 2017;35(3):171-5. doi: 10.1089/pho.2016.4173.
- Ostrzenski A. Vaginal rugation rejuvenation (restoration): a new surgical technique for an acquired sensation of wide/smooth vagina. *Gynecol Obstet Invest*. 2012;73(1):48-52. doi: 10.1159/000329338.

Стаття надійшла до редакції 12.09.2023. – Дата першого рішення 19.09.2023. – Стаття подана до друку 25.10.2023



# Запальний статус пологових шляхів вагітних з істміко-цервікальною недостатністю при використанні цервікального шва, акушерського пессарію та прогестеронової терапії

**В. В. Біла, В. О. Чернега**  
Перинатальний центр м. Києва

Передчасні пологи є серйозною глобальною медичною проблемою. Щорічно у світі передчасно народжуються близько 15 млн немовлят, з яких 1 млн помирає. Спонтанні передчасні пологи (СПП) є причиною 40–45% усіх передчасних пологів. Істміко-цервікальна недостатність (ІЦН) – вагомий фактор ризику СПП. Дослідження встановили вплив складу вагінального мікробіому на довжину шийки матки під час вагітності та важливість бактеріального пейзажу піхви як фактора, що визначає ризик передчасних пологів.

**Мета дослідження:** оцінювання вагінального мікробіому вагітних з ІЦН та різними методами лікування (прогестероновою терапією, цервікальним швом або акушерським пессарієм).

**Матеріали та методи.** Упродовж 2020–2023 рр. у комунальному неприбутковому підприємстві «Перинатальний Центр м. Києва» було проведено обсерваційне поздовжнє дослідження, у якому брали участь 94 вагітні. Серед них – 64 жінки з діагнозом ІЦН (група прогестеронової терапії – n=22, група цервікального шва – n=23 та група акушерського пессарію – n=19). До контрольної групи увійшли 30 вагітних без ІЦН.

**Результати.** Терапія вагінальним прогестероном та з використанням цервікального шва мають менший вплив на мікробіом, ніж застосування пессарію. Умовно-патогенну та патогенну мікрофлору було виявлено у 27,27% пацієнток групи прогестерону, 47,82% пацієнток з групи цервікального шва та у 57,89% з групи пессарію.

Запальний тип мазка 3–4-го ступеня чистоти було встановлено у 31,81% пацієнток з групи прогестерону, у 47,82% – з групи цервікального шва та у 57,89% – з групи пессарію; скарги на дискомфорт та виділення – у 22,72%, 39,13% та 57,89% пацієнток відповідно. Порівняно з контрольною групою, використання пессарію пов'язано з підвищенням частоти ідентифікації умовно-патогенної мікрофлори (16,67% проти 52,63%;  $p < 0,05$ ), незадовільними результатами бактеріоскопічного дослідження (20,00% проти 57,89%;  $p < 0,05$ ), а також збільшенням скарг на дискомфорт та значні вагінальні виділення (16,67% проти 57,89%;  $p < 0,05$ ).

**Висновки.** Установлено, що при ІЦН незалежно від типу терапії спостерігаються запальні зміни (наявність умовно-патогенної та патогенної мікрофлори, запальний тип мазка, скарги на виділення та дискомфорт) пологових шляхів у вагітних.

Існує зв'язок між різними методами лікування і незадовільними результатами: бактеріологічного аналізу – наявність умовно-патогенної та патогенної мікрофлори ( $p < 0,05$ ), бактеріоскопічного аналізу – запальний тип мазка 3–4-го ступеня чистоти ( $p < 0,05$ ) та анамнестичного аналізу – наявність скарг у пацієнток ( $p < 0,05$ ).

**Ключові слова:** істміко-цервікальна недостатність, передчасні пологи, запалення, мікробіом, цервікальний шов, прогестерон, акушерський пессарій.

## Inflammatory status of the birth canal of pregnant women with cervical insufficiency treated with progesterone therapy, cervical cerclage and obstetric pessary

**V. V. Bila, V. O. Chernega**

Preterm birth is a major global health problem. Every year about 15 million babies are born prematurely in the world, of which 1 million newborns die. Spontaneous preterm birth (SPB) accounts for 40–45% of all preterm births. Cervical insufficiency (CI) is a significant risk factor for SPB. The studies have established the influence of the vaginal microbiome on cervical length during pregnancy and the importance of the bacterial composition of the vagina as a factor determining the risk of preterm birth.

**The objective:** to study the vaginal microbiome of pregnant women with CI and various treatment methods (progesterone therapy, cervical suture or obstetric pessary).

**Materials and methods.** During 2020–2023, an observational longitudinal study was conducted in the municipal non-profit enterprise “Perinatal Center of Kyiv”, in which 94 pregnant women participated. Among them 64 women were diagnosed CI (progesterone therapy group – n=22, cervical suture group – n=23 and obstetric pessary group – n=19). The control group included 30 pregnant women without CI.

**Results.** Vaginal progesterone therapy and the use of a cervical suture have less effect on the microbiome than the use of a pessary. Conditionally pathogenic and pathogenic microflora was detected in 27.27% of patients in the progesterone group, 47.82% of patients in the cervical suture group, and 57.89% – in the pessary group.

Inflammatory smear grade 3–4 was found in 31.81% of patients in the progesterone group, 47.82% – the cervical suture group, and 57.89% – the pessary group; complaints of discomfort and discharge – in 22.72%, 39.13% and 57.89% of patients,

respectively. Compared with the control group, the use of a pessary is associated with an increase in the frequency of identification of opportunistic pathogenic microflora (16.67% vs. 52.63%;  $p < 0.05$ ), unsatisfactory results of bacterioscopic examination (20.00% vs. 57.89%;  $p < 0.05$ ), as well as an increase in complaints of discomfort and significant vaginal discharge (16.67% vs. 57.89%;  $p < 0.05$ ).

**Conclusions.** It has been established that regardless of the type of therapy, inflammatory changes (presence of opportunistic pathogenic and pathogenic microflora, inflammatory type of smear, complaints of discharge and discomfort) of the birth canal are observed in pregnant women with CI.

There is a connection between different methods of treatment and unsatisfactory results: bacteriological analysis – the presence of opportunistic pathogenic and pathogenic microflora ( $p < 0.05$ ), bacterioscopic analysis – inflammatory type of smear of the 3-4 grade of purity ( $p < 0.05$ ) and anamnestic analysis – the presence of complaints in female patients ( $p < 0.05$ ).

**Keywords:** cervical insufficiency, premature birth, inflammation, microbiome, cervical suture, progesterone, obstetric pessary.

Передчасні пологи (ПП) є серйозною глобальною медичною проблемою. Щорічно у світі народжується близько 15 млн немовлят передчасно, з яких 1 млн помирає [1]. Спонтанні передчасні пологи (СПП) є причиною 40–45% усіх передчасних пологів [2]. Істміко-цервікальна недостатність (ІЦН) – вагомий фактор ризику СПП. Діагноз ІЦН є клінічним, і його встановлюють, виходячи з анамнезу, клінічних знахідок (відсутність переймів, прогресуюче вкорочення шийки матки або розширення каналу шийки матки) або ж з результатів ультразвукового обстеження. Ця патологія може бути спричинена як структурним дефектом (дисфункцією) цервікального сфінктера, так і інфекційними чинниками, у тому числі й субклінічними.

Рання ідентифікація пацієнок з високим ризиком СПП (укорочення шийки матки  $\leq 25$  мм до 24-го тижня гестації) дозволяє провести вчасне цілеспрямоване втручання за допомогою прогестеронової терапії, цервікального шва або акушерського песарію [3, 4].

Останні дослідження встановили вплив складу вагінального мікробіому на довжину шийки під час вагітності, а також несприятливі наслідки вагітності при зниженні чисельності у ньому *Lactobacillus crispatus* [5–7].

Було також показано важливість бактеріального пейзажу піхви як фактора, що визначає ризик ПП [8].

Існують дослідження, у рамках яких досліджували вплив на вагінальний мікробіом прогестеронової терапії [9], цервікального шва [10], а також песарію [11], проте авторами не знайдено досліджень, у яких вивчали і порівнювали б усі три методи лікування.

**Мета дослідження:** оцінювання вагінального мікробіому вагітних з ІЦН та різними методами лікування (прогестероновою терапією, цервікальним швом або акушерським песарієм) для визначення найменшого негативного впливу на мікробіом.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Упродовж 2020–2023 рр. у КНП (комунальному не-прибутковому підприємстві) «Перинатальний Центр м. Києва» було проведено обсерваційне поздовжнє дослідження, у рамках якого вивчали мікробіом здорових вагітних, а також вагітних з ІЦН та різними методами лікування (прогестероновою терапією, цервікальним швом або акушерським песарієм). Було проаналізовано дані 94 вагітних, серед них – 64 з діагнозом ІЦН, що спостерігались у КНП «Перинатальний Центр м. Києва».

Протокол дослідження було затверджено на засіданні комісії з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, експертний висно-

вок № 163 від 07.11.2022 р. Усі учасниці дослідження надали письмову згоду на участь у ньому.

Довжину шийки матки (ШМ) вимірювали під час планового ультразвукового дослідження у II триместрі вагітності за допомогою ультразвукового апарату Voluson E6, трансвагінального датчика з частотою 5–12 МГц.

Діагноз ІЦН встановлювали на підставі гайдлайнів Королівського коледжу акушерства та гінекології (Велика Британія) [12].

Учасниць дослідження було розподілено на чотири групи.

До контрольної групи здорових вагітних ( $n=30$ ) було включено пацієнок з довжиною шийки матки  $>25$  мм.

Жінки з довжиною ШМ  $\leq 25$  мм були включені до однієї з інтервенційних груп, при цьому метод лікування обирали відповідно до внутрішньолікарняних протоколів та переваг лікуючого лікаря:

- група прогестеронової терапії ( $n=22$ ),
- група цервікального шва ( $n=23$ ),
- група акушерського песарію ( $n=19$ ).

Для статистичного аналізу групи прогестеронової терапії, цервікального шва та акушерського песарію було консолідовано до «об'єднаної інтервенційної групи». У випадку наявності у пацієнтки ПП в анамнезі перевагу надавали застосуванню цервікального шва на ШМ.

До критеріїв виключення належали: болісні регулярні перейми, активна вагінальна кровотеча, передчасний розрив навколоплідних оболонок, передлежання плаценти, хірургічні маніпуляції на ШМ в анамнезі.

Демографічні характеристики усіх досліджуваних груп наведено у таблиці.

Кінцевими точками дослідження були:

- результат бактеріологічного дослідження (відсутність чи наявність умовно-патогенної та патогенної мікрофлори);
- результат бактеріоскопічного дослідження (норма чи запальний тип мазка 3–4-го ступеня чистоти);
- скарги на виділення з піхви, відчуття дискомфорту чи свербіжу у піхві (наявність чи відсутність).

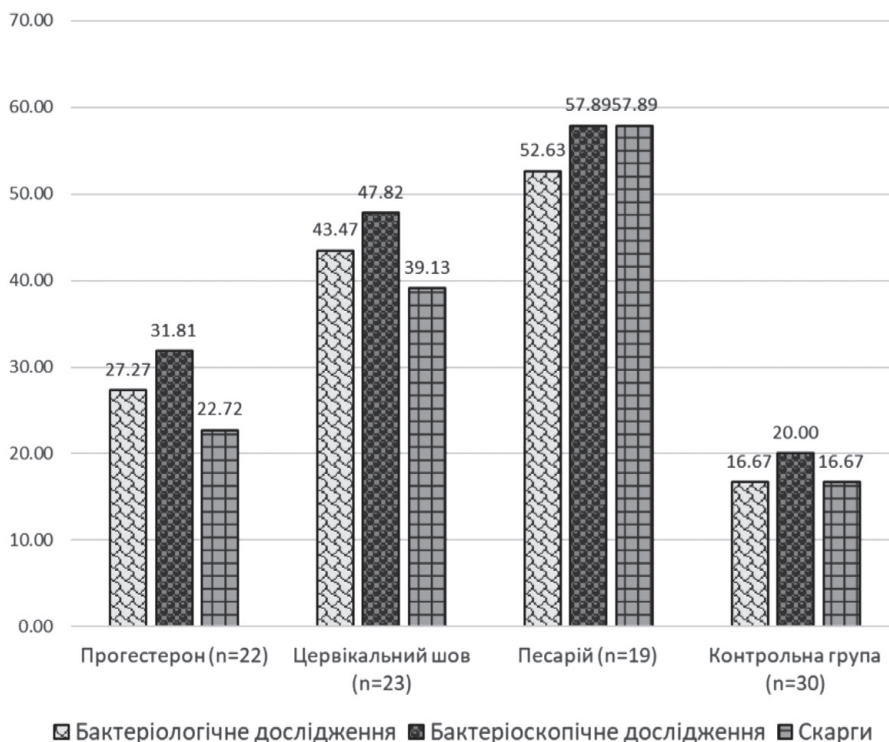
Незадовільними результатами бактеріологічного дослідження автори вважають наявність умовно-патогенної та патогенної мікрофлори; для бактеріоскопічного дослідження за незадовільні результати вважають запальний тип мазка 3–4-го ступеня чистоти. Залучені пацієнтки у період до проведення лікувальних інтервенцій мали нормальні результати бактеріологічного, бактеріоскопічного досліджень, а також не висловлювали скарг.

Бактеріологічне дослідження проводили за допомогою приладу Qpix 400 Series Microbial Colony Picker

Демографічні характеристики досліджуваних груп

Параметр	Прогестерон, n=22	Цервікальний шов, n=23	Песарій, n=19	Контрольна група, n=30
Середній вік породіллі, роки*	31,1±4,9	30,5±5,5	33,1±5,2	29,8±6,2
Застосування допоміжних репродуктивних технологій**	9 (40,9)	10 (43,47)	6 (31,57)	3 (10,00)
Індекс маси тіла на момент зачаття, кг/м <sup>2</sup> *	22,0±4,4	23,0±4,9	23,0±5,2	22,0±4,5
Тютюнопаління під час вагітності**	1 (4,54)	1 (4,34)	2 (8,69)	2 (6,66)
Наявність передчасних пологів в анамнезі**	2 (9,09)	14 (60,8)	8 (42,1)	0 (0,0)

Примітки: \* – дані наведено у вигляді медіани та стандартного відхилення; \*\* – дані наведено у вигляді абсолютної кількості, у дужках – відсотки (%).



Кількість пацієнок з незадовільними результатами досліджень, %

з висівом на такі типи поживних середовищ: селективний агар із серцево-мозковою витяжкою, селективний шоколадний агар та агар Сабуро з глюкозою. Бактеріоскопію виконували ручним методом з використанням мікроскопа XSP-2CA, об'єktiv ×100, та з фарбуванням за Грамом.

Забір цервіковагінальних мазків та опитування у пацієнок з інтервенційних груп проводили у термін 3–4 тиж після початку лікування, а у контрольній групі – на 30-у тижні гестації.

Пацієнткам з групи прогестеронової терапії призначали 200 мг прогестерону у формі вагінальної свічки на ніч з моменту встановлення діагнозу і до 34 тиж гестації або початку пологів.

Пацієнткам з групи цервікального шва процедуру проводили за методикою McDonald з використанням плетеного шовного матеріалу, що не розсмоктується.

Пацієнткам з групи акушерського песарію проводили встановлення песарію перфорованого типу.

Усім пацієнткам з експериментальних груп було рекомендовано утримуватись від вагінальної сексу-

альної активності, використання тампонів, тривалого стояння (більше 4 год), важких фізичних вправ, а також іншої активності, під час якої відчувається тиск та/чи дискомфорт у ділянці таза.

Показаннями до видалення цервікального шва чи акушерського песарію були: досягнення терміну доношеної вагітності, активна вагінальна кровотеча, підозра на хоріоамніоніт, передчасний розрив навколоплідних оболонок, а також початок пологової діяльності.

Статистичне оброблення даних проводили за допомогою IBM SPSS 26. Для аналізу категоріальних даних було застосовано критерій  $\chi^2$ , а також  $\chi^2$  з поправкою Єтса. Рівень значущості було встановлено як 0,05.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

З рівнем значущості 0,05 можна стверджувати, що існує зв'язок між різними методами лікування і незадовільними результатами бактеріологічного (наявність умовно-патогенної та патогенної мікрофлори:  $\chi^2=8,4$ ;  $p<0,05$ ), бактеріоскопічного (запальний тип мазка 3–4-го

ступеня чистоти;  $\chi^2=8,66$ ;  $p<0,05$ ) та анамнестичного (наявність скарг:  $\chi^2=10,82$ ;  $p<0,05$ ) аналізу пацієнток.

Щодо незадовільних результатів бактеріологічного аналізу, не знайдено статистично значущого зв'язку між інтервенційними групами.

У випадку незадовільних результатів бактеріологічного аналізу існує статистично значущий зв'язок між об'єднаною інтервенційною групою та контрольною групою ( $\chi^2=4,275$ ;  $p<0,05$ ), а також між групою пesarію та контрольною групою ( $\chi^2=5,49$ ;  $p<0,05$ ).

Схожі дані отримано і щодо незадовільних результатів бактеріоскопічного дослідження: не знайдено зв'язку між інтервенційними групами.

Для незадовільних результатів бактеріоскопічного дослідження знайдено зв'язок між об'єднаною інтервенційною групою та контрольною групою ( $\chi^2=4,569$ ;  $p<0,05$ ) та між групою пesarію і контрольною групою ( $\chi^2=5,795$ ;  $p<0,05$ ).

Що стосується наявності скарг, то у цьому випадку знайдено зв'язок між групою прогестерону та групою пesarію ( $\chi^2=3,923$ ;  $p<0,05$ ), а також групою пesarію та контрольною групою ( $\chi^2=7,214$ ;  $p<0,05$ ).

Незважаючи на значний прогрес в акушерстві та перинатології, ПП й досі лишаються однією з головних причин дитячої захворюваності та смертності [13]. Існує чимало даних, що свідчать про зв'язок інфекції та запалення з розвитком ПП [14, 15]. Проте остаточною причиною ПП так і не встановлена, адже їхній початок зумовлюють одразу декілька патофізіологічних процесів в організмі жінки.

Вагоме місце серед причин ПП посідає ІЦН [15, 16]. Методи лікування цієї патології, що є в арсеналі акушерів-гінекологів, модифікуються, проте принцип залишається той самий – механічним чи медикаментозним методом втримати шийку матки закритою [17].

Навіть при фізіологічному розвитку вагітності з'являються умови для маніфестації умовно-патогенної мікрофлори у пологових шляхах, позаяк підвищується рН та рівень глікогену у вагінальному епітелії [18]. Ятрогенні маніпуляції на шийці матки, з одного боку, спрямовані на лікування, але вони, з іншого боку, підвищують ризик розвитку інфекції, що, у свою чергу, є основною ланкою у патологічному колі розвитку ПП [19, 20].

Вибір методу лікування ІЦН, частіше за все, залежить від терміну вагітності, результатів ретельного збору анамнезу та бажання жінки. В Україні найпопулярнішими методами лікування ІЦН є накладання цервікального шва, акушерського пesarію та використання вагінального прогестерону у дозі 200–600 мг до 34 тиж гестації.

Позаяк накладання акушерського шва та пesarію вважається хірургічною маніпуляцією, то як дообстеження окрім трансвагінальної ультразвукової діагностики оцінюють і мікроскопію урогенітальних виділень. У випадку задовільного типу чистоти генітального мазка маніпуляцію виконують. Для призначення вагінального прогестерону, за відсутності скарг, додаткового дообстеження не призначають.

Якщо накладання шва чи акушерського пesarію є хірургічною маніпуляцією, то використання вагінального прогестерону має терапевтичний характер, що робить цей метод лікування більш привабливим для пацієнток. За використання вагінального прогестерону як у формі

капсул на жировій основі, так і у формі таблеток, не відзначали впливу на мікробіологічний статус піхви [17, 21].

У даній практиці перед хірургічними втручаннями на шийці матки досліджують мікроскопію урогенітальних виділень, і цього зазвичай достатньо для виявлення запальних змін [22]. Виключенням є повторні втрати вагітності на більш пізніх термінах (більше трьох епізодів), при цьому мікрофлору додатково дообстежують шляхом посіву вагінальних виділень на поживне середовище [22].

Проте через деякий час після накладання шва чи пesarію пацієнтки відзначають збільшення вагінальних виділень [23, 24]. Особливо скаржаться на збільшення вагінальних виділень жінки, котрим було встановлено акушерський пesarій [24]. Це можна пояснити тим, що великі розміри пesarію зумовлюють посилену екскрецію, а форма пesarію дозволяє накопичувати на своїй поверхні виділення, навіть за використання модифікованих видів пesarіїв.

Результати даного дослідження демонструють, що при ІЦН, незалежно від типу терапії, спостерігаються відхилення, що проявляються як запальні зміни (наявність умовно-патогенної та патогенної мікрофлори, запальний тип мазка, скарги на виділення та дискомфорт) пологових шляхів породіль. Використання прогестерону та цервікального шва не продемонструвало статистично значущого зв'язку з дисбіотичними проявами у вагітних.

Згідно з результатами, найбільший зв'язок з несприятливими змінами виявлено у групі застосування пesarію. Ця асоціація прослідковується для бактеріологічного, бактеріоскопічного та анамнестичного обстеження породіль. Такий висновок іде врозрід із результатами, отриманими М. Vargas et al. [11], які продемонстрували покращені результати мікробіологічного дослідження при застосуванні пesarію порівняно з цервікальним швом, а також відсутність суттєвого впливу пesarію на мікробіом.

Причиною таких відмінностей може бути те, що М. Vargas et al. аналізували лише вплив пesarію та цервікального шва на число бактерій групи *Lactobacillus* та на мікробне різноманіття, у той час як у даному дослідженні аналізується композитний результат, який включає як мікробіологічне, так і суб'єктивне оцінювання пацієнтками власного стану. Зважаючи на те, що застосовані методи діагностики є доступними у переважній більшості лікувальних закладів України та максимально наближеними до реалій повсякденної діяльності лікаря, такий дизайн роботи можна вважати за перевагу.

Результати цього дослідження підтримують дані Y. Xiao et al. [25], які встановили зв'язок цервікального шва з дисбіотичними змінами мікробіому вагітних. Слід зауважити, що різні автори роблять різні висновки щодо причинно-наслідкового зв'язку між ІЦН, інтервенціями та дисбіозом. Наприклад, Y. Xiao et al. [25] роблять висновок, що цервікальний шов сам по собі впливає на мікробіом, у той час як М. Vargas et al. [11], R. G. Brown et al. [10], Antonio G. Amorim-Filho et al. [26] описують відсутність суттєвого впливу як пesarію, так і цервікального шва відповідно на мікробіом.

Важливо також зазначити, що автори звертають увагу на тип шовного матеріалу, який застосовується при накладанні цервікального шва. L. M. Kindinger, D. A. MacIntyre et al. [5] поінформували про значне

погіршення перинатальних результатів при використанні поліфіламентного шовного матеріалу порівняно з монофіламентним. L. M. Kindinger, P. R. Bennett et al. [21] продемонстрували, що це є наслідком негативного впливу марсиленової нитки (типовий поліфіламентний шовний матеріал, що застосовується у Європі та Сполучених Штатах для накладання цервікального шва). Порівняно з монофіламентною ниткою накладання плетеного поліфіламентного шва асоціювалося зі збільшенням кількості жінок зі зменшеним числом *Lactobacillus* spp. і збільшенням числа анаеробних бактерій [11].

У зазначеному вище лікувальному закладі застосовується шовкова нитка, яка хоч також є поліфіламентною, але, на противагу марсиленовому шовному матеріалу, не пласка і широка, а кругла. Це також може пояснювати різницю в отриманих результатах.

Під час аналізу результатів також слід звертати увагу на етнічну приналежність пацієнток, адже вона впливає на фоновий мікробіом породіллі [11]. Наприклад, у роботі M. Vargas et al. [11] більшість пацієнток мали кавказьку етнічну приналежність, у той час як у даному дослідженні всі пацієнтки мали слов'янську етнічну приналежність.

Щодо прогестерону, то отримані результати підтверджують висновки L. M. Kindinger, P. R. Bennett et al. [21] та Antonio G. Amorim-Filho et al. [26], які демонструють відсутність його впливу *per se* на мікрофлору.

Одним із факторів, що обмежують можливість цього дослідження, є відсутність рандомізації, що може потенційно призводити до виникнення систематичної помилки відбору (selection bias). Іншим таким фактором є малий розмір досліджуваних когорт, що може призводити до помилок II роду. Слід також урахувати, що здорові вагітні не можуть бути дійсно «контрольною» групою, адже довжина ШМ у них була більше 25 мм. З етичних міркувань також неможливо пропонувати пацієнткам з ІЦН плацебо.

Ураховуючи описані вище обмежувальні фактори, потрібно проводити подальший аналіз та оцінювання висвітленого авторами даного дослідження питання за допомогою проспективних рандомізованих клінічних досліджень.

## ВИСНОВКИ

Проаналізовано вплив методів лікування ІЦН на мікробіом пологових шляхів породіллі як з боку мікро-

флори (бактеріологічно та бактеріоскопічно), так і відповіді організму пацієнтки на її склад (збір скарг).

1. Існує зв'язок між різними методами лікування і незадовільними результатами бактеріологічного аналізу (наявність умовно-патогенної та патогенної мікрофлори;  $\chi^2=8,4$ ;  $p<0,05$ ), бактеріоскопічного аналізу (запальний тип мазка 3–4-го ступеня чистоти;  $\chi^2=8,66$ ;  $p<0,05$ ) та незадовільними результатами анамнестичного ( $\chi^2=10,82$ ;  $p<0,05$ ) аналізу (наявність скарг у пацієнток).

2. Було визначено, що прогестеронова терапія та цервікальний шов мають менший вплив на мікробіом, ніж застосування песарію.

Умовно-патогенну та патогенну мікрофлору було виявлено у 27,27% пацієнток групи прогестерону, у 47,82% пацієнток з групи цервікального шва та у 57,89% – з групи песарію.

Запальний тип мазка 3–4-го ступеня чистоти фіксували у 31,81% пацієнток з групи прогестерону, у 47,82% пацієнток з групи цервікального шва та у 57,89% – з групи песарію.

Скарги на дискомфорт та виділення констатували у 22,72% пацієнток з групи прогестерону, у 39,13% пацієнток групи цервікального шва та у 57,89% пацієнток з групи песарію.

Порівняно з контрольною групою використання песарію пов'язано з підвищенням частоти ідентифікації умовно-патогенної мікрофлори (16,67% проти 52,63%;  $\chi^2=5,49$ ;  $p<0,05$ ), незадовільними результатами бактеріоскопічного дослідження, (20,00% проти 57,89%,  $\chi^2=5,795$ ;  $p<0,05$ ), а також збільшенням кількості скарг на дискомфорт та значні вагінальні виділення (16,67% проти 57,89%;  $\chi^2=7,214$ ;  $p<0,05$ ).

3. Проаналізувавши об'єднану інтервенційну групу (консолідовані групи прогестерону, цервікального шва та песарію), було виявлено статистично значущий зв'язок для незадовільних результатів бактеріоскопічного ( $\chi^2=4,569$ ;  $p<0,05$ ) та бактеріологічного досліджень ( $\chi^2=4,275$ ;  $p<0,05$ ) між контрольною та об'єднаними інтервенційними групами.

4. Поточне дослідження є одноцентровим та ретроспективним, тому вимагає більших мультицентрових та проспективних рандомізованих клінічних досліджень. Незважаючи на це, дані результати є вагомими у цій сфері, особливо для України. На думку авторів, потрібно урахувати отримані дані під час розроблення клінічних настанов для лікування ІЦН.

## Відомості про авторів

**Біла Вікторія Володимирівна** – канд. мед. наук, доц., завідувачка, кафедра акушерства, гінекології та неонатології, Інститут післядипломної освіти, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (044) 270-31-74

ORCID: 0000-0002-3139-2313

**Чернега Віолетта Олегівна** – акушер-гінеколог, КНП «Перинатальний центр м. Києва»

ORCID: 0009-0009-8608-4084

## Information about the authors

**Bila Viktoriia V.** – MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Neonatology, Institute of Postgraduate Education, Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (044) 270-31-74

ORCID: 0000-0002-3139-2313

**Chernega Violetta O.** – MD, Obstetrician-Gynecologist, Communal Non-Commercial Enterprise «Kyiv Perinatal Center»

ORCID: 0009-0009-8608-4084

## ПОСИЛАННЯ

1. Liu L, Oza S, Hogan D, Chu Y, Perin J, Zhu J, et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000-15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *Lancet*. 2016;388(10063):3027-35. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31593-8.
2. Roman A, Suhag A, Berghella V. Overview of Cervical Insufficiency: Diagnosis, Etiologies, and Risk Factors. *Clin Obstet Gynecol*. 2016;59(2):237-40. doi: 10.1097/GRF.000000000000184.
3. ACOG Practice. Bulletin No.142: Cerclage for the management of cervical insufficiency. *Obstet Gynecol*. 2014;123(2):372-9. doi: 10.1097/01.AOG.0000443276.68274.cc.
4. Han Y, Li M, Ma H, Yang H. Cervical insufficiency: a noteworthy disease with controversies. *J Perinat Med*. 2020;48(7):648-55. doi: 10.1515/jpm-2020-0255.
5. Kindinger LM, MacIntyre DA, Lee YS, Marchesi JR, Smith A, McDonald JA, et al. Relationship between vaginal microbial dysbiosis, inflammation, and pregnancy outcomes in cervical cerclage. *Sci Transl Med*. 2016;8(350):350ra102. doi: 10.1126/scitranslmed.aag1026.
6. Brown RG, Marchesi JR, Lee YS, Smith A, Lehne B, Kindinger LM, et al. Vaginal dysbiosis increases risk of preterm fetal membrane rupture, neonatal sepsis and is exacerbated by erythromycin. *BMC Med*. 2018;16(1):9. doi: 10.1186/s12916-017-0999-x.
7. Freitas AC, Bocking A, Hill JE, Money DM; VOGUE Research Group. Increased richness and diversity of the vaginal microbiota and spontaneous preterm birth. *Microbiome*. 2018;6(1):117. doi: 10.1186/s40168-018-0502-8.
8. Goodfellow L, Verwijs MC, Care A, Sharp A, Ivandic J, Poljak B, et al. Vaginal bacterial load in the second trimester is associated with early preterm birth recurrence: a nested case-control study. *BJOG*. 2021;128(13):2061-72. doi: 10.1111/1471-0528.16816.
9. Kindinger LM, Bennett PR, Lee YS, Marchesi JR, Smith A, Cacciatore S, et al. The interaction between vaginal microbiota, cervical length, and vaginal progesterone treatment for preterm birth risk. *Microbiome*. 2017;5(1):6. doi: 10.1186/s40168-016-0223-9.
10. Brown RG, Chan D, Terzidou V, Lee YS, Smith A, Marchesi JR, et al. Prospective observational study of vaginal microbiota pre- and post-rescue cervical cerclage. *BJOG*. 2019;126(7):916-25. doi: 10.1111/1471-0528.15600.
11. Vargas M, Yañez F, Elias A, Bernabeu A, Goya M, Xie Z, et al. Cervical pessary and cerclage placement for preterm birth prevention and cervicovaginal microbiome changes. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2022;101(12):1403-13. doi: 10.1111/aogs.14460.
12. Shennan, AH, Story, L; the Royal College of Obstetricians, Gynaecologists. Cervical Cerclage. *BJOG*. 2022;129:1178-210. doi: 10.1111/1471-0528.17003.
13. Shor S, Zimerman A, Maymon R, Kovo M, Wolf M, Wiener I, et al. Combined therapy with vaginal progesterone, Arabin cervical pessary and cervical cerclage to prevent preterm delivery in high-risk women. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2021;34(13):2154-8. doi: 10.1080/14767058.2019.1659771.
14. Boyle AK, Rinaldi SF, Norman JE, Stock SJ. Preterm birth: Inflammation, fetal injury and treatment strategies. *J Reprod Immunol*. 2017;119:62-6. doi: 10.1016/j.jri.2016.11.008.
15. Golyanovsky OV, Morozova OV, Suprunyuk KV, Frolov SV. The role of isthm-cervical insufficiency in miscarriage. *Reprod Women's Health*. 2022;(7):53-60.
16. Brown R, Gagnon R, Delisle MF. No. 373-Cervical Insufficiency and Cervical Cerclage. *J Obstet Gynaecol Can*. 2019;41(2):233-47. doi: 10.1016/j.jogc.2018.08.009.
17. Putora K, Hornung R, Kinkel J, Fischer T, Putora PM. Progesterone, cervical cerclage or cervical pessary to prevent preterm birth: a decision-making analysis of international guidelines. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2022;22(1):355. doi: 10.1186/s12884-022-04584-4.
18. Zakaria ZZ, Al-Rumaihi S, Al-Absi RS, Farah H, Elamin M, Nader R, et al. Physiological Changes and Interactions Between Microbiome and the Host During Pregnancy. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12:824925. doi: 10.3389/fcimb.2022.824925.
19. Tantengco OAG, Menon R. Breaking Down the Barrier: The Role of Cervical Infection and Inflammation in Preterm Birth. *Front Glob Womens Health*. 2022;2:777643. doi: 10.3389/fgwh.2021.777643.
20. Perkhulyan OM, Pakharenko LV. Cervical elastography in patients with cervical insufficiency and a history of anovulatory infertility. *Reprod Health Woman*. 2021;3(48):34-6.
21. Jung EY, Oh KJ, Hong JS, Han BR, Joo JK. Addition of adjuvant progesterone to physical-exam-indicated cervical cerclage to prevent preterm birth. *J Obstet Gynaecol Res*. 2016;42(12):1666-72. doi: 10.1111/jog.13128.
22. Shennan AH, Story L; Royal College of Obstetricians, Gynaecologists. Cervical Cerclage: Green-top Guideline No. 75. *BJOG*. 2022;129(7):1178-210. doi: 10.1111/1471-0528.17003.
23. Abdel-Aleem H, Shaaban OM, Abdel-Aleem MA, Aboelfadle Mohamed A. Cervical pessary for preventing preterm birth in singleton pregnancies. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;12(12):CD014508. doi: 10.1002/14651858.CD014508.
24. Yue W, Jiaying W, Di M, Xin S, Lin L, Bo W, et al. Effect of cervical pessary on pregnancy outcome in patients with twin pregnancies: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol Res*. 2023;06(01):31-47. doi: 10.26502/ogr0110.
25. Xiao Y, Huang S, Yu W, Ni Y, Lu D, Wu Q, et al. Effects of emergency/nonemergency cervical cerclage on the vaginal microbiome of pregnant women with cervical incompetence. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023;13:1072960. doi: 10.3389/fcimb.2023.1072960.
26. Amorim-Filho AG, Martins RCR, Franco LAM, et al. Effect of the Arabin pessary and natural progesterone on the vaginal microbiome [Internet]. 2023 (preprint). Available from: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-2493078/v1>.

*Стаття надійшла до редакції 21.08.2023. – Дата першого рішення 25.08.2023. – Стаття подана до друку 30.09.2023*

# Клінічна оцінка функції плаценти у жінок із ризиком і загрозою передчасних пологів

О. В. Лаба, В. І. Пирогова

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Передчасні пологи, незважаючи на значні досягнення перинатальної медицини в останні десятиліття, залишаються актуальною світовою та національною медико-соціальною проблемою, оскільки є провідною причиною перинатальної захворюваності та смертності. Згідно із сучасними поглядами, дисфункція плаценти може бути однією з причин передчасних пологів, а частота її, за даними рандомізованих досліджень, може становити від 78 до 91% залежно від термінів вагітності. Водночас проведені на сьогодні дослідження не дають чіткого розуміння щодо ролі своєчасної діагностики та профілактики дисфункції плаценти для попередження передчасних пологів.

**Мета дослідження:** клінічне оцінювання поширеності плацентарної дисфункції у жінок із ризиком передчасних пологів та із їхньою загрозою.

**Матеріали та методи.** Під спостереженням перебувало 180 вагітних. Для досягнення мети були сформовані три досліджувані групи. I група – 73 вагітні із загрозою передчасних пологів; II група – 77 вагітних із чинниками ризику передчасних пологів. Жінок із чинниками ризику передчасних пологів включали у дослідження на етапі планування вагітності (IIA підгрупа, 39 жінок) або з моменту звернення у жіночу консультацію для спостереження за перебігом вагітності (IIB підгрупа, 38 вагітних). До контрольної групи увійшли 30 вагітних із неускладненим перебігом вагітності. Ультразвукове дослідження за трансабдомінальною методикою з кольоровим доплерівським картуванням, визначення рівнів вільного естріолу, прогестерону та плацентарного лактогену у сироватці крові проводили у 18–21<sup>+6</sup> та 28–30 тиж гестації.

**Результати.** Аналіз поширеності у пацієнток досліджуваної когорти факторів ризику дисфункції плаценти і передчасних пологів засвідчив, що у вагітних з передчасними пологами (I група) поєднання чинників ризику становило 5,2; у вагітних, які отримували прегравідарну підготовку (IIA підгрупа) – 3,2; у вагітних, які були включені у дослідження у I триместрі гестації (IIB підгрупа), – 4,7, тоді як у вагітних групи контролю – тільки 0,8 ( $p < 0,05$ ).

Загрозу раннього мимовільного викидня з утворенням ретрохоріальної гематоми як клінічний прояв первинної плацентарної дисфункції фіксували у 43,8% вагітних, дострокове розродження яких було проведено за медичними показаннями. Передчасне відшарування нормально розташованої плаценти у цих пацієнток можна розглядати як декомпенсацію первинної дисфункції плаценти з переходом у гостру плацентарну недостатність.

Формування хронічної дисфункції плаценти, що клінічно проявлялось синдромом затримки росту плода, найчастіше спостерігалось у пацієнток, у яких вагітність завершилась спонтанними передчасними пологами у 34–36<sup>+6</sup> тиж за наявності цілого плодового міхура, – 68,6% порівняно з пологами у 28–33<sup>+6</sup> тиж гестації – 25,9% і з пологами у 22–37<sup>+6</sup> тиж – 13,3%.

**Висновки.** Клінічні прояви дисфункції плаценти виявляли у 30,6% пацієнток з передчасними пологами за наявності морфологічних її ознак у 60,4% випадків, що свідчить про прихований перебіг плацентарної недостатності до розвитку передчасних пологів.

Морфологічні ознаки дисфункції плаценти виявляли у 87,5% випадків передчасних пологів за медичними показаннями та у 100,0% випадків спонтанних пологів у 22–27<sup>+6</sup> тиж гестації (при поєднанні чинників ризику від 2,1 до 3,0), у 66,7% – при передчасних пологах у 28–33<sup>+6</sup> тиж вагітності, у 40,0% – при передчасних пологах у 34–36<sup>+6</sup> тиж вагітності і тільки в одному (5,6%) випадку – при термінових пологах.

Частота фіксації морфологічних характеристик дисфункції плаценти корелює з частотою ранніх ускладнень гестації, у першу чергу з утворенням ретрохоріальних гематом у першій половині вагітності.

**Ключові слова:** передчасні пологи, дисфункція плаценти, фактори ризику, ультразвукове дослідження, плацентарний лактоген, гормони плаценти, патоморфологічне дослідження плаценти.

## Clinical assessment of the placenta function in women at risk and threat of premature delivery

O. V. Laba, V. I. Pyrohova

Premature birth, despite the significant achievements of perinatal medicine in recent decades, remains an urgent global and national medical and social problem, as it is the leading cause of perinatal morbidity and mortality. According to modern views, placental dysfunction can be one of the causes of premature birth, and its frequency, according to randomized studies, can be from 78 to 91%, depending on the gestational age. At the same time, the research conducted to date does not provide a clear understanding of the role of timely diagnosis and prevention of placental dysfunction in preventing premature birth.

**The objective:** to perform clinical evaluation of the prevalence of placental dysfunction in women at risk of preterm birth and with threat of preterm birth.

**Materials and methods.** 180 pregnant women were took part in the study. To achieve the research aim, three research groups were formed. I group – 73 pregnant women with threat of premature birth; II group – 77 pregnant women with risk factors for

premature birth. Women with risk factors for premature birth were included in the study at the stage of pregnancy planning (IIA subgroup, 39 women) or from the moment of applying to a women's outpatient clinic to monitor the course of pregnancy (IIB subgroup, 38 pregnant women). The control group included 30 pregnant women with an uncomplicated course of pregnancy. Transabdominal ultrasound examination with color Doppler mapping, determination of free estriol, progesterone and placental lactogen levels in blood serum were performed at 18–21<sup>+6</sup> and 28–30 weeks of gestation.

**Results.** Analysis of the prevalence of risk factors for placental dysfunction and preterm birth in patients of the studied cohort showed that in pregnant women with preterm birth (I group), the combination of risk factors was 5.2; in pregnant women who received pre-gravid training (IIA subgroup) – 3.2; in pregnant women who were included in the study in the I trimester of pregnancy (IIB subgroup) – 4.7, while in pregnant women of the control group – only 0.8 ( $p < 0.05$ ).

The threat of early spontaneous miscarriage with the formation of a retrochorial hematoma as a clinical manifestation of primary placental dysfunction was determined in 43.8% of pregnant women whose premature delivery was carried out for medical reasons. Placenta abruption in these patients can be considered as decompensation of the primary dysfunction of the placenta with the transition to acute placental insufficiency.

The formation of chronic placental dysfunction, clinically manifested by the syndrome of fetal growth retardation, was most often observed in patients whose pregnancy ended in spontaneous premature birth at 34–36<sup>+6</sup> weeks in the presence of an untouched amnion, – 68.6% compared to births at 28–33<sup>+6</sup> weeks of gestation – 25.9% and with childbirth at 22–37<sup>+6</sup> weeks – 13.3%.

**Conclusions.** Clinical manifestations of placental dysfunction were detected in 30.6% of patients with premature birth, with morphological signs in 60.4% of cases, which indicates the hidden course of placental insufficiency before the development of premature birth. Morphological signs of placental dysfunction were determined in 87.5% of cases of premature births for medical reasons and in 100.0% of cases of spontaneous births at 22–27<sup>+6</sup> weeks of gestation (with a combination of risk factors from 2.1 to 3.0), in 66.7% – with premature births at 28–33<sup>+6</sup> weeks of pregnancy, in 40.0% – with premature births at 34–36<sup>+6</sup> weeks of pregnancy and only in one (5.6%) case – with term births.

The frequency of fixation of morphological characteristics of placental dysfunction correlates with the frequency of early pregnancy complications, primarily with the formation of retrochorial hematomas in the first half of pregnancy.

**Keywords:** premature birth, placental dysfunction, risk factors, ultrasound examination, placental lactogen, placental hormones, pathomorphological examination of the placenta.

**П**ередчасні пологи (ПП), незважаючи на значні досягнення перинатальної медицини в останні десятиліття, залишаються актуальною світовою та національною медико-соціальною проблемою, оскільки є основною причиною перинатальної захворюваності та смертності [1–4].

Дані останніх років свідчать, що дисфункція плаценти (ДП) може бути однією з основних причин ПП [5]. Однак, незважаючи на те що проблема ДП перебуває у фокусі уваги фахівців, проведені на сьогодні дослідження не дають чіткого розуміння щодо її своєчасної діагностики та профілактики для попередження ПП. Окрім того, частота діагностованої ДП у практичній медицині варіює від 29 до 40%, тоді як дані рандомізованих досліджень зазначають частоту до 78–91% залежно від термінів вагітності [6, 7].

Отже, якщо у ході антенатального спостереження не були виявлені ознаки плацентарної дисфункції, у подальшому її верифікація у пацієнок із ПП базується виключно на антропометричних даних новонародженого, які не відповідають гестаційному терміну.

ДП розвивається у відповідь на різноманітні патологічні стани материнського організму та проявляється комплексом порушень ендокринної, трофічної, метаболічної та транспортної функцій плаценти [8]. ДП, яка є загальновишарпаною причиною великих акушерських синдромів, водночас є недооціненою причиною ПП [5, 9, 10]. Окрім того, вона доведено відіграє ключову роль у програмуванні розвитку деяких захворювань, що виникають у постнатальний період життя [11–14].

**Мета дослідження:** клінічне оцінювання поширеності плацентарної дисфункції у жінок із ризиком ПП та із їхньою загрозою.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідження включено 180 пацієнок, які спостерігались з приводу вагітності на клінічних базах кафе-

дри акушерства, гінекології та перинатології ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

Для досягнення мети були сформовані три досліджувані групи.

До I групи включені 73 вагітні із загрозою ПП; до II групи – 77 вагітних із чинниками ризику ПП.

Жінок із чинниками ризику ПП включали у дослідження на етапі планування вагітності (IIA підгрупа, 39 жінок) або з моменту звернення до жіночої консультації для спостереження за перебігом вагітності (IIB підгрупа, 38 вагітних).

До контрольної групи увійшли 30 умовно здорових вагітних з неускладненим перебігом гестації.

Ультразвукове дослідження проводили за трансабдомінальною методикою з кольоровим доплерівським картуванням (GE Voluson E8). Визначення рівнів  $\beta$ -хоріонічного гонадотропіну людини ( $\beta$ -ХГЛ), вільного естріолу (ЕЗ), прогестерону (П), плацентарного лактогену (ПЛ) у сироватці крові здійснювали імунохімічним методом з електрохемілюмінесцентною детекцією (ECLIA; аналізатор: Cobas 6000, тест-системи Roche Diagnostics, Швейцарія) у 23–24, 27–28, 32–33 тиж вагітності,  $\beta$ -субодиниці хоріонічного гонадотропіну ( $\beta$ -ХГЛ) – у 18–19 тиж (дані пацієнок I групи і групи контролю отримані з обмінної карти вагітних).

Термін першого обстеження було обрано з урахуванням того, що період з 18-го по 24-й тиждень характеризується стабілізацією матково-плацентарної системи, уповільненням росту матки, деяким зниженням активності компенсаторних та захисних реакцій організму здорової вагітної, що дозволяє виявляти відхилення від фізіологічного перебігу гестації.

Ретроспективно рівні П, ПЛ, ЕЗ у сироватці крові зіставляли зі ступенем тяжкості ДП (за даними морфологічного дослідження плацент) та наслідками ва-



гітності. Гістологічне дослідження послідів проводили за стандартною методикою на парафінових зрізах, зафарбованих гематоксиліном та еозином.

Статистичне оброблення результатів виконували з використанням стандартних програм Microsoft Excel 10.0 та «Statistica 10.0». Під час аналізу варіаційних рядів перевіряли нормальність розподілу. Параметричні методи застосовували для кількісних ознак з нормальним розподілом.

Для оцінювання вірогідності різниці отриманих результатів у порівнюваних групах використовували непарний t-критерій (для двох груп з гаусівським розподілом); U-критерій Манна-Уїтні (для двох груп із негаусівським розподілом); критерій  $\chi^2$  (ксі-квадрат) – при порівнянні часток. Отримані результати представлені у вигляді середніх величин, стандартних відхилень ( $M \pm \sigma$ ) та медіани (Me). Відмінності середніх величин вважали значущими з рівнем ймовірності не менше 95% ( $p < 0,05$ ).

Для виявлення та оцінювання взаємозв'язків між кількісними показниками проводили кореляційний аналіз з визначенням коефіцієнта кореляції Спірмена ( $\rho$ ). За силою зв'язку кореляційну залежність вважали тісною (сильною) при  $\rho > 0,75$ , середньою – при  $\rho$  у діапазоні 0,3–0,75, слабкою – при  $\rho < 0,3$ .

Асоціацію певної ознаки з ризиком розвитку певної патології у ретроспективному дослідженні оцінювали за допомогою розрахунку відношення шансів – ВПІ (OR – odds ratio) з 95% довірчим інтервалом – ДІ (95% confidence interval – CI). Для оцінювання відношення частоти наслідків за дії певного чинника до наслідків за відсутності його впливу розраховували відносний ризик – ВР (RR – relative risk) з 95% ДІ (95% CI).

Дослідження проводили з дотриманням морально-етичних норм відповідно до принципів Гельсінської декларації, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицини, ICH GCP та чинників нормативно-правових актів України (протокол №5 від 23 травня 2020 р. Комісії з питань етики наукових досліджень, експериментальних розробок і наукових творів Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького).

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

На підставі доведеної у низці наукових досліджень значущості факторів ризику ДПІ і ППІ проведений аналіз їхньої поширеності у пацієнток досліджуваної когорти, а саме:

- вік понад 35 і менше 18 років;
- дефіцит вітамінів і мінералів, у тому числі вітаміну D;

Таблиця 1

#### Фактори ризику дисфункції плаценти у вагітних груп дослідження, абс. число (%)

Фактори ризику дисфункції плаценти	I група, n=73	II група, n=77		Контрольна група, n=30
		IIA підгрупа, n=39	IIВ підгрупа, n=38	
Вік $\geq 35$ років	22 (30,1)*	11 (28,2)	10 (26,3)	5 (16,7)
Екстрагенітальна патологія, у тому числі:				
- анемія	19 (26,0)*	6 (15,4)	8 (21,1)	3 (10,0)
- аутоімунний тиреоїдит	12 (16,4)*	6 (15,4)	7 (18,4)	1 (3,3)
- субклінічний гіпотиреоз	8 (10,9)	2 (5,1)	7 (18,4)	-
- ожиріння I–II ст.	12 (16,4)	7 (17,9)	7 (18,4)	-
- хронічний пієлонефрит	10 (13,7)	4 (10,3)	3 (7,9)	-
Обтяжений акушерсько-гінекологічний анамнез, у тому числі ускладнення за попередньої вагітності:				
- АМК	13 (17,8)	7 (17,9)	7 (18,4)	-
- безпліддя	9 (12,3)*	5 (12,8)	4 (10,5)	1 (3,3)
- цервіцит, вагініт	24 (32,9)*	10 (25,6)	11 (28,9)	2 (6,7)
- бактеріальний вагіноз	22 (30,1)*	13 (33,3)	11 (28,9)	3 (10,0)
- ІПСШ	17 (23,3)	10 (25,6)	9 (23,7)	-
- ЗЗОМТ	16 (21,9)	9 (23,1)	10 (26,3)	-
- хронічний ендометрит	14 (19,2)	7 (17,9)	6 (15,8)	-
- невиношування вагітності	15 (20,5)	7 (17,9)	6 (15,8)	-
- передчасні пологи	10 (13,7)	7 (17,9)	7 (18,4)	-
- прееклампсія	10 (13,7)*	4 (10,3)	4 (10,5)	1 (3,3)
- передчасне відшарування плаценти	7 (9,6)	3 (7,7)	2 (5,3)	-
- СЗРП	15 (20,5)*	6 (15,4)	6 (15,8)	1 (3,3)
Перебіг даної вагітності, у тому числі:				
- дисбіоз піхви	41 (56,2)*	-	17 (44,7)	3 (10,0)
- ІПСШ	11 (15,1)	-	3 (7,9)	-
- дефіцит вітаміну D	47 (64,4)*	-	23 (60,5)	4 (13,3)
- РХГ (I триместр)	23 (32,9)	1 (2,6)	11 (28,9)	2 (6,7)
- РПГ (II–III триместр)	10 (13,7)	-	5 (13,2)	-

Примітка. \* –  $p < 0,05$  – вірогідність відмінностей з показниками групи контролю.

## Клінічні прояви дисфункції плаценти у пацієток з передчасними пологоми, абс. число (%)

Показник	Наслідки вагітності у пацієток I групи і ІІВ підгрупи, n=111				
	ПП за медпоказаннями, n=16	СПП у 22–27 <sup>+6</sup> тиж, n=15	СПП у 28–33 <sup>+6</sup> тиж, n=27	СПП у 34–36 <sup>+6</sup> тиж, n=35	Пологи у 37–40 тиж, n=18
Загроза раннього викидня з РХГ	7 (43,8)	8 (53,3)	11 (40,7)	8 (22,9)	2 (11,1)
Загроза пізнього викидня з РПГ	1 (6,3)	5 (33,3)	1 (3,7)	–	–
Часткове відшарування плаценти без прогресування	–	7 (46,7)	1 (3,7)	–	–
Прееклампсія середнього ступеня	–	–	6 (22,2)	2 (5,7)	2 (11,1)
Прееклампсія тяжкого ступеня	6 (37,5)	–	2 (13,3)	–	–
ПВНРП	9 (56,3)	–	–	–	–
СЗРП	–	2 (13,3)	7 (25,9)	–	3 (16,7)

- екстрагенітальна патологія (захворювання сечовидільної системи, анемія, дисфункція щитоподібної залози, ожиріння);
- обтяжений акушерсько-гінекологічний анамнез (аномальні маткові кровотечі (АМК), безпліддя, запальні захворювання органів малого таза (ЗЗОМТ), інфекції, що передаються статевим шляхом (ІПСШ), хронічний ендометрит, невиношування вагітності, ПП в анамнезі, прееклампсія, затримка росту плода (СЗРП), відшарування плаценти, плацентарна недостатність при попередній вагітності);
- дисбіоз піхви і генітальні інфекції, ранні ретрохоріальні гематоми (РХГ), ретроплацентарні гематоми (РПГ) за даної вагітності [15, 16].

Було встановлено подібність факторів ризику ПП і ПД та підтверджено багатфакторність патології (табл. 1).

Якщо найбільш доведеним патогенетичним механізмом плацентарної дисфункції є аномальне ремоделювання спіральних маткових артерій, то фактори ризику розвитку патології є багаточисельними, що підтверджують дані щодо наявності кількості чинників ризику в одній вагітній.

Так, у вагітних з ПП (I група) поєднання чинників ризику становило 5,2; у вагітних, які отримували пре-гравідарну підготовку (IIA підгрупа), – 3,2; у вагітних, які були включені у дослідження у I триместрі гестації (ІІВ підгрупа), – 4,7, тоді як у вагітних групи контролю – тільки 0,8 ( $p < 0,05$ ) (див. табл. 1).

Загрозу раннього мимовільного викидня з утворенням РХГ як клінічний прояв первинної плацентарної дисфункції виявили у 7 (43,8%) вагітних, розродження яких було проведено за медичними показаннями (табл. 2).

При цьому передчасне відшарування нормально розташованої плаценти (ПВНРП) у цих пацієток можна розглядати як декомпенсацію первинної ДП з переходом у гостру плацентарну недостатність. Формування хронічної ДП, що клінічно проявлялось СЗРП, найчастіше спостерігали у пацієток, у яких вагітність завершилась спонтанними передчасними пологоми (СПП) у 34–36<sup>+6</sup> тиж за наявності цілого плодового міхура, – 24 (68,6%) порівняно з пологоми у 28–33<sup>+6</sup> тиж гестації – 7 (25,9%;  $p = 0,0003$ ) і з пологоми у 22–37<sup>+6</sup> тиж – 2 (13,3%;  $p < 0,0001$ ) (див. табл. 2).

Відносний ризик СПП, які не були ускладнені передчасним розривом плодового міхура, розрахований на підставі клінічних проявів плацентарної недостатності, становив:

- для ПП у терміни 22–27<sup>+6</sup> тиж – ВР=3,200, 95% ДІ: 2,378–4,305, NNT 1,455;
- для ПП у терміни 28–33<sup>+6</sup> тиж – ВР=2,471, 95% ДІ: 1,906–3,202, NNT 1,680;
- для ПП у терміни 34–36<sup>+6</sup> тиж – ВР=2,452, 95% ДІ: 1,943–3,095, NNT 1,689.

Значна частота СЗРП як прояву хронічної плацентарної недостатності у вагітних, у яких пологи розпочались після 28 тиж на тлі цілого плодового міхура, свідчить про патогенетичну роль плацентарної недостатності у розвитку ПП та, водночас, недостатність діагностичних і лікувально-профілактичних заходів як на етапі планування вагітності, так і у період антенатального спостереження [9].

У ході комплексного обстеження пацієток, які були включені у дослідження на етапі прекоцепційної підготовки (IIA підгрупа) або у I триместрі гестації (ІІВ підгрупа), проводили цілеспрямований пошук ультразвукових ознак плацентарної недостатності та вивчення можливостей більш ранньої її діагностики під час дослідження гормональних параметрів функціонування плаценти (табл. 3).

Порушення плодового та плацентарного кровотоку за даними доплерографії було виявлено у 18 (24,7%) пацієток I групи ( $p_{1-к} = 0,0008$  порівняно з контролем) та у 9 (23,7%) – ІІВ підгрупи ( $p_{ІІВ-к} = 0,0084$  порівняно з контролем), що клінічно проявлялось дистресом плода.

Невідповідність стадій дозрівання плаценти гестаційному терміну виявлено у 40 (36,0%) вагітних I групи і ІІВ підгрупи за наявності 1 (2,6%) випадку у пацієток IIA підгрупи та відсутності у вагітних контрольної групи ( $p < 0,0001$ ).

Водночас відставання параметрів фетометрії плода виявляли у 1,8 раза рідше, ніж невідповідність стадій дозрівання плаценти. Це свідчить про більш ранні зміни морфоструктури плаценти і було прогностично несприятливою ознакою щодо ризику ЗРП, при цьому відносний ризик ЗРП становив 3,0825 (95% ДІ: 2,113–4,495, NNT 1,542).

Труднощі з виявленням ознак плацентарної недостатності можуть, ймовірно, бути зумовлені низкою фак-

Ультразвукові ознаки дисфункції плаценти у вагітних груп дослідження, абс. число (%)

УЗ-ознаки дисфункції плаценти	I група, n=73	II група, n=77		Контрольна група, n=30
		IIВ підгрупа, n=38	IIА підгрупа, n=39	
Непрогресуюче часткове відшарування плаценти	5 (6,8)	3 (7,9)	–	–
Виражене маловоддя	7 (9,6)	3 (7,9)	–	–
Кальцифікати, кісти, інфаркти плаценти	14 (19,2) $p_{I,K}=0,0053$	7 (18,4) $p_{IIВ,K}=0,0355$	1 (2,6)	1 (3,3)
Невідповідність стадій дозрівання плаценти терміну гестації	29 (39,7)	11 (28,9)	1 (2,6)	–
Відставання параметрів плода від терміну гестації	21 (28,8) $p_{I,K}<0,0001$	7 (18,4) $p_{IIВ,K}=0,0355$	1 (2,6)	1 (3,3)
Зменшення товщини плаценти	14 (19,2)	7 (18,4)	–	–
Розширення міжворсинчастого простору	15 (20,5)	6 (15,8)	–	–
Порушення плодового і плацентарного кровотоку за даними доплерографії	18 (24,7) $p_{I,K}=0,0008$	9 (23,7) $p_{IIВ,K}=0,0084$	–	1 (3,3)

Примітки:  $p_{I,K}$  – вірогідність відмінності показників контролю і I групи;  $p_{IIВ,K}$  – вірогідність відмінності показників контролю і IIВ підгрупи.

торів – визначення обсягу, товщини плаценти пов'язане з технічними складностями за різних локалізацій плаценти, наявності маловоддя, багатоводдя тощо [17, 18].

Отримані дані свідчать, що при одноразовому ультразвуковому обстеженні можливості виявлення плацентарної недостатності не перевищують 57,7%. Це вимагає проведення динамічного моніторингу, на що вказують й інші дослідники [19, 20].

У пацієнток I групи і IIВ підгрупи з невідповідністю стадій дозрівання плаценти терміну гестації (40; 36,0%) відставання дозрівання плаценти – «патологічну незрілість» (25; 62,5%) виявляли вірогідно частіше, ніж передчасне її дозрівання (15; 37,5%) ( $p<0,05$ ). Незрілість плаценти відображає тяжкість інволютивних морфологічних змін у плаценті і є патогномонічною ознакою ДП [21]. Відставання ступеня зрілості плаценти від терміну вагітності є несприятливою прогностичною ознакою тяжких перинатальних результатів [22].

Отримані результати узгоджуються з даними низки досліджень, у яких було встановлено, що передчасне дозрівання плаценти у кілька разів частіше спостерігається у пацієнток із ранніми ПП [23, 24].

Виявити порушення функції плаценти та наявність ДП на ранніх стадіях до появи страждання плода дозволяє, за даними низки досліджень, визначення рівня плацентарних гормонів у сироватці крові [25–27].

У вагітних I групи за значного розкиду показників (4671,0–14 067,0 МО/л; коефіцієнт варіації – 76,7%) медіана рівня  $\beta$ -ХГЛ у сироватці крові становила 6016,0 МО/л, що у 3,5 раза менше, ніж у вагітних групи контролю ( $p_K<0,0001$ ), а у 10 (19,6%) вагітних, у яких відбулись надранні ПП (I група), та у 5 (19,2%) вагітних IIВ підгрупи рівень  $\beta$ -ХГЛ не досягав рівня медіани групи контролю (табл. 4).

Низькі рівні  $\beta$ -ХГЛ у сироватці крові у 18–19 тиж гестації характеризують розвиток плацентарної недостатності (коефіцієнт кореляції Спірмена  $r=0,738$ , сила зв'язку за шкалою Чеддока пряма сильна;  $p<0,05$ ) та є прогностично значно несприятливими щодо ризику надранніх і ранніх спонтанних ПП (критерій  $\chi^2$

40,005 ( $p<0,001$ ), сила зв'язку за коефіцієнтом спряженості Пірсона  $C=0,890$  – сильна).

Отримані дані свідчать, що зниження сироваткового рівня  $\beta$ -ХГЛ більше ніж на 50% у пацієнток із загрозою надранніх і ранніх ПП у період максимального продукування гормону при неускладненій вагітності є раннім прогностично несприятливим чинником.

Більшість циркулюючого естріолу (90%) утворюється у плаценті з дигідроепіандростерону, який синтезується у надниркових залозах плода та перетворюється в естріол у печінці плода і плаценті. Саме тому рівень естріолу є маркером стану фетоплацентарного комплексу (ФПК), інформативність якого підвищується при одночасному дослідженні рівня ПЛ.

За неускладненого перебігу вагітності і відсутності патології плода рівень естріолу зростає поступово, досягаючи максимуму на 36-у тижні гестації. Однак, урахувавши суттєві індивідуальні коливання рівня естріолу, для отримання вірогідної інформації щодо функціонування ФПК потрібно його динамічне визначення.

Рівень вільного Е крові у вагітних I групи у дослідженні терміни гестації (19–20, 23–24, 27–28, 32–33 тиж) був нижчий, ніж у групі контролю, на 33,7%, 19,1%, 30,9% та

Таблиця 4

Рівні  $\beta$ -ХГЛ у сироватці крові пацієнток груп дослідження у терміні вагітності 18–19 тиж, Ме ( $x_1-x_n$ )

Група дослідження	$\beta$ -ХГЛ, МО/л	$p$
I група, n=54	6016,0 (4671,0–9067,0)	$p_K$ і $p_{IIА}<0,0001$ $p_{IIВ}>0,05$
IIА підгрупа, n=39	20 339,5 (18 044,0–23 123,0)	$p_K>0,05$ $p_{IIВ}<0,0001$
IIВ підгрупа, n=38	8463,0 (6176,0–15 231,0)	$p_K<0,0001$
Контрольна група, n=30	24 924,0 (21 623,0–31 444,0)	–

Примітка.  $p$  – Вірогідність відмінностей показників між групами.

Рівні естріолу у сироватці крові пацієнток груп дослідження у динаміці вагітності, Ме ( $x_1-x_n$ )

Термін вагітності, тиж	Естріол, нмоль/л			
	I група, n=53	IIA підгрупа, n=39	IIВ підгрупа, n=30	Контрольна група, n=25
19–20	7,3 (6,8–8,3)	10,5 (10,8–11,1)	8,9 (8,8–9,1)	11,0 (10,9–11,3)
23–24	9,8 (9,1–10,5)	13,6 (13,4–14,5)	9,8 (8,1–11,7)	13,9 (12,9–14,5)
27–28	16,1 (15,3–18,3)	22,5 (20,6–23,5)	16,2 (15,1–18,8)	23,3 (20,1–24,0)
32–33	20,7 (19,8–24,8) $p_{I-K}=0,0375$ $p_{IIA}=0,0479$	39,95 (34,8–41,8)	22,6 (19,8–25,5)	41,2 (36,8–45,8)

Примітки:  $p_{I-K}$  – вірогідність відмінностей показників між I групою і контролем;  $p_{IIA}$  – вірогідність відмінностей показників між I групою і IIA підгрупою.

52,7% відповідно ( $p=0,0375$ ). Це відображало порушення гормонпродукувальної функції плаценти та стероїдосинтетичної функції печінки плода за наявності загрози ПП і свідчило про наростання плацентарної недостатності і пов'язаного з нею порушення стану плода (табл. 5).

Водночас показники вагітних IIA підгрупи переконливо свідчать, що проведення прегравідарної підготовки і активне антенатальне спостереження у пацієнток із чинниками ризику ДП забезпечує профілактику даної патології. Свідченням цього були вірогідно більш високі рівні вільного Е, які не відрізнялися від показників здорових вагітних ( $p>0,05$ ) та в 1,2–1,8 раза перевищували рівні вільного Е у вагітних I групи та IIВ підгрупи;  $p=0,0479$  (див. табл. 5).

Аналіз динаміки рівнів ПЛ у сироватці крові вагітних I групи із загрозою СПП виявив плато зростання концентрації ПЛ, на відміну від динаміки рівнів у здорових вагітних і вагітних IIA підгрупи (табл. 6).

Найбільш виражене плато рівня ПЛ у сироватці крові спостерігалось у вагітних I групи і IIВ підгрупи ( $p<0,05$ ).

Низький рівень зростання сироваткових рівнів ПЛ у динаміці вагітності є свідченням наростання виснаження функції плаценти внаслідок прогресування плацентарної недостатності і прямо корелює з несприятливими наслідками гестації (надранні і ранні СПП) – коефіцієнт кореляції Спірмена  $\rho=0,758$ , сила зв'язку за шкалою Чеддока пряма сильна ( $p<0,05$ ). При цьому плато зростання рівня ПЛ відображає вираженість ДП – коефіцієнт кореляції  $r=0,995$ , прямий сильний функціональний зв'язок за шкалою Чеддока ( $p=00000$ ).

Клінічні прояви ДП (ЗРП, прееклампсія) виявлялися у 30,6% пацієнток з ПП, під час верифікації морфологічних ознак плацентарної недостатності у 60,4% випадків, що свідчить про прихований перебіг плацентарної недостатності до розвитку ПП у третині випадків. Морфологічні знахідки корелюють з вірогідними порівняно зі здоровими вагітними змінами гормонпродукувальної функції плаценти – раннім зниженням рівня  $\beta$ -ХГЛ, плато зростання рівня ПЛ, зниженням сироваткового рівня П.

ПП можна розглядати як прояв зриву компенсаторно-приспосувальних реакцій ФПК у відповідь на дію патологічних чинників. У разі збереження компенсаторних реакцій у плаценті та приспосувальних можливостей плода ДП часто не розпізнають клінічно і діагностують після пологів у випадку проведення патоморфологічного дослідження плаценти [6, 8].

Зіставлення клінічних даних щодо наслідків вагітності з результатами патоморфологічного дослідження плаценти продемонструвало, що морфологічні ознаки плацентарної дисфункції були наявні у 14 (87,5%) випадках при ПП за медичними показаннями, у 15 (100,0%) – при СПП у 22–27<sup>+6</sup> тиж гестації (за поєднання чинників ризику від 2,1 до 3,0), у 18 (66,7%) – при ПП у 28–33<sup>+6</sup> тиж вагітності, у 14 (40,0%) – при ПП у 34–36<sup>+6</sup> тиж вагітності і тільки в одному (5,6%) випадку – при термінових пологах (табл. 7).

Морфологічними особливостями плаценти при надранніх ПП у пацієнток I групи була висока частота диспластичних процесів (дисоційоване дозрівання

Таблиця 6

Рівні плацентарного лактогену у сироватці крові пацієнток груп дослідження у динаміці вагітності, Ме ( $x_1-x_n$ )

Термін вагітності, тиж	Плацентарний лактоген, мг/л			
	I група, n=43	IIA підгрупа, n=39	IIВ підгрупа, n=25	Контрольна група, n=25
19–20	–	3,4 (3,1–3,9)	2,4 (1,5–3,8)	3,7 (3,4–4,0)
23–24	2,4 (1,4–2,6)	5,1 (4,1–5,7) +50%	2,9 (2,4–3,1) +20,8%	5,7 (3,9–5,8) +54,1%
27–28	2,65 (2,0–3,1) +10,4%	6,6 (5,8–7,0) +29,4%	3,3 (2,9–3,5) +13,8%	7,3 (6,5–7,9) +28,1%
32–33	3,55 (3,3–4,1) +29,1%	9,3 (8,9–9,5) +40,1%	4,5 (4,0–4,9) +36,4%	10,4 (10,1–10,5) +42,5%

## Морфологічні ознаки дисфункції плаценти і наслідки вагітності у пацієнток груп дослідження

Показник	Наслідки вагітності у пацієнток I групи і ІВ підгрупи, n=111				
	ПП за показаннями, n=16	СПП у 22–27 <sup>+6</sup> тиж, n=15	СПП у 28–33 <sup>+6</sup> тиж, n=27	СПП у 34–36 <sup>+6</sup> тиж, n=35	Пологи у 37–40 тиж, n=18
Морфологічні ознаки плацентарної недостатності, n (%)	14 (87,5)	15 (100)	18 (66,7)	14 (40,0)	1 (5,6)
p порівняно з терміновими пологам	<0,00001	<0,00001	<0,00001	=0,0006	-

ворсин, склероз строми, ангіопатії, патологічна незрілість вільного дерева, вогнищева ішемія) за відсутності компенсаторних змін, які переважали у плацентах при ПП у 34–36 тиж гестації.

Проведене дослідження засвідчило наявність порушень плодового (псевдоінфаркти) кровотоку і материнського (геморагічні інфаркти, тромбоз міжворсинчастого простору, локальні тромбози) кровотоку у плацентах пацієнток I групи і ІВ підгрупи. Частота виявлення псевдоінфарктів становила 22 (43,1%) випадки у I групі, 11 (38,5%) – у ІВ підгрупі при 1 (10,0%) – у ІА підгрупі, тоді як частота порушень материнського кровотоку спостерігалася на загал у 32 (62,7%) випадках у I групі, 12 (46,2%) – у ІВ підгрупі при 1 (10,0%) – у ІА підгрупі (p<0,05).

Частота виявлення морфологічних характеристик плацентарної недостатності корелює з частотою ранніх ускладнень вагітності, у першу чергу з утворенням ретрохоріальних гематом у першій половині вагітності (коефіцієнт кореляції Спірмена  $\rho=0,846$ , сила зв'язку за шкалою Чедока пряма сильна; p<0,001).

Ретрохоріальні гематоми, персистувальна загроза переривання вагітності у першій половині гестації зумовлюють порушення першої і другої хвили інвазії цитотрофобласта, що визначає неповноцінність інвазивних процесів трофобласта та відповідної гестаційної перебудови спіральних артерій матки, та, у подальшому, порушення формування плаценти та її функцій [6].

Причинами вогнищевої ішемії, яка була виявлена переважно у плацентах від ПП у 22–27 тиж гестації, можуть бути надмірне відкладення фібриноїду у міжворсинчастому просторі, локальні тромбози. У

базальному шарі децидуальної оболонки спостерігались явища дегенерації і некрозу, розлади кровообігу, у 4 (7,8%) випадках надраних ПП (I група) виявлено вогнищевий базальний децидуїт і у 3 (5,9%) – плацентит, що фіксували у вагітних з аеробним вагінітом.

Поряд із патологічними змінами спостерігаються компенсаторно-приспосувальні реакції плаценти, такі, як підвищення числа синцитіальних вузликів, гіперплазія кровеносних судин ворсин, збільшення їхньої кількості, зміщення капілярів до базальної мембрани, що призводить до розширення обмінної поверхні між кровотоком матері та плода. Дані зміни найчастіше спостерігались у плацентах ІА підгрупи у випадках пологів у 34–36 тиж гестації.

## ВИСНОВКИ

Клінічні прояви дисфункції плаценти фіксували у 30,6% пацієнток з передчасними пологам за наявності морфологічних її ознак у 60,4% випадків, що свідчить про прихований перебіг плацентарної недостатності до розвитку передчасних пологів.

Морфологічні ознаки дисфункції плаценти виявляли у 87,5% випадків передчасних пологів за медичними показаннями та у 100,0% випадків спонтанних пологів у 22–27<sup>+6</sup> тиж гестації (при поєднанні чинників ризику від 2,1 до 3,0), у 66,7% – при передчасних пологам у 28–33<sup>+6</sup> тиж вагітності, у 40,0% – при передчасних пологам у 34–36<sup>+6</sup> тиж вагітності і тільки в одному (5,6%) випадку – при термінових пологам.

Частота виявлення морфологічних характеристик дисфункції плаценти корелює з частотою ранніх ускладнень гестації, у першу чергу з утворенням ретрохоріальних гематом у першій половині вагітності.

## Відомості про авторів

**Лаб Оксана Володимирівна** – асистентка, кафедра акушерства, гінекології та перинатології, факультет післядипломної освіти, «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького»; тел.: (097) 306-13-87. E-mail: laboaksana@ukr.net

ORCID: 0000-0002-1237-796X

**Пирогова Віра Іванівна** – д-р мед. наук, проф., завідувачка, кафедра акушерства, гінекології та перинатології, факультет післядипломної освіти, «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького»; тел.: (050) 581-94-48. E-mail: vira.pyrohova@gmail.com

ORCID: 0000-0002-1205-6365

## Information about the authors

**Laba Oksana V.** – MD, Assistant of Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Faculty of Postgraduate Education, Danylo Halytsky Lviv National Medical University; tel.: (097) 306-13-87. E-mail: laboaksana@ukr.net

ORCID: 0000-0002-1237-796X

**Pyrohova Vira I.** – MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Faculty of Postgraduate Education, Danylo Halytsky Lviv National Medical University; tel.: (050) 581-94-48. E-mail: vira.pyrohova@gmail.com

ORCID: 0000-0002-1205-6365

## ПОСИЛАННЯ

1. Arora CP, Kacerovsky M, Zinner B, Ertl T, Ceausu I, Rusnak I, et al. Disparities and relative risk ratio of preterm birth in six Central and Eastern European centers. *Croat Med J*. 2015;56(2):119-27.
2. Frey HA, Klebanoff MA. The epidemiology, etiology, and costs of preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2016;21(2):68-73. doi: 10.1016/j.siny.2015.12.011.
3. Di Renzo GC, Cabero RL, Facchinetti F, Helmer H, Hubinont C, et al. Preterm Labor and Birth Management: Recommendations from the European Association of Perinatal Medicine. *J Maternal-Fetal Neonatal Med*. 2017;30(17):2011-30.
4. Vogel JP, Chawanpaiboon S, Moller AB, Watananirun K, Bonet M, et al. The global epidemiology of preterm birth. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018;52:3-12. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2018.04.003.
5. Morgan TK. Placental Insufficiency Is a Leading Cause of Preterm Labor. *NeoReviews*. 2014;(15):518. doi: 10.1542/neo.15-12-e518.
6. Romero R, Kusanovic JP, Chaiworapongsa T, Hassan SS. Placental bed disorders in preterm labor, preterm PROM, spontaneous abortion and abruptio placentae. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2011;25:313-27. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2011.02.006.
7. Stanek J. Comparison of placental pathology in preterm, late-preterm, near-term, and term births. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2014;210(3):234. doi: 10.1016/j.ajog.2013.10.015.
8. Wardinger JE, Ambati S. Placental Insufficiency [Internet]. *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*; 2022, p. 21-5. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563171>.
9. Morgan TK. Role of the Placenta in Preterm Birth: A Review. *Am J Perinatol*. 2016;33(3):258-66. doi: 10.1371/journal.pone.0024727.
10. Morley LC, Beech DJ, Walker JJ, Simpson NAB. Emerging concepts of shear stress in placental development and function. *Mol Hum Reprod*. 2019;25(6):329-39.
11. Bowman CE, Arany Z, Wolfgang MJ. Regulation of maternal-fetal metabolic communication. *Cell Mol. Life Sci*. 2021;78(4):1455-86. doi: 10.1007/s00018-020-03674-w.
12. Cheong JL, Doyle LW, Burnett AC, Lee KJ, Walsh JM, Potter CR, et al. Association between moderate and late preterm birth and neurodevelopment and social-emotional development at age 2 years. *JAMA Pediatr*. 2017;171(4):164805. doi: 10.1001/jamapediatrics.2016.4805.
13. Crump C. An overview of adult health outcomes after preterm birth. *Early Hum Dev*. 2020;150:105187. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2020.105187.
14. Thornburg KL, O'Tierney PF, Louey S. Review: the placenta is a programming agent for cardiovascular disease. *Placenta*. 2010;31(1):54-9.
15. Stock SJ, Horne M, Bruijn M, White H, Boyd KA, Heggie R, et al. Development and validation of a risk prediction model of preterm birth for women with preterm labour symptoms (the QUIDS study): a prospective cohort study and individual participant data meta-analysis. *PLoS Med*. 2021;18(7):e1003686. doi: 10.1371/journal.pmed.1003686.
16. Suff N, Story L, Shennan A. The prediction of preterm delivery: What is new? *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*. 2019;24(1):27-32. doi: 10.1016/j.siny.2018.09.006.
17. Romero R, Kim YM, Pacora P, Kim CJ, Benshalom-Tirosh N, Jaiman S, et al. The frequency and type of placental histologic lesions in term pregnancies with normal outcome. *J Perinat Med*. 2018;46:613-30. doi: 10.1515/jpm-2018-0055.
18. Vdovichenko YP, Dudka SV. Ultrasound diagnosis of fetal growth retardation against the background of placental insufficiency in high-risk groups. *Ultrasound Perinatol Gynecol*. 2013:25-7.
19. Zhabchenko IA, Yaremko KHE, Lishchenko IS. Echographic features of the fetoplacental complex of women with delayed and prolonged pregnancy. *Perinatol Pediatr*. 2015;(2):25-8.
20. Senchuk AI, Chermak VI, Zabolotna AV, Andriychuk TP. Results of echocardiography of the fetoplacental complex in pregnant women with a complicated course of gestation. *Cur Issues Pediatr, Obstet Gynecol*. 2021;(1):138-43. doi: 10.11603/24116-4944.2021.1.12369.
21. Kravchenko OV. Placental dysfunction as a basic pathology of perinatal complications. *Reprod Endocrinol*. 2021;58(2):107-12. doi: 10.18370/2309-4117.2021.58.107-112.
22. Zhivetsko-Denisova AA, Vorobiova II, Skripchenko NI, Tolkach SM, Rajabidin SM, Bondarenko YuM. Placental markers are not exportable. *Pathology*. 2021;53(18):328-39. doi: 10.14739/2310-1237.2021.3.232.
23. Morgan TK, Tolosa JE, Mele L, Wapner RJ, Spong CY, Sorokin Y, et al. Placental villous hypermaturation is associated with idiopathic preterm birth. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2013;26(7):647-53. doi: 10.3109/14767058.2012.746297.
24. Parks WT. Manifestations of hypoxia in the second and third trimester placenta. *Birth Defects Res*. 2017;109(17):1345-57. doi: 10.1002/bdr2.1143.
25. Piso B, Zechmeister-Koss I, Winkler R. Antenatal interventions to reduce preterm birth: an overview of Cochrane Systematic Reviews. *BMC Res Notes*. 2014;(7):265. doi: 10.1186/1756-0500-7-265.
26. Berghella V. What's new in preterm birth prediction and prevention? *J Perinat Med*. 2017;45(1):1-4. doi: 10.1515/jpm-2016-0384.
27. Dyndar OA, Benyuk VO. Peculiarities of the fetoplacental complex in the animal include unbearable vacillations on aphids, supra-articula mass of till and metabolic syndrome. *Perinatol Pediatr*. 2015;(1):28-31.

*Стаття надійшла до редакції 06.09.2023. – Дата першого рішення 13.09.2023. – Стаття подана до друку 25.10.2023*

# The role of clinical and immunological factors in the outcomes of in vitro fertilization procedure in women

A. F. Safarova

Caspian International Hospital, Baku  
Azerbaijan Medical University, Baku

**The objective:** to determine the features of clinical and immunological factors in women undergoing in vitro fertilization (IVF) procedure and to determine a relationship between these parameters and the procedure outcomes.

**Materials and methods.** In the period from 2020 to 2022, 131 patients were examined at the Reproductive Department of the Caspian International Hospital. Of these, 103 (78.6%) are aged 19-35 years, 28 (21.4%) are aged 36-50. Patients were grouped and analyzed based on: IVF success (presence or absence of fertilization), pregnancy (yes, no), and infertility factors.

Markers of peripheral blood mononuclear cells (CD16/56 and HLA-DR) were determined in 50 women. The cytokines – interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) and interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) were studied in blood serum of 84 patients. All samples were taken at the day of oocyte pick-up.

Descriptive statistical methods (mean, standard deviation, median, frequency, percentage, and minimum and maximum), Student-t test and Mann-Whitney U test (for comparisons between two groups) were used while evaluating the study data. Statistical significance was accepted as  $p < 0.05$ .

**Results.** Female infertility occurred in 49 (37.4%) patients, 82 (62.6%) patients were fertile. There was no significant difference in CD16/56 and HLA-DR levels depending on pregnancy status, IVF outcomes and infertility factors ( $p > 0.05$ ). The levels of IL-1 $\beta$  and IFN- $\gamma$  differed in the blood serum of patients with and without pregnancy ( $p = 0.041$  and  $p = 0.037$ , respectively). Analysis of groups based on infertility factors showed that there were not significant differences ( $p > 0.05$ ) in the levels of CD16/56, HLA-DR, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  and IFN- $\gamma$  between groups.

**Conclusions.** Our study showed that there is an association between serum levels of IL-1 $\beta$  and IFN- $\gamma$  and successful pregnancy in the IVF procedure. We did not reveal the other relationships between clinical and immunological parameters in women with IVF procedure.

**Keywords:** in vitro fertilization, pregnancy, infertility, markers of peripheral blood mononuclear cells, cytokines.

## Роль клініко-імунологічних факторів у результатах процедури екстракорпорального запліднення у жінок

A. Ф. Сафарова

**Мета дослідження:** вивчення клініко-імунологічних параметрів у жінок, яким проведено екстракорпоральне запліднення (ЕКЗ), та встановлення зв'язку між цими параметрами та наслідками процедури.

**Матеріали та методи.** У період з 2020 до 2022 року у Репродуктивному відділенні Caspian International Hospital загалом було обстежено 131 пацієнтку. З них 103 (78,6%) жінки були у віці 19–35 років, 28 (21,4%) – 36–50 років. Дані пацієнток були згруповані та проаналізовані на підставі: результату ЕКЗ (наявність та відсутність запліднення), настання вагітності (наявність або відсутність) і факторів безплідності.

Маркери мононуклеарних клітин периферійної крові (CD16/56 та HLA-DR) були кількісно визначені у 50 жінок. У сироватці крові 84 пацієнток досліджували концентрацію цитокінів – інтерлейкіну-1 $\beta$  (ІЛ-1 $\beta$ ), фактора некрозу пухлин- $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ) та інтерферону- $\gamma$  (ІФН- $\gamma$ ). Усі зразки було взято у день забору ооцитів.

Використовували описові статистичні методи (середнє значення, стандартне відхилення, медіана, частота, відсоток, мінімум і максимум), критерій Стьюдента та U-критерій Манна-Уїтні (для порівняння між двома групами). Ці показники вважали статистично значущими за  $p < 0,05$ .

**Результати.** Жіночу безплідність діагностували у 49 (37,4%) пацієнток, 82 (62,6%) жінки були фертильними. Достовірної різниці у рівнях CD16/56 та HLA-DR залежно від статусу вагітності, успіху ЕКЗ та факторів безплідності не відзначено ( $p > 0,05$ ). Показники ІЛ-1 $\beta$  та ІФН- $\gamma$  відрізнялися у сироватці крові пацієнток з вагітністю та без вагітності ( $p = 0,041$  та  $p = 0,037$  відповідно). Достовірних відмінностей ( $p > 0,05$ ) у рівнях CD16/56, HLA-DR, ІЛ-1 $\beta$ , ФНП- $\alpha$  та ІФН- $\gamma$  між групами за факторами безплідності також не виявлено.

**Висновки.** Установлено, що існує зв'язок між сироватковими рівнями ІЛ-1 $\beta$  та ІФН- $\gamma$  та успішним перебігом вагітності за використання процедури ЕКЗ. Інших взаємозв'язків між клінічними та імунологічними показниками у жінок, які перенесли процедуру ЕКЗ, не виявлено.

**Ключові слова:** екстракорпоральне запліднення, вагітність, безпліддя, маркери мононуклеарних клітин периферійної крові, цитокіни.

Assisted reproductive technology (ART), as defined by the American Center for Disease Control, are any fertility-related treatments that manipulate eggs or embryos. Recently, the use of ART and the number of fertility clinics providing ART services have increased steadily [1–3]. At least 5 million of infants have been born as a result of ART and in some countries the proportion of infants born after ART now exceeds 5% [4].

Among the various ART methods, in vitro fertilization (IVF) technology is the most widely used in the treatment of infertility worldwide [1, 5].

ARTs are most frequently performed secondary to infertility. In patients with tubal factor infertility, IVF directly bypasses the fallopian tubes. Other infertility etiologies in which IVF is employed include male factor infertility, diminished ovarian reserve, ovarian failure (with donor eggs), ovulatory dysfunction, and unexplained infertility [6].

However, IVF is characterized by lower live birth rate (39-49% according to various sources) [1, 7].

The success of IVF procedure and outcomes depend on various factors: condition of women's general health, the features and diseases of reproductive system, hormonal status, etc. In addition, IVF involves various steps, including controlled ovarian stimulation, oocyte retrieval, fertilization, embryo culture, and embryo transfer [8]. Some authors noted, that pregnancy and delivery after ARTs were characterized by higher rates of preterm birth, caesarean section, assisted vaginal delivery, and massive obstetric bleeding [9]. Successful and consistent outcomes in human in vitro fertilization (IVF) can be readily achieved by optimization of each procedure associated with the collection and processing of gametes and transfer of healthy embryos [10].

One of the parameters influencing the success of the IVF procedure is the state of the immune system, which is actively involved in the regulation of ovarian functions, controlling steroidogenesis, folliculogenesis, ovulation, formation and atresia of the corpus luteum. [11, 12]

So, some cytokines support the embryonic development includes promotion of implantation and protection of blastomeres from cell stress and apoptosis. The correlation between embryo quality and the concentration of specific cytokines is considered to be an important predictor of successful treatment. On the other hand, deviations of some peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) parameters beyond the normal range (increased expression of CD56, CD158a in T-lymphocytes, a decrease in the level of CD4 in T-lymphocytes, increased expression of HLA-DR) in a number of studies are considered as immune deviations that potentially predict IVF failure [13, 14].

Some authors noted that dysregulation of immune cells and cytokine profiles may play an important role in the competence of the oocyte and the development of the embryo [15]. Abnormal female immune response, which relates to CD4 + T-cell-related cytokines expression, especially IL-10 and IL-23, is one of the potential causes of unexplained infertility [16].

Thus, the study of changes in clinical and immunological factors is of interest in terms of assessing their

role in success and predicting the outcomes of the IVF procedure.

**The objective:** to determine the features of clinical and immunological factors in women undergoing IVF procedure.

## MATERIALS AND METHODS

A total of 131 patients, undergoing IVF procedure, with diagnosis such as Infertility, N.97; Endometriosis, N.80; Congenital malformations of ovaries, fallopian tubes and broad ligaments, Q.50 (ICD-10), were included in the study between 2020 and 2022 in the Reproductive Department of Caspian International Hospital. The diagnosis' were confirmed according to NICE recommendations [17]. Patients were grouped and analyzed based on following parameters from IVF procedure outcomes: IVF outcome (positive or negative); pregnancy (positive or negative); infertility factors. In addition to general clinical studies (physical examination, gynecological examination, ultrasound), hysterosalpingography was performed to determine the condition of tubes.

IVF was performed according to standard clinical procedures. Briefly, ovulation induction was performed through injection of recombinant-follicle stimulating hormone (FSH) (Daily 225 IU) by starting from the third day of the menstrual cycle. Follicular growth and maturation were followed by serial vaginal sonography (Samsung sonage). Human chorionic gonadotropin (hCG) (3300–10,000 IU) was administered after observing two follicles reaching a minimum mean diameter of 17 mm. 36 hours after hCG administration, an oocyte pick-up was performed through transvaginal ultrasound guided follicular puncture. Progesterone administration (50 mg, intramuscular) was started at the day of oocyte pick-up. Embryos with the best morphological appearance were transferred between day 3 and day 5. Ultrasound assessment of pregnancy was performed 4–5 weeks after embryo transfer.

Cytokines (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  and IFN- $\gamma$ ) were measured in the serum. All samples were taken at the day of oocyte pick-up from 84 patients. Standard ELISA kits (ThermoFisher) were used to measure cytokines using STAT FAX 303 PLUS instrument in Caspian international Hospital Laboratory.

CD16/56, and HLA-DR markers were quantified in 50 patients at the day of oocyte pick-up by flow cytometry using specific diagnosis kits (BD Biosciences) and a FAC-Scan instrument (Becton Dickinson, FACScan) in Immunological Laboratory of Azerbaijan Medical University.

### Statistical Analysis

NCSS (Number Cruncher Statistical System) program was used for statistical analysis. Descriptive statistical methods (mean, standard deviation, median, frequency, percentage, and minimum and maximum) were used while evaluating the study data. The conformity of the quantitative data to the normal distribution was tested with the Shapiro-Wilk test and graphical examinations. A Student-t test was used for comparisons between two groups of normally distributed quantitative variables, and a Mann-Whitney U test was used for comparisons between two groups of non-normally dis-



Table 1

**Distribution of IVF related features in women undergoing IVF procedure**

IVF related data	Measurement characteristics	n (%)
Female Infertility	Not present	82 (62.6%)
	Present	49 (37.4%)
Infertility Factor	Male factor	59 (45.0%)
	Ovarian factor	26 (19.8%)
	Tube factor	13 (9.9%)
	Unexplained reason	19 (14.5%)
	Gender selection	4 (3.1%)
	Infertility Depends on Male and Female factors	10 (7.6%)
IVF in anamnesis	Not present	79 (60.3%)
	Present	52 (39.7%)
Hysterosalpingography	Fallopian tubes are passable	118 (90.1%)
	Fallopian tubes are blocked	13 (9.9%)
Pregnancy Outcome	No transfer	7 (5.3%)
	No pregnancy	60 (45.8%)
	Pregnancy	56 (42.7%)
	Menstrual cycle cancelled	8 (6.1%)

tributed quantitative variables. Statistical significance was accepted as  $p < 0.05$ .

**RESULTS AND DISCUSSION**

According to anamnesis, 49 (37.4%) of total number of women observed had infertility. The rates of various factors and some important anamnestic information were presented in Table 1.

Mean infertility duration in our patients was  $7.36 \pm 5.71$  years (median-7; min-max: 0–30), mean IVF number in 52 women  $2.04 \pm 1.52$  (median-1; min-max: 1-7).

Patient immunological markers were analyzed based the IVF outcome (positive or negative). PBMCs markers (CD16/56, and HLA-DR) did not demonstrated statistical significant differences ( $p > 0.05$ ). There were not significant differences ( $p > 0.05$ ) in the levels of the cytokines too.

On the other hand, we analyzed the immunological parameters based the pregnancy status. CD16/56, and HLA-DR were compared in patients with or without pregnancy. There was no significant difference in these markers in patients based on pregnancy outcome ( $p > 0.05$ ). In addition, cytokines were quantified in these patients' sera. IL-1 $\beta$  and IFN- $\gamma$  measurements were different in the sera of patients with pregnancy and without pregnancy ( $p = 0.041$  and  $p = 0.037$ , respectively). But there are not statistical significant differences in levels of TNF- $\alpha$  between women with and without pregnancy (Table 2).

According to purpose of our studies, patients were also grouped based on infertility factors. One group ( $n = 28$ ) included patients with factors such as tubes over reserve and gender selection. The other group ( $n = 48$ ) included patients with factors such as male factor, azoospermia, and unexplained cause. CD16/56, and HLA-DR and IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  and IFN- $\gamma$  in the women sera were not significantly different ( $p > 0.05$ ).

In vitro fertilization and its variants increasingly are used to treat nearly all causes of infertility. Fertility treatments are complex, and each ART cycle consists of several steps. If one of these steps is incorrectly applied, the stakes are high as conception may not occur. With this in mind, it is important that each step of the ART cycle is supported by good evidence from well-designed studies [18, 19].

Table 2

**The levels of immunological parameters based IVF and pregnancy outcomes (Mean $\pm$ SD)**

Parameters	Groups					
	IVF (-) (n=7)	IVF (+) (n=43)	p	Pregnancy (-) (n=20)	Pregnancy (+) (n=23)	p
	Mean $\pm$ SD	Mean $\pm$ SD		Mean $\pm$ SD	Mean $\pm$ SD	
CD16/56 (cells/ml)	12.14 $\pm$ 4.95	15.79 $\pm$ 6.36	a0.188	16.65 $\pm$ 7.01	15.04 $\pm$ 5.79	b0.415
HLA DR (cells/ml)	9.14 $\pm$ 4.02	10.16 $\pm$ 4.75	a0.726	10.7 $\pm$ 4.18	9.7 $\pm$ 5.24	b0.496
	IVF (-) (n=8)	IVF (+) (n=76)		Pregnancy (-) (n=42)	Pregnancy (+) (n=34)	
	Median (min-max)	Median (min-max)		Median (min-max)	Median (min-max)	
IL-1 $\beta$ (pg/ml)	425.1 (191.6-7500)	351.5 (9.2-8785)	a0.266	373.6 (9.2-7536)	329.2 (17.8-8785)	0.041*
TNF- $\alpha$ (pg/ml)	40 (15.4-201.6)	43.3 (3.3-866.6)	a0.766	40.5 (3.3-866.6)	46 (12.5-843.7)	a0.545
IFN- $\gamma$ (pg/ml)	19 (9.2-483.4)	16 (0.7-750.4)	a0.402	18 (0.7-721.8)	14.6 (6-750.4)	a0.037*

Note: IVF (+) – IVF procedure was successful; IVF (-) – IVF procedure was not successful; Pregnancy (+) – Pregnancy was present; Pregnancy (-) – Pregnancy was not present; <sup>a</sup> Mann Whitney U Test; <sup>b</sup> Student-t Test \* $p < 0.05$

So, in our work, we investigated some markers of PBMCs in the blood serum and cytokines in women who underwent IVF.

Our results did not show statistically significant differences for CD16/56, and HLA-DR, which differs from the data of other authors presented in the literature.

Ho YK et al. (2020) used the determination of the percentage of peripheral CD16/56 natural killers (NK cells) in the early follicular phase on the 2nd–3rd day of the menstrual cycle in patients with repeated implantation failure (RIF) [20]. A total of 283 patients were examined with RIF consisting of at least 3 failed ART attempts and at least 2 high-quality embryo transfers. It is believed that NK cells make up 5–10% of peripheral blood lymphocytes and have the CD3–CD16/CD56+ phenotype. The authors concluded that a low percentage of peripheral CD16/CD56+ NK cells ( $\leq 10.6\%$ ) in the early follicular phase is a potential indicator of reduced pregnancy rates and implantation success in patients with RIF. Perhaps the absence of a difference in the values of this marker in our work is due to the fact that we analyzed absolute values, not percentages.

Kogan E. A. et al. (2020), observed 26 patients whose pregnancy occurred with IVF, to identify the structural and immunohistochemical features of the placental and placental sites after in vitro fertilization (IVF) with a donor egg (surrogate motherhood). The authors revealed that development of chronic inflammatory lesions in the perivascular areas related to an increase in the counts of HLA-DR positive cells and multinucleated trophoblastic giant cells [21]. But in our study there

were not any differences in HLA-DR levels depend on IVF success.

Some studies demonstrated a positive association between IVF outcomes and pregnancies and IL-1 $\beta$  levels [22, 23]. In a clinical prospective study with 205 women, detectable IL-1 $\beta$  in the sera at the start of the IVF cycle was associated with positive IVF outcome and ongoing pregnancy, and IL-1 $\beta$  was shown to increase gradually in ongoing pregnancies [24]. Liang P. Y. et al. (2015) noted that the IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 and IL-4 concentrations were higher in the RIF group compared with the women with a successful pregnancy in the first IVF/intracytoplasmic sperm injection-embryo transfer (IVF/ICSI-ET) cycle group. The results suggested a shift toward a pro-inflammatory state in peripheral blood of the patients with RIF [25].

## CONCLUSIONS

1. There were no significant differences in CD16/56 and HLA-DR levels in patients based on IVF and pregnancy outcomes and infertility factors.

2. IL-1 $\beta$  and IFN- $\gamma$  levels were different in serum of patients with pregnancy and without pregnancy ( $p=0.041$  and  $p=0.037$ , respectively), but there are no any differences in cytokines concentrations depends on IVF outcomes and infertility factors.

Our study showed that there is an association between serum levels of IL-1 $\beta$  and IFN- $\gamma$  and successful pregnancy in the IVF procedure. We did not reveal the other relationships between clinical and immunological parameters in women underwent IVF procedure.

## Information about the author

**Safarova Ayten Fakhraddin** – MD, PhD, Head of Reproductive Department, Caspian International Hospital, Baku, Azerbaijan Republic, *E-mail: mic\_amu@mail.ru*  
ORCID: 0009-0003-0752-515X

## Відомості про автора

**Сафарова Айтген Фахраддин гизи** – д-р філософії, завідувачка, відділення репродуктивної медицини, Caspian International Hospital, м. Баку, Республіка Азербайджан. *E-mail: mic\_amu@mail.ru*  
ORCID: 0009-0003-0752-515X

## REFERENCES

- Sunderam S, Kissin DM, Zhang Y, Jewett A, Boulet SL, Warner L, et al. Assisted Reproductive Technology Surveillance - United States, 2017. *MMWR Surveill Summ.* 2020;69(9):1-20. doi: 10.15585/mmwr.ss6909a1.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 2014 Assisted reproductive technology national summary report. Atlanta, GA: CDC; 2016. 78 p.
- Jain M, Singh M. Assisted Reproductive Technology (ART) Techniques. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK576409/>.
- De Geyter C. Assisted reproductive technology: Impact on society and need for surveillance. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2019;33(1):3-8. doi: 10.1016/j.beem.2019.01.004.
- Nisal A, Diwekar U, Bhalerao V. Personalized medicine for in vitro fertilization procedure using modeling and optimal control. *J Theor Biol.* 2020;487:110105. doi: 10.1016/j.jtbi.2019.110105.
- van Eekelen R, van Geloven N, van Wely M, Bhattacharya S, van der Veen F, Eijkemans MJ, et al. IVF for unexplained subfertility; whom should we treat? *Hum Reprod.* 2019;34(7):1249-59. doi: 10.1093/humrep/dez072.
- Zhang JJ, Merhi Z, Yang M, Bodri D, Chavez-Badiola A, Repping S, et al. Minimal stimulation IVF vs conventional IVF: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214(1):96.e1-8. doi: 10.1016/j.ajog.2015.08.009.
- Golyanovskiy O, Zukin V, Shemyakina N, Rubinshtein A. Peculiarities of the course of pregnancy, childbirth and the postpartum period against the background of the use of assisted reproductive technologies. *Women's Reprod Health.* 2021;(9-10):79-87. doi: 10.30841/2708-8731.9-10.2021.252598.
- Han MT, Cheng W, Zhu R, Wu HH, Ding J, Zhao NN, et al. The cytokine profiles in follicular fluid and reproductive outcomes in women with endometriosis. *Am J Reprod Immunol.* 2023;89(6):e13633. doi: 10.1111/aji.13633.
- Balaban B, Sakkas D, Gardner DK. Laboratory procedures for human in vitro fertilization. *Semin Reprod Med.* 2014;32(4):272-82. doi: 10.1055/s-0034-1375179.
- Lee I, Ahn SH, Kim HI, Baek HW, Park YJ, Kim H, et al. Cytokines in culture media of preimplantation embryos during in vitro fertilization: Impact on embryo quality. *Cytokine.* 2021;148:155714. doi: 10.1016/j.cyto.2021.155714.
- Hyde KJ, Schust DJ. Immunologic challenges of human reproduction: an evolving story. *Fertil Steril.* 2016;106(3):499-510. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.07.1073.
- Chernyshov VP, Sudoma IO, Dons'koi BV, Kostyuchyk AA, Masliy YV. Elevated NK cell cytotoxicity, CD158a expression in NK cells and activated T lymphocytes in peripheral blood of women with IVF failures. *Am J Reprod Immunol.* 2010;64(1):58-67. doi: 10.1111/j.1600-0897.2010.00825.x.
- Sarapik A, Velthut A, Haller-Kikkatalo K, Faure GC, Bénéd MC, de Carvalho Bittencourt M, et al. Follicular proinflammatory cytokines and chemokines as markers of IVF success. *Clin Dev Immunol.* 2012;2012:606459. doi: 10.1155/2012/606459.
- Fawzy M, Emad M, Elsuity MA, Mahran A, Abdelrahman MY, Fetih AN,

- et al. Cytokines hold promise for human embryo culture in vitro: results of a randomized clinical trial. *Fertil Steril*. 2019;112(5):849-57.e1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.07.012.
16. Kanannejad Z, Jahromi BN, Ghahesifard B. Seminal plasma and CD4+ T-cell cytokine profiles in the in vitro fertilization success. *J Res Med Sci*. 2020;25:26. doi: 10.4103/jrms.JRMS\_238\_19.
17. Kuznetsov L, Dworzynski K, Davies M, Overton C; Guideline Committee. Diagnosis and management of endometriosis: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2017;358:j3935. doi: 10.1136/bmj.j3935.
18. Farquhar C, Marjoribanks J. Assisted reproductive technology: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;8(8):CD010537. doi: 10.1002/14651858.CD010537.pub5.
19. Doody KJ. Infertility Treatment Now and in the Future. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2021;48(4):801-12. doi: 10.1016/j.ogc.2021.07.005.
20. Ho YK, Chen HH, Huang CC, Lee CI, Lin PY, Lee MS, et al. Peripheral CD56<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup> NK Cell Populations in the Early Follicular Phase Are Associated With Successful Clinical Outcomes of Intravenous Immunoglobulin Treatment in Women With Repeated Implantation Failure. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;10:937. doi: 10.3389/fendo.2019.00937.
21. Kogan EA, Rudenko EE, Demura TA, Zharkov NV, Trifonova NS, Bayanova S. Pathomorphological features of the placentas and the placental sites after in vitro fertilization with a donor egg. *Arkh Patol*. 2020;82(1):23-9. doi: 10.17116/ptol20208201123.
22. van de Veerdonk FL, Netea MG. New Insights in the Immunobiology of IL-1 Family Members. *Front Immunol*. 2013;4:167. doi: 10.3389/fimmu.2013.00167.
23. Lekovich J, Witkin SS, Doulaveris G, Orfanelli T, Shulman B, Pereira N, et al. Elevated serum interleukin-1 $\beta$  levels and interleukin-1 $\beta$ -to-interleukin-1 receptor antagonist ratio 1 week after embryo transfer are associated with ectopic pregnancy. *Fertil Steril*. 2015;104(5):1190-4. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.07.1145.
24. Kreines FM, Nasioudis D, Minis E, Irani M, Witkin SS, Spandorfer S. IL-1 $\beta$  predicts IVF outcome: a prospective study. *J Assist Reprod Genet*. 2018;35(11):2031-5. doi: 10.1007/s10815-018-1296-0.
25. Liang PY, Diao LH, Huang CY, Lian RC, Chen X, Li GG, et al. The pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokine profile in peripheral blood of women with recurrent implantation failure. *Reprod Biomed Online*. 2015;31(6):823-6. doi: 10.1016/j.rbmo.2015.08.009.

*Стаття надійшла до редакції 11.08.2023. – Дата першого рішення 16.08.2023. – Стаття подана до друку 20.09.2023*

# COVID-19 as a multidisciplinary problem: impact on reproductive health (Literature review)

S. M. Turyanytsia<sup>1</sup>, N. O. Loya<sup>1</sup>, O. O. Korchynska<sup>1</sup>, A. V. Sabova<sup>2</sup>, V. V. Malyar<sup>1</sup>

<sup>1</sup> HEI «Uzhhorod National University»

<sup>2</sup> MNE «Uzhhorod City Maternity Hospital»

COVID-19 is an infectious disease which is caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2). According to the WHO, on March 11, 2020, COVID-19 was declared a global pandemic. Undoubtedly, no one will deny that infectious pathology occupied and is occupying a significant place among all diseases of different age groups. The ongoing pandemic of coronavirus infection is a vivid proof of this.

There is probably no such person in the world who would never “has his own little war” with infectious pathogens. Therefore, the disease is constantly looking for means that would give it an advantage in the fight against pathogens. Research in recent years indicates that COVID-19 affects not only the respiratory, circulatory and nervous systems, but also the reproductive system, in particular the female one.

The article is devoted to a review of scientific publications that describe the impact of COVID-19 on women's reproductive health. The COVID-19 pandemic has sparked debate in the scientific community focusing on the risk of menstrual changes in women with COVID-19, such as disorders in the duration, frequency, regularity, and volume of menstruation (including increased bleeding and clotting), increased severity of dysmenorrhea, and premenstrual syndrome. However, there is not enough data or information about the impact of COVID-19 on reproductive health.

The problem of remote potential negative impact of the COVID-19 pandemic on women's reproductive health is becoming more and more relevant in the practice of gynecologists. It is important to emphasize the need for high-quality work of gynecologists, which includes early diagnosis of reproductive disorders, adequate diagnosis and treatment in order to prevent complications in case of ovarian-menstrual cycle disorders, infertility and miscarriage.

Unfortunately, to date there are no unambiguous data on the impact of SARS-CoV-2 on the reproductive system. Therefore, further research into the long-term consequences of the transferred coronavirus infection in women of reproductive age is critically important.

**Keywords:** coronavirus infection, COVID-19, pandemic, reproductive health.

## COVID-19 як мультидисциплінарна проблема: вплив на репродуктивне здоров'я (Огляд літератури)

С. М. Туряниця, Н. О. Лоя, О. О. Корчинська, А. В. Сабова, В. В. Маляр

COVID-19 – це інфекційна хвороба, що спричинена тяжким гострим респіраторним синдромом коронавірусу-2 (SARS-CoV-2). Згідно з даними ВООЗ, 11 березня 2020 р. COVID-19 було оголошено глобальною пандемією. Однозначно, ніхто не заперечить, що інфекційна патологія посідала та посідає значне місце серед усіх захворювань різних вікових груп. Триваюча пандемія коронавірусної інфекції є яскравим доказом цього.

Напевно немає у світі такої людини, яка б жодного разу не «вела власну маленьку війну» з інфекційними збудниками. Тому людство постійно шукає засоби, які б надали йому перевагу у боротьбі зі збудниками. Дослідження останніх років свідчать про те, що COVID-19 впливає не тільки на дихальну, кровоносну та нервову системи, але й на репродуктивну, зокрема жіночу.

Стаття присвячена огляду наукових публікацій, які описують вплив COVID-19 на репродуктивне здоров'я жінок. Пандемія COVID-19 викликала дискусії у науковому співтоваристві, у яких звертається увага на ризик менструальних змін у жінок із COVID-19, таких, як порушення тривалості, частоти, регулярності та обсягу менструацій (включаючи посилення кровотечі та згортання крові), збільшення вираженості дисменореї та передменструального синдрому. Проте даних чи інформації про вплив COVID-19 на репродуктивне здоров'я недостатньо.

Дедалі все більшої актуальності у практиці гінекологів набуває проблема віддаленого потенційного негативного впливу пандемії COVID-19 на репродуктивне здоров'я жінок. Важливо акцентувати увагу на необхідності якісної роботи гінекологів, що включає раннє виявлення репродуктивних порушень, адекватну діагностику та лікування з метою попередження ускладнень у випадку порушення оваріально-менструального циклу, безпліддя та невиношування вагітності.

На жаль, до сьогодні немає однозначних даних щодо впливу SARS-CoV-2 на репродуктивну систему. Тому подальше дослідження віддалених наслідків перенесеної коронавірусної інфекції у жінок репродуктивного віку є критично важливим.

**Ключові слова:** коронавірусна інфекція, COVID-19, пандемія, репродуктивне здоров'я.

The coronavirus infection is not completely new to us. Back in 1965, M. Binoy and D. Tyrell isolated a virus of a previously unknown form from a volunteer who was infected with nasal secretions from a patient with acute rhinitis. In 1968, a new family was recognized - Coronaviridae. In 1975, the corona virus was also detected in the stools of children suffering from gastroenteritis. This family of viruses did not have unique pathogenicity factors, did not cause serious diseases, therefore did not arouse significant interest among scientists. And only in 2002–2003, the corona virus infection reminded itself again. Over the past 50 years, we have made significant progress in the fight against infectious diseases.

Coronavirus disease (COVID-19) is an infectious disease caused by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (SARS-CoV-2). According to the World Health Organization (WHO), on March 11, 2020, COVID-19 was declared a global pandemic [1–4]. As of 16 December 2020, there were 7,2196,732 confirmed cases and 1,630,521 deaths worldwide. In December 2022, more than 5 million cases of the disease caused by SARS-CoV-2 became known in Ukraine [4, 5]. The emergence of the disease COVID-19 has radically changed economic activity and social relations around the world [4].

Research in recent years indicates that COVID-19 has an impact not only on the respiratory, circulatory and nervous systems, but also on the reproductive, in particular female, systems. In the initial stage of infection with COVID-19, most patients have a low or normal white blood cell count, a low lymphocyte count, an elevated C-reactive protein level, a normal procalcitonin level, and positive imaging findings. Also, patients who were seriously ill from COVID-19 had an increase in pro-inflammatory cytokines such as Tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ), Interferon-gamma (IFN- $\gamma$ /IFNG) and Interleukin-6 (IL-6). Some patients also had signs of a cytokine storm [6].

Autopsy of the first patient who died of COVID-19 showed diffuse alveolar damage and pleural effusion [6, 7] consistent with acute respiratory distress syndrome and similar pathological features to SARS and Middle East Respiratory Syndrome. More and more data and information about histopathological changes in various organs, especially in the lungs, have been found [6].

The COVID-19 pandemic has sparked discussions in the scientific community that indicate the possibility of menstrual changes in women with COVID-19, such as changes in the duration, frequency, regularity, and volume of menstruation (including increased bleeding and clotting), worsening of dysmenorrhea, and premenstrual syndrome (PMS) [2, 3, 8]. However, there is not enough data or information about the impact of COVID-19 on reproductive health.

The purpose of this analysis is to investigate the potential impact of the COVID-19 pandemic on women's reproductive health.

Google databases were used for the retrospective analysis of the literature Scholar, PubMed and Scopus, Web of Science, CrossRef, Medline. When searching for information on the prevalence and prevention of reproductive dysfunction in women with coronavirus infection, various combinations of the following keywords were used: «CO-

VID-19», «pandemic», «reproductive health», «menstrual cycle», «hormones». Based on the search results, the most recent publications (for the last 5 years) or the latest publications on this issue (regardless of the date of publication) were processed. After reviewing the abstracts and reading the full text of the articles, 50 sources were selected. The article provides a review and analysis of articles on the researched problem.

Some scientific studies document the effects of COVID-19 on human health and quality of life, including sexual and reproductive health. Reproduction is not only an innate biological function to create new individuals, but also has social and physical aspects. To achieve adequate physical, mental and social health, a high-quality sex life with frequent and safe sex is necessary [4, 9].

Administrative measures that were necessary to slow the spread of the disease, such as self-isolation and restrictions on exercise and travel, post-covid syndrome, negatively affected psychological health, but the long-term consequences are unknown [3, 9].

Couples who intend to use assisted reproductive technologies (ART) also face their own unique challenges. They are in a difficult situation because they already suffer from infertility and often have concerns about their fate [4, 10]. The COVID-19 pandemic has led to the temporary closure of many fertilities' treatment centers, putting great pressure on couples for whom age was a critical factor [4, 11].

COVID-19 has been shown to spread from person to person via the airborne route, especially when people are within two meters of each other. Infection can also occur if you touch an infected surface and then touch your mouth, nose, or eyes [12, 13].

Also, clinical studies have proven the possibility of other ways of infection, such as contact with blood, feces or semen of infected persons.

Sexual transmission is a major concern for couples planning to become pregnant, as well as for pregnant women. Interestingly, several studies confirm a high rate of infection among sexual partners of women who have COVID-19, suggesting the possibility of sexual transmission [12, 14]. To confirm this, we cite the fact that the COVID-19 virus was detected in saliva, feces, and semen samples of infected individuals. The highest amount of virus was found in saliva, and this may indicate the possibility of transmission of the virus through saliva during physical contact between couples [12, 15]. Reproductive risks associated with COVID-19 require careful identification of biological and behavioral factors. Previous studies with other viral diseases, such as the Zika virus, Ebola fever, hepatitis B and C, as well as human immunodeficiency virus, have shown the possibility of sexual transmission of the disease through the sperm of infected individuals during sexual intercourse [4, 17]. Studies of semen samples from infected men have tested positive for SARS-CoV-2. However, there is currently insufficient evidence that the virus can be transmitted through semen during vaginal or anal intercourse [12, 18].

Regarding the transmission of the virus through breast milk, some studies [12, 19, 20] claim that one in three samples of it obtained from infected pregnant women in the third trimester of pregnancy tested positive for COVID-19.

This indicates the possibility of transmission of the virus through breast milk. However, even if there is no virus in the milk, transmission can occur through close contact between mother and newborn during breastfeeding, so this must be taken into account. It should also be noted that transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection is possible during the last weeks of pregnancy, which can cause inflammation of the placenta, neonatal viremia and neurological symptoms due to cerebral vasculitis [4, 21].

The WHO has proposed tactics to limit the spread of COVID-19, including personal preventive measures (environmental cleaning/disinfection, hand/respiratory hygiene, face covering, and cough etiquette) and social preventive measures such as physical/social isolation and staying at home. In this regard, sexual contact, especially between those who do not live together, is discouraged as it may contribute to the spread of COVID-19 [4, 22].

Sexual behavior is a term that encompasses a wide range of biological functions and psychological actions due to multiple causes related to physical and social factors. In fact, a successful sex life and good reproductive health depend on the integration of many events, including physical, mental, emotional and social. A major public health crisis such as the COVID-19 pandemic was expected to significantly affect sexual behavior at both biological and psychological levels. To a large extent, this concerned the impact of stress on women's sexual desire and the frequency of sexual acts.

The survey showed that during the COVID-19 pandemic, there was a significant decrease in the quality of sex life, the desire to get pregnant and give birth to a child, women's access to contraception, as well as an increase in menstrual disorders. As a result of quarantine and social distancing, people may experience depression, irritability, low mood, fear, guilt and nervousness. These factors can lead to decreased sexual desire, as depression and anxiety are often associated with decreased interest in intimate relationships [4, 23].

Fear of infection through physical contact between partners also negatively affects the quality of sexual life and sexual desire. All these factors threaten the duration and quality of normal intimate relationships in couples, which can have an impact on one of the most important aspects of social life - the family [4, 24, 25].

It is important to consider that the average age of couples trying to conceive is increasing every year, and older women who come to fertility clinics have smaller egg reserves. With such a prolonged COVID-19 pandemic and recommendations to suspend assisted reproduction procedures, many patients were concerned about the possible further decrease in their chances of pregnancy [4, 26].

An aspect that should be considered when prioritizing the use of any ART is the health status of the married couple, as couples with health problems, including hypertension and cardiovascular disease, are at high risk of contracting COVID-19. The available clinical data showed that patients with COVID-19 on the background of hypertensive and ischemic heart disease had an increased risk of developing cardiovascular complications, including arrhythmias, myocarditis, unstable coronary syndrome, venous and arterial thrombosis [4, 27].

The COVID-19 pandemic has different consequences for men and women, not only in the disease but also in the long-term health consequences. The coronavirus disease can be especially dangerous for women who have not yet completed their reproductive function [3, 28, 29].

The severe stress caused by the new infection and the unknown long-term consequences accompanying the pandemic can significantly affect a woman's reproductive function. Violation of the menstrual cycle can lead to anemia, ectopic pregnancy, infertility, benign neoplasms, endometriosis, hair loss, acne, headaches, and also affect the neurological and psychoemotional state [3, 6]. All this has a significant negative impact on the quality of life and is a huge socio-economic burden for women, their families and health.

The main consequences of the direct impact of COVID-19 on the female reproductive system include [3, 30]:

- changes in the frequency of the menstrual cycle, arising due to the impact on the hypothalamic-pituitary system, ovaries;
- change in the volume and severity of bleeding during menstruation, which may be the result of an effect on the thickness of the endometrium.

The expression of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) receptors in various endocrine glands, such as the testes, ovaries, and pituitary gland, as well as in the pancreas, thyroid gland, and adrenal glands, regulates reproductive functions and affects the higher reproductive centers of the brain. This fact highlights the potential impact of COVID-19 on women's reproductive health [12, 31].

Damage to the hypothalamic-pituitary regulation of the ovarian cycle can be caused both by a severe course of a coronavirus infection (including hypoxia, microangiopathy, hemorrhagic infarction and ischemia), and by the effect of a pandemic (for example, psychological stress and changes in weight) [3, 32]. It is known that periods of psychological stress can affect the menstrual cycle of women. Stressors can activate the hypothalamic-pituitary-gonadal axis and can alter the neuromodulatory cascade that regulates the production of gonadotropin-releasing hormone. This can lead to functional hypothalamic amenorrhea, which is accompanied by chronic anovulation, which has no underlying organic cause [3, 33, 34].

The authors of the study [28] studied menstrual cycle disorders in women and established that the frequency of menstrual cycle disorders was more often observed 2–4 months after the experienced COVID-19 disease, which necessitates a more detailed study of the effect of the virus on the reproductive potential of women of reproductive age. Many researchers studied the state of the menstrual cycle in women during the COVID-19 pandemic and found that almost half of women of various age groups reported a general change in their menstrual cycle: worsening of premenstrual symptoms and lengthening or shortening of the average length of the cycle [3, 9, 33].

There is currently insufficient information on the effects of the COVID-19 virus on ovarian function in women. Many studies on this topic have looked at the relationship between common ovarian dysfunction in women polycystic ovary syndrome (PCOS) and the incidence of severe infections and/or symptoms of COVID-19. Re-

search suggests that PCOS may be responsible for approximately 10–15% of endocrine disorders in women, and about 75% of women with PCOS also face obesity and other health problems such as type 2 diabetes and hypertension, etc [12, 35, 36].

Women with comorbidities associated with ovarian dysfunction should be informed of the increased possible risk of infection with COVID-19. To prevent possible pathological complications, they should be subject to regular medical supervision by specialists. The use of therapy that includes vitamin D may be an effective approach to reduce the severity of COVID-19 symptoms and the risk of infection in women with PCOS. It is known that women with PCOS often have low levels of vitamin D, and prescribing this vitamin may be helpful in regulating the menstrual cycle and follicular development in patients with this syndrome.

In addition, there is some association between vitamin D deficiency and the severity of PCOS symptoms such as infertility, hyperandrogenism, insulin resistance, and cardiometabolic disease. Vitamin D may help strengthen the immune response by regulating IL-6 levels during inflammation, and this may be useful in fighting viral infections, including COVID-19. Although studies on the effect of vitamin D on the course of COVID-19 are not yet conclusive, its use as a preventive measure against COVID-19 in women planning to become pregnant naturally or using ART may be considered [12, 36, 37].

There are also concerns about vertical transmission of COVID-19 from a pregnant mother to her fetus. Questions about the potential risks of this type of transmission, in particular the method/time of transmission (during pregnancy, childbirth and breastfeeding), the impact on the health of pregnant and postpartum women, the fetus and newborn children, remain the subject of research [4, 25, 38].

Therefore, couples who are planning to conceive a child, as well as women who are already pregnant, should exercise caution and avoid potential risks to the health of both the mother and the baby [12, 19].

It has been suggested that COVID-19 may alter the expression of ACE2 in the placenta, leading to a risk of pregnancy-related complications such as placental abruption. These hypotheses require confirmation by the results of published studies in this area.

According to the literature, women infected with COVID-19 are at risk of preterm birth, fetal distress, premature rupture of the amniotic sac, and cesarean delivery [12]. Immunohistochemical analysis of placental tissue confirms the presence of ACE2 in various types of placental cells, such as syncytiotrophoblasts, cytotrophoblasts, endothelium, and vascular smooth muscle. Pathways mediated by ACE2 can influence trophoblast migration, vascular remodeling and maternal vasodilation. Disruption of ACE2-mediated pathways can cause miscarriage, ectopic pregnancy, and preeclampsia [12, 39].

The literature also suggests that the placenta may be susceptible to the effects of COVID-19 through other mechanisms of infection, not just the inflammatory response. Therefore, infection with the COVID-19 virus has a negative effect on the functions of the placenta and intrauterine growth of the fetus [12, 40]. COVID-19 could

change the placental permeability and increase the titer of anti-D antibodies. But it did not contribute to fetal and newborn hemolytic disease [41].

Data from two cross-sectional studies of maternal health risk during pregnancy showed that symptoms associated with COVID-19 infection in early pregnancy were not more severe than in non-pregnant women. However, some infected patients in late pregnancy suffered from severe respiratory symptoms, many of them giving birth after developing these severe symptoms. Adverse health outcomes have also been reported in neonates, however, whether these outcomes are directly related to COVID-19 infection has not yet been investigated [42].

Around the world, various fertility societies such as the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) and the American Society of Reproductive Medicine (ASRM), called for the postponement of most in vitro fertilization (IVF), gamete (egg and sperm) cryopreservation, and fresh/frozen embryo transfer operations in reproductive centers. For those already undergoing fertility treatment, WHO, ESHRE and ASRM have emphasized the importance of strict adherence to all hygiene measures and recommendations to reduce the risk of infection in such patients [43–45].

The global anxiety among scientific/medical associations regarding ART treatment is mainly related to the desire to avoid the spread of COVID-19 or possible complications during various fertility treatments and also during pregnancy. According to the researchers, outbreaks of COVID-19 can occur in fertility treatment centers or among medical personnel not only through human-to-human contact, but also through the handling of samples taken from patients, such as semen, because the virus can be stored in cryopreserved semen samples from patients who were infected with COVID-19 [12].

Elevated levels of reactive oxygen species are considered a possible cause of male infertility. These active molecules can negatively affect sperm motility and sperm deoxyribonucleic acid (DNA) integrity, which can affect their ability to fertilize an egg. Likewise, infection with COVID-19 may affect oocyte maturation through the same oxidative stress pathways. Given these effects, IVF results may be impaired by infection with COVID-19 [12, 46].

Researchers have developed preventive measures and recommendations for maintaining reproductive health in the conditions of the COVID-19 pandemic. The Tokyo Midwives Association conducted a survey of 62 district midwives who provided maternal and child health services in municipalities during the COVID-19 crisis. Some pregnant women have had to change their birth plans because hospitals have restricted visits from family members to avoid infection. The initiative created a smartphone-based cognitive behavioral therapy program for pregnant women and is conducting a randomized controlled trial to evaluate its effectiveness in preventing antenatal and postpartum depression [16].

Also, sexually active couples are encouraged to follow a number of precautions and tips to ensure safe sex during the COVID-19 pandemic, including [12, 47]:

- minimize the number of sexual partners and avoid sex with those who have symptoms of COVID-19;

- avoid sexual practices that involve the risk of faeces entering the mouth or other practices that may cause partners to come into contact with semen or urine;
- use condoms and oral rubber barriers during anal and oral sex;
- consider wearing a mask during sexual activity;
- wash hands and shower before and after sexual activity;
- wash sex toys before and after use and clean the area where sexual activity takes place.

For women in the postpartum period, it is recommended to carefully follow the rules of hygiene, in particular, wash your hands and wear a mask before and during feeding the newborn. Consider formula feeding or start breastfeeding after 14 days of quarantine after recovery and discharge. To avoid direct contact, use a disinfected breast pump for feeding newborns [12].

Patients without children and medical staff in medical centers are recommended in the conditions of the COVID-19 pandemic [12, 47]:

- expand telemedical and psychological support between patients and ART specialists;
- provide priority access to new ART treatments according to urgent need, particularly for women over 40 years of age or with reduced ovarian reserve, and avoid procedures that may be less important;
- avoid treatment of patients with significant susceptibility to infection with COVID-19 due to existing clinical diseases and weakened immunity;
- observe hygiene rules and disinfection recommendations;
- adopt ART protocols that can minimize the need for frequent monitoring;

- minimize social contact between different patients and different professional groups using online health support services.

### CONCLUSIONS

1. The problem of remote potential negative impact of the COVID-19 pandemic on women's reproductive health is becoming more and more relevant in the practice of gynecologists.

2. It is important to emphasize the need for high-quality work of gynecologists, which includes early detection of reproductive disorders, adequate diagnosis and treatment in order to prevent complications in case of ovarian-menstrual cycle disorders, infertility and miscarriage.

3. Unfortunately, until now there are no unambiguous data on the impact of SARS-CoV2 on the reproductive system. Therefore, further research on the long-term consequences of the transferred coronavirus infection in women of reproductive age is critically important.

### Prospects for further research:

1. Development of effective measures to reduce the spread of remote complications of COVID-19.

2. To optimize the follow-up of women with menstrual cycle disorders, identify early manifestations of lesions and improve the primary prevention of complications after COVID-19.

3. Conduct a comprehensive assessment tailored to the patient's fertility needs to provide informed advice and counseling for pregnancy planning after experiencing COVID-19.

### Information about the authors

**Turyanytsia Sergiy M.** – MD, PhD, Associate Professor, Department of Clinical Disciplines, Faculty of Dentistry, HEI «Uzhhorod National University» of the Ministry of Education and Science of Ukraine

**Loya Nadiya O.** – MD, PhD, Assistant of Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Medical Faculty, HEI «Uzhhorod National University», of the Ministry of Education and Science of Ukraine. *E-mail: loya.nadya@gmail.com*  
ORCID: 0000-0002-1698-8661

**Korchynska Oksana O.** – MD, PhD, DSc, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Medical Faculty, HEI «Uzhhorod National University» of the Ministry of Education and Science of Ukraine. *E-mail: xena.0474@gmail.com*  
ORCID: 0000-0001-7265-4829

**Sabova Antonina V.** – MD, Obstetrician-Gynecologist, Antenatal Clinic N 1, Communal Non-Commercial Enterprise «Uzhhorod City Maternity Hospital of Uzhhorod City Council»

**Malyar Vitalii V.** – MD, PhD, DSc, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Medical Faculty, HEI «Uzhhorod National University» of the Ministry of Education and Science of Ukraine. *E-mail: MVitV1975@ukr.net*  
ORCID: 0000-0002-1310-535X

### Відомості про авторів

**Туряниця Сергій Михайлович** – канд. мед. наук, доц., кафедра клінічних дисциплін, стоматологічний факультет, ДВНЗ «Ужгородський національний університет» МОН України

**Лоя Надія Олександрівна** – канд. мед. наук, асистентка, кафедра акушерства та гінекології, медичний факультет, ДВНЗ «Ужгородський національний університет» МОН України. *E-mail: loya.nadya@gmail.com*  
ORCID: 0000-0002-1698-8661

**Корчинська Оксана Олександрівна** – д-р мед. наук, проф., кафедра акушерства та гінекології, медичний факультет, ДВНЗ «Ужгородський національний університет» МОН України. *E-mail: xena.0474@gmail.com*  
ORCID: 0000-0001-7265-4829

**Сабова Антоніна Василівна** – акушер-гінеколог, жіноча консультація № 1, КНП «Ужгородський міський пологовий будинок» Ужгородської міської ради

**Маляр Віталій Васильович** – д-р мед. наук, проф., кафедра акушерства та гінекології, медичний факультет, ДВНЗ «Ужгородський національний університет» МОН України. *E-mail: MVitV1975@ukr.net*  
ORCID: 0000-0002-1310-535X



## REFERENCES

1. Hashem NM, Gonzalez-Bulnes A, Rodriguez-Morales AJ. Animal Welfare and Livestock Supply Chain Sustainability Under the COVID-19 Outbreak: An Overview. *Front Vet Sci.* 2020;7:e582528. doi: 10.3389/fvets.2020.582528.
2. Rodriguez-Morales AJ, Bonilla-Aldana DK, Tiwari R, Sah R, Rabaan AA, Dhama K. COVID-19, an emerging coronavirus infection: current scenario and recent developments-an overview. *J Pure Appl Microbiol.* 2020;14(1):5-12. doi: 10.22207/JPAM.14.1.02.
3. Lovkina L, Dubas LG, Tarasiuk SA, Prolygina OV, et al. The potential effect of the COVID-19 pandemic on women's reproductive health. *Rep Vinnitsia Nat Med Uni.* 2023;27(1):174-7. doi: 10.31393/reports-vnmedical-2023-27(1)-30.
4. Hashem NM, Abdelnour SA, Alhaimaidi AR, Swelum AA. Potential impacts of COVID-19 on reproductive health: Scientific findings and social dimension. *Saudi J Biol Sci.* 2021;28(3):1702-12. doi: 10.1016/j.sjbs.2020.12.012.
5. World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Internet]. Geneva: WHO. Available from: <https://covid19.who.int/data>.
6. Mao XD, Liu KS, Yao YP, Xu ZR. Potential effects of COVID-19 on reproductive health: a mini review. *Am J Transl Res.* 2021;13(12):13321-27.
7. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020;8(4):420-22. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
8. Anifandis G, Messini CI, Daponte A, Messinis IE. COVID-19 and fertility: a virtual reality. *Reproductivebiomed online.* 2020;41(2):157-9. doi: 10.1016/j.rbmo.2020.05.001.
9. Yuksel B, Ozgor F. Effect of the COVID-19 pandemic on female sexual behavior. *Int J Gynaecol Obstet.* 2020;150(1):98-102. doi: 10.1002/ijgo.13193.
10. Souza MDCB, Nakagawa H, Taitson PF, Cordts EB, Antunes RA. Management of ART and COVID-19: Infertility in times of pandemic. What now? *JBRA Assist Reprod.* 2020;24(3):231-2. doi: 10.5935/1518-0557.20200031.
11. Vaiarelli A, Bulletti C, Cimadomo D, Borini A, Alviggi C, Ajossa S, et al. COVID-19 and ART: the view of the Italian Society of Fertility and Sterility and Reproductive Medicine. *Reprod Biomed Online.* 2020;40(6):755-9. doi: 10.1016/j.rbmo.2020.04.003.
12. Hashem NM, Abdelnour SA, Alhaimaidi AR, Swelum AA. Potential impacts of COVID-19 on reproductive health: Scientific findings and social dimension. *Saudi J Biol Sci.* 2021;28(3):1702-12. doi: 10.1016/j.sjbs.2020.12.012.
13. Stadnytskyi V, Bax CE, Bax A, Anfinrud P. The airborne lifetime of small speech droplets and their potential importance in SARS-CoV-2 transmission. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020;117(22):11875-7. doi: 10.1073/pnas.2006874117.
14. Cui P, Chen Z, Wang T. Clinical features and sexual transmission potential of SARS-CoV-2 infected female patients: A descriptive study in Wuhan China. *MedRxiv.* 2020. doi: 10.1101/2020.02.26.20028225.
15. Perlman S. Another Decade, Another Coronavirus. *N Engl J Med.* 2020;382:760-2. doi: 10.1056/NEJMe2001126.
16. Haruna M, Nishi D. Perinatal mental health and COVID-19 in Japan. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2020;74(9):502-03. doi: 10.1111/pcn.13091.
17. Liu W, Han R, Wu H, Han D. Viral threat to male fertility. *Andrologia.* 2018;50(11):e13140. doi: 10.1111/and.13140.
18. Ibarra FP, Mehrad M, Di Mauro M, Godoy MFP, Cruz EG, Nilforoushzadeh MA, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on the sexual behavior of the population. The vision of the east and the west. *Int Braz J Urol.* 2020;46(1):104-12. doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2020.S116.
19. Wu Y, Liu C, Dong L, Zhang C, Chen Y, Liu J, et al. Coronavirus disease 2019 among pregnant Chinese women: case series data on the safety of vaginal birth and breastfeeding. *BJOG.* 2020;127(9):1109-15. doi: 10.1111/1471-0528.16276.
20. Wong SF, Chow KM, Leung TN, Ng WF, Ng TK, Shek CC, et al. Pregnancy and perinatal outcomes of women with severe acute respiratory syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191(1):292-7. doi: 10.1016/j.ajog.2003.11.019.
21. Vivanti AJ, Vauloup-Fellous C, Prevost S, Zupan V, Suffee C, Do Cao J, et al. Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. *Nat Commun.* 2020;11(1):3572. doi: 10.1038/s41467-020-17436-6.
22. Arafat SMY, Alradie-Mohamed A, Kar SK, Sharma P, Kabir R. Does COVID-19 pandemic affect sexual behaviour? A cross-sectional, cross-national online survey. *Psychiatry Res.* 2020;289:113050. doi: 10.1016/j.psychres.2020.113050.
23. Yuksel B, Ozgor F. Effect of the COVID-19 pandemic on female sexual behavior. *Int J Gynaecol Obstet.* 2020;150(1):98-102. doi: 10.1002/ijgo.13193.
24. Ibarra FP, Mehrad M, Di Mauro M, Godoy MFP, Cruz EG, Nilforoushzadeh MA, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on the sexual behavior of the population. The vision of the east and the west. *Int Braz J Urol.* 2020;46(1):104-12. doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2020.S116.
25. Cocci A, Presicce F, Russo GI, Cacciamani G, Cimino S, Minervini A. How sexual medicine faces facing outbreak of COVID-19: experience of Italian urological community and future perspectives. *Int J Impot Res.* 2020;32(5):480-2. doi: 10.1038/s41443-020-0270-4.
26. Azadi-Yazdi M, Nadjarzadeh A, Khosravi-Boroujeni H, Salehi-Abargouei A. The Effect of Vitamin D Supplementation on the Androgenic Profile in Patients with Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials. *Horm Metab Res.* 2017;49(3):174-9. doi: 10.1055/s-0043-103573.
27. Guzik TJ, Mohiddin SA, Dimarco A, Patel V, Sawatis K, Marelli-Berg FM, et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovasc Res.* 2020;116(10):1666-87. doi: 10.1093/cvr/cvaa106.
28. Boychuk OG, Holovchak IS. Features of the female reproductive system during the postpartum period. In: Proceedings of the VII International Scientific and Practical Conference «Formation of ideas about the position and role of science». 2023 Febr 13-14, Naples: «InterSci»; 2023, p. 51-3.
29. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA.* 2020;323(16):1574-81. doi: 10.1001/jama.2020.5394.
30. Matsumoto K, Hamatani S, Shimizu E, Kll A, Andersson G. Impact of post-COVID conditions on mental health: a cross-sectional study in Japan and Sweden. *BMC Psychiatry.* 2022;22(1):237. doi: 10.1186/s12888-022-03874-7.
31. Pal R, Banerjee M. COVID-19 and the endocrine system: exploring the unexplored. *J Endocrinol Invest.* 2020;43(7):1027-31. doi: 10.1007/s40618-020-01276-8.
32. Li K, Chen G, Hou H, Liao Q, Chen J, Bai H, Lee S, Wang C, Li H, Cheng L, Ai J. Analysis of sex hormones and menstruation in COVID-19 women of child-bearing age. *Reprod Biomed Online.* 2021;42(1):260-7. doi: 10.1016/j.rbmo.2020.09.020.
33. Schliep KC, Mumford SL, Vladutiu CJ, Ahrens KA, Perkins NJ, Sjaarda LA, et al. Perceived stress, reproductive hormones, and ovulatory function: a prospective cohort study. *Epidemiology.* 2015;26(2):177-84. doi: 10.1097/EDE.0000000000000238.
34. Rafique N, Al-Sheikh MH. Prevalence of menstrual problems and their association with psychological stress in young female students studying health sciences. *Saudi Med J.* 2018;39(1):67-73. doi: 10.15537/smj.2018.1.21438.
35. Sharma S, Ray A, Sadasivam B. Metformin in COVID-19: A possible role beyond diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;164:108183. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108183.
36. La Vignera S, Cannarella R, Condorelli RA, Torre F, Aversa A, Calogero AE. Sex-Specific SARS-CoV-2 Mortality: Among Hormone-Modulated ACE2 Expression, Risk of Venous Thromboembolism and Hypovitaminosis D. *Int J Mol Sci.* 2020;21(8):2948. doi: 10.3390/ijms21082948.
37. Bezerra Espinola MS, Bertelli M, Bizzarri M, Unfer V, Laganà AS, Visconti B, et al. Inositol and vitamin D may naturally protect human reproduction and women undergoing assisted reproduction from Covid-19 risk. *J Reprod Immunol.* 2021;144:103271. doi: 10.1016/j.jri.2021.103271.
38. Tang K, Gaoshan J, Ahonsi B, Ali M, Bonet M, Broutet N, et al. Sexual and reproductive health (SRH): a key issue in the emergency response to the coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *Reprod Health.* 2020;17(1):59. doi: 10.1186/s12978-020-0900-9.
39. Valdés G, Neves LA, Anton L, Corthorn J, Chacón C, Germain AM, et al. Distribution of angiotensin-(1-7) and ACE2 in human placentas of normal and pathological pregnancies. *Placenta.* 2006;27(2-3):200-7. doi: 10.1016/j.placenta.2005.02.015.
40. Shanes ED, Mithal LB, Otero S, Azad HA, Miller ES, Goldstein JA. Placental Pathology in COVID-19. *Am J Clin Pathol.* 2020;154(1):23-32. doi: 10.1093/ajcp/aqaa089.
41. Laksho IV. COVID-19 mimicked fetal hemolytic disease: a case report. *Women's Reprod Health.* 2023;27-7-9.
42. Segars J, Katler Q, McQueen DB, Kotlyar A, Glenn T, Knight Z, et al. Prior and novel coronaviruses, Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), and human reproduction: what is known? *Fertil Steril.* 2020;113(6):1140-9. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.04.025.
43. American Society for Reproductive Medicine. COVID-19: Suggestions On Managing Patients Who Are Undergoing Infertility Therapy Or Desiring Pregnancy [Internet]. 2020. Available from: <https://pregonline.com/health/asrm-bulletin-covid-19-suggestions-on-managing-patients-who-are-undergoing-infertility-therapy-or-desiring-pregnancy/>.
44. American Society for Reproductive Medicine. Patient Management and Clinical Recommendations During the Coronavirus (COVID-19) [Internet]. Pandemic. 2022. Available from: <https://www.asrm.org/practice-guidance/covid-19-resources/asrm-patient-management-and-clinical-recommendations-during-the-coronavirus-covid-19-pandemic/>.
45. European Society for Human. Reproduction and Embryology Coronavirus Covid-19:ESHRE statement on pregnancy and conception [Internet]. 2020. Available from: <https://www.eshre.eu/Press-Room/ESHRE-News>.
46. Anifandis G, Messini CI, Daponte A, Messinis IE. COVID-19 and fertility: a virtual reality. *Reprod Biomed Online.* 2020;41(2):157-9. doi: 10.1016/j.rbmo.2020.05.001.
47. Vaiarelli A, Bulletti C, Cimadomo D, Borini A, Alviggi C, Ajossa S, et al. COVID-19 and ART: the view of the Italian Society of Fertility and Sterility and Reproductive Medicine. *Reprod Biomed Online.* 2020;40(6):755-9. doi: 10.1016/j.rbmo.2020.04.003.

Стаття надійшла до редакції 12.09.2023. – Дата першого рішення 18.09.2023. – Стаття подана до друку 25.10.2023

# ВИМОГИ ДО ПОДАННЯ НАУКОВИХ СТАТЕЙ

Редакція приймає на розгляд статті за умови, що:

- це перша публікація
- стаття не передавалася для публікації в інші редакції
- оформлення виконано відповідно до *вимог щодо оформлення наукових статей* нашого видання.

Під час подання статті до журналу автори повинні підтвердити її відповідність усім встановленим вимогам, зазначеним нижче. У разі виявлення невідповідності поданої роботи до пунктів цих вимог редакція повертатиме авторам матеріали на доопрацювання.

Стаття подається до редакції українською та англійською мовами як файл у форматі Microsoft Word .docx, доданий до електронного листа. Стаття англійською мовою публікується без перекладу на українську мову. Рукопис має бути набраний у Microsoft Word, формат листа А4, шрифт Times New Roman, кегль 14, міжрядковий інтервал 1,5.

Стаття повинна супроводжуватися листом-заявою у довільній формі з підписами автора/авторів.

**Стаття складається з наступних елементів: титул, основний текст, резюме українською, англійською мовами з ключовими словами, список літератури, відомості про автора/авторів.**

## Титул

1. УДК (Універсальна десятинна класифікація)
2. ПІБ автора
3. Назва статті
- заголовки наукових статей повинні бути інформативними, передавати основний зміст статті (не більше 150 символів),
- у назвах статей можна використовувати тільки загальноприйнятні скорочення,
- у перекладі назв статей англійською мовою не повинно бути транслітерації, крім неперекладних назв власних імен, приладів та інших об'єктів, що мають власні назви; також не використовується неперекладний сленг.
4. Місце роботи автора/авторів.

## Основний текст

1. Основний текст статті та матеріали до нього за структурою та змістом мають відповідати певному виду наукової публікації (оригінальна стаття, оглядова стаття, опис клінічних випадків, матеріали наукових медичних форумів).
2. У статті не допускається скорочення слів, крім загальноприйнятих в науковій літературі. Усі вимірювання подаються у системі одиниць СІ. Аббревіатури, що наводяться у статті, повинні бути розшифровані при першому згадуванні.
3. Ілюстрації (таблиці, рисунки) повинні розташовуватися після першого згадування у тексті.
4. У тексті слід вказувати бібліографічні посилання у вигляді цифри у квадратних дужках, що відповідає номеру у списку цитованої літератури.

## Додатки до основного тексту

До статті повинні бути додані всі використовувані в роботі таблиці, ілюстрації, список літератури.

Ілюстрації мають бути подані у формі фотографії, слайду, рентгенограми, електронного файлу та підготовлені на високому якісному рівні.

- Ілюстрації мають відповідати основному змісту статті.
- Ілюстрація повинна бути максимально вільна від написів, які слід перенести у підпис до неї.
- Підписи до ілюстрацій подаються на окремому аркуші у кінці статті.
- Кожна ілюстрація повинна мати загальну назву.
- Оригінальні ілюстрації слід передавати в окремому конверті із зазначенням назви статті та ПІБ автора.
- У статті слід зазначити місце, де, на думку автора, бажано було б помістити ілюстрацію.
- Ілюстрація, подана в електронному вигляді, повинна мати роздільну здатність не менше 300 dpi (масштаб 1:1).

Таблиці повинні мати заголовок і порядковий номер. На всі таблиці повинні бути посилання в основному тексті. Їх слід пронумерувати послідовно у тому порядку, в якому вони зустрічаються в основному тексті.

- Розміщувати таблиці слід в основному тексті статті одразу після абзацу, де вони згадуються.
- Посилання на таблицю робиться за допомогою арабських цифр.
- Таблиці не повинні дублювати зміст тексту.
- Автори повинні переконатися, що дані у таблицях відповідають

тим, які зазначені у відповідних місцях у тексті.

- Підсумкові суми необхідно складати коректно, а відсотки – правильно розраховувати.
- Назви стовпців і рядків повинні відповідати їхньому змісту, текст подається без скорочень.
- Примітки до таблиці розміщуються під таблицею.

## Резюме

До статті додаються резюме українською та англійською мовами. Резюме на всіх мовах обов'язково містять назву статті (малими літерами, починаючи з великої), автора/авторів (ініціали та прізвище), назви організації (повні, без аббревіатур), місто, країна, ключові слова. Обсяг резюме має становити не менше ніж 1800 знаків.

Текст резюме є самостійним і повноцінним джерелом інформації з коротким і послідовним викладенням матеріалу публікації, що висвітлює зміст статті. Посилання на джерела літератури, рисунки і таблиці у резюме недопустимі.

- Резюме для оригінальних статей повинні бути структурованими з наступними підзаголовками: мета дослідження, матеріали та методи, результати, заключення та ключові слова.
- Структурування резюме оглядових статей не вимагається.
- Резюме статей, присвячених опису клінічних випадків, можуть бути структурованими з наступними підзаголовками: вступ, клінічний випадок, заключення, ключові слова.

## Список літератури

- Список літератури наводиться латиницею. Джерела на українській та російській мовах наводяться у тому написанні, як вони зазначені та реєструються на англійських сторінках сайтів журналів. **Якщо джерело не має назви англійською мовою – воно наводиться транслітерацією.**
- Оформлення списку літератури здійснюється відповідно до стилю Vancouver (Ванкуверський) **англійською мовою.**
- Посилання в тексті наводяться у квадратних дужках, повний бібліографічний опис джерела у списку літератури в порядку згадування у тексті статті.
- У список літератури – включаються тільки рецензовані джерела (статті з наукових журналів і монографії), що використовуються в тексті статті. Якщо необхідно посилатися на статтю у засобі масової інформації, на текст з онлайн-ресурсу, слід помістити інформацію про джерело у посиланні.
- Посилання на прийняті до публікації, але ще не опубліковані статті, повинні бути позначені словами «у друку»; автори повинні отримати письмовий дозвіл для посилання на такі документи і підтвердження того, що вони прийняті до друку. Інформація з неопублікованих джерел повинна бути відзначена словами «неопубліковані дані / документи», автори також повинні отримати письмове підтвердження на використання таких матеріалів.

Рекомендовано навести не менше: 25 літературних джерел в дослідницьких роботах, 40–50 – в теоретичних роботах/оглядах літератури. Автори несуть відповідальність за точність посилань.

## Відомості про авторів

Відомості про авторів наводяться у кінці рукопису і містять інформацію про авторів українською та англійською мовами:

- Прізвища, імена, по-батькові (повністю).
- Науковий ступінь, вчене звання, посада в установі/установах (якщо автор працює у декількох організаціях, зазначаються дані за всіма організаціями).
- Робоча адреса з поштовим індексом, службовий номер телефону (за бажанням – особистий).
- Адреса електронної пошти всіх авторів.
- Ідентифікатор ORCID (<https://orcid.org/register>).

Скорочення не допускаються.

На останній сторінці статті повинні бути підписи авторів та зазначено внесок кожного автора у підготовку рукопису.

Стаття, схвалена редакційною колегією, може бути опублікована у термін до трьох місяців, включаючи період рецензування.

## Контакти:

Електронна адреса [alexandra@professional-event.com](mailto:alexandra@professional-event.com)

Адреса для листування: 03039, м. Київ, а/с № 4, Видавничий Дім «Професіонал-Івент». <http://repro-health.com.ua/>

Тел.: (044) 257-27-27

Вітамінний комплекс  
на всіх етапах вагітності

# Сумавіт

матерна

інноАКТИВНИЙ  
фолат

 Quatrefolic®  
4-те покоління



ОМЕГА-3  
вже з етапу  
планування



Активний  
фолат



Сумавіт. 30 капсул. Склад: глюкозамінова сіль (6S)-5-метилтетрагідрофолату (Кватрефолік/Quatrefolic®), йод, вітамін В<sub>1</sub>, вітамін В<sub>2</sub>, вітамін В<sub>6</sub>, вітамін В<sub>12</sub>, вітамін D<sub>3</sub>, вітамін Е, кальцій, ДГК, ЕПК.  
Не є лікарським засобом. Free Sale Certificate – Сумавіт матерна від 12.12.2019 р.  
\* Quatrefolic® – зареєстрована торговельна марка Gnosis, [www.quatrefolic.com](http://www.quatrefolic.com).

Виробник: **mibe** GmbH Arzneimittel, Німеччина  
Представник в Україні: ТОВ «Мібе Україна», 01021, м. Київ, Кловський узвіз, 13  
Тел./факс: (044) 254-39-36(38).

Інформація надається для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ, лікарів та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.



**ГАРДАСИЛ**  
[квадривалентна рекомбінантна вакцина проти вірусу папіломи людини (типів 6, 11, 16, 18)]

# САМЕ ЧАС ЗАХИСТИТИ ВІД ВПЛ

**ГАРДАСИЛ – вакцина проти вірусу папіломи людини, типів 6, 11, 16, 18<sup>4</sup>**



## РЕКОМЕНДАЦІЯ, ЩО МОЖЕ ДОПОМОГТИ ЗАПОБІГТИ РАКУ ТА ЗАХВОРЮВАННЯМ, АСОЦІЙОВАНИМ ІЗ ВПЛ

Вірус папіломи людини є найпоширенішою причиною вірусних інфекцій статевих шляхів у світі та спостерігається у 99% передракових захворювань шийки матки<sup>1,2,3</sup>

**90%** випадків раку анального отвору пов'язані з ВПЛ 16 та 18 типу.

**90%** випадків аногенітальних кондилом спричинені ВПЛ 6 та 11 типу.

**70%** випадків раку вульви та піхви пов'язані з ВПЛ 16 та 18 типу.

### КОМУ ТА ЯК ЗАСТОСОВУВАТИ?<sup>4</sup>

**ДІТЯМ ВІД 9 ДО 13 РОКІВ** • **ЗА СХЕМОЮ ІЗ ДВОХ ДОЗ**  
• (0,5 МЛ: 0 ТА 6 МІСЯЦІВ)

**ДІТЯМ ВІД 14 РОКІВ ТА ДОРΟΣЛИМ** • **ЗА ТРЬОХДОЗОВОЮ СХЕМОЮ**  
• (0,5 МЛ: 0, 2 ТА 6 МІСЯЦІВ)

**Вакцинація рекомендована усім дорослим: жінкам до 45 років та чоловікам до 26 років**

**Література**  
1. ВООЗ. Інформаційний бюлетень. Вірус папіломи людини і рак шийки матки. 22.02.2022. 2. CDC. Cancer Home. Basic Information About HPV and Cancer. [https://www.cdc.gov/cancer/hpv/basic\\_info](https://www.cdc.gov/cancer/hpv/basic_info). 3. Meites E, et al. Human Papillomavirus. Aug 2021. pp. 165–178. 4. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Гардасил/Gardasil®, вакцина проти вірусу папіломи людини (типів 6, 11, 16, 18) квадративалентна рекомбінантна, РП №UA/13451/01/01. Наказ МОЗ України №2378 від 29.12.2022.

**Ключова інформація з безпеки**  
Показання. Вакцина Гардасил показана до застосування дівчатам та жінкам віком від 9 до 45 років і хлопчикам та чоловікам віком від 9 до 26 років для попередження захворювань, які викликаються вірусом папіломи людини (ВПЛ) 6, 11, 16, 18 типів<sup>4</sup>. Протипоказання. Плерутливість до діючих речовин або до будь-якого компонента вакцини. Особам, у яких розвиваються симптоми, які свідчать про плерутливість після введення дози препарату Гардасил, введення наступної дози вакцини протипоказано. Як і щодо інших вакцин, застосування вакцини Гардасил потрібно відкласти у разі наявності у пацієнта гострого захворювання, що супроводжується лихоманкою. Спосіб застосування та дози. Вакцину слід вводити шляхом внутрішньом'язової ін'єкції. Препарат не можна вводити внутрішньовенно. Дозування. Діти віком від 9 до 13 років включно: Гардасил можна застосовувати за схемою із двох доз (по 0,5 мл: 0 та 6 місяців). Якщо другу дозу вводять раніше, ніж через 6 місяців після першої, то слід обов'язково ввести третю дозу. Діти віком від 14 років і дорослі: Гардасил слід застосовувати за тридозовою схемою (0,5 мл: 0, 2 та 6 місяців). Найбільш поширені побічні реакції. Частота побічних реакцій встановлена як: дуже часто (≥ 1/10): еритема, біль, набряк у місці ін'єкції, головний біль; часто (від ≥ 1/100 до < 1/10): нудота, біль у кінцівках, лихоманка, гематома, свербіж у місці ін'єкції. Особливі заходи безпеки: перед застосуванням вакцину добре збовтати. Слід використовувати рекомендоване дозування в повному об'ємі. Попередньо наповнений шприц призначений тільки для разового використання.

\*Мається на увазі дівчатам та жінкам віком від 9 до 45 років для попередження захворювань, які викликаються ВПЛ 6, 11, 16, 18 типів: рак шийки матки, вульви, піхви та раку анального каналу, спричинений ВПЛ типів 16 та 18; генітальні кондиломи, спричинені ВПЛ типів 6 та 11, та інфекції і наступні передракові або диспластичні стани, спричинені ВПЛ типів 6, 11, 16 та 18; цервікальна внутрішньоепітеліальна неоплазія 2 та 3 ступеня та аденокарцинома шийки матки *in situ*; цервікальна внутрішньоепітеліальна неоплазія 1 ступеня; внутрішньоепітеліальна неоплазія вульви 2 та 3 ступеня; внутрішньоепітеліальна неоплазія піхви 2 та 3 ступеня; внутрішньоепітеліальна неоплазія анального каналу 1, 2 та 3 ступеня; Дівчатам та жінкам віком від 9 до 26 років для попередження цервікальної внутрішньоепітеліальної неоплазії, що пов'язана з ВПЛ типів 31, 33, 32 та 35, або аденокарциноми шийки матки *in situ*. Хлопчикам та чоловікам віком від 9 до 26 років для попередження захворювань та інфекцій, спричинених ВПЛ типів 6, 11, 16 та 18; рак анального каналу, спричинений ВПЛ типів 16 та 18; генітальні кондиломи, спричинені ВПЛ типів 6 та 11. Вакцина також показана для попередження передракових та диспластичних станів, спричинених ВПЛ типів 6, 11, 16 та 18; внутрішньоепітеліальна неоплазія анального каналу 1, 2 та 3 ступеня. Перед застосуванням лікарського засобу, будь ласка, ознайомтесь з чинною інструкцією для медичного застосування. Компанія «МСД» не рекомендує застосування лікарських засобів інакше, ніж це передбачено в чинній інструкції для медичного застосування. Інструкція для медичного застосування Гардасил (РП №UA/13451/01/01).

