

# Reproductive health

SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL



# Репродуктивне здоров'я жінки

НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№6 (77) '2024

# of Woman

ISSN 2708-8723 (Print)  
ISSN 2708-8731 (Online)

ВПЛИВ ХРОНІЧНОГО СТРЕСУ  
НА ГОРМОНАЛЬНИЙ СТАН  
ЖІНОК, ЯКІ ПОСТРАЖДАЛИ  
ВІД БОЙОВИХ ДІЙ,  
ТА ЖІНОК-ПЕРЕСЕЛЕНОК 8

ПРАВОВІ ТА МЕДИЧНІ АСПЕКТИ  
ПРОБЛЕМИ ПОСМЕРТНОГО  
ДОНОРСТВА У РЕПРОДУКТИВНІЙ  
МЕДИЦИНІ 14

ВАГІНАЛЬНИЙ МІКРОБІОМ:  
СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО КОРЕКЦІЇ  
ТА/АБО ВІДНОВЛЕННЯ 36

ХІРУРГІЧНА МЕНОПАУЗА  
ТА ЇЇ МЕНЕДЖМЕНТ.  
АНАЛІЗ ДАНИХ ЛІТЕРАТУРИ  
ТА ВЛАСНИХ ДАНИХ 69

МОРФОЛОГІЯ ЗАПАЛЬНИХ  
ЗМІН ЕНДОМЕТРІЯ  
У ВОГНИЩАХ ЕНДОМЕТРІОЗУ  
ТА АДЕНОМІОЗУ 76



 **Quatrefolic®**

ІННОАКТИВНИЙ фолат  
4-го покоління



**ОМЕГА-3**

ВЖЕ  
з етапу  
планування

# Сумавіт матерна



Сумавіт: 30 капсул. Склад: глюкозамінова сіль (6S)-5-метилтетрагідрофолату (Кватрефолік/Quatrefolic®), йод, вітамін В<sub>12</sub>, вітамін В<sub>6</sub>, вітамін В<sub>2</sub>, вітамін В<sub>1</sub>, вітамін Д<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).

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.

**mibe** 

Виробник: **mibe** GmbH Arzneimittel, Німеччина  
Представник в Україні: ТОВ «Мібе Україна», 01021, м. Київ, Кловський узвіз, 13  
Тел./факс: (044) 254-39-36(38).

## REPRODUCTIVE HEALTH OF WOMAN

6 (77)/2024

### 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 12.09.2024 № 3530 «Про введення в дію рішень  
вченої ради НУОЗ України імені П. Л. Шупика від 11.09.2024»

Підписано до друку 30.09.2024.

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

З питань передплати або придбання журналу звертатися до  
редакції

Тираж – 4500 прим.  
Періодичність видання – 8 номерів в рік.  
Реєстраційний номер у Реєстрі суб'єктів у сфері медіа  
Національної ради України з питань телебачення та  
радіомовлення - R 30-03229.

### 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, 2024
- © ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. академіка  
О.М. Лук'янової Національної академії медичних наук  
України», 2024
- © Всеукраїнська громадська організація «Асоціація  
перинатологів України», 2024
- © Громадська організація «Всеукраїнська асоціація безперервної  
професійної освіти лікарів та фармацевтів», 2024
- © Professional-Event, 2024

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., професор,  
кафедра 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. Венцківська**  
**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**  
**Л.О. Турова**  
**М.Є. Яроцький**

### ДИРЕКТОР З РЕКЛАМИ

**І.М. Лукавенко**

### ВІДПОВІДАЛЬНИЙ СЕКРЕТАР

**О.О. Попільнюк**

### РЕКЛАМА

**О.М. Бондар, В.М. Коршук, К.О. Панова**

### ЛІТЕРАТУРНИЙ РЕДАКТОР

**Н.О. Вікторова**

### КОРЕКТОР

**Л.В. Сухих**

### ДИЗАЙН ТА ВЕРСТКА

**А.О. Бондаренко**



## REPRODUCTIVE HEALTH OF WOMAN

6 (77)/2024

### 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 September 12, 2024 No. 3530 «On the implementation of the decisions of the Academic Council Shupyk National Healthcare University of Ukraine from September 12, 2024»

Passed for printing 30.09.2024.

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

Circulation – 4500 copies.  
Periodicity – 8 issues per year.

Registration number in the Register of media subjects of The National Council of Television and Radio Broadcasting of Ukraine – R 30-03229

### 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, 2024  
© SI «Institute of pediatrics obstetrics and gynecology named academic Elena M. Lukyanova National academy of medical sciences of Ukraine», 2024  
© Public organization «Association of perinatologists of Ukraine», 2024  
© Public organization «All-Ukrainian Association of Continuing Professional Education of Doctors and Pharmacists», 2024  
© Professional-Event, 2024

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,  
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. Zhylika  
S. I. Zhuk  
K. H. Khazhlylenko  
D. H. Konkov  
A. H. Kornatska  
I. V. Lakhno  
L. G. Nazarenko  
L. V. Pakharenko  
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  
L. O. Turova  
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

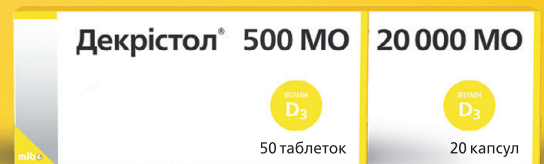
### DESIGN AND LAYOUT

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, злегка опуклі таблетки білого або жовтого 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 мкг, що відповідає 500 МО вітаміну D<sub>3</sub>. Показання. Профілактика рахіту та остеомаліції у дітей, підлітків та дорослих. Профілактика дефіциту вітаміну D у дітей, підлітків та дорослих із виявленим ризиком такого дефіциту. Як доповнення до специфічної терапії остеопорозу у дорослих. Протипоказання. Гіперчутливість 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 № 2034.

\*Згідно даних Sale out системи дослідження «Pharmlogres» – бренд Декрістол® займає перше місце в грошовому вираженні сумарно серед ринків лікарських засобів АТС5 рівня А11С С05 колекальциферол та дстичний добовок (джерела моновітамінів та вітаміноподібних речовин) за підсумками 2022 року.  
\*\*Зображення упаковок Декрістол® у даному рекламному матеріалі відзнялись від оригінальних упаковок, що представлені в аптечних 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

**mibe**

Декрістол® 20 000 MO. Круглі прозорі м'які 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 мкг, що відповідає 0,5 мг, або 20 000 МО, вітаміну D<sub>3</sub>. 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. Псевдогіпопаратиріоз. Нефролітаз. Ниркова недостатність. Саркоїдоз. Туберкульоз. Додатковий прийом вітаміну D. Побічні реакції зафіксовані на тлі прийому. Нечасто (від 1/1000 до < 1/100); гіперкальціємія та гіперкальціурія. 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 ознайомтеся з формальним текстом інструкції.

# ЗМІСТ 6 (77)/2024

## АКТУАЛЬНІ ТЕМИ

**Вплив хронічного стресу на гормональний стан жінок, які постраждали від бойових дій, та жінок-переселенок**  
Вол. В. Подольський, В. В. Подольський, Н. В. Медведовська, Д. А. Емір-Усеїнова, У. І. Боцюк..... 8

**Правові та медичні аспекти проблеми посмертного донорства у репродуктивній медицині**  
С. О. Болдіжар, О. О. Корчинська, В. І. Пішта, Т. Р. Шуміліна ..... 14

## НА ДОПОМОГУ ЛІКАРЮ-ПРАКТИКУ

**Гормональний статус пацієнок з безпліддям та посттравматичним стресовим розладом**  
О. О. Карлова, Ф. Е. Блалі ..... 22

**Порушення дозрівання шийки матки в умовах стресових впливів воєнного часу**  
І. А. Жабченко, І. С. Ліщенко, Т. М. Коваленко, О. М. Бондаренко, О. О. Сивура..... 27

**Vaginal microbiome: modern approaches for correction and/or restoration**  
V. V. Artyomenko, L. V. Mnikh, N. V. Domakova, Ioan Dumitru Suciú ..... 36

**Клініко-статистичний аналіз перебігу передчасних пологів за матеріалами комунального підприємства «Обласний перинатальний центр Рівненської обласної ради» за 2013–2023 рр.**  
Н. Г. Корнієць, В. М. Єнікеєва, С. В. Тертична-Телюк, Є. П. Карпенко..... 44

## АКУШЕРСТВО

**Маркери епітеліально-мезенхімальної трансформації у плацентах від дуже ранніх передчасних пологів**  
В. О. Ткаліч, В. В. Біла, О. С. Загородня.... 51

**The relation between umbilical cord coiling index and thyroid function disorders**  
A. I. Alsamawi, S. A. H. Al-Sharqi, H. J. Mubarak..... 57

## ГІНЕКОЛОГІЯ

**Clinical and diagnostic evidence of benign endometrial pathology in postmenopausal patients**  
M. A. Garashova, E. M. Aliyeva, L. C. Mammadova, E. V. Bayramova..... 63

**Хірургічна менопауза та її менеджмент. Аналіз даних літератури та власних даних**  
О. П. Гнатко, М. А. Михайлюта ..... 69

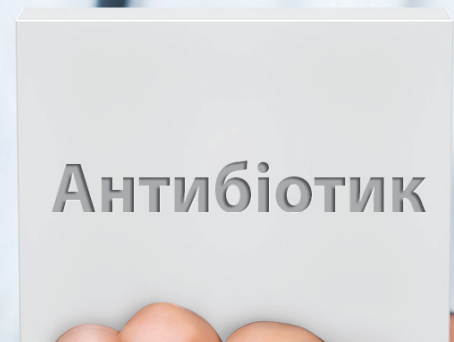
**Морфологія запальних змін ендометрія у вогнищах ендометріозу та аденоміозу**  
В. О. Ситнікова, С. М. Сивий, Н. М. Рожковська, З. І. Гладчук ..... 76

## ЗАРУБІЖНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

**Ефект багатокомпонентного вагінального гелю на основі траметесу різнобарвного у жінок із хворобами шийки матки, пов'язаними з ВПЛ: проспективне дослідження в умовах реальної клінічної практики PAPILOBS**  
Javier Cortés Bordoy, Javier de Santiago García, Marta Agenjo González, Damián Dexeus Carter, Gabriel Fiol Ruiz, Carmen García Ferreiro, Silvia P. González Rodríguez, Marta Gurrea Soteras, Ester Martínez Lamela, Santiago Palacios Gil-Antuñano, José María, Romo de los Reyes, María del Pilar Sanjuán Cárdenas, Luis Serrano Cogollor ta Ana E. del Villar Vázquez ..... 82



Нове дослідження III фази:  
Канефрон® Н (BNO 1045)  
як монотерапія в лікуванні  
гострих неускладнених  
циститів



**Результати клінічного дослідження\*:** Канефрон® Н (BNO 1045)  
за ефективністю порівняний з лікуванням антибіотиками

Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів у галузі охорони здоров'я.

**Канефрон® Н** Таблетки, вкриті оболонкою: 1 таблетка містить порошок висушених лікарських рослин: трави золототисячнику 18 мг, кореня любистку 18 мг, листя розмарину 18 мг. Краплі оральні: 100 г крапель містять 29 г водно-спиртового екстракту (1:16) з лікарських рослин: трави золототисячнику 0,6 г, кореня любистку 0,6 г, листя розмарину 0,6 г. **Показання.** Для комплексного лікування запальних захворювань сечовивідних шляхів. Профілактика утворення сечових каменів, у тому числі і після їх видалення. **Протипоказання.** Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. Пептична виразка у стадії загострення. Краплі не слід застосовувати як монотерапію у випадках порушень функції нирок. Не слід застосовувати **Канефрон® Н** для діуретичної терапії набряків, спричинених серцевою або нирковою недостатністю. Умови відпуску. Без рецепту.

\*Wagenlehner et al: Неантибактеріальна рослинна терапія (BNO 1045) в порівнянні з антибактеріальною терапією (фосфоміцину трометамол) при лікуванні гострих неускладнених інфекцій нижніх сечовивідних шляхів у жінок: подвійне сліпе, в паралельних групах, рандомізоване багатоцентрове дослідження неменшої ефективності фази III Urol Int. 2018; 101 (3): 327-336. doi: 10.1159 / 00049368. Epub 2018 вер.

**Канефрон® Н** таблетки, вкриті оболонкою: Р.П. № UA/4708/02/01 від 20.10.2021; **Канефрон® Н** краплі оральні: Р.П. UA/4708/01/01 від 20.10.2021.

**Виробник:** Біонорика СЕ (Німеччина), ТОВ «Біонорика», 02095, м. Київ, вул. Княжий Затон, 9. тел.: (044) 594-66-88, e-mail: info@bionorica.ua.



# TABLE OF CONTENTS 6 (77)/2024

## TOPICAL ISSUES

---

**The impact of chronic stress on the hormonal state of women affected by hostilities and displaced women**  
Vol. V. Podolskyi, V. V. Podolskyi,  
N. V. Medvedovska, D. A. Emir-Useinova,  
U. I. Botsyuk ..... 8

**Legal and medical aspects of the problem of postmortem donation in reproductive medicine**  
S. O. Boldizhar, O. O. Korchynska,  
V. I. Pishta, T. R. Shumilina..... 14

## TO HELP A PRACTICAL DOCTOR

---

**Hormonal status of patients with infertility and post-traumatic stress disorder**  
O. O. Karlova, F. E. Blali ..... 22

**Disorders of cervical maturation under wartime stressful conditions**  
I. A. Zhabchenko, I. S. Lishchenko,  
T. M. Kovalenko, O. M. Bondarenko,  
O. O. Syvura..... 27

**Vaginal microbiome: modern approaches for correction and/or restoration**  
V. V. Artyomenko, L. V. Mnikh,  
N. V. Domakova, Ioan Dumitru  
Suciu ..... 36

**Clinical and statistical analysis of the course of preterm birth based on the materials of communal enterprise «Regional Perinatal Center of the Rivne Regional Council» in 2013–2023 years**  
N. G. Korniets, V. M. Yenikevva,  
S. V. Tertychna-Teliuk, Ye. P. Karpenko ..... 44

## OBSTETRICS

---

**Markers of epithelial-mesenchymal transformation in placentas from very early preterm births**  
V. O. Tkalich, V. V. Bila, O. S. Zahorodnia .51

**The relation between umbilical cord coiling index and thyroid function disorders**  
A. I. Alsamawi, S. A. H. Al-Sharqi,  
H. J. Mubarak..... 57

## GYNECOLOGY

---

**Clinical and diagnostic evidence of benign endometrial pathology in postmenopausal patients**  
M. A. Garashova, E. M. Aliyeva,  
L. C. Mammadova, E. V. Bayramova ..... 63

**Surgical menopause and its management. Analysis of literature data and own data**  
O. P. Gnatko, M. A. Mykhailiuta ..... 69

**Morphology of endometrial inflammatory changes in foci of endometriosis and adenomyosis**  
V. O. Sytnikova, S. M. Syvyi,  
N. M. Rozhkovska, Z. I. Hladchuk ..... 76

## FOREIGN STUDIES

---

**Effect of a multi-ingredient coriolus-versicolor-based vaginal gel in women with HPV-dependent cervical lesions: the PAPILOBS real-life prospective study**  
Javier Cortés Bordoy, Javier de Santiago García, Marta Agenjo González, Damián Dexeus Carter, Gabriel Fiol Ruiz, Carmen García Ferreiro, Silvia P. González Rodríguez, Marta Gurrea Soteras, Ester Martínez Lamela, Santiago Palacios Gil-Antuñano, José María, Romo de los Reyes, María del Pilar Sanjuán Cárdenas, Luis Serrano Cogollor and Ana E. del Villar Vázquez ..... 82

# 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 загальноприйняті 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 у науковій літературі. Усі вимірювання подаються у системі одиниць SI. 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

# Вплив хронічного стресу на гормональний стан жінок, які постраждали від бойових дій, та жінок-переселенок

Вол. В. Подольський<sup>1</sup>, В. В. Подольський<sup>1</sup>, Н. В. Медведовська<sup>2</sup>, Д. А. Емір-Усеїнова<sup>1</sup>, У. І. Боцюк<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України» м. Київ

<sup>2</sup>Науково-координаційне управління апарату президії НАМН України, м. Київ

Під час війни жінки-біженки часто стикаються з високим рівнем хронічного стресу через такі фактори, як війна, переміщення та невизначеність. Дослідження фокусується на вивченні гормональних відповідей жінок-біженок, що зазнають хронічного стресу від війни і переміщення.

**Мета дослідження:** оцінювання впливу хронічного стресу, спричиненого війною та переміщенням, на гормональний баланс жінок-біженок.

**Матеріали та методи.** Обстежено 60 жінок, які були розподілені на групи: до 1-ї групи увійшли жінки, які зазнали впливу бойових дій (20 осіб), та до 2-ї групи увійшли жінки-переселенки (20 осіб). У цих 40 жінок гормональні дослідження проведено в умовах військової агресії в Україні. До контрольної групи 3-я група) увійшли здорові жінки, які були обстежені у довоєнний період. Усі обстежені жінки були у віці 20–25 років із середньою масою тіла 55–60 кг.

У сироватці крові визначали концентрації прогестерону, естрадіолу, фолікулостимулювального гормону (ФСГ) та лютеїнізуючого гормону, пролактину у I та II фази менструального циклу (МЦ), кортизолу – у I фазу МЦ за допомогою імуноферментного методу. Проводили аналіз результатів досліджень щодо ролі гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи у регуляції стресової відповіді.

**Результати.** В обстежених жінок спостерігалися різні порушення МЦ, такі, як: менометрорагія, гіперменорея, ациклічні маткові кровотечі, олігоменорея та аменорея. Найбільш виражені зміни менструальної функції спостерігалися у жінок, які зазнали впливу бойових дій. Такі значні розлади МЦ у жінок цієї групи співпадали зі змінами показників гонадотропних гормонів гіпофіза та статевих гормонів у крові.

Дослідження психоемоційного стану жінок, які постраждали від бойових дій, встановило, що ці жінки мають значний стресорний вплив різних факторів ризику на організм. Виявлено зміни у рівнях кортизолу, пролактину та інших гормонів.

**Висновки.** Дослідженням встановлено, що хронічний стрес впливає на гормональний стан жінок, які постраждали від бойових дій, та жінок-переселенок, зокрема на показники ФСГ, естрадіолу та пролактину.

Виявлено значне збільшення рівня ФСГ у фолікулярній фазі менструального циклу та підвищення рівнів естрадіолу у лютеїнову фазу, що може свідчити про компенсаторну реакцію організму на стрес. Також виявлено значне збільшення рівня пролактину, що може спричиняти порушення менструальної функції та впливати на психоемоційний стан.

**Ключові слова:** жінки-біженки, хронічний стрес, гіпоталамо-гіпофізарно-надниркова система, гормональний дисбаланс, кортизол, пролактин, репродуктивне здоров'я, психічне здоров'я.

## The impact of chronic stress on the hormonal state of women affected by hostilities and displaced women

Vol. V. Podolskyi, V. V. Podolskyi, N. V. Medvedovska, D. A. Emir-Useinova, U. I. Botsyuk

During times of war, refugee women often have high levels of chronic stress due to factors such as war, displacement and uncertainty. The study focuses on examining the hormonal responses of female refugees experiencing chronic stress from war and displacement.

**The objective:** to assess the impact of chronic stress caused by war and displacement on the hormonal balance of refugee women.

**Materials and methods.** 60 women were examined, who were divided into groups: the 1st group included women who were affected by hostilities (20 persons), and the 2nd group included displaced women (20 individuals). In these 40 women the hormonal studies were conducted in the conditions of military aggression in Ukraine. The control group (3rd group) included healthy women who were examined in the pre-war period. All examined women were 20–25 years old with an average body weight of 55–60 kg.

Concentrations of progesterone, estradiol, follicle-stimulating hormone (FSH) and luteinizing hormone, prolactin in the I and II phases of the menstrual cycle (MC), cortisol in the I phase of the MC were determined in blood serum using the enzyme immunoassay method. An analysis of the results of research on the role of the hypothalamic-pituitary-adrenal system in the regulation of the stress response was carried out.

**Results.** In the examined women, various disorders of MC were observed, such as: menometrorrhagia, hypermenorrhea, acyclic uterine bleeding, oligomenorrhea, and amenorrhea. The most pronounced changes in menstrual function were observed in



women who were affected by hostilities. Such significant disorders of MC in women of this group coincided with changes in indicators of gonadotropic hormones of the pituitary gland and sex hormones in the blood.

A study of the psycho-emotional state of women who suffered from hostilities established that these women have a significant stressful effect of various risk factors on the body. Changes in the levels of cortisol, prolactin and other hormones were detected.

**Conclusions.** Studies have shown that chronic stress affects the hormonal status of women affected by hostilities and of displaced women, including FSH, estradiol, and prolactin levels.

A significant increase in the level of FSH in the follicular phase of the menstrual cycle and an increase in the level of estradiol in the luteal phase were determined, which may indicate a compensatory reaction of the body to stress. A significant increase in the level of prolactin was also found, which can cause disorders of menstrual function and affect the psycho-emotional state.

**Keywords:** *refugee women, chronic stress, hypothalamic-pituitary-adrenal system, hormonal imbalance, cortisol, prolactin, reproductive health, mental health.*

**Ж**інки-біженки часто стикаються з високим рівнем хронічного стресу через такі фактори, як війна, переміщення та невизначеність. Вивчення їхніх гормональних реакцій, особливо через гіпоталамо-гіпофізарно-надниркову (ГН) систему, має вирішальне значення для розуміння того, як тривалий стрес впливає на їхнє фізичне здоров'я [1, 2].

Гормональний дисбаланс, наприклад, підвищений рівень кортизолу (К), може призвести до низки проблем зі здоров'ям, включаючи ослаблений імунітет, підвищений ризик хронічних захворювань і розладів психічного здоров'я [3, 4]. Розуміння механізму цих гормональних реакцій є ключовим для керування втручаннями, спрямованими на зменшення несприятливих наслідків для здоров'я.

Важливо визнати, що жінки можуть по-різному переживати і переробляти стрес через біологічні фактори, такі, як статеві гормони, і соціальні фактори, такі, як гендерні ролі та очікування [5–11]. Гормональні дослідження допомагають зрозуміти ці гендерні відмінності, що приводить до більш ефективної та персоналізованої допомоги. Ці знання також мають вирішальне значення для політиків і гуманітарних організацій під час розроблення гендерно чутливих програм і політики для біженців [12].

Розглядаючи ситуацію жінок-біженок, які переживають стрес через війну, роль ГН-системи має вирішальне значення. Війна і переміщення представляють собою екстремальні форми стресу, що охоплюють психологічні та фізичні елементи. Цей стрес для жінок-біженок часто посилюється такими факторами, як невизначеність, втрати, потенційні травми і труднощі адаптації до нових і складних обставин [13, 14].

Безперервний стрес, з яким стикаються жінки-біженки, має кілька фізіологічних і психологічних наслідків через вісь ГН. Хронічний стрес, спричинений війною та переміщенням, може призвести до тривалої активації гіпофізарно-наднирковозалозної системи, що зумовлює його постійний високий рівень К [15]. Така тривала активація може негативно впливати на організм, призводячи до ослаблення імунної відповіді, підвищеного ризику хронічних захворювань і проблем з психічним здоров'ям, таких, як депресія і тривожність [16].

У відповідь на стрес організм може адаптуватися, зменшуючи свою гормональну реакцію з часом [17]. Однак ця адаптація може не бути корисною в умовах триваючого стресу, пов'язаного з війною [18]. Організм може стати менш чутливим до постійного стресу, пов'язаного з перебуванням людини у статусі біженця, водночас стаючи більш чутливим до нових стресових факторів [19, 20]. Така підвищена чутливість

може ускладнити адаптацію цих жінок до нового середовища, наприклад, таборів для біженців або приймаючих країн [21, 22].

Існують також гендерні відмінності в реакції на стрес, на які впливають біологічні фактори, такі, як статеві гормони, і соціальні фактори, включаючи гендерні ролі та очікування. Жінки можуть по-різному переживати стрес, що є важливим моментом у задоволенні потреб жінок-біженок [23, 24].

Що стосується психічного здоров'я, то хронічний стрес, особливо у контексті травми, значно підвищує ризик розвитку психічних розладів. Жінки-біженки особливо вразливі до таких станів, як посттравматичний стресовий розлад (ПТСР), депресія та тривожні розлади. Відсутність належної психологічної підтримки в умовах перебування біженців може ще більше посилити негативний вплив на психічне здоров'я [25].

Вісь ГН тісно пов'язана з репродуктивною системою. Хронічний стрес може порушувати менструальний цикл, впливати на фертильність і мати наслідки для вагітності та післяпологового здоров'я. Цей аспект має вирішальне значення при розгляді загального стану здоров'я і благополуччя жінок-біженок.

**Мета дослідження:** оцінювання впливу хронічного стресу, спричиненого війною та переміщенням, на гормональний баланс жінок-біженок.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було обстежено 60 пацієнток, які були розподілені на групи:

1-а група – жінки, які зазнали впливу бойових дій (20 осіб) та 2-а група – жінки-переселенки (20 жінок).

Гормональні дослідження проведено у 40 жінок в умовах військової агресії в Україні (по 20 жінок у 1-й та 2-й групах).

До контрольної групи (3-я група) увійшли здорові жінки, які були обстежені у довоєнний період (20 осіб).

Обстежені жінки були у віці 20–25 років із середньою масою тіла 55–60 кг.

Набір учасниць дослідження проводили у ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України».

Обстеження проводили у лабораторії цитології, ендокринології та біохімії ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України».

Серед обстежених жінок 1-ї групи народжували 15 (75%) жінок та у 2-й групі – 16 (80%) жінок, решта жінок не мали вагітностей.

Обстеження проводили у різні періоди року, забір крові – за існуючими вимогами та за наявності інфор-

маційної згоди пацієнтки з дотриманням необхідних етичних вимог.

Концентрацію статевих гормонів: прогестерону (П), естрадіолу ( $E_2$ ) та гонадотропних гормонів (фолікулоstimулювального – ФСГ, лютеїнізуючого – ЛГ) визначали в обидві фази менструального циклу (для I фази: 5–7-й дні циклу), пролактину (Прл) – на 3–5-й день циклу (ранній фолікулярний етап); для II фази – 20–22-й дні циклу. Вміст стрес-реалізуючого гормону К (кортизол вранці, зазвичай між 7-ю та 9-ю годинами ранку на 5–7-й дні циклу) у крові досліджено імуноферментним методом із використанням тест-систем виробництва фірми Eguirag (Італія). Оптичну щільність вимірювали на фотометрі MSR-1000 за довжини хвилі 450 нм.

Статистичне оброблення отриманих результатів проводили за допомогою стандартних комп'ютерних пакетів «Аналіз даних» Microsoft Excel для Windows 2007. Обчислено значення середнього арифметичного – величина (М), середня похибка середньої величини (m), рівня вірогідності розбіжностей (р).

Оцінювання достовірності отриманих даних проводили загальноприйнятим методом за допомогою критерію Стьюдента. Достовірність вважали встановленою, якщо її вірогідність дорівнювала не менше 95% (0,05).

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

В обстежених жінок виявляли різні порушення менструального циклу (МЦ) – у 27 жінок із 40 обстежених 1-ї та 2-ї груп (67,5%). Зокрема, розлади МЦ за типом менометрорагії спостерігались у 7 (17,5%) жінок, гіперменореї – у 8 (20,0%) жінок, ациклічні мат-

кові кровотечі – у 5 (12,5%) жінок, олігоменорея – у 3 (7,5%) жінок та аменорея – у 4 (10,0%) жінок.

Найбільш виражені зміни менструальної функції спостерігались у жінок 1-ї групи. Такі значні зміни МЦ у жінок цієї групи співпадали з показниками рівня гонадотропних гормонів гіпофіза та концентрацією статевих гормонів у крові жінок (табл. 1).

Показник ФСГ  $19,85 \pm 3,6$  МО/л у I фази МЦ у жінок 1-ї групи був майже вдвічі вищий за показник у жінок 3-ї групи –  $9,6 \pm 0,7$  МО/л ( $p < 0,05$ ). Проте показник ФСГ  $7,12 \pm 2,0$  МО/л у жінок 1-ї групи у II фази МЦ порівняно з показником у жінок 3-ї групи –  $6,0 \pm 1,7$  МО/л достовірно не відрізнявся.

Визначення концентрації ЛГ продемонструвало, що у жінок 1-ї та 2-ї груп ці показники у I та у II фази МЦ достовірно не відрізнялися від таких показників жінок 3-ї групи.

Слід зазначити, що показники ФСГ у I та II фази МЦ порівняно з показниками ЛГ мали співвідношення два до одного у жінок 2-ї групи, що є характерним для клінічних проявів порушення МЦ у формі аменореї та дисфункціональних маткових кровотеч.

Таким клінічним проявам відповідала і концентрація статевих гормонів (табл. 2), яка у жінок 1-ї та 2-ї груп за рівнем  $E_2$  у II фази МЦ становила відповідно  $0,542 \pm 0,11$  нмоль/л та  $0,582 \pm 0,12$  нмоль/л і була вищою порівняно з показником 3-ї групи –  $0,30 \pm 0,01$  нмоль/л ( $p < 0,0001$ ).

Поряд з цим, у жінок 1-ї та 2-ї груп спостерігалось зростання концентрації П у крові, як у I фази, так і в II фази МЦ: відповідно  $4,78 \pm 1,2$  нмоль/л та  $5,44 \pm 0,11$  нмоль/л,  $9,56 \pm 2,6$  нмоль/л та  $8,98 \pm 2,4$  нмоль/л порівняно з групою контролю: відповідно у I фази МЦ –  $1,9 \pm 0,3$  нмоль/л ( $p < 0,05$ ) та у II фази МЦ –  $2,8 \pm 0,28$  нмоль/л ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 1

#### Концентрація гонадотропних гормонів гіпофіза у крові жінок, які постраждали від бойових дій, та у жінок-переселенок, МО/л

Показник гонадотропних гормонів гіпофіза	Фаза менструального циклу	Група обстежених жінок			$P_{1-3}$	$P_{2-3}$
		1-а	2-а	3-я		
ЛГ	I	$17,55 \pm 3,2$	$15,21 \pm 3,0$	$12,0 \pm 1,4$	0,0001	0,0001
	II	$11,98 \pm 1,5$	$7,83 \pm 2,2$	$7,7 \pm 2,0$	0,230	0,158
ФСГ	I	$19,85 \pm 3,6^*$	$7,38 \pm 2,1$	$9,6 \pm 0,7$	0,0001	0,0001
	II	$7,12 \pm 2,0$	$6,35 \pm 1,7$	$6,0 \pm 1,7$	0,002	0,01

Примітка. \* –  $p_{1-3}$  – достовірність різниці між показниками 1-ї групи та групи контролю (3-я).

Таблиця 2

#### Концентрація статевих гормонів у крові жінок, які постраждали від бойових дій, та у жінок-переселенок, нмоль/л

Показник статевих гормонів	Фаза менструального циклу	Група обстежених жінок			$P_{1-3}$	$P_{2-3}$
		1-а	2-а	3-я		
Естрадіол	I	$0,656 \pm 0,12$	$0,531 \pm 0,1$	$0,61 \pm 0,15$	0,0001	0,0001
	II	$0,542 \pm 0,11^*$	$0,582 \pm 0,12^{**}$	$0,30 \pm 0,01$	0,0001	0,025
Прогестерон	I	$4,78 \pm 1,2^*$	$5,44 \pm 0,11^{**}$	$1,9 \pm 0,3$	0,224	0,001
	II	$9,56 \pm 2,6^*$	$8,98 \pm 2,4^{**}$	$2,8 \pm 0,28$	0,295	0,004

Примітки: \* –  $p_{1-3}$  – достовірність різниці між показниками 1-ї групи та групи контролю (3-я); \*\* –  $p_{2-3}$  – достовірність різниці між показниками 2-ї групи та групи контролю (3-я).

**Концентрація стрес-асоційованих гормонів у крові жінок, які постраждали від бойових дій, та у жінок-переселенок**

Показник стрес-асоційованих гормонів	Група обстежених жінок			P <sub>1-2</sub>	P <sub>1-3</sub>
	1-а	2-а	3-я		
Пролактин, нг/мл	21,1±3,2*	23,01±3,5**	10,5±0,7	0,0001	0,03
Кортизол, нмоль/л	411,77±31,5	365,4±30,2	335,2±23,5	0,1	0,0001

Примітки. \* – p<sub>1,3</sub> – достовірність різниці між показниками 1-ї групи та групи контролю (3-я); \*\* – p<sub>2,3</sub> – достовірність різниці між показниками 2-ї групи та групи контролю (3-я).

Такі зміни у секреції естрогену та П можуть бути проявами компенсаторної реакції та спричинювати порушення менструальної функції.

Дослідження психоемоційного стану жінок 1-ї групи продемонструвало, що у них спостерігається значний стресорний вплив різних факторів ризику на організм. Визначення концентрації стрес-асоційованих гормонів у крові цих жінок виявило, що зміни негативного впливу на організм стресогенних чинників відображаються у концентрації стрес-асоційованих гормонів (табл. 3). Зокрема, концентрація Прл була вдвічі вищою у жінок як 1-ї, так і 2-ї груп: відповідно 21,1±3,2 нг/мл та 23,01±3,5 нг/мл порівняно з групою контролю – 10,5±0,7 нг/мл (p<0,05).

Такі зміни концентрації стрес-асоційованого гормону Прл можна розглядати як стан гіперпролактинемії, який може у цих жінок призводити до зниження рівня серотоніну та дофаміну, що є, у свою чергу, механізмом розвитку психоемоційного стресу та психосоматичної патології.

З боку органів репродуктивної системи у таких жінок можуть розвиватися доброякісні захворювання грудних залоз з кістоутворенням, ріст функціональних кіст яєчників та зміни в ендометрії у формі гіперплазії з клінічними проявами порушення менструальної функції у формі аменореї.

У жінок 1-ї групи під час дослідження концентрації К у крові виявлено дещо підвищені концентрації цього гормону стресу – 411,77±31,5 нмоль/л, показник якого був вищий, ніж у жінок групи контролю – 335,2±23,5 нмоль/л (p<0,05).

Стрес спричиняє каскад гормональних змін у жінок через активацію ГГН-осі, що збільшує вироблення К. Це може порушувати нормальну гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникову взаємодію, впливаючи на секрецію гонадотропін-рилізінг-гормону (ГнРГ), зменшуючи вироблення статевих гормонів, що призводить до дисфункції овуляції та інших репродуктивних порушень [26]. Стратегії зменшення стресу можуть відігравати ключову роль у відновленні гормональної рівноваги та покращенні репродуктивного здоров'я.

Розглядаючи вплив стресу на репродуктивне здоров'я жінок, наукові дослідження підкреслюють зв'язок між психологічним стресом та гормональними змінами [27]. Стрес може призвести до дисфункції гіпоталамо-гіпофізарно-яєчничкової системи, що негативно впливає на овуляторну функцію, зменшуючи рівні Е<sub>2</sub>, ЛГ та П і збільшуючи ризик ановуляції [28]. Психоло-

гічні втручання, зокрема когнітивно-поведінкова терапія, демонструють ефективність у зниженні стресу та покращенні репродуктивних показників [28, 29].

R. Zeffarino et al. у своєму дослідженні вивчають складні взаємодії між центральною нервовою системою (ЦНС), імунною системою (ІС) та ендокринною системою (ЕС) під час хронічного стресу, зосереджуючись на таких ключових молекулах, як К, норадреналін (NE), інтерлейкін (ІЛ)-1β та мелатонін [11]. У ньому пропонується нова гіпотеза щодо взаємодії цих сигнальних молекул у відповідь на хронічний стрес.

Автори припускають, що хронічний стрес призводить до змін у циркадному ритмі К, сприяючи глюкокортикоїдній резистентності, яка своєю чергою впливає на баланс між цими системами. Вони підкреслюють ключову роль ІЛ-1β у перетворенні запальних сигналів у нервові через NE, що згодом впливає на рівень мелатоніну та К. Цей каскад подій може розбалансувати мережі ЦНС, ІС та ЕС, потенційно пояснюючи варіабельність реакцій на стрес у різних людей.

У даному дослідженні підкреслюється важливість розуміння цих молекулярних зв'язків для більш точного визначення патогенезу захворювань, пов'язаних зі стресом, і пропонуються майбутні напрямки досліджень для подальшого вивчення цих складних взаємодій [11].

Дослідження A. C. Wulsin et al. надає переконливі докази того, що хронічний змінний стрес у підліткової віці впливає на нейроендокринну функцію, поведінку та експресію генів самок щурів у дорослому віці [30]. У дослідженні використано комплексний експериментальний дизайн, що включає поведінкові тести, гормональні аналізи та оцінювання експресії мРНК для з'ясування довгострокових наслідків впливу стресу у підліткової віці.

Основні висновки включають зниження реакції гіпоталамо-гіпофізарно-адренокортикальної осі на нові стресові фактори, змінені патерни експресії мРНК нейропептидів та посилення депресивної поведінки у дорослому віці, незважаючи на відсутність цих ефектів у підліткової віці. Ці результати свідчать про те, що вплив стресу у критичний період розвитку призводить до стійких змін у стрес-реактивності та емоційному стані, підкреслюючи важливість підліткового віку у формуванні систем реагування на стрес у дорослому віці та вразливості до психопатологій, пов'язаних зі стресом [30].

Дослідження Y. Sze & P. J. Brunton заглиблюється у складні взаємозв'язки між статевими відмінностями, реакціями на стрес та дією стероїдних гормонів у голов-



ному мозку [31]. У ньому підкреслюється роль нейроактивних стероїдів у модулюванні стресових реакцій, висвітлюється різний вплив стресу на чоловіків і жінок через відмінності у метаболізмі та дії стероїдних гормонів. Огляд об'єднує результати досліджень на тваринах і у людей, вивчаючи вплив гострого і хронічного стресу на різних етапах життя та його наслідки для розуміння статевої вразливості до психіатричних розладів [31].

Ці дослідження розкривають багатогранне розуміння стресу, гормональної динаміки та їхніх наслідків на різних життєвих етапах. Від хронічного впливу стресу у підлітковому віці до статевоспецифічних реакцій на стрес і корисності концентрації стероїдів у волоссі як маркерів хронічного стресу – ці дослідження зазначають складність системи реагування на стрес.

Вони підкреслюють важливість урахування стадій розвитку, гендерних відмінностей та інноваційних біомаркерів для розуміння розладів, пов'язаних зі стресом. Інтеграція цих результатів дає комплексне уявлення про те, як хронічний стрес впливає на фізіологічне і психологічне здоров'я, визначаючи шляхи для майбутніх досліджень і потенційних терапевтичних стратегій.

## ВИСНОВКИ

Це дослідження важливе для розуміння впливу високого рівня стресу, зумовленого війною та переміщенням, на гормональний стан жінок-біженок. Воно підкреслює значення гормональних змін, особливо у контексті гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи, та їхній вплив на фізичне і психічне здоров'я цих жінок. Виявлені порушення регуляції гормонального фону, як-от підвищений рівень кортизолу.

Дослідження також продемонструвало, що хронічний стрес впливає на гормональний стан жінок, що постраждали від бойових дій, та жінок-переселенок, зокрема на рівні ФСГ, естрадіолу та пролактину. Установлено значне збільшення рівня ФСГ у фолікулярній фазі менструального циклу та підвищення рівнів естрадіолу у лютеїнової фази, що може свідчити про компенсаторну реакцію організму на стрес. Також виявлено значне збільшення рівня пролактину, що може спричинити порушення менструальної функції та впливати на психоемоційний стан.

Результати цього дослідження мають важливе значення для розроблення цілеспрямованих інтервенцій та політики, що ураховують унікальні потреби жінок-біженок.

## Відомості про авторів

**Подольський Володимир Васильович** – д-р мед. наук, головн. наук. співроб., президент ГО «Асоціація Психосоматичного акушерства та гінекології», заслужений лікар України, завідувач, відділення «Проблеми здоров'я жінок фертильного віку», ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», м. Київ; тел.: (044) 484-40-64. *E-mail: podolskiyiv@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-2875-6195

**Подольський Василь Васильович** – д-р мед. наук, проф., заслужений діяч науки і техніки України, заступник директора, керівник, відділення «Проблем здоров'я жінок фертильного віку», ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», м. Київ; тел.: (044) 484-40-64. *E-mail: podolskiyiv@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-5480-7825

**Медведовська Наталія Володимирівна** – д-р мед. наук, проф., начальник, науково-координаційне управління, апарат президії НАМН України, м. Київ. *E-mail: medvedovsky@ukr.net*

ORCID: 0000-0003-3061-6079

**Емір-Усеїнова Діана Артурівна** – мол. наук. співроб., відділення «Проблеми здоров'я жінок фертильного віку», ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», м. Київ; тел.: (044) 484-40-64

ORCID: 0009-0005-8574-4221

**Боцюк Устина Іванівна** – очна аспірантка, відділення «Проблеми здоров'я жінки фертильного віку», ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», м. Київ; тел.: (044) 484-40-64. *E-mail: ustunsB18@gmail.com*

ORCID: 0009-0006-0978-3744

## Information about the authors

**Podolskyi Volodymyr V.** – MD, PhD, DSc, Chief Researcher, President of the NGO “Association of Psychosomatic Obstetrics and Gynecology”, Honored Doctor of Ukraine, Head of Clinical Unit of Department of Health Problems of Fertile Aged Women, State Institution “All-Ukrainian Center of Motherhood and Childhood of the NAMS of Ukraine”, Kiev; tel.: (044) 484-40-64. *E-mail: podolskiyiv@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-2875-6195

**Podolskyi Vasyl V.** – MD, PhD, DSc, Professor, Honored Worker of Science and Technology of Ukraine, Deputy Director, Head of Department of Health Problems of Fertile Aged Women, State Institution “All-Ukrainian Center of Motherhood and Childhood of the NAMS of Ukraine”, Kyiv; tel.: (044) 484-40-64. *E-mail: podolskiyiv@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-5480-7825

**Medvedovska Nataliia V.** – MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Scientific Coordination Department of the Presidium of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv. *E-mail: medvedovsky@ukr.net*

ORCID: 0000-0003-3061-6079

**Emir-Useinova Diana A.** – MD, Junior Researcher, Department of Health Problems of Fertile Aged Women, State Institution “All-Ukrainian Center of Motherhood and Childhood of the NAMS of Ukraine”, Kyiv; tel.: (044) 484-40-64

ORCID: 0009-0005-8574-4221

**Botsyuk Ustyna I.** – MD, PhD-Student, Department of Health Problems of Fertile Aged Women, State Institution “All-Ukrainian Center of Motherhood and Childhood of the NAMS of Ukraine”, Kyiv; tel.: (044) 484-40-64. *E-mail: ustunsB18@gmail.com*

ORCID: 0009-0006-0978-3744

## ПОСИЛАННЯ

1. Aarethun V, Sandal GM, Guribye E, Markova V, Bye HH. Explanatory models and help-seeking for symptoms of PTSD and depression among Syrian refugees. *Soc Sci Med.* 2021;277:113889. doi: 10.1016/j.socscimed.2021.113889.
2. Ainamani HE, Elbert T, Olema DK, Hecker T. Gender differences in response to war-related trauma and posttraumatic stress disorder - a study among the Congolese refugees in Uganda. *BMC Psychiatry.* 2020;20(1):17. doi: 10.1186/s12888-019-2420-0.
3. Mezzullo M, Fanelli F, Di Dalmazi G, Fazzini A, Ibarra-Gasparini D, Mastroberto M, et al. Salivary cortisol and cortisone responses to short-term psychological stress challenge in late adolescent and young women with different hyperandrogenic states. *Psychoneuroendocrinology.* 2018;91:31-40. doi: 10.1016/j.psyneuen.2018.02.022.
4. La Marca-Ghaemmaghami P, La Marca R, Dainese SM, Haller M, Zimmermann R, Ehlert U. The association between perceived emotional support, maternal mood, salivary cortisol, salivary cortisone, and the ratio between the two compounds in response to acute stress in second trimester pregnant women. *J Psychosom Res.* 2013;75(4):314-20. doi: 10.1016/j.jpsychores.2013.08.010.
5. Kennedy EKC, Janz DM. Chronic stress causes cortisol, cortisone and DHEA elevations in scales but not serum in rainbow trout. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol.* 2023;276:111352. doi: 10.1016/j.cbpa.2022.111352.
6. Knezevic E, Nenic K, Milanovic V, Knezevic NN. The Role of Cortisol in Chronic Stress, Neurodegenerative Diseases, and Psychological Disorders. *Cells.* 2023;12(23):2726. doi: 10.3390/cells12232726.
7. Popovic D, Damjanovic S, Popovic B, Kocijancic A, Labudovic D, Seman S, et al. Physiological behavior during stress anticipation across different chronic stress exposure adaptive models. *Stress.* 2022;25(1):14-21. doi: 10.1080/10253890.2021.2006178.
8. Shisana O, Celentano DD. Relationship of chronic stress, social support, and coping style to health among Namibian refugees. *Soc Sci Med.* 1987;24(2):145-57. doi: 10.1016/0277-9536(87)90247-4.
9. Tolmacheva EA, van Lujtelaar G. The role of ovarian steroid hormones in the regulation of basal and stress induced absence seizures. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2007;104(3-5):281-8. doi: 10.1016/j.jsbmb.2007.03.017.
10. Winczyk K, Kostka T, Pisarek H, Pisarek H, Guligowska A, Guligowska A, et al. Hormones and depression in the advanced age. *Endokrynol Pol.* 2022;73(6):917-21. doi: 10.5603/EP.a2022.0094.
11. Zefferino R, Di Gioia S, Conese M. Molecular links between endocrine, nervous and immune system during chronic stress. *Brain Behav.* 2021;11(2):e01960. doi: 10.1002/brb3.1960.
12. Carpinello B. The Mental Health Costs of Armed Conflicts-A Review of Systematic Reviews Conducted on Refugees, Asylum-Seekers and People Living in War Zones. *Int J Environ Res Public Health.* 2023;20(4):2840. doi: 10.3390/ijerph20042840.
13. Dlugosz P. War trauma and strategies for coping with stress among Ukrainian refugees staying in Poland. *J Migr Health.* 2023;(8):100196. doi: 10.1016/j.jmh.2023.100196.
14. Ibrahim H, Hassan CQ. Post-traumatic Stress Disorder Symptoms Resulting from Torture and Other Traumatic Events among Syrian Kurdish Refugees in Kurdistan Region, Iraq. *Front Psychol.* 2017;(8):241. doi: 10.3389/fpsyg.2017.00241.
15. Matsangos M, Ziaka L, Exadaktylos AK, Klukowska-Rötzler J, Ziaka M. Health Status of Afghan Refugees in Europe: Policy and Practice Implications for an Optimised Healthcare. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(15):9157. doi: 10.3390/ijerph19159157.
16. Morina N, Sulaj V, Schnyder U, Klaghofer R, Müller J, Martin-Sölch C, et al. Obsessive-compulsive and posttraumatic stress symptoms among civilian survivors of war. *BMC Psychiatry.* 2016;(16):115. doi: 10.1186/s12888-016-0822-9.
17. Muhtz C, Wittekind C, Godemann K, Von Alm C, Jelinek L, Yassouridis A, et al. Mental Health in Offspring of Traumatized Refugees with and without Post-traumatic Stress Disorder. *Stress Health.* 2016;32(4):367-73. doi: 10.1002/smi.2630.
18. Nwadiora E, McAdoo H. Acculturative stress among Amerasian refugees: gender and racial differences. *Adolescence.* 1996;31(122):477-87.
19. Raphael B, Taylor M, McAndrew V. Women, catastrophe and mental health. *Aust N Z J Psychiatry.* 2008;42(1):13-23. doi: 10.1080/00048670701732707.
20. Sangalang CC, Vang C, Kim BJ, Harachi TW. Effects of Trauma and Post-migration Stress on Refugee Women's Health: A Life Course Perspective. *Soc Work.* 2022:swac026. doi: 10.1093/sw/swac026.
21. Sarajlić VI, Jovanović N, Džubur KA, Britvić D, Mollica RF. Women health: Psychological and most prominent somatic problems in 3-year follow-up in Bosnian refugees. *Int J Soc Psychiatry.* 2021;67(6):770-8. doi: 10.1177/0020764020972433.
22. Sideris T. War, gender and culture: Mozambican women refugees. *Soc Sci Med.* 2003;56(4):713-24. doi: 10.1016/s0277-9536(02)00067-9.
23. Straiton ML, Reneflot A, Diaz E. Mental Health of Refugees and Non-refugees from War-Conflict Countries: Data from Primary Healthcare Services and the Norwegian Prescription Database. *J Immigr Minor Health.* 2017;19(3):582-9. doi: 10.1007/s10903-016-0450-y.
24. Theofanidis D, Karavasileiadou S, Almegewly WH. Post-traumatic stress disorder among Syrian refugees in Greece. *Front Psychiatry.* 2022;13:911642. doi: 10.3389/fpsyg.2022.911642.
25. Venkatachalam T, O'Sullivan S, Platt DE, Ammar W, Hamadeh R, Riachi N, et al. The impact of forced displacement: trauma, increased levels of inflammation and early presentation of diabetes in women Syrian refugees. *J Public Health (Oxf).* 2023;45(3):437-46. doi: 10.1093/pubmed/tdad037.
26. Schliep KC, Mumford SL, Silver RM, Wilcox B, Radin RG, Perkins NJ, et al. Preconception Perceived Stress Is Associated with Reproductive Hormone Levels and Longer Time to Pregnancy. *Epidemiol.* 2019;30(2):76-84. doi: 10.1097/EDE.0000000000001079.
27. Cvitanović H, Milošević M, Bukvić-Bešlić I, Lugović-Mihčić L. Determination of Psychological Stress, Serum Immune Parameters, and Cortisol Levels in Patients With Human Papilloma Virus. *Clin Ther.* 2020;42(5):783-99. doi: 10.1016/j.clinthera.2020.03.017.
28. Lawal OI, Akinyemi JO, Yusuff JdO. Perceived stress, psychological distress and serum anti-Müllerian hormone levels among infertile and fertile women in North-central Nigeria. *Middle East Fertil Soc J.* 2020;(25):19. doi: 10.1186/s43043-020-00029-0.
29. Hassan S, Shah M, Malik MO, Ehtesham E, Habib SH, Rauf B. Treatment with combined resveratrol and myoinositol ameliorates endocrine, metabolic alterations and perceived stress response in women with PCOS: a double-blind randomized clinical trial. *Endocrine.* 2023;79(1):208-20. doi: 10.1007/s12020-022-03198-2.
30. Wulsin AC, Wick-Carlson D, Packard BA, Morano R, Herman JP. Adolescent chronic stress causes hypothalamo-pituitary-adrenocortical hypo-responsiveness and depression-like behavior in adult female rats. *Psychoneuroendocrinol.* 2016;(65):109-17. doi: 10.1016/j.psyneuen.2015.12.004.
31. Sze Y, Brunton PJ. Sex, stress and steroids. *Eur J Neurosci.* 2020;52(1):2487-515. doi: 10.1111/ejn.14615.

*Стаття надійшла до редакції 13.06.2024. – Дата першого рішення 20.06.2024. – Стаття подана до друку 19.07.2024*

# Правові та медичні аспекти проблеми посмертного донорства у репродуктивній медицині

С. О. Болдіжар, О. О. Корчинська, В. І. Пішта, Т. Р. Шуміліна

Ужгородський національний університет

Репродуктивна система відіграє важливу роль у збереженні людського роду. Здоров'я репродуктивної системи відображає не тільки генетичну життєздатність майбутнього покоління, але і стан здоров'я у цілому. Також воно пов'язане з численними правами людини, у тому числі з правом на життя, правом на свободу та особисту недоторканність, правом на охорону здоров'я, правом на освіту та з принципом рівності і заборонаю дискримінації. На державу натомість покладаються позитивні обов'язки для гарантування дотримання, захисту та реалізації репродуктивних прав.

У статті наведені дані та проведений аналіз нормативно-правових документів та публікацій різних країн світу, їхній досвід стосовно правових та медичних аспектів проблеми посмертного донорства у репродуктивній медицині, представлено важливість цієї проблеми для України.

Кожна людина має право на найвищий досяжний рівень фізичного та психічного здоров'я. Будь-яка особа або пара мають право вирішувати, скільки дітей, коли і з яким інтервалом вони б хотіли мати, навіть якщо йдеться про постмортальну репродукцію. Саме тому необхідно звернути увагу на необхідність забезпечення прав військовослужбовців на біологічне батьківство (материнство), що є надзвичайно актуальним, особливо в умовах воєнного стану в Україні.

Попри деякі дискусійні аспекти, що виникають у контексті постмортального донорства в Україні, обов'язком законодавця є прийняття законів та створення таких правових норм, які можуть належним чином врегулювати визначену сферу. При цьому слід урахувати принцип пропорційності, завдяки якому можливо досягнути необхідного балансу між особистою недоторканістю та повагою до тіла після смерті, з одного боку, та правом на сім'ю – з іншого. Слід розуміти, що досвід держав, які перебувають у стані війни, висвітлює нагальність постмортального донорства та позицію суспільства щодо його правової інтеграції на рівні з іншими сферами суспільних відносин, які піддаються регулюванню. Військова служба, урахувуючи щоденні ризики, безумовно, може поставити під загрозу фертильність, зокрема через травми сечостатевої системи, які можуть бути пов'язані з бойовими діями, гонадотоксичним впливом і розлукою з партнером.

Крім цього, поза увагою залишається питання щодо розпорядження ооцитами на випадок смерті або оголошення померлою військовослужбовиці. Реалізація постмортального донорства у разі загибелі жінки-військовослужбовиці можлива виключно через сурогатне материнство. Однак чинне законодавство у цьому напрямку не регламентує можливості запліднення *in vitro* після смерті одного із подружжя та абсолютно «обходить» будь-які похідні питання, пов'язані із сурогатним материнством після смерті.

**Ключові слова:** посмертне донорство, біологічне батьківство, статеві клітини, донор.

## Legal and medical aspects of the problem of postmortem donation in reproductive medicine

S. O. Boldizhar, O. O. Korchynska, V. I. Pishta, T. R. Shumilina

The reproductive system plays a crucial role in preserving the human race. The health of the reproductive system reflects not only the genetic viability of future generations but also overall health. It is also related to numerous human rights, including the right to life, liberty, personal integrity, health, education, and the principle of equality and non-discrimination. The state, on the other hand, has positive obligations to ensure the observance, protection, and implementation of reproductive rights.

Everyone has the right to the highest attainable level of physical and mental health. Any individual or couple has the right to decide how many children to have, when to have them, and at what intervals, even if it involves postmortem reproduction. That is why it is necessary to pay attention to the need to ensure the rights of servicemen to biological paternity (motherhood), which is extremely important, especially in the context of martial law in Ukraine.

Despite some controversial aspects arising in the context of postmortem donation in Ukraine, it is the duty of the legislator to adopt laws and create legal provisions that can properly regulate this area. In doing so, the principle of proportionality should be taken into account, which can help to achieve the necessary balance between personal integrity and respect for the body after death, on the one hand, and the right to family, on the other.

It should be understood that the experience of states at war has highlighted the urgency of postmortem donation and the position of society on its legal integration along with other areas of social relations that are subject to regulation.

Military service, given its daily risks, can certainly compromise fertility, particularly through genitourinary trauma that can be associated with combat, gonadotoxic exposure, and physical separation from a partner.

In addition, the issue of disposing of oocytes in case of death or declaration of death of a servicewoman remains unaddressed. Implementation of postmortem donation in the event of the death of a female military service member is possible only through surrogate motherhood. However, the current legislation in this area does not regulate the possibility of *in vitro* fertilization after the death of one of the spouses and completely “bypasses” any derivative issues related to surrogate motherhood after death.

**Keywords:** posthumous donation, biological parentage, germ cells, donor.



У даній статті визначено актуальність проблеми померлого донорства у репродуктивній медицині та проаналізовано правові та медичні його аспекти у світі та в умовах війни в Україні.

Використано методи бібліографічного та контент-аналізу літератури, порівняльного підходу та синтезу, а також семантичного групування щодо правових та медичних аспектів померлого донорства у репродуктивній медицині. Пріоритет надано великомасштабним, рандомізованим контрольованим дослідженням і систематичним оглядам. Усі документи, знайдені на різноманітних офіційних веб-сайтах, були проаналізовані, а зібрана інформація зіставлена і згрупована.

Військова служба, урахуваючи щоденні ризики, безумовно, може поставити під загрозу фертильність, зокрема через травми сечостатевої системи, які можуть бути пов'язані з бойовими діями, гонадотоксичним впливом і розлукою з партнером [1].

У 2016 р. у США була спроба Міністерства оборони у межах запуску пілотної програми розширити межі послуг з лікування безпліддя військовослужбовців і покривати усі витрати, пов'язані із кріоконсервацією сперми та яйцеклітин для військовослужбовців, які знаходяться на реальній військовій службі. На жаль, фінансування цієї програми не було забезпечено, і зберігання репродуктивних клітин так і залишилося без фінансової підтримки з боку держави [2].

23 березня 2024 року набув чинності Закон України «Про внесення змін до деяких законів України щодо забезпечення права військовослужбовців та інших осіб на біологічне батьківство (материнство)», яким буде внесено зміни до статті 11 Закону України «Про соціальний і правовий захист військовослужбовців та членів їх сімей». Нова назва статті – «Право військовослужбовців на охорону здоров'я, медичну допомогу та біологічне батьківство». А відповідно до абзацу 10 пункту 1 статті 11 цього закону «у період дії воєнного стану військовослужбовці мають право на безплатне отримання медичної послуги, пов'язаної із забезпеченням реалізації їхнього права на біологічне батьківство (материнство), зокрема на здійснення забору, кріоконсервації та зберігання їхніх репродуктивних клітин на випадок втрати репродуктивної функції при виконанні обов'язків із оборони держави, захисту Вітчизни...».

Також зазначений вище закон містить норму, яка передбачає припинення зберігання репродуктивних клітин з подальшою утилізацією після загибелі або визнання померлою в установленому порядку особи, репродуктивні клітини якої зберігаються [3].

З одного боку, законодавець зробив важливий крок, врегулювавши питання щодо репродуктивних клітин військовослужбовців, але з іншого – обмежив можливість реалізації постмортальної репродукції.

Така ситуація викликала розголос та певне обурення як у подружніх пар, так і в осіб, які не реєстрували шлюбу, однак перебували у фактичних стосунках з військовослужбовцем. Таке обурення тільки підсвітило прогалину, яку законодавець допустив, оскільки попри створення спектра можливостей для легального використання репродуктивних клітин військовослужбовців було залишено без регуляції окремі питання.

З огляду на суспільний резонанс, законодавцем у короткі терміни було прийнято зміни щодо регулювання допоміжних репродуктивних технологій, зокрема народження дитини після загибелі військовослужбовця, що здійснено шляхом розроблення законопроекту № 3573-IX «Про внесення змін до деяких законодавчих актів України щодо збереження генофонду Українського народу» [4].

Цим законопроектом пропонувалось внести зміни у Прикінцеві та перехідні положення Закону України «Про внесення змін до деяких законів України щодо забезпечення права військовослужбовців та інших осіб на біологічне батьківство (материнство)», а також у Цивільний кодекс України та Сімейний кодекс України.

Разом з цим після опрацювання проєкту Головним науково-експертним управлінням Апарату Верховної Ради України у висновку викладені окремі зауваження, які у цілому враховані, що привело до зміни назви Закону та виключення з його змісту внесення змін у Цивільний та Сімейний кодекси України.

Тому 23 березня 2024 року також набув чинності Закон України «Про внесення змін до пункту 2 Розділу II «Прикінцеві та перехідні положення» Закону України «Про внесення змін до деяких законів України щодо забезпечення права військовослужбовців та інших осіб на біологічне батьківство (материнство)» № 3573-IX щодо збереження генофонду Українського народу» [5].

Згаданим законом внесено зміни у підпункт 3 пункту 2 Розділу II «Прикінцеві та перехідні положення» Закону України «Про внесення змін до деяких законів України щодо забезпечення права військовослужбовців та інших осіб на біологічне батьківство (материнство)» від 22 листопада 2023 року № 3496-IX, який саме і регламентував утилізацію клітин у разі загибелі військовослужбовця.

Відтак змінена норма передбачає, що у разі смерті або оголошення судом померлою особи, репродуктивні клітини якої зберігаються відповідно до законодавства, їхнє безоплатне зберігання здійснюється протягом трьох років з моменту смерті такої особи або оголошення судом її померлою. А після того, як цей строк закінчиться, подальше зберігання таких клітин може бути продовжене за рахунок іншої особи, яку було визначено у заповіті особи щодо власних репродуктивних клітин, які зберігаються відповідно до законодавства, на випадок її смерті або оголошення судом її померлою.

Фактично внесення змін та виклад норми у такій редакції є позитивним кроком у напрямку розвитку питання щодо поведіння із репродуктивними клітинами військовослужбовців.

Таке регулювання засвідчує, що термін зберігання репродуктивних клітин фактично законодавцем не обмежений. Однак для зберігання репродуктивних клітин на невизначений строк має бути дотриманий алгоритм:

- 1) 3 роки безкоштовного зберігання після смерті військовослужбовця або оголошення померлим;
- 2) наявність заповіту та прийняття репродуктивних клітин у складі спадщини особою, визначеною у заповіті;
- 3) сплата спадкоємцем плати за зберігання репродуктивних клітин протягом визначеного строку.

В іншому разі відсутність одного із таких елементів може призвести до скорочення строку зберігання ре-

продуктивних клітин, який тоді дорівнюватиме трьом рокам.

Законодавче формулювання виводить на один із перших планів юридичне оформлення розпорядження репродуктивними клітинами, яке породжує фактичне виникнення прав та обов'язків в іншій особі після закінчення трирічного строку зберігання. Закон № 3573-IX передбачає складення заповіту, на відміну від попередніх проєктів, у тому числі Закону України «Про внесення змін до деяких законів України щодо забезпечення права військовослужбовців та інших осіб на біологічне батьківство (материнство)» у редакції до прийняття Закону № 3573-IX, якими не було унормоване відповідне питання.

Разом з цим існують певні сумніви щодо раціональності визначення заповіту як форми розпорядження репродуктивними клітинами. Труднощі полягають у тому, що фактично особа не заповідає право власності щодо таких клітин на майбутнє, оскільки це суперечить статті 1219 Цивільного кодексу України, згідно з якою особисті немайнові права не можуть входити до складу спадщини [6]. Зазначене підштовхує до висновку, що, вирішуючи питання про передачу репродуктивних клітин у майбутньому, військовослужбовець фактично визначає особу, яку він наділяє правом розпорядження відповідними клітинами у випадку його смерті чи загибелі.

А відтак постають логічні запитання, чи заповіт є тією формою, яка дозволяє належним чином заповісти біологічний матеріал на випадок загибелі та чи не призведе така ситуація до виникнення нових викликів і проблем, серед іншого, під час урахування частки спадщини нотаріусом, оформлення заповіту, а також у разі прийняття спадщини спадкоємцями, складовою частиною якої буде визначене особисте немайнове право. Відкритим залишається і питання щодо того, яким чином відбуватиметься передача репродуктивних клітин за законом у разі відмови спадкоємця від цієї частини спадщини і чи взагалі такий механізм є реальним та можливим з практичної точки зору.

Найімовірніше, уникнути таких розбіжностей було б легше, якби запропоновані законопроектом № 3573-IX зміни у Цивільний кодекс України були прийняті одним пакетом.

Станом на сьогодні у Верховній Раді України зареєстровано проєкт Закону № 3562-IX «Про внесення змін до статті 281 Цивільного кодексу України щодо збереження генофонду України», яким серед іншого запропоновано доповнити статтю 281 ЦК України частиною такого змісту:

«8. Фізична особа, репродуктивні клітини якої зберігаються відповідно до законодавства, має право розпорядитися ними на випадок своєї смерті або оголошення судом її померлою чи безвісно відсутньою. Розпорядження та застосування допоміжних репродуктивних технологій із використанням відповідних репродуктивних клітин здійснюється згідно з порядком та умовами, встановленими законодавством» [7].

У зазначеному проєкті форма розпорядження репродуктивними клітинами на випадок смерті або оголошення особи померлою, а також коло осіб, яким військовослужбовець може передати таке розпоряджен-

ня, залишається відкритим. Зазначене може стати причиною плутанини і розбіжностей із положеннями Закону № 3573-IX, які також не є досконалыми.

Однак незрозуміло, чи відсутність конкретизації форми розпорядження репродуктивними клітинами є недоліком, або ж навпаки – продуманим кроком законодавця, яким він намагається дещо мінімізувати ризики від визначеної у вже прийнятому Законі № 3573-IX форми передачі репродуктивних клітин.

Позитивним у згаданому законопроекті є те, що пропонується визнати волевиявлення щодо репродуктивних прав, вчинені нотаріально до введення у дію закону, як такі, що вчинені після його прийняття.

Станом на сьогодні зазначений проєкт очікує на друге читання і у перспективі поки незрозуміло, у якій редакції та за який час він може набути статусу закону та доповнити положення вже існуючих актів. Одне зрозуміло точно: якщо законопроект буде прийнятий у такій редакції, то на практиці виникатиме численна низка непорозумінь та розбіжностей.

Крім цього, поза увагою залишається питання щодо розпорядження ооцитами на випадок смерті або оголошення померлою військовослужбовиці. Реалізація постмортального донорства у разі загибелі жінки-військовослужбовиці можлива виключно через сурогатне материнство. Однак існуюче законодавство у цьому напрямку не регламентує можливості запліднення *in vitro* після смерті одного із подружжя та абсолютно «обходить» будь-які похідні питання, пов'язані із сурогатним материнством після смерті. Тому розширення сфер правового впливу та унормування законодавства у напрямку збереження генофонду українського народу залишається відкритим та потребує подальшого суттєвого доопрацювання з урахуванням можливих та існуючих викликів.

За такого підходу окремої уваги заслуговує досвід Ізраїлю у вирішенні питань збереження та використання після смерті репродуктивних клітин військовослужбовців, особливо урахуваючи умови війни, у яких держава перебуває тривалий час, що у силу військової агресії російської федерації проти України набуває дедалі більшого значення і для нашої держави.

Так, у 2023 р. на пленум Кнесетта (ізраїльський законодавчий орган) для обговорення було винесено законопроект «Про використання сперми померлої особи для продовження роду», який має вирішити усі проблемні аспекти використання сперми загиблого чоловіка на запит дружини, а при деяких обставинах – його батьків. Тобто дозволить використовувати кріоконсервовану сперму померлого військовослужбовця, а також вилучену з його тіла протягом двадцяти чотирьох годин після загибелі, навіть за відсутності з його боку за життя будь-яких інструкцій за умови, що він явно не був проти цього [8].

У цьому прикладі бачимо, що Ізраїль комплексно підходить до збереження генофонду нації шляхом створення унікального зв'язку між важкою втратою та народжуваністю. Але така позиція щодо вирішення даного питання залишається дискусійною і викликає низку запитань: хто саме буде приймати рішення щодо використання сперми – дружина або батьки померлого та чи правомірним взагалі є вилучення сперми з тіла покійної особи без його прижиттєвої на це згоди?

Законодавець намагається діяти максимально ефективно, щоб уникнути будь-яких спекуляцій навколо правового регулювання постмортального донорства, закріпивши навіть у тексті цього законопроекту право щодо використання сперми батьками загиблого військовослужбовця з іншою жінкою у разі відсутності у загиблого дружини чи партнера. Зазначене потребуватиме обов'язкового схвалення суду, а жінка у разі народження дитини вважатиметься її законною матір'ю.

Проаналізовані положення дають підстави стверджувати, що основним суб'єктом постмортального донорства окрім загиблого військовослужбовця є його дружина. Крім того, до таких суб'єктів відносно також батьків і жінку, яка не є членом сім'ї, однак може стати матір'ю дитини у разі запліднення за допомогою біологічного матеріалу, вилученого у померлого.

При цьому постає питання – чиї бажання та інтереси мають прецедент при прийнятті рішення щодо реалізації посмертного донорства? З одного боку, гарантуючи третім особам право на створення та продовження сім'ї, захист окремих немайнових прав загиблого може зазнавати втручання.

Конструкція ізраїльського законопроекту виходить із принципу: «відсутність прижиттєвої заборони передбачає автоматичний дозвіл на вилучення сперми після загибелі». Така конструкція, а також те, що забір матеріалу у такій ситуації передбачає безумовну інвазивність, виникають питання щодо допустимих меж та правомірності втручання третіх осіб у право на розпорядження особою своїм тілом та біологічним матеріалом на випадок смерті, що у своїй сукупності є складовими елементами права на особисту недоторканість та права на належне ставлення до тіла після смерті.

Слід зауважити, що проаналізовані законодавчі зміни багато у чому суперечать і морально-релігійним канонам суспільства Ізраїлю. Зокрема, мова йде про потенційне порушення указів, що забороняють зневажливе ставлення до померлих, особливо коли вилучення здійснюється за допомогою хірургічних методів, а також ускладнення, які це вносить у питання щодо сімейного стану майбутнього потомства [9].

У такому разі дотримання балансу між законодавчою конструкцією про дозвіл на постмортальну репродукцію та допустимістю втручання у право на особисту недоторканість у випадку смерті, у тому числі і збереження балансу щодо дотримання релігійних вірувань, є дуже тонкою.

У першому випадку достатньо відсутності прижиттєвої заборони померлого на використання його сперми після смерті, у той час як дотримання права на особисту недоторканість передбачає наявність будь-яких доказів, які могли б свідчити, що за життя загиблий не мав наміру та/або бажання щодо продовження роду шляхом постмортальної репродукції. Останні критерії є суб'єктивними та достеменно їх підтвердити або засвідчити майже неможливо.

Разом з цим, ураховуючи обмежені терміни, протягом яких має відбуватись забір сперми після смерті, наявність згоди законодавчо визначених осіб (дружина/батьки) буде превалювати над встановленням наявності або відсутності бажання загиблого на посмертний за-

бір біоматеріалу. Іншими словами, інтереси загиблого військовослужбовця, який вже не може задекларувати свою згоду або незгоду, відходять на другий план, самим фокус уваги щодо дотримання права на повагу до особистого життя також зміщується.

Отже, складність таких ситуацій полягає у тому, що рішення про вилучення гамет повинні прийматися швидко, тоді як рішення про їхнє використання для репродукції можуть виникнути пізніше. Клініки повинні знати, що рішення про забір біологічного матеріалу не зобов'язує їх до подальшого репродуктивного використання, яке має відбутися після того, як мине час, достатній для жалоби родини загиблого та консультування зі спеціалістами [10].

Ізраїльська асоціація фертильності, досліджуючи юридичну та етичну площину цього питання, висловила позицію щодо підтримки постмортального донорства, не знайшовши у ньому підстав для ствердження про порушення права на особисту недоторканість чи неналежне ставлення до тіла загиблого. Дана асоціація зазначила, що посмертне отримання сперми має бути дозволено для використання подружжям та/або батьками померлого, навіть якщо померлий не залишив чітких інструкцій і не висловив своїх заперечень проти посмертного вилучення біоматеріалу.

Однак питання щодо порушення досліджуваних немайнових прав є далеко не єдиним. Занепокоєння викликає також імовірне порушення автономії дитини, яка буде зачата внаслідок допоміжної репродукції у результаті посмертного забору біологічного матеріалу. Дитина ставиться відразу у нерівні умови з таких причин:

- по-перше, вибір дитини не міг бути урахований при прийнятті рішення щодо її зачаття у такий спосіб,
- по-друге, дитина може рости у ситуації, яка для неї є чи може бути потенційно складною, оскільки запліднення та її народження здійснюється після смерті біологічного батька,
- по-третє, психологічна пригніченість та негативні враження, які можуть виникнути у дитини у майбутньому після того, як вона дізнається, що один з батьків помер ще до її зачаття та народження.

Проте без допоміжної репродукції дитини взагалі б не існувало, а тому єдиний реальний спосіб спростувати наведені вище аргументи щодо можливого порушення автономії дитини – це наявність життєвих обставин, які можуть свідчити, що становище дитини настільки невадло порівняно з іншими дітьми, що краще було б ніколи не народжуватись. Водночас встановити наявність чи відсутність таких негативних наслідків реально тільки після народження дитини.

Таке «замкнуте коло» наштовхує на логічну думку, що у критичній ситуації перевага знову надаватиметься постмортальному донорству, а відтак – інші немайнові права відходять на другий план, піднімаючи все нові питання та створюючи виклики щодо правомірності втручання в особисті немайнові права як загиблого, так і осіб, які можуть бути народжені у результаті посмертного зачаття.

Нормативно-правова база, що регулює посмертне відтворення, відрізняється у різних країнах. З одного боку, деякі країни, наприклад Німеччина та Франція,

забороняють посмертне відтворення [11]. З іншого боку, деякі країни або дозволяють це з певними обмеженнями, або не регулюють взагалі.

Незважаючи на те що кожна країна має власну нормативно-правову базу та відмінні риси (наприклад, культурна історія та політичні цінності), можна виділити три повторювані елементи. Першим елементом є юридична неоднозначність, а саме – відсутність чітких правових принципів, що регулюють посмертне відтворення. Другим елементом є вимога попередньої згоди померлого. Нарешті, третій елемент вказує на те, що дозвіл на отримання та використання статевих клітин померлого надається лише партнеру цієї людини [12].

#### А. Юридична неоднозначність

Практика посмертного відтворення характеризується правовою двозначністю:

- по-перше, жодна із зазначених держав не має законів, які безпосередньо стосуються як пошуку, так і використання статевих клітин померлого;
- по-друге, навіть якщо у державах є рекомендації щодо посмертного відтворення, вони не є юридично обов'язковими, а тому іноді не виконуються;
- по-третє, судді схильні розрізняти пошук гамет і використання гамет.

Причина такого поділу полягає у терміновості процедури вилучення. Гамети мають бути вилучені протягом 36–72 год після смерті, щоб максимізувати ймовірність успішного запліднення [13]. Це означає, що продовження пов'язаних судових розглядів у таких випадках неможливе. Тому суди відкладають питання про використання гамет на більш пізній термін. Різниця між пошуком і використанням часто призводить до непослідовних і неясних результатів, у деяких випадках суд може дозволити вилучення, але заборонити використання.

Наприклад, у трьох австралійських штатах – Західній Австралії, Квінсленді та Південній Австралії – посмертне вилучення гамет зазвичай регулюється законом про донорство органів [14]. Відповідні закони стверджують, що видалення тканини може бути дозволено для «терапевтичних цілей або для медичних чи наукових цілей» [15].

Суди тлумачили термін «тканина» так, щоб він включав гамети, і, отже, дійшли висновку, що вилучення гамет для цілей відтворення належить до категорії «медичних цілей». Крім того, закони стверджують, що лікар повинен бути впевнений, що померлий не заперечував проти вилучення його матеріалу.

У більшості випадків суди обґрунтовували свої рішення тим фактом, що померла особа ще за життя виявила бажання мати дітей [16]. С. та її чоловік були одружені 4 роки, коли він несподівано помер. Невдовзі після його смерті С. подала заяву до Верховного суду Західної Австралії про вилучення та зберігання його сперми. Суд прийняв заяву С. на підставі Закону про людські тканини та трансплантацію. Рішення ґрунтувалося на кількох факторах: пара проходила процедуру екстракорпорального запліднення (ЕКЗ); у них була домовленість, щоб отримати яйцеклітини С. та сперму її чоловіка, і С. не знала про будь-які заперечення, які висував її чоловік щодо вилучення та збері-

гання його сперми. Однак суд зазначив, що рішення не стосувалося використання вилученої сперми.

Як чітко зазначено у рішеннях австралійських судів, посмертне вилучення гамет – порівняно з посмертним використанням гамет – сприймається як менш суперечлива з двох процедур. Оскільки процедура вилучення є терміновою, не залишаючи часу для глибокого вивчення доказів, суди схильні задовольняти запити на вилучення, залишаючи невирішеним питання про те, чи слід також дозволити використання гамет [17].

Хоча три австралійські штати мають досить схожу політику щодо вилучення гамет, вони відрізняються з погляду правил використання вилучених гамет. Наприклад, у Західній Австралії таке використання заборонено Директивою 8.9, яка не є юридично обов'язковою [18]. У Південній Австралії посмертне відтворення формально дозволено лише за обставин, за яких сперма (положення не стосується яйцеклітин) була вилучена до смерті людини і за яких померлий дав згоду на посмертне використання своєї сперми [19].

Цей закон не містить положення про випадки, пов'язані із запитом на використання сперми, яка була вилучена після смерті людини. Якщо померлий не залишив чітких вказівок, посмертне використання статевих клітин може бути дозволено лише за бажанням партнера та наявності доказів того, що померлий підтримує би цю процедуру [20].

Правова ситуація в Австралії не є унікальною. У США немає законів, які безпосередньо стосуються вилучення та використання гамет у випадках, коли вони належать померлій людині. Уніфікований спадковий кодекс вимагає, щоб згода померлого на посмертне відтворення була доведена письмово або за допомогою інших чітких доказів [21]. За відсутності згоди померлий не вважається батьком дитини. Такі закони можна сприймати як непряму спробу врегулювати посмертне відтворення; однак вони використовуються лише у випадках, коли дитина вже народилася, а проблеми стосуються першою чергою прав на спадкування та привілеїв щодо соціального забезпечення [22, 23].

#### В. Попередня згода померлого

Другим загальним елементом серед зазначених держав є вимога попередньої згоди на посмертне вилучення та використання гамет з боку померлого [24]. Питання згоди знаходиться у центрі дискусії про посмертне відтворення [25, 26]. Переважаючий підхід полягає у тому, що отримання та використання статевих клітин померлого без згоди є морально неправильним і порушенням головного етичного принципу поваги до автономії [27].

Цю проблему найкраще ілюструє нещодавня справа – «А. проти Управління із запліднення та ембріології людини (HFEA – Human Fertilization and Embryology Authority, Орган із запліднення та ембріології людини)» [28]. Коли А. перебувала у лікарні, то пройшла курс лікування для вилучення та зберігання яйцеклітин. Вона підписала форму, яка інформувала про згоду на вилучення та зберігання її яйцеклітин, включаючи зберігання після її смерті. У формі було зазначено, що «є окрема форма, у якій ви можете вказати, як ви хочете використовувати ваші яйцеклітини. Ваші яйцеклі-



тини можна використовувати, лише якщо ви заповнили іншу форму». Однак А. не просила переглянути або підписати цю другу форму.

Через шість років після того, як у неї діагностували рак, А. померла. Її батьки попросили HFEA дозволу на експорт яйцеклітин А. до Сполучених Штатів. Вони хотіли «використати яйцеклітини А. для створення ембріона зі спермою анонімного донора та імплантувати ембріон матері А., щоб будь-яка дитина, яка може народитися, виховувалась як [їхній] онук». клопотання батьків було відхилено, і тоді вони подали апеляцію. Вищий суд постановив, що рішення HFEA було законним і раціональним і тому він відхилив заяву. І HFEA, і Високий суд заявили, що А. ніколи не давала письмової згоди на використання яйцеклітин, запропоноване їй батьками.

У червні 2016 р. Апеляційний суд зобов'язав HFEA повторно розглянути заяву батьків А. на експорт її яйцеклітин, щоб їх можна було імплантувати матері А. Він постановив, що рішення HFEA було помилковим у світлі доказів того, що А. хотіла, щоб її мати виношувала її дитину після її смерті. Цікаво, що важливі питання, такі, як родинний зв'язок між матір'ю А. та дитиною, яка народилася у результаті, не розглядалися [29].

Перше емпіричне дослідження ставлення до помертної репродукції у США було опубліковано у 2008 р. Джейсоном Гансом [30]. Для трьох сценаріїв учасників попросили вказати, «чи слід дозволяти чи не дозволяти зберегти репродуктивний матеріал партнера, який вижив». У першій частині справи були пари, які або були одружені, або проживали разом 1 або 7 років. У другій частині додано нову інформацію. У цьому матеріалі йшлося про те, чи є у пари дитина і чи планували вони її мати. У третій частині з'ясувалося, чи подружжя коли-небудь обговорювало народження дітей і чи підтримували його батьки [31].

### С. Дозвіл партнеру брати участь у посмертній репродукції

Третій елемент – це дозвіл партнеру, але не батькам, отримувати та використовувати статеві клітини померлого [32, 33]. Загальноприйняте переконання полягає у тому, що батьки не мають захищених інтересів щодо рішень про використання статевих клітин своїх дітей після смерті останніх і що такий вибір мають робити потенційні батьки за життя [34]. Ця вимога закріплена, наприклад, у висновку комітету, опублікованому Американським товариством репродуктивної медицини. Відповідно до висновку комітету, бажання батьків не дає їм права на «жодні етичні претензії на статеві клітини їхньої дитини».

Термін «посмертне відтворення» означає зачаття дитини з використанням генетичного матеріалу (сперми або яйцеклітини) померлої людини. Пропонуючи надію та можливості, ця практика характеризується певними складностями. Однак важливо визнати, що потенційні переваги посмертного відтворення виходять за межі генетичного батьківства [35]:

**1. Уявне батьківство:** G. L. Jones ввів концепцію «уявного батьківства», поняття, яке виходить за межі генетичних зв'язків. Для людей, які стикаються з не-

значеністю поганого прогнозу, просте знання про те, що їхній генетичний матеріал сприятиме створенню життя разом із партнером, може заспокоїти та відчутти сенс життя. Уявне батьківство дозволяє пацієнтам уявити свою роль у житті майбутніх поколінь, незалежно від того, чи присутні вони фізично, щоб бути свідками цього [36].

**2. Подарунок генетичного матеріалу:** посмертне відтворення також дає можливість для людей подарувати генетичний матеріал своїм партнерам, що вижили. Ці партнери можуть вибрати використання збережених гамет або ембріонів для спроби зачаття, що дозволить їм створити біологічний зв'язок із померлою коханою людиною. Цей вчинок може принести розраду та сенс процесу горя.

І навпаки, збереження статевих клітин від померлого партнера може стати надмірним тягарем для того, хто вижив. Вони можуть відчувати себе зобов'язаними спробувати зачаття за допомогою збережених гамет, отже, не завжди діючи у своїх інтересах.

Важлива, але часто забута відмінність у посмертному відтворенні полягає у тому, чи бере участь кріоконсервована сперма чи ооцити. Кожен сценарій представляє унікальні виклики та міркування [37, 38].

**Кріоконсервована сперма:** доступні на сьогодні методи екстракорпорального запліднення дозволяють партнеру використовувати кріоконсервовану сперму померлого для досягнення зачаття, виношування вагітності та народження дитини без сторонньої участі. Цей процес може бути відносно простим і дозволений законом у багатьох юрисдикціях. Зазвичай потрібна згода померлого партнера.

**Кріоконсервовані ооцити:** навпаки, коли для посмертного відтворення потрібні кріоконсервовані ооцити від померлої партнерки, процес стає значно складнішим. Це вимагає використання сурогатної матері, що створює додаткові матеріально-технічні, емоційні та юридичні складності. Залучення третьої сторони у формі сурогату потребує ретельного розгляду та у деяких регіонах може підпадати під юридичні обмеження за обставин, коли одного з постачальників генетичного матеріалу вже немає в живих [39].

Складність посмертного відтворення ще більше посилюється в одностатевих парах. У таких випадках відсутність партнера протилежної статі може призвести до складних юридичних та матеріально-технічних проблем:

**1. Чоловічі одностатеві пари.** Для чоловічих одностатевих пар потреба у сурогатній матері та донорі ооцитів є основною вимогою при використанні кріоконсервованої сперми. Унікальна обставина посмертної репродукції, що вимагає використання сурогатної матері та донора ооцитів, ускладнює ситуацію. Існуюча нормативно-правова база, розроблена у першу чергу для більш звичних випадків сурогатного материнства, може важко враховувати такі ситуації. Це створює правову та етичну дилему, змушуючи одностатевих осіб боротися з невизначеністю.

**2. Жіночі одностатеві пари.** У жіночих одностатевих парах для посмертної репродукції необхідна участь донора сперми. Це створює складності, пов'язані з відбором донорів, законним батьківством і правами небіологічних батьків. Крім того, посмертне зачаття за допо-

могою померлого, а також донорські статеві клітини можуть бути заборонені у деяких юрисдикціях [40].

### ВИСНОВКИ

Навіть попри дискусійні аспекти, які можуть виникнути у результаті постмортального донорства, прийняття законів для регуляції зазначених суспільних відносин в умовах війни є необхідним. Регулювання наведених вище питань повинно розглядатись не тільки з правового чи етичного погляду, а має також включати й філософський контекст. Приділення законодавцем окремої уваги питанням збереження сім'ї особи, яка віддала життя за Батьківщину, є прямим проявом поваги та шани з боку суспільства до загиблого військовослужбовця та його родини.

При цьому слід урахувати принцип пропорційності, завдяки якому можна досягнути необхідного балансу між особистою недоторканістю та повагою до тіла після смерті, з одного боку, та правом на сім'ю, з іншого боку. Слід розуміти, що досвід держав, які перебувають у стані війни, висвітлив нагальність постмортального донорства та позицію суспільства щодо його правової інтеграції поряд з іншими сферами суспільних відносин, які піддаються регулюванню.

Отже, питання посмертного відтворення, яке передбачає використання криоконсервованих гамет або ембріонів для зачаття дитини після смерті одного або обох партнерів, висвітлене у статті, заслуговує на подальший розгляд і осмислення, хоч і ставить безліч складних правових, медичних, етичних, матеріально-технічних запитань.

### Відомості про авторів

**Болдизхар Сандра Олександрівна** – д-р юр. наук, проф., кафедра адміністративного, фінансового та інформаційного права, ДВНЗ «Ужгородський національний університет»; тел.: (050) 292-97-79. *E-mail: boldizhar.sandra@uzhnu.edu.ua*  
ORCID: 0000-0003-3096-9181

**Корчинська Оксана Олександрівна** – д-р мед. наук, проф., кафедра акушерства та гінекології, ДВНЗ «Ужгородський національний університет»; тел.: (050) 290-97-58. *E-mail: xena.0474@gmail.com*  
ORCID: 0000-0001-7265-4829

**Пішта Вадим Іванович** – д-р філософії, викладач, кафедра адміністративного, фінансового та інформаційного права, ДВНЗ «Ужгородський національний університет»; тел.: (099) 282-63-81. *E-mail: vadym.pishta@uzhnu.edu.ua*  
ORCID: 0000-0003-2769-7189

**Шуміліна Тетяна Романівна** – лікар-інтерн, спеціальність «Акушерство та гінекологія», факультет післядипломної освіти та доуніверситетської підготовки, ДВНЗ «Ужгородський національний університет»; тел.: (066) 577-13-48. *E-mail: tetyana2001t@gmail.com*  
ORCID: 0000-0001-9423-5553

### Information about the authors

**Boldizhar Sandra O.** – PhD, DSc, Professor, Department of Administrative, Financial and Information Law, SHEI «Uzhhorod National University»; tel.: (050) 292-97-79. *E-mail: boldizhar.sandra@uzhnu.edu.ua*  
ORCID: 0000-0003-3096-9181

**Korchynska Oksana O.** – MD, PhD, DSc, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, SHEI «Uzhhorod National University»; tel.: (050) 290-97-58. *E-mail: xena.0474@gmail.com*  
ORCID: 0000-0001-7265-4829

**Pishta Vadym I.** – PhD, Assistance Professor, Department of Administrative, Financial and Information Law, SHEI «Uzhhorod National University»; tel.: (099) 282-63-81. *E-mail: vadym.pishta@uzhnu.edu.ua*  
ORCID: 0000-0003-2769-7189

**Shumilina Tetiana R.** – Clinical Resident, Specialty “Obstetrics and Gynecology”, Faculty of Postgraduate Education and Pre-university Training, SHEI «Uzhhorod National University»; tel.: (066) 577-13-48. *E-mail: tetyana2001t@gmail.com*  
ORCID: 0000-0001-9423-5553

### ПОСИЛАННЯ

- Martini AE, Doyle JO. Fertility Preservation Before Deployment: Oocyte and Sperm Freezing in Members of the Active Duty Military. *Semin Reprod Med.* 2019;37(5-06):232-8. doi: 10.1055/s-0040-1701633.
- Scmidt MS. Pentagon to Offer Plan to Store Eggs and Sperm to Retain Young Troops [Internet]. *The New York Times.* 2016. Available from: <https://www.nytimes.com/2016/02/04/us/politics/pentagon-to-offer-plan-to-store-eggs-and-sperm-to-retain-young-troops.html>.
- Verkhovna Rada of Ukraine. On Amendments to Certain Laws of Ukraine on Ensuring the Right of Servicemen and Other Persons to Biological Paternity (Maternity) [Internet]. 2023. Law No. 3573-IX; 2024 Feb 07. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/3496-20>.
- Horevich YR, Ostafichuk LA. Postmortal children of military servants: challenges and realities of wartime. In: Student scientific discussions outside the format: materials of the XI International Scientific Conference (Ivano-Frankivsk, April 11, 2024). Ivano-Frankivsk: Editorial and publishing department of ZVO King Danylo University; 2024, p. 125.
- Verkhovna Rada of Ukraine. On Amendments to Paragraph 2 of Section II “Final and Transitional Provisions” of the Law of Ukraine “On Amendments to Certain Laws of Ukraine on Ensuring the Right of Servicemen and Other Persons to Biological Paternity (Maternity)” to Preserve the Genetic Pool of the Ukrainian People [Internet]. 2024. Law No. 3573-IX; 2024 Feb 07. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/3573-IX>.
- Verkhovna Rada of Ukraine. Civil Code of Ukraine. Article 1219. Rights and obligations of a person who is not a part of the inheritance [Internet]. 2003. Resolution No. 435-IV; 2003 Jan 16. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/435-15#Text>.
- Verkhovna Rada of Ukraine. On the adoption as a basis of the draft Law of Ukraine on Amendments to Article 281 of the Civil Code of Ukraine regarding the preservation of the gene pool of the Ukrainian people [Internet]. 2024. Resolution No. 3562-IX; 2024 Feb 07. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/3574-20#Text>.
- Verkhovna Rada of Ukraine. Draft Law on Amendments to Certain Legislative Acts of Ukraine on Preservation of the Gene Pool of the Ukrainian People [Internet]. 2024. Draft Law 3573-IX; 2024 Feb 07. Available from: <https://td.rada.gov.ua/billInfo/Bills/Card/43590>.
- Amir R, Ravitsky V. Redefining remembrance: posthumous sperm retrieval in Israel after 7 October [Internet]. **PET.** 2024. Available from: <https://www.progress.org.uk/redefining-remembrance-posthumous-sperm-retrieval-in-israel-after-7-october/>.
- American Society for Reproductive Medicine American Society for Reproductive Medicine. Posthumous retrieval and use of gametes or embryos: an Ethics Committee opinion [Internet]. Montgomery: ASRM; 2018. 6 p. Available from: [https://prod.asrm.org/globalassets/\\_asrm/practice-guidance/ethics-opinions/pdf/posthumous\\_retrieval\\_and\\_use\\_of\\_gametes\\_or\\_embryos.pdf](https://prod.asrm.org/globalassets/_asrm/practice-guidance/ethics-opinions/pdf/posthumous_retrieval_and_use_of_gametes_or_embryos.pdf).

11. Pollens-Voigt J, Taylor L, Marks A. Ethical and Practical Considerations of Perimortem Gamete Procurement for Palliative Care Providers. *J Pain Symptom Manage.* 2024;67(1):94-8. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2023.08.026.
12. Simana S. Creating life after death: should posthumous reproduction be legally permissible without the deceased's prior consent. *J Law Biosci.* 2018;5(2):329-54. doi: 10.1093/jlb/lsy017.
13. Thomas J, Bidhan J, Ledesma BR, Bitran J, Ramasamy R. A case report on the prolonged viability of postmortem human testicular sperm. *F S Rep.* 2023;4(2):235-8. Published 2023 Mar 17. doi:10.1016/j.xfre.2023.03.005
14. Kroon B, Kroon F, Holt S, Wong B, Yazdani A. Post-mortem sperm retrieval in Australasia. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2022;52(5):487-90. doi: 10.1111/j.1479-828X.2012.01469.x.
15. LeBeau K, Collins S, Zori G, Walker D, Marchi E, Pomeranz JL, et al. Evaluating a novel hospital-based online health community to address palliative and psychosocial care factors for chronically ill adolescent and young adult patients. *Palliat Support Care.* 2024;22(3):432-43. doi: 10.1017/S1478951523000147.
16. Falconer K. Dismantling 'Doodeward': Guided discretion as the superior basis for property rights in human biological material. *Uni New South Wales Law J.* 2019;42(3):899-927.
17. Vidua RK, Dubey N, Budholia T, Tandon A, Arora A, Patnaik M. Ethical Considerations in Post-Mortem Sperm Retrieval: A Comprehensive Review. *JBRA Assist Reprod.* 2024;28(2):349-52. doi: 10.5935/1518-0557.20240022.
18. Parliamentary Counsel's Office. *Western Australia Legislation No. 201* [Internet]. Gazette; 2023. 5435 p. Available from: <https://www.legislation.wa.gov.au/legislation/statutes.nsf/gazettes> 2023.html.
19. Stuhmcke A. Reframing the Australian Medico-Legal Model of Infertility. *J Bioeth Inq.* 2021;18(2):305-17. doi: 10.1007/s11673-021-10094-3.
20. National Health and Medical Research Council. Ethical guidelines on the use of assisted reproductive technology in clinical practice and research 2017 [Internet]. Canberra: National Health and Medical Research Council; 2023. 120 p. Available from: [www.nhmrc.gov.au/guidelines-publications/e79](http://www.nhmrc.gov.au/guidelines-publications/e79).
21. National Conference of Commissioners on Uniform State Laws. *Uniform probate code § 2-120. 8 pt. 1.* Chicago: ULA; 2023. 800 p.
22. Ovics SO, Baram S, Nothman S, Weiss A, Beck-Fruchter R. Perimortem and postmortem sperm acquisition: review of clinical data. *J Assist Reprod Genet.* 2022;39(4):977-86. doi:10.1007/s10815-022-02427-x
23. Pennings G. Practical and ethical considerations when sperm donors die. *Androl.* 2024. doi: 10.1111/andr.13679.
24. Weiss MJ, Dirk J. Consentement présumé au don d'organes de personnes décédées. *CMAJ.* 2021;193(37):E1479-E1480. doi:10.1503/cmaj.210621-f
25. Sinclair S, Blomberg I, Ling S. Effects of portraying an innocent versus non-innocent identified victim on intentions to donate organs post-mortem. *Scand J Psychol.* 2024;65(4):639-44. doi: 10.1111/sjop.13014.
26. Balyńska OM, Yevkhtych IR, Serkevych I, Zdreńyk I, Andrusyshyn R. Transformation of the content of human rights under the influence of globalisation. *Soc Legal Studios.* 2024;116.
27. Carrington F. R (on the application of Mr and Mrs M) v Human Fertilisation and Embryology Authority: [2016] EWCA Civ 611: Sir James Munby (President of the Family Division), Arden and Burnett LJ: 30 June 2016. *Oxford J Law Religion.* 2016;5(3):634-5. doi: 10.1093/ojlr/rww026.
28. Simana S. Creating life after death: should posthumous reproduction be legally permissible without the deceased's prior consent? *J Law Biosci.* 2018;5(2):329-54. doi: 10.1093/jlb/lsy017.
29. Kroon F. Presuming consent in the ethics of posthumous sperm procurement and conception. *Reprod Biomed Soc Online.* 2016;1(2):123-30. Published 2016 May 27. doi:10.1016/j.rbms.2016.05.003
30. Hans JD. Attitudes toward posthumous harvesting and reproduction. *Death Stud.* 2008;32(9):837-69. doi: 10.1080/07481180802359789.
31. Tsiampokalos T. *Plutarch and Rhetoric: The Relationship of Rhetoric to Ethics, Politics and Education in the First and Second Centuries AD (Plutarchea Hypomnemata).* Gründung: Leuven University Press; 2024. 500 p.
32. Jones GL, Folan AM, Phillips B, Anderson RA, Ives J. Reproduction in life and death: should cancer patients with a poor prognosis be offered fertility preservation interventions? *Reprod Fertil.* 2023;4(4):e230047. doi: 10.1530/RAF-23-0047.
33. Cummings BM, Paris JJ. From Death to Life: Ethical Issues in Post-mortem Sperm Retrieval as a Source of New Life. *Camb Q Healthc Ethics.* 2020;29(3):369-74. doi: 10.1017/S0963180120000092.
34. Vidua RK, Dubey N, Budholia T, Tandon A, Arora A, Patnaik M. Ethical Considerations in Post-Mortem Sperm Retrieval: A Comprehensive Review. *JBRA Assist Reprod.* 2024;28(2):349-52. doi: 10.5935/1518-0557.20240022.
35. Garcia RE, Lujan S, Alonso IM, Garcia GB, Medina PJ, Romero OJ. Postmortem sperm retrieval: Two cases report and review of technical and legislative aspects in Spain. *Rev Int Androl.* 2022;20(1):61-6. doi: 10.1016/j.androl.2021.02.002.
36. Barrett F, Sutter ME, Campo-Engelstein L, Sampson A, Caplan A, Lawrence M, et al. Perspectives surrounding fertility preservation and posthumous reproduction for adolescent and young adults with terminal cancer: Survey of allied health professionals. *Cancer Med.* 2023;12(5):6129-38. doi: 10.1002/cam4.5345.
37. Pollens-Voigt J, Taylor L, Marks A. Ethical and Practical Considerations of Perimortem Gamete Procurement for Palliative Care Providers. *J Pain Symptom Manage.* 2024;67(1):94-8. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2023.08.026.
38. Smajdor A. Perimortem gamete retrieval: should we worry about consent? *J Med Ethics.* 2015;41(6):437-42. doi: 10.1136/medethics-2013-101727.
39. Polyakov A, Rozen G. Exploring the complexities of posthumous reproduction in fertility preservation for oncology patients with poor prognosis. *Reprod Fertil.* 2023;4(4):e230072. doi: 10.1530/RAF-23-0072.
40. Ferraretti AP, Pennings G, Gianaroli L, Natali F, Magli MC. Cross-border reproductive care: a phenomenon expressing the controversial aspects of reproductive technologies. *Reprod Biomed Online.* 2020;20(2):261-6. doi: 10.1016/j.rbmo.2019.11.009.

*Стаття надійшла до редакції 06.06.2024. – Дата першого рішення 14.06.2024. – Стаття подана до друку 17.07.2024*

# Гормональний статус пацієнток з безпліддям та посттравматичним стресовим розладом

О. О. Карлова, Ф. Е. Блалі

Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

Посттравматичний стресовий розлад (ПТСР) – психічний розлад, який виникає після події, що травмує психологічно або фізично, характеризується трьома основними кластерами посттравматичних симптомів, а також хронічними та значними порушеннями регуляції емоцій, ідентичності та стосунків. ПТСР частіше розвивається у жінок, що передбачає роль регуляції жіночих статевих гормонів у його розвитку.

**Мета дослідження:** вивчення гормонального статусу жінок із безпліддям та ПТСР.

**Матеріали та методи.** Обстежено 112 жінок з безпліддям, яких було розподілено на групи залежно від виявлених критеріїв ПТСР. До I групи увійшли 36 жінок з виявленими критеріями ПТСР, у яких діагностовано безпліддя до початку дії травматичного фактора, до II групи – 31 пацієнтка, порушення фертильності у яких було зареєстровано вже на тлі ПТСР, до III групи – 45 жінок з безпліддям, що не мали ознак ПТСР, до групи контролю – 50 здорових жінок, що звернулись для проходження планового профілактичного огляду.

У всіх пацієнток на 3–5-й день менструального циклу визначали у сироватці крові концентрацію пролактину, естрадіолу, фолікулостимулювального гормону (ФСГ), лютеїнізуючого гормону (ЛГ), тестостерону, у сні – кортизолу, на 21-й день циклу – у сироватці крові прогестерону.

**Результати.** Установлено, що у жінок з безпліддям, що розвинулось після впливу травматичного чинника, вміст пролактину значно вищий ( $59,5 \pm 18,9$  нг/мл), ніж в інших групах порушеної фертильності ( $36,9 \pm 12,3$  нг/мл у I групі,  $34,3 \pm 17,9$  нг/мл – у III групі) та у групі здорових жінок ( $13,5 \pm 5,6$  нг/мл). Концентрація естрадіолу у I групі була у межах референтних значень для фолікулярної фази циклу, але значно меншою ( $23,4 \pm 3,6$  пг/мл), ніж у жінок інших груп (від  $87,6 \pm 14,6$  пг/мл у III групі до  $103,5 \pm 27,8$  пг/мл у групі здорових жінок). Середня концентрація прогестерону у I ( $3,4 \pm 2,7$  пг/мл) та II ( $4,1 \pm 2,9$  пг/мл) групах перебувала у межах референтних значень, але була вірогідно меншою за показник як здорових жінок ( $23,6 \pm 4,9$  пг/мл), так і жінок з безпліддям без ознак ПТСР ( $19,4 \pm 5,1$  пг/мл). У цьому дослідженні у пацієнток з безпліддям, що розвинулось на тлі ПТСР, були значення ЛГ у межах референтних нормальних ( $2,0 \pm 0,5$  ОД/л), але у кілька разів менші, ніж у жінок з іншими механізмами виникнення безпліддя ( $12,0 \pm 3,6$  ОД/л – у жінок з безпліддям до розвитку ПТСР,  $6,0 \pm 1,9$  ОД/л – у жінок з безпліддям без критеріїв ПТСР) та у здорових жінок ( $9,2 \pm 3,4$  ОД/л).

Зростання рівня тестостерону за межі референтних значень виявлено лише у жінок II групи ( $3,3 \pm 1,9$  нмоль/л), у решти середній вміст тестостерону коливався від  $1,3 \pm 0,6$  нмоль/л у здорових жінок до  $1,5 \pm 0,9$  нмоль/л у I групі та  $1,8 \pm 0,7$  нмоль/л у жінок з безпліддям без ознак ПТСР. Пацієнткам з ПТСР властивий підвищений рівень кортизолу у сні, що свідчить про пролонговану реакцію організму на перенесену травму ( $8,8 \pm 0,3$  нг/мл – у I групі,  $10,3 \pm 0,4$  нг/мл – у II групі), у групах без ПТСР вміст цього гормону у сні був майже вдвічі менший ( $5,4 \pm 0,2$  нг/мл – у III групі та  $5,9 \pm 0,3$  нг/мл – у здорових жінок).

**Висновки.** 1. Пацієнткам з ПТСР та безпліддям властиві високі концентрації кортизолу у сні та зниження вмісту прогестерону у сироватці крові.

2. У пацієнток, що мали порушення фертильності до стресової події, виявлено зниження сироваткового вмісту естрогенів та зростання – лютеїнізуючого гормону, що свідчить про ендокринні розлади як причину безплідності.

3. У пацієнток розвитком безпліддя після травматичної події виявлено більш високий, ніж в інших жінок з порушеною репродуктивною функцією, вміст пролактину і тестостерону. Обидва чинники патогенетично пов'язані з патологічною реакцією на стрес.

**Ключові слова:** безпліддя, посттравматичний стресовий розлад, лютеїнізуючий гормон, фолікулостимулювальний гормон, пролактин, естрадіол, прогестерон, тестостерон, кортизол.

## Hormonal status of patients with infertility and post-traumatic stress disorder

О. О. Karlova, F. E. Blali

Post-traumatic stress disorder (PTSD) is a mental disorder that occurs after a psychologically or physically traumatic event, and characterized by three main clusters of posttraumatic symptoms, as well as chronic and significant disturbances in emotion regulation, identity, and relationships. PTSD is more common in women, which suggests a role for the regulation of female sex hormones in its development.

**The objective:** to study the hormonal status of women with infertility and PTSD.

**Materials and methods.** 112 women with infertility were examined, who were divided into groups depending on the PTSD criteria. The I group included 36 women with PTSD criteria, who were diagnosed with infertility before the onset of the traumatic factor, the II group – 31 patients with fertility disorders which were diagnosed on the background of PTSD, the III group – 45 women with infertility and without signs of PTSD, the control group consisted of 50 healthy women who applied for a routine preventive examination.



In all patients, on the 3rd–5th day of the menstrual cycle, the concentrations of prolactin, estradiol, follicle-stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), testosterone were determined in the blood serum, in the saliva – cortisol, on the 21st day of the cycle – in the blood serum progesterone.

**Results.** It was established that in women with infertility that was developed after the traumatic factor, the prolactin content is significantly higher ( $59.5 \pm 18.9$  ng/ml) than in other groups of patients with fertility disorders ( $36.9 \pm 12.3$  ng/ml in I group,  $34.3 \pm 17.9$  ng/ml – in the III group) and in the group of healthy women ( $13.5 \pm 5.6$  ng/ml). The concentration of estradiol in the I group was within the reference values for the follicular phase of the cycle, but significantly lower ( $23.4 \pm 3.6$  pg/ml) than in women of the other groups (from  $87.6 \pm 14.6$  pg/ml in the III group to  $103.5 \pm 27.8$  pg/ml in the group of healthy women). The average concentration of progesterone in the I ( $3.4 \pm 2.7$  pg/ml) and II ( $4.1 \pm 2.9$  pg/ml) groups was within the reference values, but was probably lower than that of healthy women ( $23.6 \pm 4.9$  pg/ml), as well as women with infertility without signs of PTSD ( $19.4 \pm 5.1$  pg/ml).

In this study the patients with infertility which has developed on the background of PTSD had LH values within the reference normal range ( $2.0 \pm 0.5$  U/L), but several times lower than in women with other reasons of infertility ( $12.0 \pm 3.6$  U/l – in women with infertility before the development of PTSD,  $6.0 \pm 1.9$  U/l – in women with infertility without PTSD criteria) and in healthy women ( $9.2 \pm 3.4$  U/l).

An increased level of testosterone beyond the reference values was found only in women of the II group ( $3.3 \pm 1.9$  nmol/l), in the other groups the average testosterone concentration ranged from  $1.3 \pm 0.6$  nmol/l in healthy women to  $1.5 \pm 0.9$  nmol/l in the I group and  $1.8 \pm 0.7$  nmol/l in women with infertility without signs of PTSD. Patients with PTSD are characterized by an increased level of cortisol in saliva, which indicates a prolonged reaction of the body to the trauma ( $8.8 \pm 0.3$  ng/ml – in the I group,  $10.3 \pm 0.4$  ng/ml – in the II group), in groups without PTSD the level of this hormone in saliva was almost twice as low ( $5.4 \pm 0.2$  ng/ml – in the III group and  $5.9 \pm 0.3$  ng/ml – in healthy women).

**Conclusions.** 1. The patients with PTSD and infertility are characterized by high concentrations of cortisol in saliva and a decreased progesterone level in blood serum.

2. In patients who had fertility disorders before a stressful event, a decreased estrogen concentration and an increased luteinizing hormone level were found in blood serum, which indicates endocrine disorders as a cause of infertility.

3. Prolactin and testosterone levels were found to be higher in the patients with infertility that was developed after a traumatic event than in other women with reproductive function disorders. Both factors are pathogenetically related to the pathological reaction to stress.

**Keywords:** *infertility, post-traumatic stress disorder, luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, prolactin, estradiol, progesterone, testosterone, cortisol.*

Посттравматичний стресовий розлад (ПТСР) – психічний розлад, який виникає після події, що травмує психологічно або фізично, характеризується трьома основними кластерами посттравматичних симптомів, а також хронічними та значними порушеннями регуляції емоцій, ідентичності та стосунків [15]. Причинами формування ПТСР часто є жорстоке поводження у дитинстві [9] та домашнє чи громадське насильство [18]. Частота ПТСР у популяції коливається у межах 1–8%, але серед пацієнтів психіатричних закладів сягає 50% [15]. У США поширеність ПТСР становить 7,2% [5], в Ізраїлі – 9,0% [3], в Ірландії – 5% [11].

ПТСР частіше уражує жінок [5, 11]. Цей факт, ґрунтуючись на висновках про потужний вплив розладу на соматичне здоров'я [17], спонукає до вивчення його ролі у порушенні реалізації репродуктивної функції [30]. Особливого значення вивчення ПТСР та його впливу на репродуктивне здоров'я набувають у сьогоднішніх умовах широкомасштабної війни в Україні [13].

У світі 60–80 млн подружніх пар скаржаться на ненастання вагітності протягом 12 міс, тобто безпліддя, у Європі це кожна п'ята родина [29]. В усіх релігіях та культурах неможливість реалізації репродуктивної функції розглядають як стресовий чинник, що порушує особистісну, родинну та соціальну стабільність [11]. Симптоми ПТСР мають 41,3% пацієнток з безпліддям, наявність таких розладів та їхня тяжкість значно корелюють з рівнем якості життя [24].

R. Wamser-Nanney (2019) проаналізувала репродуктивну функцію 246 жінок, що зазнали травми з подальшим формуванням ПТСР [28]. Проблеми з настанням вагітності мали 16,7% з них, 12,4% – звертались по медичну допомогу з причини ненастання вагітності, 9,9% – проходили спеціальне обстеження з цього приводу. Час до настання вагітності був значно довшим, а кількість невдалих

спроб застосування допоміжних репродуктивних технологій більшою у жінок зі сформованим ПТСР, ніж у тих, які пережили травму без його розвитку.

Неможливість реалізувати репродуктивну функцію є потужним травматичним чинником. Так, E. Kuhlmann et al. (2023) дослідили психологічний стан 105 пар, що зазнали втрати вагітності на ранньому терміні, – у 13,7% жінок та 3,9% чоловіків спостерігалися критерії ПТСР, збільшення кількості втрачених вагітностей збільшували тяжкість розладу [16]. З ПТСР корелювали також частота депресії та тривожності, дефіцит соціальної підтримки.

Отже, проблеми ПТСР та безплідності мають взаємний вплив.

**Мета дослідження:** вивчення гормонального статусу жінок з безпліддям та ПТСР.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 112 жінок, які звернулись до Київського міського центру репродуктивної медицини протягом 2022–2023 рр. з причини ненастання вагітності протягом 12 міс, що є критерієм безплідності [4].

За результатами консультації медичного психолога у 67 жінок було виявлено критерії ПТСР (відповідно до керівництва діагностики ментальних розладів Асоціації психіатрів Америки) [2]. Їх було розподілено на дві групи – 36 пацієнток I групи свідчили про наявність безпліддя до травматичної події та розвитку ПТСР, у 31 пацієнтки II групи безпліддя розвинулось після події, що призвела до формування ПТСР.

До III групи (порівняння) включено 45 пацієнток з безпліддям та без критеріїв ПТСР.

До групи контролю увійшли 50 жінок без ознак ПТСР та безпліддя, що звернулись до Центру з метою планового профілактичного огляду.

## Вміст гормонів у сироватці крові обстежених пацієнток

Показник	I група, n=36	II група, n=31	III група, n=45	Група контролю, n=50
Пролактин, нг/мл	36,9±12,3*	59,9±18,9**	34,8±17,9*	13,5±5,6
Естрадіол, пг/мл	23,4±3,6*	90,4±23,5*	87,6±14,6	103,5±27,8
Прогестерон, нг/мл	3,4±2,7*	4,1±2,9*	19,4±5,1	23,6±4,9
Тестостерон, нмоль/л	1,5±0,9	3,3±1,9**	1,8±0,7	1,3±0,6
ФСГ, ОД/л	9,7±1,9	2,8±0,4**	9,4±2,9	8,9±3,7
ЛГ, ОД/л	12,0±3,6	2,0±0,5**	6,0±1,9	9,2±3,4
Кортизол, нг/мл	8,8±0,3*	10,3±0,4**	5,4±0,2	5,9±0,3

Примітки: ГК – група контролю; \* –  $p \leq 0,05$  при порівнянні з ГК; \*\* –  $p \leq 0,05$  при порівнянні з I групою.

У всіх пацієнток на 3–5-й день менструального циклу визначено у сироватці крові концентрацію пролактину, естрадіолу, фолікулостимулювального гормону (ФСГ), лютеїнізуючого гормону (ЛГ), тестостерону, у сні – кортизолу, на 21-й день циклу – у сироватці крові прогестерону.

Дослідження проводили методом електрохемілюмінесцентного аналізу Eclia на базі клінічної лабораторії Dila на аналізаторі Cobas (Швейцарія) за допомогою набору реагентів Roche Diagnostics.

Статистичне оброблення отриманих результатів виконували, використовуючи критерій Стюдента за допомогою пакета програм Statistica версії 12.6 (2015).

Дизайн дослідження розглянуто комісією з біоетики Національного університету охорони здоров'я імені П. Л. Шупика (протокол № 1 від 9.01.2023 р.).

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

ПТСР має виражений вплив на репродуктивну систему, спричинюючи пригнічення осі гіпоталамус–гіпофіз–яєчники за умови збереження оваріального резерву [1].

Наведена таблиця містить результати гормонального обстеження пацієнток. У першу чергу увагу слід звернути на концентрацію пролактину, яка була вірогідно вищою у жінок з безпліддям порівняно з показником групи контролю.

У жінок з безпліддям та вторинним розвитком ПТСР середня концентрація пролактину є вищою, ніж у жінок контрольної групи (36,9±12,3 нг/мл проти 13,5±5,6 нг/мл), так само, як і у жінок з порушенням фертильності без виявлених критеріїв ПТСР (34,8±17,9 нг/мл).

У жінок з безпліддям, що розвинулось після впливу травматичного чинника, вміст пролактину значно вище, ніж в інших групах порушеної фертильності, – 59,5±18,9 нг/мл.

Пролактин – один з провідних регуляторів репродуктивної функції. Вважається, що гіперпролактинемія порушує фертильність шляхом викиду допаміну з гіпоталамуса з пригніченням утворення гонадотропного рилізінг-гормону [19]. Пролактину властива здатність пригнічувати активність реакції осі гіпоталамус–гіпофіз–надниркові залози на стрес, що доведено в експериментах на тваринах шляхом внутрішньомозкового введення гормону [7]. У жінок зі штучно створеним стресом (перегляд фільмів жаху) інтенсивність викиду пролактину спочатку посилюється, а потім реєструють поступове зниження його концентрації [8].

Порушення адаптації організму до стресу, що лежить в основі формування ПТСР, супроводжується підвищенням сироваткового вмісту пролактину [8, 27]. У цьому дослідженні встановлено, що у жінок з безпліддям на тлі ПТСР частіше виявляють підвищений вміст пролактину – у 25 з 31 (80,6%), в інших групах жінок з безпліддям – не більше 44,4% (у 16 з 36 у II групі та у 18 з 45 у III групі;  $p \leq 0,05$ ), у здорових жінок – лише 20% (у 10 з 50) (рисунок).

Такі результати дозволяють припустити, що розлади фертильності на тлі ПТСР мають в основі підвищену секрецію пролактину; у жінок, що мали порушення репродуктивної функції до дії травматичного чинника, цей механізм не є провідним.

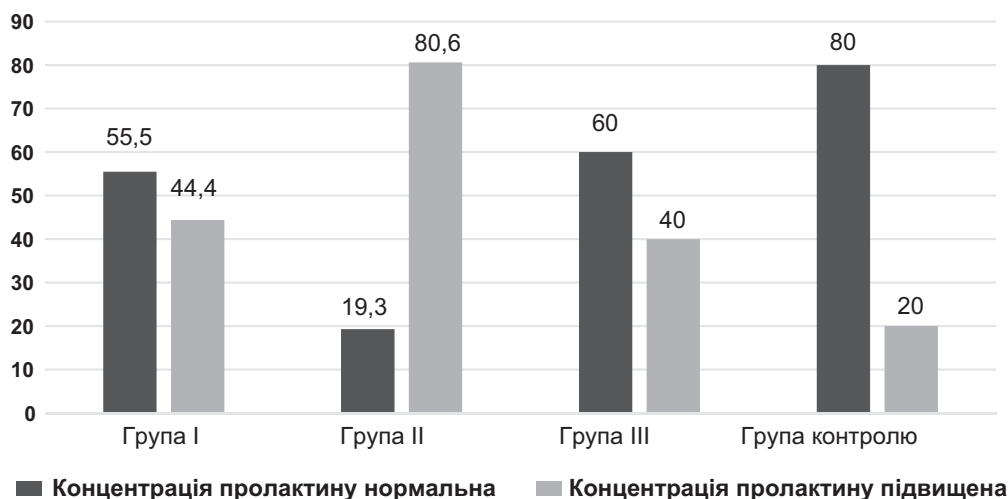
За середньою концентрацією естрадіолу відрізнялась I група, де у жінок вміст цього гормону хоч і перебував у межах референтних значень для фолікулярної фази циклу, але був значно менший – 23,4±3,6 пг/мл, ніж у жінок інших груп (від 87,6±14,6 пг/мл у III групі до 103,5±27,8 пг/мл у групі здорових жінок).

В експерименті було встановлено, що естрогени мають здатність порушувати негативний зворотний зв'язок між кортизолом та адренкортикотропним гормоном. Цим пояснюють більшу схильність жінок до розвитку як ПТСР, так і окремих його складових – депресії та тривожності зокрема [10, 25]. У I групі у пацієнток спостерігалось зниження середньої концентрації естрадіолу, тобто травматична подія у них відбувалася вже на тлі оваріальної дисфункції, підвищений вміст естрогенів порушував адаптацію до стресу.

S. Pineles et al. (2016) довели, що низький рівень естрогенів у лютеїнову фазу циклу порівняно з ранньою фолікулярною зменшує здатність до пригнічення почуття страху та блокування неприємних спогадів про травматичну подію [21].

У дослідженні виявлено зниження рівня прогестерону у жінок з безпліддям та ПТСР, що має пояснення у розладах овуляції як причини ненастання вагітності. Середня концентрація прогестерону у I (3,4±2,7 пг/мл) та II групах (4,1±2,9 пг/мл) перебувала у межах референтних значень, але була вірогідно нижчою за показник як здорових жінок (23,6±4,9 пг/мл), так і жінок з безпліддям без ознак ПТСР (19,4±5,1 пг/мл).

Водночас один з метаболітів прогестерону – алопрегнанолон – позитивно впливає на процеси пригнічення почуття страху та блокування лякливих спогадів. Тому знижена концентрація прогестерону, особливо на тлі зниженого вмісту естрадіолу, тобто у другій половині



### Розподіл пацієток за вмістом пролактину у сироватці крові, %

менструального циклу, може відігравати патогенетичну роль у розвитку та прогресуванні ПТСП [22].

Тестостерон є важливим гормоном-учасником реалізації репродуктивної функції, підвищення його концентрації є одним з патогенетичних механізмів розладів фертильності на всіх рівнях. Взаємний вплив ПТСП та синтезу тестостерону є дискусійним – від даних про відсутність зв'язку між вмістом тестостерону та синдромом до наявності такого зв'язку лише у чоловіків [6] і значного зростання вмісту андрогену на тлі травматичного розладу [14].

У даному дослідженні зростання рівня тестостерону за межі референтних значень ( $3,3 \pm 1,9$  нмоль/л) виявлено лише у тих жінок, у яких порушення фертильності стало ускладненням перенесеного стресу, що може мати самостійне патогенетичне значення. У решті жінок середній вміст тестостерону коливався від  $1,3 \pm 0,6$  нмоль/л у здорових жінок до  $1,5 \pm 0,9$  нмоль/л у жінок I групи та  $1,8 \pm 0,7$  нмоль/л у жінок з безпліддям без ознак ПТСП.

Гонадотропні гормони, що синтезуються у передній частці гіпофіза, на тлі хронічного стресу зазнають впливу посиленого утворення адренкортикотропного гормону, що зменшує як фонову секрецію гормонів, так і пульсові коливання цієї секреції [23]. У цьому дослідженні пацієтки з безпліддям, що розвинулось на тлі ПТСП, мали значення ЛГ у межах референтних нормальних ( $2,0 \pm 0,5$  ОД/л), але у кілька разів менші, ніж жінки з іншими механізмами безпліддя ( $12,0 \pm 3,6$  ОД/л у жінок з безпліддям до розвитку ПТСП,  $6,0 \pm 1,9$  ОД/л у жінок з безпліддям без критеріїв ПТСП) та здорові жінки ( $9,2 \pm 3,4$  ОД/л).

Порушення співвідношення ЛГ/ФСГ, а саме – зростання його більше 3, належить до лабораторних критеріїв синдрому полікістозних яєчників, а отже, можуть бути причиною безпліддя, асоційованого з ановуляцією. M. Jacobs et al. (2015) аналізували репродуктивну функцію жінок, що у дитинстві зазнали дії травматичного фактора з формуванням ПТСП [12]. Вони встановили, що ці жінки частіше, ніж однолітки, мають проблеми з настанням вагітності, а також порушення менструального циклу незалежно від інших

чинників, як-от надмірна маса тіла, тиреоїдна дисфункція, синдром полікістозних яєчників.

Підвищена концентрація ЛГ, визначена у фолікулярну фазу циклу, була властивою лише жінкам у I групі, де розлади фертильності передували дії травматичного фактора.

Пацієткам з ПТСП властивий підвищений рівень кортизолу у слині, що свідчить про пролонговану реакцію організму на перенесену травму ( $8,8 \pm 0,3$  нг/мл у I групі,  $10,3 \pm 0,4$  нг/мл у II групі). У групах без ПТСП вміст цього гормону у слині був майже удвічі менший ( $5,4 \pm 0,2$  нг/мл у III групі та  $5,9 \pm 0,3$  нг/мл у здорових жінок).

Процес утворення кортизолу регулюється адренкортикотропним гормоном гіпофіза, цей процес у нормі чітко контролюється негативним зворотним зв'язком. Неадекватна стимуляція гіпофіза у разі пролонгованої стимуляції кортикотропним рилізінг-гормоном проявляється різними нозологіями – від імунодефіциту та порушення пам'яті до ожиріння та серцево-судинних захворювань [20].

ПТСП супроводжується зростанням вмісту кортизолу у всіх середовищах [26]. Таке зростання спостерігається як у I, так і у II групі, але у групі безпліддя, що настало після стресової події, вміст кортизолу більш високий, що може мати самостійне патогенетичне значення у механізмі порушення фертильності.

### ВИСНОВКИ

1. Пацієткам з ПТСП та безплідністю властиві високі концентрації кортизолу у слині та зниження вмісту прогестерону у сироватці крові.

2. У пацієток, що мали порушення фертильності до стресової події, виявлено зниження сироваткового вмісту естрогенів та зростання – лютеїнізуючого гормону, що свідчить про ендокринні розлади як причину безплідності.

3. У пацієток з розвитком безпліддя після травматичної події виявлено вищий, ніж в інших жінок з порушеною репродуктивною функцією, вміст пролактину та тестостерону. Обидва чинники патогенетично пов'язані з патологічною реакцією на стрес.

## Відомості про авторів

**Карлова Олена Олександрівна** – д-р мед. наук, проф., кафедра акушерства, гінекології та репродуктології, Національний університет охорони здоров'я імені П. Л. Шупика, м. Київ

ORCID: 0000-0002-7683-9908

**Блалі Фаділа Ельмосафа** – аспірантка, кафедра акушерства, гінекології та репродуктології, Національний університет охорони здоров'я імені П. Л. Шупика, м. Київ. *E-mail: fadilablali@gmail.com*

ORCID: 0009-0008-6053-7789

## Information about the authors

**Karlova Olena O.** – MD, PhD, DSc, Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine, National Health Care University named by P.L. Shupyk, Kyiv

ORCID: 0000-0002-7683-9908

**Blali Fadila E.** – MD, PhD-student, Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine, National Health Care University named by P. L. Shupyk, Kyiv. *E-mail: fadilablali@gmail.com*

ORCID: 0009-0008-6053-7789

## ПОСИЛАННЯ

- Horbatiuk O, Grigorenko A, Shatkovska A, Vaskiv O, Gerych O, Petrash A. Peculiarities of hormonal homeostasis of women with functional hypothalamic amenorrhea and premature failure ovaries caused by post-traumatic stress disorder. *Reprod Women's Health*. 2023;(3):65-72. doi: 10.30841/2708-8731.3.2023.2833241.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders [Internet]. 5th ed. APA; 2022. 1142 p. Available from: <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425787>.
- Ben-Ezra M, Karatzias T, Hyland P, Brewin CR, Cloitre M, Bisson JI, et al. Posttraumatic stress disorder (PTSD) and complex PTSD (CPTSD) as per ICD-11 proposals: A population study in Israel. *Depress Anxiety*. 2018;35(3):264-74. doi: 10.1002/da.22723.
- Carson SA, Kallen AN. Diagnosis and Management of Infertility: A Review. *JAMA*. 2021;326(1):65-76. doi: 10.1001/jama.2021.4788.
- Cloitre M, Hyland P, Bisson JI, Brewin CR, Roberts NP, Karatzias T, et al. ICD-11 Posttraumatic Stress Disorder and Complex Posttraumatic Stress Disorder in the United States: A Population-Based Study. *J Trauma Stress*. 2019;32(6):833-42. doi: 10.1002/jts.22454.
- Deuter CE, Duesenberg M, Hellmann-Regen J, Metz S, Roepke S, Wolf OT, et al. Psychosocial stress increases testosterone in patients with borderline personality disorder, post-traumatic stress disorder and healthy participants. *Borderline Personal Disord Emot Dysregul*. 2021;8(1):3. doi: 10.1186/s40479-021-00145-x.
- Donner N, Bredewold R, Maloumy R, Neumann ID. Chronic intracerebral prolactin attenuates neuronal stress circuitries in virgin rats. *Eur J Neurosci*. 2007;25(6):1804-14. doi: 10.1111/j.1460-9568.2007.05416.x.
- Faron-Górecka A, Kuśmider M, Kolasa M, Zurawek D, Gruca P, Papp M, et al. Prolactin and its receptors in the chronic mild stress rat model of depression. *Brain Res*. 2014;1555:48-59. doi: 10.1016/j.brainres.2014.01.031.
- Felitti VJ, Anda RF, Nordenberg D, Williamson DF, Spitz AM, Edwards V, et al. Relationship of childhood abuse and household dysfunction to many of the leading causes of death in adults. The Adverse Childhood Experiences (ACE) Study. *Am J Prev Med*. 1998;14(4):245-58. doi: 10.1016/s0749-3797(98)00017-8.
- Ghasemi M, Kordi M, Asgharipour N, Esmaili H, Amirian M. The effect of a positive reappraisal coping intervention and problem-solving skills training on coping strategies during waiting period of IUI treatment: An RCT. *Int J Reprod Biomed*. 2017;15(11):687-96.
- Hyland P, Vallières F, Cloitre M, Ben-Ezra M, Karatzias T, Olf M, et al. Trauma, PTSD, and complex PTSD in the Republic of Ireland: prevalence, service use, comorbidity, and risk factors. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2021;56(4):649-58. doi: 10.1007/s00127-020-01912-x.
- Jacobs MB, Boynton-Jarrett RD, Harville EW. Adverse childhood event experiences, fertility difficulties and menstrual cycle characteristics. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. 2015;36(2):46-57. doi: 10.3109/0167482X.2015.1026892.
- Kaminsky W, Suslikova LV, Serbenyuk AV, Pronoza-Stebliuk KV. Features of hormonal regulation in women veterans of reproductive age with shell shock. *Reprod Health Women*. 2020;4(4):36-40. doi: 10.30841/2708-8731.4.2020.222143.
- Karlović D, Serretti A, Marčinko D, Martinac M, Silić A, Katinić K. Serum testosterone concentration in combat-related chronic posttraumatic stress disorder. *Neuropsychobiol*. 2012;65(2):90-5. doi: 10.1159/000329556.
- Kessler RC, Aguilar-Gaxiola S, Alonso J, Benjet C, Bromet EJ, Cardoso G, et al. Trauma and PTSD in the WHO World Mental Health Surveys. *Eur J Psychotraumatol*. 2017;8(5):1353383. doi: 10.1080/2008198.2017.1353383.
- Kuhlmann E, Scharli P, Schick M, Ditzel B, Langer L, Strowitzki T, et al. The Posttraumatic Impact of Recurrent Pregnancy Loss in Both Women and Men. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2023;83(1):88-96. doi: 10.1055/a-1916-9180.
- Maercker A, Cloitre M, Bachem R, Schlumpf YR, Khoury B, Hitchcock C, et al. Complex post-traumatic stress disorder. *Lancet*. 2022;400(10345):60-72. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00821-2.
- Møller L, Meisner MW, Søgaard U, Elkjær A, Simonsen E. Assessment of personality functioning in ICD-11 posttraumatic stress disorder and complex posttraumatic stress disorder. *Personal Disord*. 2021;12(5):466-74. doi: 10.1037/per0000491.
- Olooto W, Amballi A, Banjo T. A review of Female Infertility; important etiological factors and management. *J Microbiol Biotechnol Res*. 2012;2(3):379-85.
- Oyola M, Handa R. Hypothalamic-pituitary-adrenal and hypothalamic-pituitary-gonadal axes: sex differences in regulation of stress responsivity. *Stress*. 2017;20(5):476-94. doi: 10.1080/10253890.2017.1369523.
- Pineles SL, Niilni YI, King MW, Patton SC, Bauer MR, Mostoufi SM, et al. Extinction retention and the menstrual cycle: Different associations for women with posttraumatic stress disorder. *J Abnorm Psychol*. 2016;125(3):349-55. doi: 10.1037/abn0000138.
- Pineles SL, Niilni YI, Pinna G, Irvine J, Webb A, Arditte Hall KA, et al. PTSD in women is associated with a block in conversion of progesterone to the GABAergic neurosteroids allopregnanolone and pregnanolone measured in plasma. *Psychoneuroendocrinology*. 2018;93:133-41. doi: 10.1016/j.psyneuen.2018.04.024.
- Reznikov A. Stress induced disorders of reproductive function. *Physiol J*. 2023;69(6):97-107.
- Roozitalab S, Rahimzadeh M, Mirmajidi SR, Ataee E, Esmatizadeh SS. The Relationship Between Infertility, Stress, and Quality of Life with Posttraumatic Stress Disorder in Infertile Women. *J Reprod Infertil*. 2021;22(4):282-8. doi: 10.18502/jri.v22i4.7654.
- Solomon MB, Loftspring M, de Kloet AD, Ghosal S, Jankord R, Flak JN, et al. Neuroendocrine Function After Hypothalamic Depletion of Glucocorticoid Receptors in Male and Female Mice. *Endocrinology*. 2015;156(8):2843-53. doi: 10.1210/en.2015-1276.
- van den Heuvel LL, Stalder T, du Plessis S, Suliman S, Kirschbaum C, Seedorf S. Hair cortisol levels in post-traumatic stress disorder and metabolic syndrome. *Stress*. 2020;23(5):577-89. doi: 10.1080/10253890.2020.1724949.
- Vidović A, Gotovac K, Vilibić M, Sabioncello A, Jovanović T, Rabičić S, et al. Repeated assessments of endocrine- and immune-related changes in posttraumatic stress disorder. *Neuroimmunomodulation*. 2011;18(4):199-211. doi: 10.1159/000322869.
- Wamser-Nannery R. Trauma exposure, PTSD and indices of fertility. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. 2020;41(2):116-21. doi: 10.1080/0167482X.2019.1619691.
- Wdowiak A, Wdowiak A, Moroz E, Bojar I. Comparison of selected sperm parameters between 6,278 males in Poland and Ukraine. *Ann Agric Environ Med*. 2016;23(1):174-81. doi: 10.5604/12321966.1196876.
- Zhang X, Deng X, Mo Y, Li Y, Song X, Li H. Relationship between infertility-related stress and resilience with post-traumatic growth in infertile couples: gender differences and dyadic interaction. *Hum Reprod*. 2021;36(7):1862-70. doi: 10.1093/humrep/deab096.

Стаття надійшла до редакції 01.07.2024. – Дата першого рішення 08.07.2024. – Стаття подана до друку 08.08.2024



# Порушення дозрівання шийки матки в умовах стресових впливів воєнного часу

*І. А. Жабченко, І. С. Ліщенко, Т. М. Коваленко, О. М. Бондаренко, О. О. Сивура*

ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», м. Київ

Вагітність сама по собі є передумовою стресогенних реакцій. Навіть за фізіологічного перебігу вагітність певним чином впливає на психіку жінки, а деякі автори розглядають її навіть як кризову ситуацію або як «період психологічної невизначеності». У жінок спостерігаються різні типи реакцій на вагітність: від відсутності будь-яких психологічних проблем до невротичного розвитку особистості.

Усі негаразди воєнного часу відбиваються не тільки на організмі матері та її психологічному стані, але й на стані внутрішньоутробного плода, у якого програмується певні особливості фізичного та психічного здоров'я на все подальше життя.

Для запобігання цим негативним впливам вагітним під час прегравідарного періоду та періоду гестації слід проводити профілактичні заходи, спрямовані на посилення захисних реакцій організму у несприятливих умовах. До них можна віднести раціональне повноцінне харчування, визначення психотипу особистості жінки перинатальним психологом та проведення відповідних психологічних практик, достатня дотація важливих вітамінів та мікроелементів з антиоксидантними та іншими захисними властивостями.

Вагітність, що перебігає під впливом тривалого хронічного стресу, може ускладнюватися не тільки суто акушерськими та перинатальними проблемами, а й порушеннями формування пологової домінанти та підготовчих процесів у шийці матки (ШМ). У результаті це може призводити до переносування вагітності за рахунок розвитку токофобії як психологічної складової цих порушень.

Дозрівання ШМ перед пологами є мультифакторним процесом, що включає значну кількість елементів, складних процесів на психологічному, системному, тканинному, клітинному, генному та молекулярному рівнях. Комплексна підготовка організму жінки до пологів в умовах хронічного стресу та певної токофобії (страх жінки перед пологами та невизначеність майбутнього для неї та її дитини під час війни) полягає не тільки у запобіганні стресовим впливам упродовж вагітності (комплекси магнію з вітамінами групи В – до 36-го тижня), проведенні комплексу психопрофілактичної терапії та психофізіологічної підготовки до пологів з 37-го тижня, а й у місцевому впливі на стан ШМ з урахуванням змін у сполучній тканині та корекції інфекційного чинника у ці самі терміни вагітності.

З цією метою доцільним та обґрунтованим є призначення вагінальних свічок на основі гіалуронової кислоти (ГК) для прискорення підготовчих змін у тканинах ШМ за рахунок стимуляції процесів синтезу власної ГК та з антибактеріальними ефектами завдяки комплексу рослинних екстрактів.

**Ключові слова:** вагітність, хронічний стрес, воєнний час, ускладнення, перинатальні впливи, магній, вітаміни групи В, токофобія, шийка матки, порушення дозрівання, інфекційний чинник, підготовка до пологів, гіалуронова кислота, вагінальні свічки.

## Disorders of cervical maturation under wartime stressful conditions

*I. A. Zhabchenko, I. S. Lishchenko, T. M. Kovalenko, O. M. Bondarenko, O. O. Syvura*

Pregnancy itself is a prerequisite for stress reactions. Even in the physiological course, pregnancy has a certain impact on a woman's psyche, and some authors even consider it as a crisis situation or a "period of psychological uncertainty". Women have different types of reactions to pregnancy: from the absence of any psychological problems to neurotic personality development.

All the hardships of wartime affect not only the mother's organism and her psychological state, but also the state of the unborn fetus, which is programmed with certain physical and mental health characteristics for the rest of its life.

To prevent these negative effects, pregnant women during the pregravid period and gestation should take preventive measures aimed at strengthening the organism's defense reactions in adverse conditions. These include a rational nutritious diet, determination of a woman's personality type by a perinatal psychologist and appropriate psychological practices, and sufficient supplementation of important vitamins and minerals with antioxidant and other protective properties.

Pregnancy under the influence of prolonged chronic stress can be complicated not only by purely obstetric and perinatal problems, but also by disorders of the formation of the labour dominant and preparatory processes in the cervix. As a result, this can lead to miscarriage due to the development of tokophobia as a psychological component of these disorders.

Cervical maturation before childbirth is a multifactorial process that includes numerous elements, complex processes at the psychological, systemic, tissue, cellular, gene and molecular levels. Comprehensive preparation of a woman's organism for childbirth in conditions of chronic stress and certain tokophobia (a woman's fear of childbirth and uncertainty of the future for her and her child during the war) is not only about preventing stressful effects dur-

ing pregnancy (magnesium complexes with B vitamins – up to the 36th week), conducting a complex of psychoprophylactic therapy and psychophysiological preparation for childbirth from the 37th week, but also in local impact on the cervical state, taking into account changes in connective tissue and correction of the infectious factor at the same time of pregnancy.

For this purpose it is advisable and reasonable to prescribe vaginal suppositories based on hyaluronic acid (HA) to accelerate preparatory changes in the cervical tissues by stimulating the synthesis of its own HA and with antibacterial effects due to a complex of plant extracts.

**Keywords:** pregnancy, chronic stress, wartime, complications, perinatal effects, magnesium, B vitamins, tokophobia, cervix, maturation disorders, infectious factor, preparation for childbirth, hyaluronic acid, vaginal suppositories.

Емоційні стреси призводять до стійких порушень відпрацьованих мільйонами років еволюційного розвитку механізмів саморегуляції фізіологічних функцій. В умовах щоденного емоційного перенапруження фізіологічні механізми захисту в окремих суб'єктів стають недостатніми для збереження нормальних фізіологічних реакцій, внаслідок чого порушуються механізми саморегуляції функцій, створюються передумови для розвитку психосоматичних захворювань, насамперед неврозів, імунодефіцитів, гормональних розладів, цукрового діабету, серцево-судинних захворювань, виразкових уражень травного тракту, порушення статевих функцій.

Слід зазначити, що жінки більше схильні до розвитку тимчасових психічних розладів за впливу зовнішніх чинників, ніж чоловіки (10,2% проти 6,9%), і для них також частіше стрес стає не тільки медико-біологічною, а й соціальною проблемою. Крім того, стресові навантаження впливають і на нащадків батьків, які піддалися стресу, що в умовах сьогодення України є вкрай актуальним.

### Вплив стресу на вагітність

Вагітність сама по собі є передумовою стресогенних реакцій. Її можна також вважати суттєвим адаптаційним навантаженням, що потребує від організму жінки мобілізації механізмів, спрямованих на забезпечення синхронізації між показниками основних систем та сприятливого перебігу процесу гестації і пологів. Навіть за фізіологічного перебігу вагітність має певний вплив на психіку жінки, а деякі автори розглядають її навіть як кризову ситуацію або як «період психологічної невизначеності» [1, 2].

Соматично повноцінний організм вагітної у нормальних умовах добре перебудовується відповідно до різних стадій вагітності. Водночас зміни кіркових та підкіркових подразнень з боку плода, що розвивається, та зміни функції ендокринних залоз визначають фізіологічні порушення, які спостерігаються упродовж вагітності. Останні під впливом потужних зовнішніх подразників можуть іноді переростати у хворобливі стани, і цей перехід визначається не тільки сумою зовнішніх дій, але й соматичним станом жінки до вагітності.

У жінок спостерігаються різні типи реакцій на вагітність: від відсутності будь-яких психологічних проблем до невротичного розвитку особистості. Під час і після виникнення надзвичайних ситуацій людина стикається з різними проблемами психічного здоров'я. У деяких навіть виникають додаткові психічні розлади, а не лише психоемоційний стрес.

Можливими варіантами реакцій на негативні чинники довіклля під час вагітності стають:

- тривога – емоція, яка відображає переживання очікування, що виникає у ситуації невизначеності і припускає несприятливий розвиток подій. Саме у такій ситуації виявляється вагітна. Чим більшою є невизначеність майбутнього, тим вищою є тривога;
- тривожність – це риса особистості, яка проявляється у тому, що об'єктивно безпечні обставини сприймаються як загрозові;
- страх – емоційна реакція на конкретну загрозу, яка проявляється у формі вегетативних змін і переживання внутрішньої напруженості, пов'язаної із загрозою благополуччю, здоров'ю або життю людини.

Під час війни ці реакції можуть поєднуватися та потенціювати дію одної, що буде погіршувати кінцевий результат їхнього впливу на перебіг та закінчення вагітності.

Сьогодні значно збільшилась кількість жінок з тривожним типом вагітності, для якого є характерними високий рівень тривожності (як стійкої особистісної характеристики), виражена реакція на актуальні проблеми (зовнішні стресові впливи, акушерсько-гінекологічні ускладнення, сімейні проблеми, наближення терміну розродження), погані передчуття, постійне нервове напруження, вразливість, недовірливість, підвищена стомлюваність, метушливість, емоційна лабільність [3, 4].

При спостереженні за вагітною в умовах тривалого хронічного стресу воєнного часу слід урахувати її індивідуальні особливості реагування на стрес, які залежать від психотипу особистості, стійкості нервової системи до стресу, стану загального здоров'я, умов існування на даний момент. Можливі різні варіанти та ступені реагування на ситуацію залежно від її особистісної значущості для конкретної вагітної (втрата близьких людей, втрата житла, майна, реакція на втрати знайомих людей, на їхні негаразди під час війни, реакція на новини щодо війни та її наслідків в інтернеті, ЗМІ, з розповідей очевидців тощо).

### Перинатальні наслідки стресу

Складність ситуації полягає ще й у тому, що всі ці негаразди відбиваються не тільки на організмі матері та її психологічному стані, але й на стані внутрішньоутробного плода, у якого програмується певні особливості фізичного та психічного здоров'я на все подальше життя.

На користь цієї думки свідчать результати досліджень, які були проведені у 2020–2022 рр. у Children's National Hospital in Washington D. C. (США). До їх-

нього проведення авторів спонукала тривала пандемія COVID-19 як стресогенний чинник впливу на організм вагітної та її плода.

Отримані результати можуть пояснити вже відомі взаємозв'язки між тривожністю матері та порушеннями розвитку нервової системи у дітей. Було залучено 50 здорових вагітних, які упродовж вагітності – від 24 до 39 тиж гестації заповнювали широко використовувані та перевірені анкети для діагностики стресу, тривожності та депресії. Було проведено функціональну МРТ у стані спокою (rs-fMRI), що давала можливість дослідження нейронних схем у плодів на різних стадіях розвитку наприкінці II та III триместрів.

Виявлено, що особи, які не переживають тривалі періоди тривожності, виношують дітей з більш міцними зв'язками між стовбуром мозку та ділянками сенсомоторних навичок – зворотних дій людини, які сприймаються органами чуттів. Водночас у дітей вагітних із підвищеною тривожністю частіше спостерігаються більш слабкі зв'язки між тім'яно-лобовою та потиличною зонами, що беруть участь у виконавчих та вищих когнітивних функціях.

Наразі невідомо, чи зможе зменшення стресу і тривожності у матері допомогти уникнути або змінити ці відмінності мозку. З цією метою проводитимуться подальші дослідження. Однак поточні висновки наголошують на важливості підтримки вагітних з питань психічного здоров'я з метою забезпечення здоров'я як матерів, так і немовлят, оскільки тривога у вагітних впливає на розвиток мозку їхніх дітей, змінюючи нервові зв'язки ще в утробі матері [5].

В іншому дослідженні цих самих авторів виявлено, що стрес, тривога та депресія під час вагітності можуть бути перешкодою когнітивному розвитку дитини. Дослідники спостерігали за когортою з 97 вагітних та їхніх дітей. Отримані дані свідчать про те, що постійний психологічний стрес після народження дитини може впливати на взаємодію між батьками та дитиною і саморегуляцію немовляти.

Це перше дослідження, яке висвітлює важливий зв'язок між зміненим внутрішньоутробним розвитком мозку плода, який зазнає високого рівня токсичного стресу під час вагітності, та довгостроковими наслідками щодо когнітивного розвитку у майбутньому. Дослідники спостерігали зміни у глибині борозни та об'ємі лівого гіпокампа у плодів в утробі матері, що могло пояснити проблеми нервового розвитку після народження. З віком ці діти можуть мати постійні соціально-емоційні проблеми і труднощі у налагодженні позитивних стосунків з оточуючими, включаючи своїх матерів.

Було зроблено висновок, що підвищений рівень тривоги, депресія та стрес у жінок під час вагітності змінювали ключові особливості мозку плода, що згодом знизило когнітивний розвиток їхніх нащадків у віці 18 міс. Для подальшого підтвердження цього необхідні майбутні дослідження з більшим розміром вибірки, які відображатимуть більше регіонів і груп населення [6].

Ще одна робота, проведена у цій самій клініці, доводить зв'язок стресу під час вагітності та його шкід-

ливості для мозку ненародженої дитини. Стрес, який жінка зазнає під час вагітності, може вплинути на мозок її ненародженої дитини, що задокументовано на скануванні мозку плода. Плоди майбутніх мам з високим рівнем тривожності, швидше за все, мали більш слабкі зв'язки між двома ділянками мозку, залученими до виконавчих і вищих когнітивних функцій, і сильніші зв'язки між частинами мозку, пов'язаними з емоційним і поведінковим контролем.

«Токсичні» рівні тривоги мають прямий вплив на те, як мозок плода формується та організується внутрішньоутробно. «Токсичний» рівень тривоги у дослідженні був визначений як рівень стресу, який заважав би здатності жінки успішно виконувати свої повсякденні обов'язки, але недостатній для того, щоб клінічно діагностувати його як психічне захворювання або розлад. Стрес змушує гіпофіз і надниркові залози «наповнювати» тіло гормонами «борись, або біжи», які спочатку мали на меті допомогти нам втекти від диких тварин та інших небезпек.

Сьогодні ми живемо у стані хронічного стресу, і хімічні речовини, до складу яких входить гормон стресу кортизол, мають здатність долати плацентарний бар'єр. Зв'язок між стресом і розвитком мозку плода виявився особливо тривожним для жінок, які були вагітними під час пандемії, оскільки попередні дослідження встановили, що стрес для вагітних в епоху COVID-19 подвоївся або навіть потроївся. Високий рівень стресу під час вагітності порушує біохімію мозку дитини та ріст гіпокампа – ділянки мозку, яка бере участь у формуванні нових спогадів, а також пов'язаних з навчанням та емоціями.

Окрім цих впливів, материнський стрес (навіть до зачаття!) може скоротити довжину теломер дитини (складних структур ДНК, розташованих на кінчиках хромосом, що відповідають за захист клітин від старіння у міру їхнього розмноження), що в її подальшому житті може бути пов'язано з більш високим ризиком захворювань серця, раку та ранньої смерті [7].

Ці та інші дослідження доводять, що стрес під час вагітності позначається не тільки на її перебігу, а й на розвитку дитини: на постнатальний період, її здоров'я у дорослому і навіть літньому віці. Тут основними аспектами пренатального програмування є:

- серцево-судинні захворювання та смерть від них дорослої людини (у дорослих, які розвивалися у несприятливих умовах внутрішньоутробно, існує підвищений ризик ішемічної хвороби серця, інфаркту міокарда та інсульту);
- захворювання репродуктивної системи та підвищена ймовірність безпліддя у жінок;
- порушення розвитку нервової системи, пов'язані як із серйозними неврологічними чи психічними проблемами (аутизм), так і з особистісними особливостями (синдром дефіциту уваги та гіперактивність).

Підвищений рівень кортизолу у матері впливає на формування стресової реакції у потомства, у результаті чого нервова система дитини легко збуджується, розвиваються непосидючість, гіперактивність, імпульсивність [2].



**Ведення вагітності в умовах хронічного стресу**

Для запобігання цим негативним впливам вагітним під час періоду гестації та, бажано, напередодні настання вагітності слід проводити профілактичні заходи, спрямовані на посилення захисних реакцій організму у несприятливих умовах. До них можна віднести повноцінне харчування, визначення психотипу особистості жінки перинатальним психологом та проведення відповідних психологічних практик, достатня дотація важливих вітамінів та мікроелементів з антиоксидантними та іншими захисними властивостями (фолати, залізо, магній, вітаміни групи В, С, Е, D, омега-3 поліненасичені жирні кислоти, особливо докозагексаєнова кислота з її тропністю до нервової системи та органів зору плода) [2, 8–28].

Використання препаратів магнію у вагітних з підвищеною тривожністю є патогенетично обґрунтованим та корисним з огляду на його вплив на ЦНС, на біохімічні процеси у плаценті та ендотелії, ріст та розвиток плода, нормалізацію процесів сну. Дефіцит магнію у матері клінічно може проявлятися порушенням м'язової скоротливості (судомні скорочення литкових м'язів, підвищення скоротливості м'язів матки, особливо в умовах стресу при активації внутрішньоклітинного кальцію). Це може спровокувати викидень у I–II триместрах вагітності або передчасні пологи у III триместрі, розвиток істміко-цервікальної недостатності, затримки росту плода, прееклампсії, порушень поведінкових та когнітивних навичок у дитини у майбутньому [13–18, 20].

Додаткові позитивні ефекти синергізму з магнієм додають вітаміни групи В, зокрема вітамін В6 та оротова кислота (вітамін В13). Їхнє застосування справляє антистресовий ефект у період воєнного часу [14–18]. Вітамінно-мінеральним комплексом, що позитивно впливає на зазначені процеси, є капсули Прегнемаг (ТОВ «Біхелс», Україна): хелатний комплекс, який містить морський магній «Simag™55» (очищений природний морський мінеральний екстракт) з двома провідниками та фіксатором магнію (вітамін В6 та оротова кислота) для забезпечення найвищої біодоступності – 300 мг (150 мг × 2) елементарного магнію на добу + 25 мг оротової кислоти + 2,7 мг вітаміну В6.

Прегнемаг вживають двічі на добу у формі пероральних капсул, що зручно та ефективно. Слід поінформувати пацієнтку щодо необхідності робити інтервал 2–3 год між вживанням комплексу Прегнемаг та препаратів заліза та/або кальцію для кращого засвоєння і запобігання побічним ефектам та щодо припинення вживання комплексу у 36 тиж гестації для запобігання уповільненню підготовчих процесів до пологів [2]. Рекомендовано відновити вживання Прегнемагу після пологів з метою підтримання антистресового ефекту, що сприяє збереженню лактації у матері.

Допомогою лікарям, які спостерігають вагітних, у визначенні загрозливих ознак у психічному стані жінок є використання Единбурзької шкали післяпологової депресії (Edinburgh Postnatal Depression Scale), що є обов'язковим згідно з чинними Стандартами медичної допомоги «Нормальна вагітність» [26]. Згідно з Інструкцією з використання та оцінювання за шкалою

післяпологової депресії, у документі зазначено, що депресія уражує від 7 до 19% вагітних, однак багато жінок не отримують належної медичної допомоги.

Основним фактором ризику антенатальної депресії є наявність перинатальної або іншої депресії в анамнезі. Інші фактори ризику включають поточну тривогу, незаплановану або небажану вагітність, життєвий стрес, насильство з боку інтимного партнера, фізичне та/або сексуальне насильство впродовж усього життя, погану соціальну підтримку та хронічні екстрагенітальні захворювання. Ці жінки можуть доглядати за собою, іншими членами родини та займатися домашніми справами, але їхнє задоволення від життя значно погіршується, і цілком можливо, що це може мати довготривалі наслідки.

Единбурзька шкала постнатальної депресії (EPDS) є простою у застосуванні і зарекомендувала себе як ефективний інструмент скринінгу депресії під час вагітності та у післяпологовий період. Вона складається з 10 коротких запитань. Жінка вибирає одну з чотирьох можливих відповідей, найближчу до того, як вона почувалася протягом останнього тижня. Більшість жінок легко заповнюють шкалу менш ніж за п'ять хвилин. Відповіді оцінюються у 0, 1, 2 і 3 бали, на підставі цієї оцінки визначають тяжкість симптому. Пункти 3, 5–10 є зворотними (тобто 3, 2, 1 і 0 балів). Загальну кількість балів визначають за сумою оцінок за кожен із 10 пунктів, максимальна сума становить 30 балів.

Вагітні або матері, які набрали більше 12 або 13 балів, ймовірно, страждають на депресію різного ступеня тяжкості, тому їм слід звернутися по медичну допомогу. Особливу увагу слід приділяти жінкам з позитивною відповіддю на запитання 10 про суїцидальні думки. Суїцидальні думки виявляють частіше, ніж спроби самогубства та смерті, у 4–8% вагітних. Для підтвердження діагнозу та розроблення плану лікування необхідне ретельне клінічне оцінювання медичним працівником, наприклад психотерапевтом або психіатром.

У сумнівних випадках (із загальною оцінкою від 5 до 9 балів) корисно повторити заповнення шкали через 2–4 тиж [26].

**Порушення дозрівання шийки матки перед пологами як результат дії стресогенних чинників**

Вагітність, що перебігає під впливом тривалого хронічного стресу, може ускладнюватися не тільки суто акушерськими та перинатальними проблемами (загроза невиношування, затримка росту плода, плацентарна дисфункція, когнітивні та поведінкові наслідки для новонародженого тощо), а й порушеннями формування пологової домінанти та підготовчих процесів у шийці матки (ШМ). У результаті це може призводити до переносування вагітності за рахунок розвитку токофобії як психологічної складової цих порушень.

Узагалі дозрівання ШМ перед пологами є мультифакторним процесом, що включає значну кількість елементів, складних процесів на психологічному, системному, тканинному, клітинному, генному та молекулярному рівнях. До них слід віднести [29–35]:

- розвиток токофобії та затримки процесів формування пологової домінанти – і, як наслідок, затримка настання пологів;
- денервацію ШМ та зміни у її кровопостачанні (формування кавернозноподібної трансформації судинного сплетення);
- локальне збільшення судинної проникності та діapedезу формених елементів;
- збільшення у стромі числа лейкоцитів та макрофагів і посилення їхньої функціональної активності;
- зміни у сполучнотканинній структурі екстрацелюлярного матриксу зі збільшенням вмісту гіалуринової кислоти та активацією Са;
- збільшення гідрофільності тканин зі схильністю колагену до дисперсії та підвищеної розтяжності тканин ШМ;
- тиск головки плода та передніх плодових вод на ШМ;
- зміни в епітелії ШМ, спрямовані на попередження пошкоджень та висхідного шляху інфікування.

Токофобія є складовою несвоєчасної підготовки вагітної до пологів в умовах стресу за відсутності або недостатньої корекції його впливу впродовж вагітності. Токофобія, або патологічний страх дітнародження, найчастіше пов'язана зі страхом болю – алгофобією, рідше – з острахом виникнення побутових та інших труднощів.

Цей стан має свій код у МКХ 10-го перегляду: F40 – фобічні тривожні розлади. Діагноз з кодом F40 включає 5 уточнюючих діагнозів (підрубрик МКХ-10), а саме: токофобія кодується як F40.2 – специфічні (ізолювані) фобії.

Токофобія поділяється на первинну (у жінок, що народжують вперше) та вторинну (у жінок з попереднім негативним досвідом пологів). Її поширеність у світі знаходиться у межах 1,9–14,2%, у середньому її частота у Європі становить 8% [36–40].

До чинників ризику первинної токофобії можна віднести випадковість вагітності:

- маніпулятивний характер мотивів, які спонукали жінку завагітніти (меркантильний, самоствердження, компенсаторний);
- вагітність поза шлюбом;
- подружня дисгармонія;
- дисфункціональна родина;
- несприятливі матеріально-побутові умови;
- деякі особистісні особливості (низька самооцінка, високий рівень тривожності тощо);
- соматичне нездоров'я; психічне нездоров'я.

Причинами розвитку вторинної токофобії можуть бути [38, 40]:

- тривожні типи особистості;
- попереднє сексуальне жорстоке поведіння з вагітною;
- минулі травмуючі пологи або будь-який травмуючий досвід у закладах охорони здоров'я;
- попередні репродуктивні втрати (викидні, зазмерла вагітність);
- перинатальні втрати (внаслідок пренатальної діагностики тяжкої патології; смерть одного з близнюків; смерть немовляти після реанімації тощо);

- тривалий період безпліддя;
- паління;
- низька соціальна підтримка і погані партнерські взаємини.

Для попередження розвитку подібного стану слід залучати перинатальних психологів, з ранніх термінів та до 36 тиж вагітності застосовувати препарати магнію з вітамінами групи В, а з 37-го тижня розпочинати проведення комплексу психопрофілактичної терапії та психофізіологічної підготовки до пологів.

Метою цих дій є формування позитивних емоцій у вагітної, почуття задоволеності, які сприяють підвищенню стійкості організму до дії різних стресогенних факторів, у тому числі і больового; підвищення продукування ендогенних ендорфінів, що зумовлює зміну порогу больової чутливості та приводить до скорочення часу хворобливих відчуттів під час пологів, їхньої інтенсивності, нівелювання психомоторного збудження.

Важливим є також формування у жінки свідомого ставлення до вагітності, навчання сприймати пологи як фізіологічний процес, а також створення позитивного емоційного фону та впевненості у сприятливому перебігу вагітності та завершенні пологів. Подолання страху болю під час пологів відбувається не тільки за допомогою знання природного для жінки механізму пологів, а й значною мірою за допомогою присутності близької людини, якій жінка довіряє [36, 39].

Як вже було зазначено, дозрівання ШМ перед пологами є мультифакторним процесом, де важливу роль, окрім психологічної складової, відіграють естрогени. Вони впливають на обмінні процеси та регулюють ріст матки, зумовлюючи гіперплазію та гіпертрофію ендометрія, беруть безпосередню участь у розвитку пологового акту, сенсibiliзуючи матку до дії окситоцину, впливають на сполучну тканину, приводячи до пом'якшення ШМ (цим пояснюється позитивний ефект від призначення естрогенів місцевої дії напередодні пологів).

Також відзначено сприятливий вплив достатнього місцевого рівня естрогенів на вагінальну екосистему, що гарантує проліферацію та дозрівання вагінального епітелію, а також відповідне накопичення глікогену – поживного субстрату для лактобактерій. Естрогени знижують здатність епітеліоцитів піхви пригнічувати ріст *C. albicans*, що зумовлює швидке утворення грибкових біоплівки. Отже, при зміні балансу естрогени/прогестерон наприкінці вагітності у бік переважання прогестерону порушуються механізми дозрівання ШМ, що призводить до переносження вагітності [33].

Поряд з цими чинниками важлива роль у підготовці ШМ до пологів належить стану сполучної тканини. Наприкінці вагітності головна складова частина тканин ШМ хондроїтинсульфат та гіалуринова кислота – ГК (кислі мукополісахариди) полімеризуються у результаті дії гіалуронідази, що сприяє розщепленню колагенових волокон та збільшенню гідрофільності ШМ.

Зміни складу основної речовини ШМ та часткове розсмоктування колагенових волокон за участю Са та ГК починаються у піхвовій частині ШМ, поширюючись поступово від зовнішнього вічка до внутріш-

нього, у результаті чого ділянка внутрішнього вічка пом'якшується та розкривається. Тому додавання до комплексу підготовчих заходів місцевих вагінальних препаратів, до складу яких входить ГК, є патогенетично обґрунтованим, оскільки позитивно впливає на процеси змін в екстрацелюлярному матриксі ШМ [34, 35].

Водночас слід відзначити роль інфекційного чинника у порушенні своєчасного дозрівання ШМ перед пологами, який виступає у синергізмі з гормональним та сполучнотканинним чинниками.

Виявлено, що чим нижчим є ступінь зрілості ШМ у терміні вагітності  $\geq 40$  тиж, тим частіше виявляють бактеріальний вагіноз (БВ), вагініти/цервіцити, у тому числі й кандидозні. Причому їхня вираженість тим більш значуща, чим більшим є термін переносування вагітності.

Підвищення рН піхвового середовища при БВ спричинює зниження активності колагенази, еластази та інших ферментів нейтрофільних лейкоцитів, що беруть участь у перебудові ШМ перед пологами. Так, при «незрілій» ШМ у 67% випадків виявлено цитологічну картину БВ, при «зрілій» – лише у 26%. Отже, дисбіотичні порушення у піхві призводять до змін місцевого імунітету, знижують функціональний резерв клітин, змінюючи їхню метаболічну активність (зміни синтезу білка клітинами ендцервіксу), погіршуючи біомеханічні властивості ШМ [30, 32, 41].

#### Підготовка до пологів в умовах стресу воєнного часу

Комплексна підготовка організму жінки до пологів в умовах хронічного стресу та певної токофобії (страх жінки перед пологами та невизначеність майбутнього для неї та її дитини під час війни) полягає не тільки у запобіганні стресовим впливам упродовж вагітності (препарати магнію з вітамінами групи В до 36-го тижня), проведенні комплексу психопрофілактичної терапії та психофізіологічної підготовки до пологів з 37-го тижня, а й у місцевому впливі на стан ШМ з урахуванням змін у сполучній тканині та корекції інфекційного чинника у ці самі терміни вагітності.

З цією метою доцільним та обґрунтованим є призначення Верікси (ТОВ «Біхелс», Україна) – вагінальних свічок на основі ГК для прискорення підготовчих змін у тканинах ШМ за рахунок стимуляції процесів синтезу власної ГК, зволоження слизової оболонки шляхом утримання молекул води; перешкоджання втраті вологи та утворення захисного бар'єра; регуляції ангиогенезу; сприяння синтезу колагену й еластину. Також ГК слугує провідником активних речовин углиб тканин завдяки модифікованій системі вивільнення, що забезпечує пролонговане відновлення та зволоження слизової оболонки у випадках акушерського травматизму [41–44].

Спеціальна основа супозиторію Верікси «Естерин В 02» сприяє поступовому вивільненню діючих речовин, рівномірному обволіканню і тим самим підвищує терапевтичний ефект засобу [45].

Наявність у складі Верікси рослинних складових (екстракт календули – 60 мг, екстракт алое – 60 мг,

масляний екстракт центели азіатської – 20 мг, екстракт масла чайного дерева – 2 мг) з протизапальним, імуномодулювальним, регенеративним та бактеріцидним ефектами дозволяє покращити стан вагінальної мікрофлори перед пологами та пластичний потенціал епітелію ШМ, а у післяпологовий період профілактує активацію патогенної мікрофлори та сприяє швидкому відновленню і загоєнню мікротравм внаслідок пологових пошкоджень.

Отже, завдяки комплексному складу засобу розширюються можливості його використання не тільки у гінекологічній практиці (атрофічні процеси піхви у менопаузі, загоєння ШМ після гінекологічних втручань), а й в акушерстві (підготовка ШМ до пологів та швидке загоєння пошкоджень м'яких тканин пологового каналу у післяпологовий період).

#### ВИСНОВКИ

Навіть за фізіологічного перебігу вагітність впливає на психіку жінки, а деякі автори розглядають її навіть як кризову ситуацію або як «період психологічної невизначеності». У жінок спостерігаються різні типи реакцій на вагітність: від відсутності будь-яких психологічних проблем до невротичного розвитку особистості.

Усі негаразди воєнного часу відбиваються не тільки на організмі матері та її психологічному стані, але й на стані внутрішньоутробного плода, у якого програмуються певні особливості фізичного та психічного здоров'я на все подальше життя. Для запобігання цим негативним впливам вагітним під час прегравідарного періоду та періоду гестації слід проводити профілактичні заходи, спрямовані на посилення захисних реакцій організму у несприятливих умовах.

Дозрівання шийки матки (ШМ) перед пологами є мультифакторним процесом, що включає значну кількість елементів, складних процесів на психологічному, системному, тканинному, клітинному, генному та молекулярному рівнях. Комплексна підготовка організму жінки до пологів в умовах хронічного стресу та певної токофобії полягає не тільки у запобіганні стресовим впливам упродовж вагітності (препарати магнію з вітамінами групи В до 36-го тижня гестації), проведенні комплексу психопрофілактичної терапії та психофізіологічної підготовки до пологів з 37-го тижня, а й у місцевому впливі на стан ШМ з урахуванням змін у сполучній тканині та корекції інфекційного чинника у ці самі терміни вагітності.

Рекомендованим до 36 тиж вагітності вітамінно-мінеральним комплексом з магнієм є Прегнемаг – хелатний комплекс морського магнію «Simag™55» з двома провідниками та фіксатором (вітамін В6 та В13 – оротова кислота) для забезпечення найвищої біодоступності та пролонгованої дії.

З метою місцевої підготовки ШМ до пологів доцільним та обґрунтованим є призначення Верікси (ТОВ «Біхелс», Україна) – вагінальних свічок на основі гіалуронової кислоти (ГК) для прискорення підготовчих змін у тканинах ШМ за рахунок стимуляції процесів синтезу власної ГК та з антибактеріальними ефектами завдяки комплексу рослинних екстрактів.



# З ТУРБОТОЮ ПРО ЖІНОЧЕ ЗДОРОВ'Я



2 КАПСУЛИ НА ДОБУ

1 СУПОЗИТОРІЙ НА ДОБУ

**ПРЕГНЕМАГ®** – Хелатний комплекс **Морського Магнію «Simag™55»** та вітамінів **B6 і B13** – Mg – fixing Agent

- Рекомендовано у складі комплексної підготовки до пологів та після пологів з метою підтримання антистресового ефекту, що сприяє збереженню лактації у матері;<sup>1</sup>
- Натуральний Морський Магній Simag™55 – унікальний екстракт морських мінералів вищої якості екстрагується без розчинників, що гарантує високий вміст активного магнію;<sup>2</sup>
- Пролонгований ефект – Додавання вітаміну B6 оптимізує всмоктування, B13 (оротова кислота) – Mg-fixing agent – фіксує Mg в клітинах, таким чином потенціює та пролонгує ефект Mg;<sup>3</sup>

**ВЕРІКСА™** містить натуральні компоненти для підтримки здоров'я слизової оболонки у період підготовки шийки матки до пологів та в післяпологовому періоді<sup>1</sup>

- сприяє зміцненню стінок піхви<sup>4</sup>
- стимулює синтез колагену<sup>4</sup>
- проявляє зволожуючі властивості<sup>4</sup>
- сприяє загоєнню та усуненню запальної реакції<sup>4</sup>
- сприяє відновленню оптимальних показників рН<sup>4</sup>
- сприяє підсиленню місцевого імунітету<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Науково – практичний журнал «Репродуктивне здоров'я жінки» №6 (77), 2024

<sup>2</sup><https://www.nexira.com/brand/simag/>

<sup>3</sup>Науково – практичний журнал «Репродуктивне здоров'я жінки» №1 (64), 2023

<sup>4</sup>Інформація до застосування засобу гігієнічно-профілактичного «Верікса»





## Відомості про авторів

**Жабченко Ірина Анатоліївна** – д-р мед. наук, проф., завідувачка, відділення патології вагітності та пологів, ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», м. Київ; тел.: (044) 483-80-91. *E-mail: izhab@ukr.net*  
ORCID: 0000-0001-5622-5813

**Ліщенко Інеса Сергіївна** – канд. мед. наук, наук. співроб., відділення патології вагітності та пологів, ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», м. Київ; тел.: (044) 483-80-59. *E-mail: inesa.lishchenko@ukr.net*  
ORCID: 0000-0002-0124-765X

**Коваленко Тамара Миколаївна** – канд. наук з фіз. вих., ст. наук. співроб., відділення патології вагітності та пологів, ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», м. Київ; тел.: (044) 483-80-59. *E-mail: tomak1405@gmail.com*  
ORCID: 0000-0001-7999-7066

**Бондаренко Олена Миколаївна** – канд. мед. наук, ст. наук. співроб., відділення патології вагітності та пологів, ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», м. Київ; тел.: (044) 483-80-59. *E-mail: helena-bondarenki@gmail.com*  
ORCID: 0000-0001-7891-4492

**Сивура Ольга Олегівна** – ст. лаборантка, відділення патології вагітності та пологів, ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», м. Київ; тел.: (044) 483-80-59. *E-mail: sivrka@gmail.com*  
ORCID: 0009-0001-1181-4857

## Information about the authors

**Zhabchenko Iryna A.** – MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pathology of Pregnancy and Childbirth, All-Ukrainian Center of Motherhood and Childhood of the NAMS of Ukraine, Kyiv; tel.: (044) 483-80-91. *E-mail: izhab@ukr.net*  
ORCID: 0000-0001-5622-5813

**Lishchenko Inesa S.** – MD, PhD, Researcher, Department of Pathology of Pregnancy and Childbirth, All-Ukrainian Center of Motherhood and Childhood of the NAMS of Ukraine, Kyiv; tel.: (044) 483-80-59. *E-mail: inesa.lishchenko@ukr.net*  
ORCID: 0000-0002-0124-765X

**Kovalenko Tamara M.** – PhD, Senior Researcher, Department of Pathology of Pregnancy and Childbirth, All-Ukrainian Center of Motherhood and Childhood of the NAMS of Ukraine, Kyiv; tel.: (044) 483-80-59. *E-mail: tomak1405@gmail.com*  
ORCID: 0000-0001-7999-7066

**Bondarenko Olena M.** – Md, PhD, Senior Researcher, Department of Pathology of Pregnancy and Childbirth, All-Ukrainian Center of Motherhood and Childhood of the NAMS of Ukraine, Kyiv; tel.: (044) 483-80-59. *E-mail: helenabondarenki@gmail.com*  
ORCID: 0000-0001-7891-4492

**Syvura Olha O.** – Senior Laboratory Assistant, Department of Pathology of Pregnancy and Childbirth, All-Ukrainian Center of Motherhood and Childhood of the NAMS of Ukraine, Kyiv; tel.: (044) 483-80-59. *E-mail: sivrka@gmail.com*  
ORCID: 0009-0001-1181-4857

## ПОСИЛАННЯ

- Nieminen K, Malmquist A, Wijma B, Ryding EL, Andersson G, Wijma K. Nulliparous pregnant women's narratives of imminent childbirth before and after internet-based cognitive behavioural therapy for severe fear of childbirth: a qualitative study. *BJOG*. 2015;122(9):1259-65. doi: 10.1111/1471-0528.13358.
- Zhabchenko I, Korniets N, Kovalenko T, Tertychna-Telyuk S, Lishchenko I, Bondarenko O. War, stress, pregnancy: how to reconcile problematic issues? *Reprod Health Woman*. 2023;(1):21-8.
- Gebuzza G, Kazmierczak M, Gierszewska M. Fear of childbirth in the third trimester of pregnancy and its relationship with the state of newborn. *Med Oglona Nauki Zdrowiu*. 2015;21(1):39-44.
- Müldner-Nieckowski Ł, Cyranka K, Smiatek-Mazgaj B, Mielimaka M, Sobarski J, Rutkowski K. Psychotherapy for pregnant women with psychiatric disorders. *Psychiatr Pol*. 2015;49(1):49-56. doi: 10.12740/PP/31493.
- Children National. Maternal anxiety affects the fetal brain. New findings emphasize importance of mental health support for pregnant women [Internet]. *Children National*. 2020. Available from: <https://www.childrensnational.org/about-us/newsroom/2022/stress-anxiety-and-depression-during-pregnancy-may-hinder-toddlers-cognitive-development>.
- Children National. Stress, anxiety and depression during pregnancy may hinder toddler's cognitive development [Internet]. *Children National*. 2022. Available from: <https://www.childrensnational.org/about-us/newsroom/2022/stress-anxiety-and-depression-during-pregnancy-may-hinder-toddlers-cognitive-development>.
- LaMotte S. Stress during pregnancy may harm unborn baby's brain, studies find [Internet]. *CNN Health*. 2020. Available from: <https://www.cbsnews.com/baltimore/news/stress-during-pregnancy-may-harm-unborn-babys-brain-studies-find/2020>.
- World Health Organization. WHO antenatal care recommendations for a positive pregnancy experience. Nutritional interventions update: Multiple micronutrient supplements during pregnancy [Internet]. Geneva: WHO; 2020. 58 p. Available from: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/333561/9789240007789-eng.pdf?sequence=1>.
- Moussa HN, Hosseini Nasab S, Haidar ZA, Blackwell SC, Sibai BM. Folic acid supplementation: what is new? *Fetal, obstetric, long-term benefits and risks*. *Future Sci OA*. 2016;2(2):FSO116. doi: 10.4155/fsoa-2015-0015.
- Pavord S, Myers B, Robinson S, Allard S, Strong J, Oppenheimer C, et al. UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy. *Br J Haematol*. 2012;156(5):588-600. doi: 10.1111/j.1365-2141.2011.09012.x.
- Bulavenco OV. The modern view of an obstetrician-gynecologist on multivitamin complexes for pregnant women. *Reprod Endocrinol*. 2019;3(47):64-6.
- Rosner JY, Gupta M, McGill M, Xue X, Chatterjee PK, Yoshida-Hay M, et al. Magnesium deficiency during pregnancy in mice impairs placental size and function. *Placenta*. 2016;39:87-93. doi: 10.1016/j.placenta.2016.01.009.
- Schlegel RN, Spiers JG, Moritz KM, Cullen CL, Björkman ST, Paravicini TM. Maternal hypomagnesemia alters hippocampal NMDAR subunit expression and programs anxiety-like behaviour in adult offspring. *Behav Brain Res*. 2017;328:39-47. doi: 10.1016/j.bbr.2017.04.009.
- Dalton LM, Ni Fhloinn DM, Gaydardzhieva GT, Mazurkiewicz OM, Leeson H, Wright CP. Magnesium in pregnancy. *Nutr Rev*. 2016;74(9):549-57. doi: 10.1093/nutrit/nuw018.
- Borys OM. The problem of deficit reduction during pregnancy and the possibility of its correction. *Coll Sci Papers Assoc Obstet-Gynecol Ukr*. 2015;(1):66-71.
- Dikke GB. The role of magnesium in physiological pregnancy: proof controversy. *Medical Sonnet*. 2016;19:96-102.
- Grober U, Schmidt J, Kisters K. Magnesium in Prevention and Therapy. *Nutr*. 2015;7(9):8199-226. doi: 10.3390/nu7095388.
- Tereschenko E. Magnesium and pregnancy: known and new facts. *Health Ukr*. 2017:10-1.
- Palacios C, Kostuik LK, Peña-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;7(7):CD008873. doi: 10.1002/14651858.CD008873.pub4.
- Zhabchenko IA, Sydmak OR, Lishchenko IS, Bondarenko OM. Peculiarities of micronutrient metabolism in pregnant women with obesity (review of the literature). *Zaporizhzhya Med J*. 2021;3(126):446-53.
- DeLuca GC, Kimball SM, Kolasinski J, Ramagopalan SV, Ebers GC. Review: the role of vitamin D in nervous system health

- and disease. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2013;39(5):458-84. doi: 10.1111/nan.12020.
22. Sultan S, Taimuri U, Basnan SA, Ai-Orabi WK, Awadallah A, Almowald F, et al. Low Vitamin D and Its Association with Cognitive Impairment and Dementia. *J Aging Res.* 2020;2020:6097820. doi: 10.1155/2020/6097820.
23. Lisi Dzh, Ribolsi M, Sirakuzano A, Niolu K. Maternal vitamin D and its role in determining the origin of fetal mental health. *Curr Pharm Des.* 2020;26(21):2497-509. doi: 10.2174/138161282666620050609385.
24. Madison AA, Belury MA, Andridge R, Renna ME, Rosie SM, Malarkey WB, et al. Omega-3 supplementation and stress reactivity of cellular aging biomarkers: an ancillary substudy of a randomized, controlled trial in midlife adults. *Mol Psychiatry.* 2021;26(7):3034-42. doi: 10.1038/s41380-021-01077-2.
25. Rajabi-Naeeni M, Dolatian M, Qorbani M, Vaezi AA. Effect of omega-3 and vitamin D co-supplementation on psychological distress in reproductive-aged women with pre-diabetes and hypovitaminosis D: A randomized controlled trial. *Brain Behav.* 2021;11(11):e2342. doi: 10.1002/brb3.2342.
26. Ministry of Health of Ukraine. Standards of medical care "Normal pregnancy" [Internet]. 2022. Order No. 1437. 2022 Aug 9. Available from: [https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/08/2022\\_1437\\_smd\\_nv.pdf](https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/08/2022_1437_smd_nv.pdf).
27. Veropotvelyan PN, Veropotvelyan NP, Pogulyay YuS, Holodova NS. The importance of micronutrients in pregnancy. *Women's Health.* 2014;8(94):57-64.
28. Mazur IP, Tatarchuk TF, Gabal VA. Mineral metabolism during pregnancy and its adequate correction. *Reprod Endocrinol.* 2016;1(27):36-40.
29. Antonyuk A. Diagnosis, treatment and prevention of pathology of mucous membranes in women. New in diagnostics, treatment, prevention. *Ukr Med J.* 2014;6(104):28-9.
30. Zhabchenko IA, Lishchenko IS. Correction of dysbiotic complications in case of cervical discord before childbirth. *Man Med.* 2018;102(7):34-7.
31. Pirogov VI, Shurpyak SO. Modern trends in the prevention and treatment of infectious processes in the lower departments of state bodies. *Reprod Endocrinol.* 2019;6(50):18-21. doi: 10.18370/2309-4117.2018.50.18-2.
32. Adad SJ, de Lima RV, Sawan ZT, Silva ML, de Souza MA, Saldanha JC, et al. Frequency of *Trichomonas vaginalis*, *Candida* sp and *Gardnerella vaginalis* in cervical-vaginal smears in four different decades. *Sao Paulo Med J.* 2001;119(6):200-5. doi: 10.1590/s1516-31802001000600004.
33. Zhabchenko IA, Lishchenko IS, Sydmak OR, Bondarenko OM. Peculiarities of hormonal homeostasis in women with impaired ripening of the cervix. *Women's Health.* 2018;8(134):38-42.
34. Oleshko V.F. Prevention of obstetric and perinatal complications in pregnant women with insufficiency of the obturation function of the cervix. Kyiv: Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology; 2017. 235 p.
35. Zhabchenko IA, Lishchenko IS, Buran W. Peculiarities of the exchange of external tissue and some microelements in pregnant women with gestational diabetes. *Reprod Endocrinol.* 2020;1(51):37-41.
36. Tatarchuk TF, Kosei NV. Academic lectures on obstetrics and gynecology: Collection of lectures edited by Acad. Yu.G. Antipkin. Kyiv: Kriektiv Media; 2023. 424 p.
37. O'Connell MA, Leahy-Warren P, Khashan AS, Kenny LC, O'Neill SM. Worldwide prevalence of tocophobia in pregnant women: systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2017;96(8):907-20. doi: 10.1111/aogs.13138.
38. Sioma-Markowska U, Żur A, Skrzypulec-Plinta V, Machura M, Czajkowska M. Causes and frequency of tocophobia - own experiences. *Ginekol Pol.* 2017;88(5):239-43. doi:10.5603/GP.a2017.0045.
39. Vladimirov O, Tofan N, Goncharova A, Trembach T. Psychological preparation of pregnant women for motherhood: methodological recommendations. Kyiv; 2014. 42 p.
40. Handelzalts JE, Becker G, Ahren MP, Lurie S, Raz N, Tamir Z, et al. Personality, fear of childbirth and birth outcomes in nulliparous women. *Arch Gynecol Obstet.* 2015;291(5):1055-62. doi: 10.1007/s00404-014-3532-x.
41. Dos Santos CCM, Uggioni MLR, Colonetti T, Colonetti L, Grande AJ, Da Rosa MI. Hyaluronic Acid in Postmenopause Vaginal Atrophy: A Systematic Review. *J Sex Med.* 2021;18(1):156-66. doi: 10.1016/j.jsxm.2020.10.016.
42. Costantino D, Guaraldi C. Effectiveness and safety of vaginal suppositories for the treatment of the vaginal atrophy in postmenopausal women: an open, non-controlled clinical trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2008;12(6):411-6.
43. Costantino D, Piro F. Hyaluronic acid for treatment of the radiation therapy side effects: a systematic review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2018;22(21):7562-72. doi: 10.26355/eurrev.201811\_16298.
44. Wierzbicka A, Mańkowska-Wierzbicka D, Cieślewicz S, Stelmach-Mardas M, Mardas M. Interventions Preventing Vaginitis, Vaginal Atrophy after Brachytherapy or Radiotherapy Due to Malignant Tumors of the Female Reproductive Organs-A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(8):3932. doi: 10.3390/ijerph18083932.
45. Benyuk VO, Kurochka W, Oleshko VF, Momot AA, et al. Modern integrated approach in the treatment of atrophic vaginitis in women of menopausal. *Reprod Health Woman.* 2022;(5):51-6. doi: 10.30841/2708-8731.5.2022.265473.

*Стаття надійшла до редакції 30.07.2024. – Дата першого рішення 08.08.2024. – Стаття подана до друку 30.08.2024*



# Vaginal microbiome: modern approaches for correction and/or restoration

V. V. Artyomenko<sup>1,2</sup>, L. V. Mnikh<sup>1</sup>, N. V. Domakova<sup>1,3</sup>, Ioan Dumitru Suciu<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Odessa National Medical University

<sup>2</sup>MNE «Odesa Maternity Hospital No. 5» of Odesa City Council

<sup>3</sup>CNE «Bilyaiv Multidisciplinary Hospital» of the Bilyaiv City Council

<sup>4</sup>Polizu Clinical Hospital, Alessandrescu-Rusescu National Institute for Mother and Child Health, Bucharest, Romania

Today, women's health is a separate issue for doctors of many specialties, including obstetricians and gynecologists, family doctors, etc. There is a wide range of treatment options for managing diseases of the reproductive system in women. But despite this, many of these strategies do not work for our patients. Therefore, we need the latest personalized approaches to therapy.

One of the newest trends in women's health is the correction or restoration of the vaginal microbiome. In our previous publications, we have covered the issue of the normal composition of the vaginal microbiome and its changes in various pathological conditions. Modification of the vaginal microbiome can be a useful strategy in the treatment of sexually transmitted infections, bacterial vaginosis, candidiasis, benign, precancerous and even malignant diseases of the female reproductive system, miscarriage, preterm birth and other pregnancy complications.

The concept of using exogenous microorganisms as a treatment has been known for centuries. Possible mechanisms by which exogenous strains of lactobacilli can affect vaginal microbiome include vaginal recolonization, increased production or release of lactic acid and other antimicrobial compounds, and modulation of the local mucosal immune response. From a microbiome perspective, "prebiotics" are nutraceutical compounds that induce bacterial growth or the activity of probiotics or beneficial endogenous microorganisms. One of the limitations of prebiotics is their dependence on the presence of lactobacilli, which are absent or almost absent in dysbiosis. Symbiotics are combinations of prebiotics and probiotics based on the concept that the first nutraceutical can improve the bacterial growth and function of the other.

This review highlights the latest views on correction and/or restoration of the vaginal microbiome using not only probiotics, prebiotics, and symbiotic, but also phage-altering agents, phage therapy, vaginal microbiome transplantation, etc. Such methods of correction and/or restoration are currently relevant in the reproductive medicine, gynecology and obstetrics all over the world. Despite the fact that these are the newest methods of correction and/or restoration, they are developing every day and require more detailed coverage of this issue.

**Keywords:** vaginal microbiome, probiotics, prebiotics, symbiotics, transplantation of the vaginal microbiome, personalized medicine.

## Вагінальний мікробіом: сучасні підходи до корекції та/або відновлення

V. V. Артьоменко, Л. В. Мніх, Н. В. Домакова, Ioan Dumitru Suciu

Здоров'я жінки сьогодні – це окрема тема для лікарів багатьох спеціальностей, у тому числі акушерів-гінекологів, сімейних лікарів тощо. Існує широкий вибір засобів для лікування захворювань репродуктивної системи у жінок. Але незважаючи на це, багато з цих стратегій не працюють. Тому потрібні новітні персоналізовані підходи до терапії.

Однією з новітніх тенденцій є корекція або відновлення мікробіому піхви. У наших попередніх публікаціях висвітлено питання нормального складу мікробіому піхви та його змін за різних патологічних станів. Модифікація вагінального мікробіому може бути корисною стратегією у лікуванні інфекцій, що передаються статевим шляхом, бактеріального вагінозу, кандидозу, доброякісних, передракових і навіть злоякісних захворювань жіночої репродуктивної системи, викидня, передчасних пологів та інших ускладнень вагітності.

Концепція використання екзогенних мікроорганізмів як лікування відома людству протягом століть. Можливі механізми, за допомогою яких екзогенні штами лактобактерій можуть впливати на вагінальний мікробіом, включають реколонізацію піхви, збільшення виробництва або вивільнення молочної кислоти та інших антимікробних сполук, а також модуляцію місцевої імунної відповіді слизової оболонки.

З погляду мікробіому, «пребіотики» – це нутрицевтики, які індукують ріст бактерій, або активність пробіотиків, або корисних ендогенних мікроорганізмів. Одним з обмежень пребіотиків є їхня залежність від наявності лактобактерій, які відсутні або майже відсутні при дисбактеріозі. Симбіотики – це комбінації пребіотиків і пробіотиків, засновані на концепції, що перший нутрицевтик може покращити ріст бактерій і функцію іншого.

У цьому огляді висвітлюються останні погляди на корекцію та/або відновлення вагінального мікробіому за допомогою не лише пробіотиків, пребіотиків і симбіотиків, а й фагозмісних агентів, фаготерапії, трансплантації вагінального мікробіому тощо. Такі методи корекції та/або відновлення на сьогодні є актуальними у світовій репродуктології, гінекології та акушерстві. Незважаючи на те, що це новітні методи корекції та/або реставрації, вони розвиваються з кожним днем і вимагають більш детального висвітлення.

**Ключові слова:** вагінальний мікробіом, пробіотики, пребіотики, симбіотики, трансплантація вагінального мікробіому, персоналізована медицина.

Over the past decade, technological advances have increased the number and quality of studies of the human microbiome. One of the areas of this research is the vaginal microbiome (VMB), which helps to better understand the changes in the VMB in different conditions and the interaction between microbes and the host. Despite a number of publications on VMB, no significant progress has been made to date correction and/or restoration VMB.

Standard approaches based on the use of antibiotics or antifungal agents are usually effective in acute episodes, but often insufficient in recurrent conditions. A current issue is progressive antibiotic resistance, which is a predictor that such therapeutic strategies are not acceptable for some patients. At the same time, it is known that VMB undergo changes in various pathological conditions, such as viral, bacterial and fungal infections, polycystic ovary syndrome, physiological and complicated pregnancy, etc., and these conditions require a holistic and personalized approach to the treatment of such women.

In our previous publications, we have covered the issue of the normal composition of the VMB and its changes in various pathological conditions [1, 2]. Thus, it is known that the microbiome of the VMB mainly consists of anaerobic and facultative anaerobic flora. Normally, the dominant bacteria in the vagina are lactobacilli. In addition, the VMB is homeostatic and regulated by estrogen levels. The vaginal microbiome undergoes changes during pregnancy, menstruation, menopause, hormone use, and age-related changes in women (Fig. 1).

A thorough characterization of the optimal/healthy bacterial community is a fundamental issue in vaginal microbiome research. Initially, the vaginal microbiome was thought to be simply composed of *Lactobacillus*. With the introduction of high-throughput sequencing methods, it is now well-established that the vaginal microbiome is more diverse than previously thought [4–6].

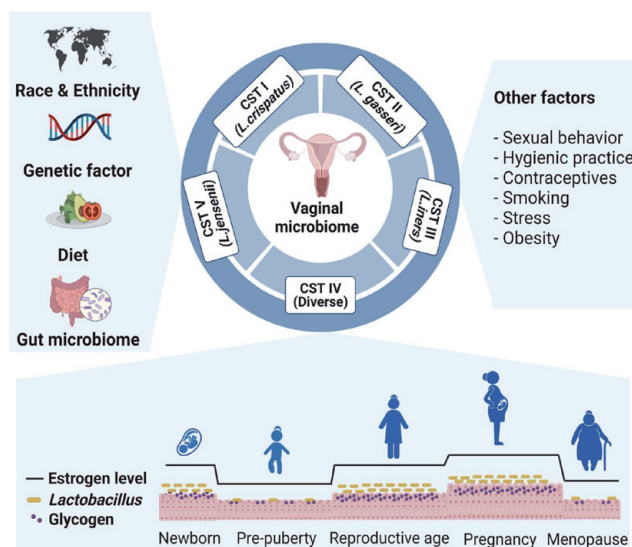
It is important that the composition of the vaginal microbiome changes dynamically in response to various internal and external factors [7]. Many scientists have tried to determine the optimal microbial composition of the vagina, despite the enormous difficulties due to the dynamic nature of the vaginal microbiome [2].

Modification of the VMB can be a useful strategy in the treatment of sexually transmitted infections (STIs), bacterial vaginosis (BV), candidiasis, benign, precancerous and even malignant diseases of the female reproductive system, miscarriage, preterm birth and other pregnancy complications [8]. As mentioned above, antibacterial and antifungal drugs can be one of the treatment strategies, but the insufficient level of therapeutic response and high relapse rate are pushing scientists to find new treatment tactics [9].

To date, there are various approaches aimed at therapeutic «manipulation» of existing VMBs, such as probiotics, prebiotics, symbiotics, acidifiers, activated charcoal, phage therapy and VMB transplantation. So, in this publication, we would like to cover these strategies in more detail.

Peculiarities of prescribing drugs for Correction and/or Restoration of the vaginal microbiome

The method of administration is a key factor affecting the effectiveness of the drug, especially a probiotic. Vaginal use is more acceptable because of the direct delivery of



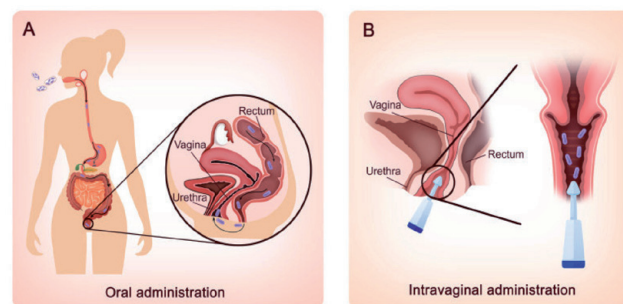
**Fig. 1. Various internal and external factors affecting the vaginal microbiome [3]**

drugs from the microorganism. Thus, we get a high concentration in the place where their activity is needed. Nevertheless, oral administration is chosen by most women as more acceptable and compliant. Oral administration may be preferred to topical application during menstruation. Oral administration also involves the gut microbiome in the mechanism of action of pro-, pre- and symbiotics. Since there is a direct link between food, the gut and the vagina, the fecal microbiome is a potential source of VMB [10–12].

The gut is a key environment for the interaction between the microbiome and the immune system, affecting: T cell populations, such as regulatory T cells; short-chain fatty acids, etc. Thus, microbes in the gut can also indirectly affect diseases not related to the gut itself, but be one of the links in the pathogenetic mechanism (Fig. 2) [13].

**Probiotics**

The concept of using exogenous microorganisms as a treatment has been known to mankind for centuries. Possible mechanisms by which exogenous strains of lactobacilli can affect VMB include vaginal recolonization, increased production or release of lactic acid and other antimicrobial compounds, and modulation of the local mucosal immune response [9].



**Fig. 2. (A) Oral administration. (B) Intravaginal administration [14]**

Probiotics are living microorganisms that provide health benefits when consumed in adequate amounts [11]. Probiotics are commonly used to treat or prevent vaginal conditions, either alone or as part of a holistic treatment regimen. Probiotics are generally considered safe, but side effects and complications can vary and include gastrointestinal changes and even serious ones such as sepsis and the transfer of antibiotic-resistance genes to host bacteria.

There are several problems in interpreting the study. First, different probiotic products contain a wide range of lactobacilli and other bacteria. Second, there is little evidence to date that probiotic use leads to vaginal colonization with these strains, and most studies do not distinguish between endogenous lactobacilli and probiotic strains. Thirdly, there is a lack of quality control in the production of probiotic products, which means that the purity and efficacy of the products may be variable [15–17].

To date, it has been established that probiotics containing lactobacilli and administered vaginally may be promising for the treatment and prevention of bacterial vaginitis, but their effectiveness against fungal flora has not yet been proven. Long-term antibiotic use has also been found to be more effective in reducing the recurrence of bacterial vaginitis than the use of probiotics [18–20]. In addition, studies have found that the detection of probiotic strains in the vagina after a period of treatment does not last long, suggesting that none of the probiotic strains evaluated have sufficiently colonized the vagina [9].

In VMB, *L. crispatus* is associated with the lowest vaginal pH, lowest levels of pro-inflammatory cytokines, and lowest risk of gynaecological and obstetric complications, and is therefore considered the dominant species associated with vaginal health. Most probiotic studies have not evaluated *L. crispatus* strains and have used strains derived from the gut or from traditional fermented foods.

In our opinion, the use of probiotics based on lactobacilli in women with lactose intolerance is logically questionable. The latest data suggest that the use of probiotics containing lactobacilli (*Lactobacillus reuteri* DSM 17938 and *Lactobacillus acidophilus* DDS-1, etc.) has a positive effect on the course of lactase deficiency and lactose intolerance in patients [21, 22].

*L. crispatus* CTV-05 was isolated more than 26 years ago from the vagina of a healthy woman [23, 24]. A series of studies were conducted on its basis to assess its colonization potential [23], to develop a fingerprinting method to distinguish the probiotic strain from endogenous lactobacilli [24]. These studies demonstrated that CTV-05 did not colonize effectively in women who already had *L. crispatus* in their breast milk, unprotected sex reduced the likelihood of successful colonization, and there was no overall benefit in preventing the recurrence of BV [23].

Currently, the *Lactobacillus crispatus* CTV-05, is a live biopharmaceutical containing a strain of *Lactobacillus crispatus* that is being developed for the treatment of urinary tract infections (UTIs) and BV in women [9, 10]. The Food and Drug Administration has approved the use of this drug as an adjunctive therapy to prevent recurrence of BV and recurrent urinary tract infections after antimicrobial treatment [25].

A recently published, randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluated the ability of CTV-05 to

prevent recurrence of BV after a course of vaginal metronidazole [26]. By week 12, 30% of the CTV-05 group and 45% of the placebo group had recurrent BV by this time. *Lactobacillus crispatus* CTV-05 was detected in 79% of participants in the CTV-05 group at 12 weeks after treatment completion and only 48% of participants at 24 weeks.

Overall, these studies demonstrate that while this intervention has a significant effect, the attenuation of the effect at week 24 suggests that continued use may be required to maintain this effect, and the lack of colonization among women who have unprotected sex may be a serious limitation to the use of this probiotic [23].

The theoretical potential of probiotics to favorably modulate the dysbiosis environment of the female genital tract has been tested as a possibility to reduce the risk of preterm birth. A meta-analysis found no evidence that taking probiotics during pregnancy increases or decreases the risk of preterm birth or other adverse pregnancy outcomes for either the baby or the mother [27].

The studies observed at the role of probiotics in the regression of human papillomavirus infection after 6 months: one found no differences between the groups, and the other showed a higher rate of regression with treatment [28, 29].

Despite the high consumer demand for probiotics to improve vaginal health, most probiotics are marketed without specific indications for use, which is a result of the significantly low level and quality of evidence supporting the effectiveness of these products. Therefore, further research is needed to either confirm or refute an opinion that probiotics are beneficial in BV.

One study investigated the effects of an oral yeast probiotic and menstruation on specific taxa of potential pathogens or pathobionts, such as members of the genera *Gardnerella*, *Prevotella* and *Streptococcus* (Fig. 3).

As can be seen from the figure 3, the number of *Prevotella* spp. remained more stable in the probiotic group, although this did not lead to a significant difference between the probiotic and placebo groups. For the genera *Gardnerella* and *Streptococcus*, no significant differences were observed between the probiotic and placebo groups, but both showed a specific temporal trend [30].

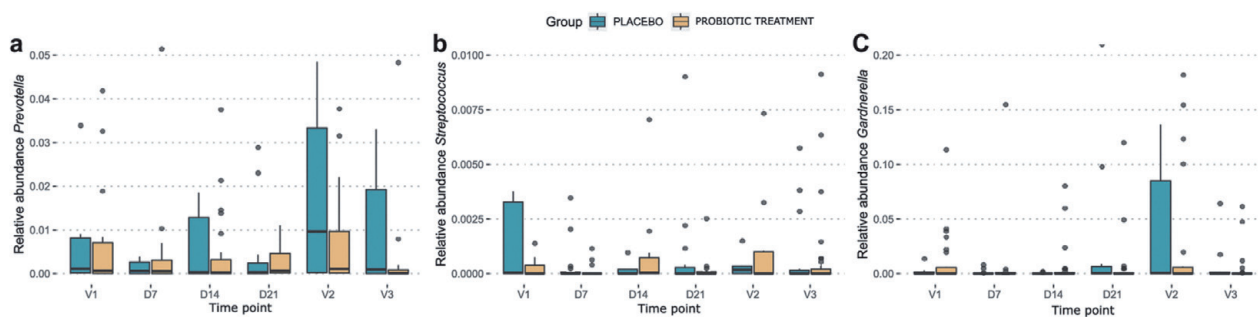
### Prebiotics

From a microbiome perspective, “prebiotics” are nutraceutical compounds that induce bacterial growth or the activity of probiotics or beneficial endogenous microorganisms.

Since prebiotic consumption is a very effective approach to improving gut health, it was assessed whether these substances could affect vaginal lactobacilli [30]. Monocultures of *L. crispatus*, *L. vaginalis*, *L. gasseri*, *L. johnsonii*, *L. jensenii* and *L. iners* and *Candida albicans* were tested in vitro for their ability to interact with prebiotics that included lactitol, lactulose, raffinose and oligofructose. The lactulose disaccharide was found to stimulate vaginal lactobacilli, including *L. crispatus*, but not *C. albicans* [31, 32].

Lactoferrin, an iron-binding glycoprotein, is being used as a possible treatment for BV and to reduce the number of preterm births [33, 34]. Proposed mechanisms





**Fig. 3. Relative numbers of Prevotella (a), Gardnerella (b) and Streptococcus (c) during the study, separated for the probiotic (blue) and placebo (yellow) groups [29]**

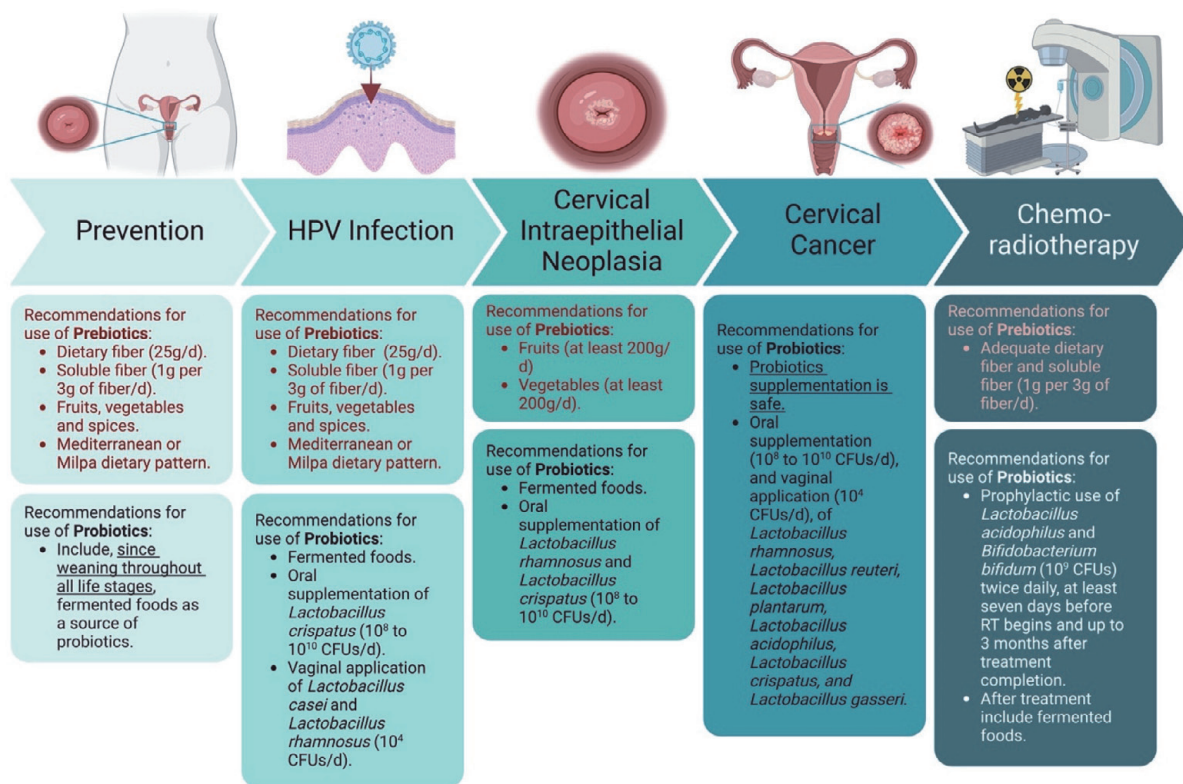
of action include anti-inflammatory and anti-infective effects, as well as sequestration of iron, making it unavailable for bacterial metabolism [35]. It has been found that vaginal dysbiosis has a marked increase in lactoferrin levels; this may represent a protective response by reducing available iron [35]. The problem with using lactoferrin in dysbiosis is that the metabolism of most lactobacillus species also depends on iron [36–38].

The route of delivery of prebiotics is still a matter of debate; vaginal use, including pessaries, creams and douching, is currently the most commonly used. Prebiotics are generally considered safe; their adverse effects (diarrhea, bloating, flatulence) are attributed to their osmotic effect on gut function [39, 40].

**Symbiotics**

One of the limitations of prebiotics is their dependence on the presence of lactobacilli, which are absent or almost absent in dysbiosis. Symbiotics are combinations of prebiotics and probiotics based on the concept that the former nutraceutical can improve the improve bacterial growth and function [40]. In a randomized controlled trial in patients with recurrent BV, a combination of probiotics (*Lactobacillus acidophilus* GLA-14 and *Lactobacillus rhamnosus* HN001) and bovine lactoferrin as an adjuvant to metronidazole was shown to improve relapse [41, 42].

One recent study investigated the impact of prebiotics, probiotics and symbiotic on the prevention and treatment of cervical cancer (Fig. 4).



**Fig. 4. Recommendations for the use of prebiotics and probiotics according to the natural progression of cervical cancer, from prevention of HPV infection to treatment of patients with locally advanced cervical cancer [43]**

Researchers have found that higher dietary fibre intake is associated with a reduced risk of human papillomavirus (HPV) infection (Fig. 4). Certain probiotics have shown promising results in the prevention and comprehensive treatment of HPV. In addition, certain strains of prebiotics such as inulin and fructo-oligosaccharides and symbiotic reduce the incidence of gastrointestinal side effects in patients with cervical cancer. These agents achieve their goal by modulating key metabolic pathways, including reducing inflammation and oxidative stress, promoting apoptosis, inhibition of cell proliferation and suppression of oncogenic activity, thus attenuating tumorigenesis [43].

### **Substances that change the pH**

Lactic acid, a metabolite of lactobacillus activity, is believed to be involved in the regulation of bacterial growth. Given that lactobacilli thrive in a low pH environment, while the growth of potentially pathogenic bacteria in this environment is limited, acidifiers have been proposed to restore normal VMB. A recent systematic review described the effect of intravaginal products containing lactic acid on the treatment of BV and their impact on VMB composition [44]. The results of several publications were contradictory regarding the efficacy of vaginal pH-altering agents and the authors concluded that there is a lack of high-quality evidence to support the use of lactic acid products to modify VMB.

### **Phage therapy**

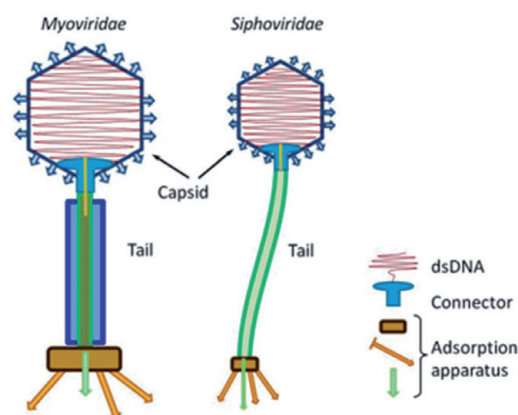
More than a century ago, and almost a decade before the discovery of penicillin, the practice of phage therapy was developed to treat bacterial infections such as *Shigella dysenteriae* [45]. The development of antibiotic therapy has led to a decline in the use of phage therapy; however, the emergence of antibiotic resistance has increased attention to the therapeutic potential of phages in the treatment of bacterial infections.

Phages are bacteria-specific agents that depend on their host bacteria for survival and play a crucial role in the regulation of bacterial populations. Typically, bacteriophages bind to specific receptors on the surface of a bacterial cell and incorporate their genetic material into the host cell. The phage mechanically acts through 1 of 2 pathways. "Moderate" phages integrate genetic material into the bacterial genome and reproduce vertically. "Lytic" phages take over the bacterial replication mechanism to produce the next generation of phage progeny and thus lyse the cell (Fig. 5).

Once a critical mass of phage progeny is reached, lytic proteins become active and hydrolyze cell wall peptidoglycan, releasing the phages to restart the lytic cycle [46]. Most phages are virulent only to bacteria that carry their respective receptor, which in turn determines the range of phage hosts [47]. As a therapeutic agent, phages have several important advantages over antibiotics, such as host specificity, self-amplification, biofilm degradation, and low human toxicity [48, 49].

The phage genome can be manipulated using biotechnological approaches to better deliver and treat bacterial infections. Two phage therapy strategies are used: natural phage therapy and artificial/synthetic phage therapy.

Correction of VMB with phages may be relevant in dysbiotic conditions, although little is known about this



**Fig. 5. Structure of a phage virus [46]**

effect. A recent study showed that vaginal agents is clearly related to the structure of the bacterial community [50]. One theory regarding the etiology of BV involves sexually transmitted phages that specifically target lactobacilli and promote the proliferation of anaerobic bacteria [51, 52]. Evidence suggests that lytic phages may target lactobacilli, thus contributing to the change in VMB [53–55].

The same concept could be used in the future to treat dysbiosis by producing specific phages that target the microorganisms that cause this imbalance. To date, several researchers are developing phage-based therapies to correct VMB by selectively targeting *Gardnerella vaginalis* [55].

### **Substances that destroy biofilms**

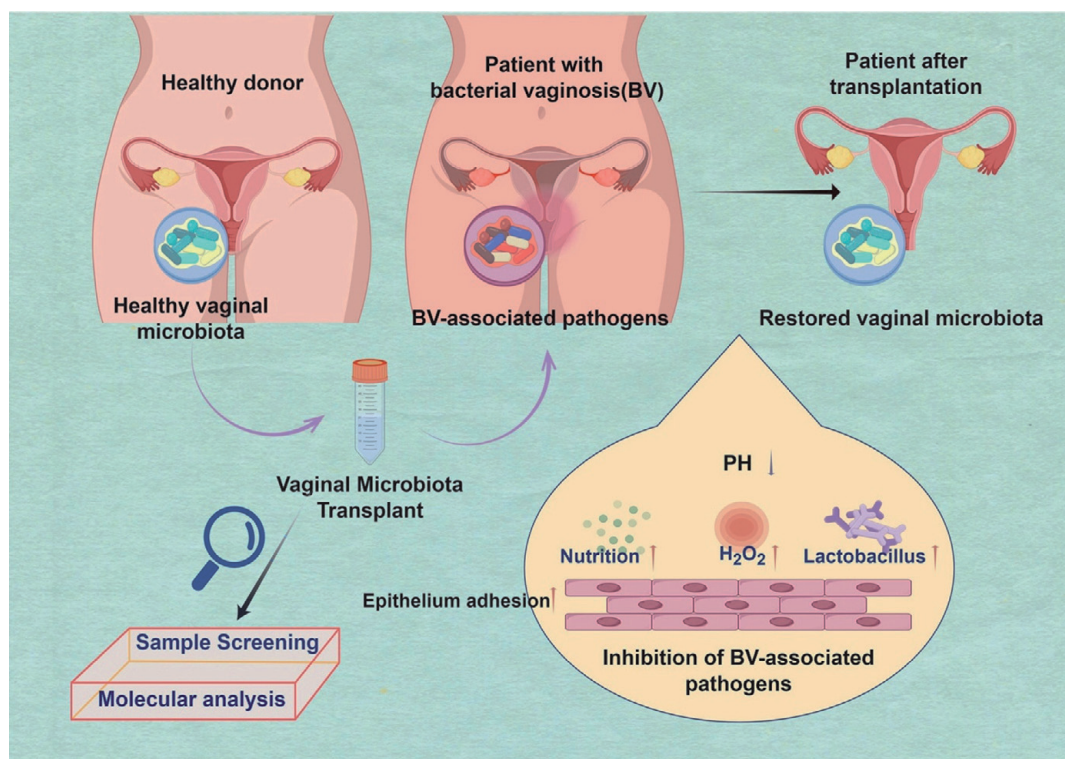
Another promising treatment for VMB is a new boric acid-based vaginal antiinfective agent enhanced with ethylenediaminetetraacetic acid with antibiotic film activity (TOL-463) [56]. Clinical studies have demonstrated that TOL-463 treatment is safe and well tolerated, resulting in 59% and 50% clinical cure rates for tampons and gel, respectively, at 9 and 12 days. Ethylenediaminetetraacetic acid has been shown to enhance the antimicrobial activity of boric acid and provide enhanced antibiotic film action against *G. vaginalis* and *Candida*, while preserving lactobacilli [56].

### **Transplantation of the vaginal microbiome**

The success of microbiota transplantation in the treatment of infection has sparked interest in the potential of using transplanted human material to treat a wide range of conditions associated with vaginal dysbiosis or vaginal infection (Fig. 6).

In the present study, the aim was to restore the harmonious balance of the vaginal microbiota, which is often disrupted in BV (Fig.6). This method represents an encouraging way to address this common disease by harnessing the potential of beneficial microorganisms to fight off harmful ones:  $H_2O_2$  has been enhanced; competition for food has increased. In addition, there has been an improvement in the adhesion ability of epithelial cells, and the presence of *Lactobacillus* in large numbers. The pH level is low, creating a functional and protective barrier [57, 58].

Future studies with larger cohorts and a randomized, placebo-controlled design are needed to determine the ef-



**Fig. 6. Use of beneficial vaginal microbiota transplantation (VMT) to restore the vaginal microbiota [57]**

ficacy and safety of VMB transplantation. Given the risk of human-to-human transmission of pathogens, future trials will presumably identify specific mixtures of bacterial strains that will provide health benefits, with the goal of producing «purified» versions of these microbial cocktails for clinical use. Another theoretical treatment option in microbiome transplantation could involve manipulating and bioengineering microorganisms to give them specific characteristics that provide health benefits, including specific drug production capabilities [59–64].

### CONCLUSIONS

Studies reveal variations in the composition of the microbiota after the introduction of probiotics, which led to subsequent changes in metabolic activity. This confirms that probiotics, by modulating the microbiome and related metabolic pathways, can potentially have positive effects on women's health. The vaginal microbiome plays a critical role in maintaining reproductive health through the pro-

duction of various metabolites such as lactic acid, short-chain fatty acids, and bacteriocins.

By modulating hormonal levels, these bacteria significantly affect the vaginal environment and reproductive processes. These metabolites modulate local immune responses, influencing inflammation and susceptibility to infection—factors critical to reproductive success. In addition, the vaginal microbiome can increase the bioavailability and absorption of essential nutrients, influencing the overall metabolic state.

Probiotics are widely used as an alternative or as an adjunct to antibiotics and antifungals, despite a lack of quality evidence to support this. The idea that lactobacilli cannot thrive in an already unfavorable environment led to the idea of using prebiotics and symbiotics in an attempt to promote colonization by lactobacilli. However, even this approach appears to be insufficient, and for this reason more sophisticated approaches may be needed, as vaginal microbiome transplantation is one of the most promising areas of research in this field.

### Information about the authors

**Artyomenko Volodymyr V.** – MD, PhD, DSc, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Odessa National Medical University. *E-mail:* vartyomenko2017@gmail.com

ORCID: 0000-0003-2490-375X

**Mnikh Liudmyla V.** – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Odessa National Medical University

ORCID: 0000-0002-2159-6814

**Domakova Nataliia V.** – MD, PhD, Odessa National Medical University

ORCID: 0009-0009-1523-1710

**Ioan Dumitru Suciu** – MD, PhD, Department of Obstetrics and Gynecology, Polizu Clinical Hospital, Alessandrescu-Rusescu National Institute for Mother and Child Health, Bucharest, Romania

ORCID: 0009-0000-9074-2048



## Відомості про авторів

**Артьоменко Володимир Вікторович** – д-р мед. наук, проф., кафедра акушерства та гінекології, Одеський національний медичний університет. *E-mail: vartuomenko2017@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-2490-375X

**Мніх Людмила Василівна** – канд. мед. наук, доц., кафедра акушерства та гінекології, Одеський національний медичний університет

ORCID: 0000-0002-2159-6814

**Домакова Наталя Василівна** – канд. мед. наук, Одеський національний медичний університет

ORCID: 0009-0009-1523-1710

**Ioan Dumitru Suciu** – канд. мед. наук, відділення акушерства та гінекології, клінічна лікарня Полізу, Національний інститут здоров'я матері та дитини Алессандреску-Русеску, м. Бухарест, Румунія

ORCID: 0009-0000-9074-2048

## REFERENCES

- Artyomenko V, Nastradina N, Chikan-chi V, Iacoban S. Vaginal microbiome and neoplasms of the female reproductive system: a marker or a factor of influence? Literature review. *Reprod Endocrinol.* 2024;(71):84-92. doi: 10.18370/2309-4117.2024.71.84-92.
- Artyomenko V, Mních L, Domakova N. Woman's microbiome and obstetrical and perinatal risks: what do they have in common? *Reprod Health Woman.* 2023;(6):37-45. doi: 10.30841/2708-8731.6.2023.289995.
- Kwon MS, Lee HK. Host and Microbiome Interplay Shapes the Vaginal Microenvironment. *Front Immunol.* 2022;(13):919728. doi: 10.3389/fimmu.2022.919728.
- Ravel J, Gajer P, Abdo Z, Schneider GM, Koenig SS, McCulle SL, et al. Vaginal Microbiome of Reproductive-Age Women. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011;108(1):4680-7. doi: 10.1073/pnas.1002611107.
- Gajer P, Brotman RM, Bai G, Sakamoto J, Schütte UM, Zhong X, et al. Temporal dynamics of the human vaginal microbiota. *Sci Transl Med.* 2012;4(132):132ra52. doi: 10.1126/scitranslmed.3003605.
- France MT, Ma B, Gajer P, Brown S, Humphrys MS, Holm JB, et al. VALENCIA: a nearest centroid classification method for vaginal microbial communities based on composition. *Microbiome.* 2020;8(1):166. doi: 10.1186/s40168-020-00934-6.
- Srinivasan S, Liu C, Mitchell CM, Fiedler TL, Thomas KK, Agnew KJ, et al. Temporal Variability of Human Vaginal Bacteria and Relationship With Bacterial Vaginosis. *PLoS One.* 2010;5(4):e10197. doi: 10.1371/journal.pone.0010197.
- Mendling W. Vaginal microbiota. *Adv Exp Med Biol.* 2016;(902):83-93. doi: 10.1007/978-3-319-31248-4\_6.
- van de Wijert J, Verwijs MC. Lactobacilli-containing vaginal probiotics to cure or prevent bacterial or fungal vaginal dysbiosis: a systematic review and recommendations for future trial designs. *BJOG.* 2020;127(2):287-99. doi: 10.1111/1471-0528.15870.
- El Aïla NA, Tency I, Claeys G, Verstraelen H, Saerens B, Santiago GLDS, et al. Identification and genotyping of bacteria from paired vaginal and rectal samples from pregnant women indicates similarity between vaginal and rectal microflora. *BMC Infect Dis.* 2009;(9):167. doi: 10.1186/1471-2334-9-167.
- Amabebe E, Anumba DOC. Female gut and genital tract microbiota-induced crosstalk and differential effects of short-chain fatty acids on immune sequelae. *Front Immunol.* 2020;(11):2184. doi: 10.3389/fimmu.2020.02184.
- Lebeer S, Bron PA, Marco ML, Van Pijkeren J-P, O'Connell Motherway M, Hill C, et al. Identification of probiotic effector molecules: current state and future perspectives. *Curr Opin Biotechnol.* 2018;(49):217-23. doi: 10.1016/j.copbio.2017.10.007.
- Zheng D, Liwinski T, Elinav E. Interaction between microbiota and immunity in health and disease. *Cell Res.* 2020;30(6):492-506. doi: 10.1038/s41422-020-0332-7.
- Liu P, Lu Y, Li R, Chen X. Use of probiotic lactobacilli in the treatment of vaginal infections: In vitro and in vivo investigations. *Front Cell Infect Microbiol.* 2023;(13):1153894. doi: 10.3389/fcimb.2023.1153894
- Slalmanov AG, Netskar IP, Kostikov V, Artyomenko V, Korniyenko SM, Rud VO, et al. Prevalence of aerobic vaginitis after gynecological surgeries and associated adverse pregnancy outcome in Ukraine. *Pol Merkur Lek.* 2023;LI(5):456-63. doi: 10.36740/Merkur202305103.
- Hill C, Guamer F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, et al. Expert consensus document. The international scientific association for probiotics and prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014;11(8):506-14. doi: 10.1038/nrgastro.2014.66.
- Hillier SL. The need for better evidence to support probiotics for vaginitis. *BJOG.* 2020;127(2):300. doi: 10.1111/1471-0528.15910.
- Bradshaw CS, Pirota M, De Guingand D, Hocking JS, Morton AN, Garland SM, et al. Efficacy of oral metronidazole with vaginal clindamycin or vaginal probiotic for bacterial vaginosis: randomized placebo-controlled double-blind trial. *PLoS One.* 2012;7(4):e34540. doi: 10.1371/journal.pone.0034540.
- van de Wijert JHMH, Verwijs MC, Agaba SK, Bronowski C, Mwambarangwe L, Uwineza M, et al. Intermittent lactobacilli-containing vaginal probiotic or metronidazole use to prevent bacterial vaginosis recurrence: a pilot study incorporating microscopy and sequencing. *Sci Rep.* 2020;10(1):3884. doi: 10.1038/s41598-020-60671-6.
- Tan H, Fu Y, Yang C, Ma J. Effects of metronidazole combined probiotics over metronidazole alone for the treatment of bacterial vaginosis: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Arch Gynecol Obstet.* 2017;295(6):1331-9. doi: 10.1007/s00404-017-4366-0.
- Oliveira LS, Wendt GW, Crestani APJ, Casaril KBPB. The use of probiotics and prebiotics can enable the ingestion of dairy products by lactose intolerant individuals. *Clin Nutr.* 2022;41(12):2644-50. doi: 10.1016/j.clnu.2022.10.003.
- Oak SJ, Jha R. The effects of probiotics in lactose intolerance: A systematic review. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2019;59(11):1675-83. doi: 10.1080/10408398.2018.1425977.
- Antonio MA, Meyn LA, Murray PJ, Busse B, Hillier SL. Vaginal colonization by probiotic *Lactobacillus crispatus* CTV-05 is decreased by sexual activity and endogenous *Lactobacilli*. *J Infect Dis.* 2009;199(10):1506-13. doi: 10.1086/598686.
- Antonio MA, Hillier SL. DNA fingerprinting of *Lactobacillus crispatus* strain CTV-05 by repetitive element sequence-based PCR analysis in a pilot study of vaginal colonization. *J Clin Microbiol.* 2003;41(5):1881-7. doi: 10.1128/JCM.41.5.1881-1887.2003.
- Lagenaur LA, Hemmerling A, Chiu C, Miller S, Lee PP, Cohen CR, et al. Connecting the Dots: Translating the Vaginal Microbiome Into a Drug. *J Infect Dis.* 2021;223(2):296-306. doi: 10.1093/infdis/jiaa676.
- Cohen CR, Wierzbicki MR, French AL, Morris S, Newmann S, Reno H, et al. Randomized trial of lactin-V to prevent recurrence of bacterial vaginosis. *N Engl J Med.* 2020;382(20):1906-15. doi: 10.1056/NEJMoa1915254.
- Jarde A, Lewis-Mikhael AM, Moayyedi P, Stearns JC, Collins SM, Beyene J, et al. Pregnancy outcomes in women taking probiotics or prebiotics: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2018;18(1):14. doi: 10.1186/s12884-017-1629-5.
- Palma E, Recine N, Domenici L, Giorgini M, Pierangeli A, Panici PB. Long-term *Lactobacillus rhamnosus* BMX 54 application to restore a balanced vaginal ecosystem: a promising solution against HPV-infection. *BMC Infect Dis.* 2018;18(1):13. doi: 10.1186/s12879-017-2938-z.
- Verhoeven V, Renard N, Makar A, Van Royen P, Bogers JP, Lardon F, et al. Probiotics enhance the clearance of human papillomavirus-related cervical lesions: a prospective controlled pilot study. *Eur J Cancer Prev.* 2013;22(1):46-51. doi: 10.1097/CEJ.0b013e328355ed23.
- Oerlemans E, Ahannach S, Wittouck S, Dehay E, De Boeck I, Ballet N, et al. Impacts of Menstruation, Community Type, and an Oral Yeast Probiotic on the Vaginal Microbiome. *mSphere.* 2022;7(5):e0023922. doi: 10.1128/msphere.00239-22.
- Collins SL, McMillan A, Seney S, van der Veer C, Kort R, Sumarah MW, et al. Promising Prebiotic Candidate Established by Evaluation of Lactitol, Lactulose, Raffinose, and Oligofructose for Maintenance of a *Lactobacillus*-Dominated Vaginal Microbiota. *Appl Environ Microbiol.* 2018;84(5):e02200-17. doi: 10.1128/AEM.02200-17.
- Coste I, Judlin P, Lepargneur JP, Bou-Antoun S. Safety and efficacy of an intravaginal prebiotic gel in the prevention of recurrent bacterial vaginosis: a randomized double-blind study. *Obstet Gynecol Int.* 2012;2012:147867. doi: 10.1155/2012/147867.
- Giunta G, Giuffrida L, Mangano K, Fagone P, Ciacci A. Influence of lactoferrin in preventing preterm delivery: a pilot study. *Mol Med Rep.* 2012;5(1):162-6. doi: 10.3892/mmr.2011.584.
- Artyomenko V, Nastradina N, Nitochko K, Altyieva, M. Hypomenstrual syndrome in adolescent girls as a result of reproductive dysfunction in their mothers: Literature review. *Reprod Endocrinol.*

- 2021;(61):66-70. doi: 10.18370/2309-4117.2021.61.66-70.
35. Siqueiros-Cendón T, Arévalo-Gallegos S, Iglesias-Figueroa BF, García-Montoya IA, Salazar-Martínez J, Rascón-Cruz Q. Immunomodulatory effects of lactoferrin. *Acta Pharmacol Sin.* 2014;35(5):557-66. doi: 10.1038/aps.2013.200.
36. Otsuki K, Imai N. Effects of lactoferrin in 6 patients with refractory bacterial vaginosis. *Biochem Cell Biol.* 2017;95(1):31-3. doi: 10.1139/bcb-2016-0051.
37. Russo R, Karadja E, De Seta F. Evidence-based mixture containing Lactobacillus strains and lactoferrin to prevent recurrent bacterial vaginosis: a double blind, placebo controlled, randomised clinical trial. *Benef Microbes.* 2019;10(1):19-26. doi: 10.3920/BM2018.0075.
38. Salmanov AG, Kostikov WV, Netskar IP, Artyomenko V, Rud VO, Korniyenko SM, Zarichanska K. Healthcare-associated bacterial vaginosis after gynecological surgeries and associated adverse pregnancy outcome in Ukraine. *Wiad Lek.* 2023;76(10):2313-9. doi: 10.36740/WLek202310128.
39. Davani-Davari D, Negahdaripour M, Karimzadeh I, Seifan M, Mohkam M, Masoumi SJ, et al. Prebiotics: Definition, Types, Sources, Mechanisms, and Clinical Applications. *Foods.* 2019;8(3):92. doi: 10.3390/foods8030092.
40. Salmanov AG, Artyomenko V, Kocjuk IM, Mashyr NV, Berestoy OA, Beraia DY. Cervicitis as a cause of preterm birth in women. *Wiad Lek.* 2022;75(11):2715-21. doi: 10.36740/WLek202211201.
41. Vitali B, Abruzzo A, Parolin C, Palomino RA, Dalena F, Bigucci F, et al. Association of Lactobacillus crispatus with fructooligosaccharides and ascorbic acid in hydroxypropyl methylcellulose vaginal insert. *Carbohydr Polym.* 2016;136:1161-9. doi: 10.1016/j.carbpol.2015.10.035.
42. Salmanov AG, Kostikov WV, Netskar IP, Artyomenko V, Rud VO, Korniyenko SM, et al. Healthcare-associated bacterial vaginosis after gynecological surgeries and associated adverse pregnancy outcome in Ukraine. *Wiad Lek.* 2023;76(10):2313-9. doi: 10.36740/WLek202310128.
43. Gutiérrez SG, Delgado GM, Rueda Escalona AA, Leyva Islas JA, Castro-Eguiluz D. Effects of prebiotics, probiotics, and synbiotics on the prevention and treatment of cervical cancer: Mexican consensus and recommendations. *Front Oncol.* 2024;(14):1383258. doi: 10.3389/fonc.2024.1383258.
44. Plummer EL, Bradshaw CS, Doyle M, Fairley CK, Murray GL, Bateson D, et al. Lactic acid-containing products for bacterial vaginosis and their impact on the vaginal microbiota: A systematic review. *PLoS One.* 2021;16(2):e0246953. doi: 10.1371/journal.pone.0246953.
45. Chanishvili N. Phage therapy--history from Twort and d'Herelle through Soviet experience to current approaches. *Adv Virus Res.* 2012;(83):3-40. doi: 10.1016/B978-0-12-394438-2.00001-3.
46. Ali A, Jørgensen JS, Lamont RF. The contribution of bacteriophages to the aetiology and treatment of the bacterial vaginosis syndrome. *Fac Rev.* 2022;(11):8. doi: 10.12703/r/11-8.
47. Lin DM, Koskella B, Lin HC. Phage therapy: An alternative to antibiotics in the age of multi-drug resistance. *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 2017;8(3):162-73. doi: 10.4292/wjgpt.v8.i3.162.
48. Donlan RM. Preventing biofilms of clinically relevant organisms using bacteriophage. *Trends Microbiol.* 2009;17(2):66-72. doi: 10.1016/j.tim.2008.11.002.
49. Bourdin G, Navarro A, Sarker SA, Pittet AC, Qadri F, Sultana S, et al. Coverage of diarrhoea-associated Escherichia coli isolates from different origins with two types of phage cocktails. *Microb Biotechnol.* 2014;7(2):165-76. doi: 10.1111/1751-7915.12113.
50. Jakobsen RR, Haahr T, Humaidan P, Jensen JS, Kot WP, Castro-Mejia JL, et al. Characterization of the Vaginal DNA Virome in Health and Dysbiosis. *Viruses.* 2020;12(10):1143. doi: 10.3390/v12101143.
51. Blackwell AL. Vaginal bacterial phaginosis? *Sex Transm Infect.* 1999;75(5):352-3. doi: 10.1136/sti.75.5.352.
52. Salmanov AG, Netskar IP, Kostikov WV, Korniyenko SM, Artyomenko V, Rud VO, et al. Vaginal Candidiasis after gynecological surgeries and associated adverse pregnancy outcomes. *Wiad Lek.* 2023;76(12):2556-63. doi: 10.36740/WLek 202312102.
53. Pavlova SI, Tao L. Induction of vaginal Lactobacillus phages by the cigarette smoke chemical benzo[a]pyrene diol epoxide. *Mutat Res.* 2000;466(1):57-62. doi: 10.1016/s1383-5718(00)00003-6.
54. Damelin LH, Paximadis M, Mavri-Damelin D, Birkhead M, Lewis DA, Tiemessen CT. Identification of predominant culturable vaginal Lactobacillus species and associated bacteriophages from women with and without vaginal discharge syndrome in South Africa. *J Med Microbiol.* 2011;60(2):180-3. doi: 10.1099/jmm.0.024463-0.
55. Landlinger C, Tisakova L, Oberbauer V, Schwebs T, Muhammad A, Latka A, et al. Engineered phage endolysin eliminates Gardnerella biofilm without damaging beneficial bacteria in bacterial vaginosis ex vivo. *Pathogens.* 2021;10(1):54. doi: 10.3390/pathogens10010054.
56. Marrazzo JM, Dombrowski JC, Wierzbicki MR, Perlowski C, Pontius A, Dithmer D, et al. Safety and Efficacy of a Novel Vaginal Anti-infective, TOL-463, in the Treatment of Bacterial Vaginosis and Vulvovaginal Candidiasis: A Randomized, Single-blind, Phase 2. Controlled Trial. *Clin Infect Dis.* 2019;68(5):803-09. doi: 10.1093/cid/ciy554.
57. Meng Y, Sun J, Zhang G. Vaginal microbiota transplantation is a truly opulent and promising edge: fully grasp its potential. *Front Cell Infect Microbiol.* 2024;(14):1280636. doi: 10.3389/fcimb.2024.1280636.
58. DeLong K, Bensouda S, Zulficar F, Zierden HC, Hoang TM, Abraham AG, et al. Conceptual Design of a Universal Donor Screening Approach for Vaginal Microbiota Transplant. *Front Cell Infect Microbiol.* 2019;(9):306. doi: 10.3389/fcimb.2019.0030.
59. Vargason AM, Anselmo AC. Clinical translation of microbe-based therapies: Current clinical landscape and preclinical outlook. *Bioeng Transl Med.* 2018;3(2):124-37. doi: 10.1002/btm2.10093.
60. Lin L-T, Li C-J, Wu C-C, Pan L-F, Tsui K-H. Pilot Study on Next-Generation Sequencing Analysis of Vaginal Microbiota in Clinically Infertile Patients Treated with Probiotics. *J Clin Med.* 2024;13(12):3420. doi: 10.3390/jcm13123420.
61. Ravel J, Jaswa EG, Gottfried S, Greene M, Kellogg-Spadt S, Gevers D, et al. A Novel Multi-strain Vaginal Synbiotic is Effective in Optimizing the Vaginal Microbiome: Results from a Randomized, Placebo-controlled Clinical Trial [Internet]. 2024. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2024.05.20.24307554.v1.full.pdf>.
62. Artyomenko V, Zhovtenko OV, Stasiy YaO, Piron-Dumitrascu M. Microbiome of people and mental health: new views. *Family Med. Eur Pract.* 2024;2(108):2024. doi: 10.30841/2786-720X.2.2024.306112.
63. Pakharenko LV, Basiuha IO, Zhurakivskyi VM, Lasytchuk OM, Kurtash NYa. The importance of the genital tract microflora in the endometriosis development. *Reprod Health Woman.* 2023;(2):21-5. doi: 10.30841/2708-8731.2.2023.278155.
64. Ginchitska LV, Lasytchuk OM, Zhurakivskyi VM, Basyuga IO, Kurtash NY, Pakharenko LV. Renewal and preservation of the vaginal ecosystem in women during the postmenopausal period. *Women Reprod Health.* 2021;6(51):77-82. doi: 10.30841/2708-8731.6.2021.244389.

Стаття надійшла до редакції 25.06.2024. – Дата першого рішення 01.07.2024. – Стаття подана до друку 06.08.2024

# Клініко-статистичний аналіз перебігу передчасних пологів за матеріалами комунального підприємства «Обласний перинатальний центр Рівненської обласної ради» за 2013–2023 рр.

Н. Г. Корнієць<sup>1</sup>, В. М. Єнікеєва<sup>2</sup>, С. В. Тертична-Телюк<sup>1</sup>, Є. П. Карпенко<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ДЗ «Луганський державний медичний університет», м. Рівне

<sup>2</sup>КП «Обласний перинатальний центр Рівненської обласної ради»

Одним із пріоритетних завдань сучасної медичної науки і практики є збереження репродуктивного здоров'я та генофонду нації. Особливо складно виконувати це завдання під час російської війни в Україні, яка триває вже більше десяти років. На думку соціологів, саме через війну наслідки низької народжуваності для країни будуть катастрофічними. Однією з причин зниження якості здоров'я у майбутньому є зростання питомої ваги передчасних пологів, частота яких, за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, підвищилась в Україні вже через шість місяців повномасштабної війни.

**Мета дослідження:** провести аналіз перебігу передчасних пологів в умовах війни за матеріалами комунального підприємства (КП) «Обласний перинатальний центр Рівненської обласної ради» за 2013–2023 рр.

**Матеріали та методи.** Проведено ретроспективний клініко-статистичний аналіз 2742 історій вагітності та пологів породіль, які знаходились на розродженні у термінах 22/0–36/6 тижнів гестації в акушерських відділеннях комунального підприємства «Обласний перинатальний центр Рівненської обласної ради» у 2013–2023 рр.

**Результати.** За даними КП «Обласний перинатальний центр Рівненської обласної ради», у Рівненській області спостерігалось прогресуюче зменшення загальної кількості пологів на 41,9% за 2013–2023 рр. Водночас у загальній популяції породіль питома вага передчасних пологів не мала тенденції до зростання.

У структурі передчасних пологів переважали ранні та пізні термідні пологи. Питома вага занадто ранніх передчасних пологів, які є найнесприятливішими для перинатальних наслідків, не мала стійкої тенденції до зростання. Водночас достовірно зросла частота занадто ранніх передчасних пологів у мешканок районів і територіальних громад Рівненської області (2013 р. – 19 (79,2%), 2023 р. – 17 (100,0%);  $p < 0,05$ ).

Кожні другі передчасні пологи відбулись упродовж першої доби від госпіталізації вагітної, при цьому питома вага таких занадто ранніх передчасних пологів за проаналізований період зросла у 3,4 раза, що значно погіршує можливість виживання новонароджених та є причиною їхньої високої перинатальної захворюваності.

Залишається стабільною кількість передчасних пологів у вагітних з багатопліддям. Кожні треті передчасні пологи перебігали на тлі раннього передчасного розриву плодових оболонок, при цьому відзначали достовірне зростання частоти цього ускладнення у жінок, що народжували у 22/0–27/6 тижнів вагітності.

Традиційно високою залишається питома вага (55,7–57,5%) оперативного розродження шляхом кесарева розтину вагітних і роділь з передчасними пологами, що сприяло достовірному зменшенню показника перинатальної смертності недоношених немовлят на 13,7% за рахунок зменшення антенатальних втрат. Показники ранньої неонатальної смерті формувались за рахунок новонароджених від занадто ранніх та ранніх передчасних пологів в однаковому співвідношенні.

**Висновки.** За даними КП «Обласний перинатальний центр Рівненської обласної ради», у Рівненській області відбулось прогресуюче зменшення народжуваності з одночасною стабілізацією числа передчасних пологів. Широке застосування холістичного підходу під час медичного супроводу вагітних і впровадження сучасних методів допомоги недоношеним новонародженим забезпечили достовірне зниження показника перинатальної смерті недоношених немовлят за рахунок зменшення антенатальних втрат.

**Ключові слова:** передчасні пологи, вагітність, війна, стрес, ранній передчасний розрив плодових оболонок, перинатальні втрати.

## Clinical and statistical analysis of the course of preterm birth based on the materials of communal enterprise «Regional Perinatal Center of the Rivne Regional Council» in 2013–2023 years

N. G. Korniets, V. M. Yenikeeva, S. V. Tertychna-Teliuk, Ye. P. Karpenko

One of the priority tasks of modern medical science and practice is the preservation of reproductive health and the gene pool of the nation. It is especially difficult to perform this task during the Russian war in Ukraine, which has been going on for more than ten years. According to sociologists, the outcomes of a low birth rate for the country will be catastrophic precisely because of the war.

One of the reasons for the decline in the quality of health in the future is the increase in the specific weight of premature births, the frequency of which, according to the World Health Organization, has increased in Ukraine already after six months of full-scale war.



**The objective:** to conduct an analysis of the course of premature births in the conditions of war based on the materials of the communal enterprise (CE) “Regional Perinatal Center of the Rivne Regional Council” for 2013–2023.

**Materials and methods.** A retrospective clinical and statistical analysis of 2,742 histories of pregnancy and childbirth of women who were in labor between 22/0–36/6 weeks of gestation in obstetric departments of the communal enterprise “Regional Perinatal Center of the Rivne Regional Council” in 2013–2023 was carried out.

**Results.** According to CE “Regional Perinatal Center of the Rivne Regional Council”, a progressive decrease in the total number of births by 41.9% was observed in the Rivne Region from 2013 to 2023. At the same time, in the general population of women giving birth, the specific rate of premature births did not have a tendency to increase.

In the structure of preterm births, early and late preterm births prevailed. The specific gravity of very early preterm births, which are the most unfavorable for perinatal outcomes, did not have a sustained upward trend. At the same time, the frequency of too early premature births among residents of districts and territorial communities of the Rivne region has significantly increased (2013 – 19 (79.2%) cases, 2023 – 17 (100.0%) cases;  $p < 0.05$ ).

Every second premature birth occurred within the first day of hospitalization of a pregnant woman, while the specific rate of such too early premature births increased by 3.4 times during the analyzed period, which significantly worsens the chances of survival of newborns and is the reason for their high perinatal morbidity.

The number of premature births in pregnant women with multiple pregnancies remains stable. Every third preterm birth took place on the background of early premature rupture of the fetal membranes, while a significant increase in the frequency of this complication was found in women who gave birth at 22/0–27/6 weeks of pregnancy.

Traditionally, the specific rate (55.7–57.5%) of surgical delivery by caesarean section of pregnant women and mothers with premature births remains high, which contributed to a reliable reduction of the perinatal mortality rate of premature babies by 13.7% due to the reduction of antenatal losses. Indicators of early neonatal death were formed at the expense of newborns from too early and early premature births in the same ratio.

**Conclusions.** According to the data of CE “Regional Perinatal Center of the Rivne Regional Council”, there was a progressive decrease in the birth rate in the Rivne Region with a simultaneous stabilization of the number of premature births. The widespread use of a holistic approach during the medical care of pregnant women and the introduction of modern methods of care for premature newborns ensured a significant decrease in the rate of perinatal death of premature infants due to the reduction of antenatal losses.

**Keywords:** premature birth, pregnancy, war, stress, early premature rupture of membranes, perinatal losses.

Одним із пріоритетних завдань сучасної медичної науки і практики є збереження репродуктивного здоров'я та генофонду нації. Особливо складно виконувати це завдання під час російської війни в Україні, яка триває вже більше десяти років. Численні людські жертви, зростання кількості біженців і внутрішньо переміщених осіб, руйнування інфраструктури, економічні збитки – далеко не повний перелік наслідків цієї війни.

Одночасно виникають і набирають обертів довгострокові проблеми, пов'язані з війною. Серед них – демографічна криза, зниження репродуктивного здоров'я та якості життя українців, негативний вплив яких вже відчувається повною мірою. За даними Організації Об'єднаних Націй, ще до повномасштабного вторгнення населення України стрімко скорочувалося, у тому числі за рахунок зниження народжуваності, яке співпадає з початком гібридної війни.

На думку соціологів, саме через війну наслідки низької народжуваності для країни будуть катастрофічними, адже забезпечення відтворення поколінь сьогодні можливе за наявності коефіцієнта народжуваності не менше ніж 2,15 дитини на одну жінку [1]. Попри це, за даними Є. Соколенко, від початку повномасштабної війни коефіцієнт народжуваності знизився до 1,2, а The Wall Street Journal називав рівень народжуваності в Україні ще до вторгнення росії у лютому 2022 р. найнижчим у Європі [2, 3].

Відтоді й до початку повномасштабної війни щороку народжувалося на 6–7% менше дітей. Велика війна призвела до найбільшої кризи народжуваності. Наразі зафіксовано найзначніше її зниження за період незалежності нашої держави – тільки у 2023 р. кількість пологів скоротилася на третину від довоєнного рівня [3].

І саме тому сьогодні особливо важливо, аби кожна вагітність і кожні пологи завершувались народженням

здорової дитини, формуючи в українців позитивний досвід і бажання відновлювати його.

Однією з причин зниження якості здоров'я у майбутньому є зростання питомої ваги передчасних пологів (ПП), частота яких, за даними експертів Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), збільшилась в Україні вже на шостому місяці повномасштабної війни [4].

Незважаючи на досягнення сучасної науки, частота ПП у всьому світі не має тенденції до зниження [5–11]. За даними ВООЗ, тільки у семи країнах світу відзначається зниження їхньої питомої ваги у загальній популяції [12]. Частота ПП у різних країнах світу коливається від 5 до 18%; при цьому більше ніж 10% всіх новонароджених від 15 млн вагітностей у всьому світі народжується саме при ПП [11–16].

Постійно зростає частота ятрогенних ПП, коли ризик збереження вагітності для матері або новонародженого перевищує ризик недоношеності [11]. Безумовно, частота ПП у розвинутих країнах є нижчою, а наслідки для недоношених новонароджених більш сприятливими. Попри це в усьому світі мертвонароджуваність недоношених у 8–12 разів, а рання неонатальна смертність – у 50 разів вищі, ніж у доношених новонароджених. Близько 1 млн передчасно народжених немовлят помирають упродовж перших п'яти років життя, що становить 18% від усіх смертей дітей цього віку [14–18].

Рівень перинатальної захворюваності та смертності визначається, перш за все, ступенем незрілості органів і систем новонародженого, особливо легень, головного мозку і травного тракту. Особливо низькі шанси на виживаність мають немовлята, які народжуються до 24 тиж вагітності, а серед тих, що виживають, кожна десята дитина має додаткові потреби внаслідок інвалідності. Водночас у переважній більшості випадків глибоко недоношені новонароджені зазнають менш



виражених проблем розвитку чи поведінки, які також негативно впливають на якість їхнього життя у майбутньому за рахунок тяжких порушень неврологічного або психологічного статусу [19–23].

За даними R. Granese et al. (2019) [10], у дорослому віці люди, які народилися передчасно, мають більш високий ризик дегенеративних захворювань, зокрема ішемічної хвороби серця, інсульту, артеріальної гіпертензії, цукрового діабету 2-го типу тощо. Цілком закономірно, що показники захворюваності людей, які народилися передчасно, у країнах з низьким соціально-економічним рівнем розвитку є більш високими (11,8%).

Механізми ПП є складними та, незважаючи на пріоритетну увагу науковців і практиків, до кінця не вивченими, що не тільки знижує, а й навіть робить безуспішною ефективність їхньої профілактики. На думку Браяна О. Магована і співавторів (2021) [11], 35% спонтанних ПП відбуваються з невідомої причини, у 15% випадків причиною недоношування вагітності є багатопліддя, кожним четвертим передуює ранній передчасний розрив плодових оболонок (РПРПО). Так звані ятрогенні (вибіркові) пологи, основними причинами яких є артеріальна гіпертензія у матері, допологова кровотеча або затримка росту плода, у загальній структурі ПП реєструють у 25% випадків [11].

Нині в Україні одним із провідних факторів, що замикає хибне коло патогенетичних механізмів ПП, є персистентний стрес війни, під руйнівним впливом якого упродовж останнього десятиріччя перебувають українці [24–30].

**Мета дослідження:** аналіз перебігу ПП в умовах війни за матеріалами комунального підприємства (КП) «Обласний перинатальний центр Рівненської обласної ради» за 2013–2023 рр.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для реалізації поставленої мети проведений ретроспективний клініко-статистичний аналіз 2742 історій вагітності та пологів породіль, які знаходились на роз-

родженні у термінах 22/0 – 36/6 тижнів гестації в акушерських відділеннях КП «Обласний перинатальний центр Рівненської обласної ради» у 2013–2023 рр.

Відповідно до визначення ВООЗ [23, 25], передчасними вважали пологи, які відбулися у терміні від 22/0 до 36/6 тижнів (154–259 днів) вагітності і завершилися народженням плода масою від 500 до 2500 г: ПП у терміні 22/0 – 27/6 розглядали як занадто ранні, 28/0 – 33/6 – ранні, 34/0 – 36/7 – пізні ПП.

Дослідження виконано на клінічній базі кафедри акушерства та гінекології ДЗ «Луганський державний медичний університет». Проведення дослідження узгоджено і затверджено на засіданні комісії з питань біомедичної етики ДЗ «Луганський державний медичний університет» (протокол № 7 від 25.06.2024 р.).

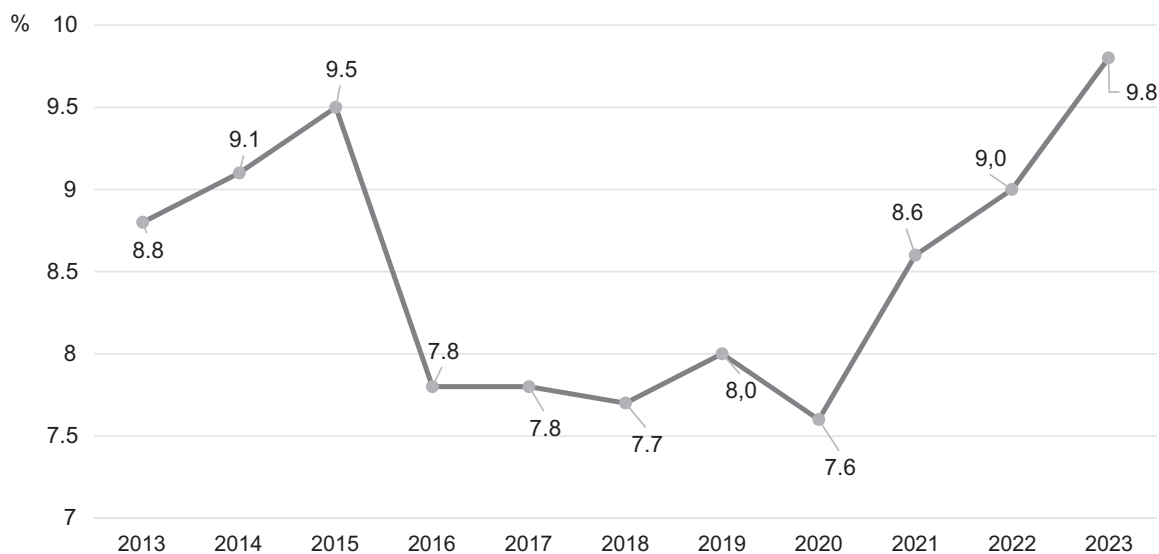
Статистичне забезпечення проводили з використанням методу кутового перетворення Фішера. Обчислення отриманих результатів здійснювали за допомогою програм Statistica for Windows і Microsoft Excel 14.0.

Рисунок виконали за допомогою пакета програми «Microsoft Office-2013» для програми Windows 10.

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Загальна тенденція до зниження народжуваності під час гібридної та повномасштабної війни, яка відбувається в Україні, не обійшла й Рівненську область. За результатами ретроспективного клініко-статистичного аналізу, у період з 2013 до 2023 року у КП «Обласний перинатальний центр Рівненської обласної ради» спостерігається прогресуюче зменшення загальної кількості пологів у середньому на 41,9% – з 3380 пологів у 2013 р. до 1985 пологів у 2023 р.

Водночас у загальній популяції породіль відзначається стійка тенденція до утримання питомої ваги ПП з 8,8% (2013 р. – 298) до 9,8% (2023 р. – 193);  $p > 0,05$ . Особливо показовим є збільшення кількості ПП в 1,5 раза у 2013–2015 і 2021–2022 рр. (рисунок).



**Динаміка частоти передчасних пологів у загальній популяції породіль КП «Обласний перинатальний центр Рівненської обласної ради» за 2013–2023 рр., %**

Саме на цей період припали буремні часи Революції Гідності, анексії Криму, окупації частини областей Сходу України, початку антитерористичної операції та російської інформаційної істерії перед початком повномасштабної війни й сама війна.

З погляду патогенезу, у реалізації ПП спрацьовують щонайменше чотири патогенетичні механізми, серед яких передчасна активація материнсько-плодової гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозної осі (близько 30%), запалення або інфекція (близько 40%), тромбофілічні порушення (близько 20%) та патологічне перерозтягнення матки (близько 10%) [16, 25, 26]. Сьогодні, з нашого погляду, провідну роль у виникненні передчасної скоротливої діяльності матки відіграє саме передчасна активація материнсько-плодової гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозної осі на тлі персистентного стресу війни.

Постійний страх за своє життя, невпевненість у майбутньому дітей зумовлюють формування посттравматичного синдрому та погіршують стан фізичного і ментального здоров'я вагітних [27–34]. Зокрема ці події є тригером біосинтезу стрес-асоційованих гормонів в організмі вагітної – кортизолу та пролактину, що, своєю чергою, спричинює активацію біосинтезу естрадіолу, зниження у материнській плазмі крові концентрації прогестерону та плацентарного лактогену. Це вмикає механізми подальшої стимуляції скоротливої діяльності матки за рахунок збільшення експресії скорочувально-асоційованих білків, рецепторів окситоцину і простагландинів,  $\alpha$ -адренорецепторів і утеротоніків [35, 36]. Одночасно відбувається зниження рівня прогестеронових рецепторів, що зменшує вплив прогестерону на міометрій [16].

З іншого боку, для вагітних із загрозою ПП притаманні суттєві зміни мікронутритивного статусу із достовірним збільшенням вмісту сироваткового кальцію на тлі гіпомагніємії, що також може бути одним із тригерів передчасних регулярних скорочень матки. З великою часткою вірогідності взаємодія патогенетичних механізмів формування хибного кола призвела до зростання частоти ПП у загальній популяції породіль КП «Обласний перинатальний центр РОР» у 2014–2015 рр. (9,1% і 9,5% відповідно) та 2022–2023 рр. (9,0% і 9,8% відповідно).

У структурі ПП упродовж всього досліджуваного періоду зберігається тенденція до переважаючих ранніх (2013 р. – 136 (45,6%); 2023 р. – 105 (54,4%);  $p < 0,05$ ) і пізніх ПП (2013 р. – 138 (46,3%); 2023 р. – 71 (36,8%);  $p < 0,05$ ) (таблиця). Питома вага занадто ранніх ПП, які є найбільш несприятливими щодо перинатальних наслідків, не мала достовірних відмінностей (2013 р. – 24 (8,1%); 2023 р. – 17 (8,8%);  $p > 0,05$ ). Водночас у 2021 р., коли негативні емоції українських жінок зумовлювалися інформаційно-психологічною операцією, а у 2022 р. – повномасштабним вторгненням російських військ в Україну, сформувався тенденція до зростання частоти занадто ранніх ПП – відповідно до 25 (10,7%) і 22 (12,2%) випадків.

Отримані результати ретроспективного клініко-статистичного аналізу також свідчать про стійку тенденцію до зростання у мешканок районів і територіальних громад Рівненської області частоти занадто ранніх ПП (2013 р. – 19 (79,2%), 2023 р. – 17 (100,0%);  $p < 0,05$ ).

ПП як клінічна форма невиношування вагітності є поліетіологічним ускладненням, питання профілактики і прогнозування якого залишаються не вирішеними [16, 37–40]. До сьогодні не сформовані чітко прогностичні критерії виникнення передумов ПП. Досі актуальною є проблема менеджменту вагітних групи високого ризику ПП: з одного боку, гіпердіагностика загрози ПП сприяє збільшенню випадків необґрунтованої госпіталізації, підвищенню медикаментозного навантаження на вагітну та її внутрішньоутробний плід, з іншого – затримка у діагностиці, особливо занадто ранніх і ранніх ПП, зводить нанівець можливість проведення профілактики респіраторного дистрес-синдрому та нейропротекції плода, що значно погіршує перинатальні наслідки.

Як свідчать результати проведеного ретроспективного клініко-статистичного аналізу, у кожному другому випадку ПП відбулися у першу добу після госпіталізації вагітних.

На цьому фоні привертає увагу достовірне зростання у даній популяції породіль частоти саме занадто ранніх ПП, що значно погіршує можливості виживання новонароджених та є причиною високої перинатальної захворюваності у них. У першу добу госпіталізації відзначено достовірне збільшення питомої ваги занадто ранніх ПП, кількість яких підвищилася у 3,4 раза (2013 р. – 5 (20,8%), 2023 р. – 12 (70,9%);  $p < 0,05$ ).

У низці випадків у вагітних з ПП традиційна оцінка скарг, дані клініко-лабораторних та інструментальних обстежень не є однозначними, що у разі субклінічного їхнього перебігу зумовлює ігнорування їх вагітною та недооцінювання лікарями. Втрачаються час і можливості для отримання позитивного результату від лікування.

Одним із патогенетичних механізмів ПП є патологічне перерозтягнення матки [16, 25, 26], яке притаманне багатоплідній вагітності. Результати ретроспективного клініко-статистичного аналізу доводять, що частота багатоплідних пологів у структурі ПП упродовж десятиріччя залишається стабільною (2013 р. – 46 (15,4%), 2023 р. – 27 (13,9%);  $p > 0,05$ ). Так само немає достовірних відмінностей їхньої питомої ваги у структурі багатоплідних пологів (2013 р. – 46 (56,1%); 2023 р. – 27 (52,9%);  $p > 0,05$ ).

Водночас відзначалось недостовірне збільшення кількості ПП у структурі багатоплідних пологів у 2014 р. – 62 (62,0%) і у передвоєнний 2021 р. – 34 (57,6%);  $p > 0,05$ . З великою часткою вірогідності це збільшення зумовлене поєднанням декількох патогенетичних механізмів розвитку передчасної пологової діяльності, серед яких провідну роль відіграє саме передчасна активація материнсько-плодової гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозної осі на тлі персистентного стресу війни.

Наслідки ПП зумовлені співвідношенням численних факторів ризику, які реалізуються під час пологів. Зокрема клінічний перебіг, тактика ведення ПП і перинатальні наслідки залежать від наявності такого ускладнення, як РПРПО. Так, у період з 2013 до 2022 р. кожні треті ПП перебігали на тлі РПРПО. Водночас дане ускладнення вагітності у 2023 р. мала лише кожна п'ята жінка, що народила передчасно.

Треба зауважити, що у період з 2018 (68 (29,7%) випадків) до 2023 р. (39 (20,2%) випадків;  $p < 0,05$ ) у вагіт-

Деякі показники перебігу передчасних пологів за матеріалами КП «Обласний перинатальний центр Рівненської обласної ради» за 2013–2023 рр.

Показник	Роки																					
	2013		2014		2015		2016		2017		2018		2019		2020		2021		2022		2023	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Пологів усього	3380	-	3587	-	3542	-	3751	-	3244	-	2960	-	2627	-	2474	-	2694	-	2004	-	1985	-
ПП усього, у тому числі у:	298	8,8	326	9,1	336	9,5	294	7,8	256	7,8	233	7,9	209	8,0	188	7,6	233	8,6	181	9,0	193	9,8
22/0–27/6 тиж	24	8,1	26	8,0	34	10,1	32	10,9	31	12,1	26	11,2	26	7,9	26	13,8	32	13,7	21	11,6	17	8,8
28/0–33/6 тиж	136	45,6	143	43,9	154	45,8	136	46,3	113	44,1	119	51,0	106	50,7	111	59,0	134	57,5	86	47,5	103	53,4
34/0–36/7 тиж	138	46,3	153	47,3	146	44,1	126	42,8	112	43,8	88	37,8	77	36,8	51	27,2	67	28,8	74	4,09	73	73,8
ПП у мешканок районів	259	86,9	288	88,3	283	84,2	255	86,7	233	90,6	193	84,3	194	92,8	156	82,9	213	91,4	176	97,2	154	79,8
ПП у першу добу госпіталізації	156	52,3	215	66,0	129	38,4	154	52,4	140	54,7	107	46,7	72	34,4	83	44,1	88	37,3	94	51,9	106	54,9
ПП при багатоплідді	46	15,4	62	19,0	52	15,5	40	13,6	31	12,1	36	15,7	23	11,0	21	11,2	34	14,6	28	15,5	27	13,9
ПП, ускладнені РПРПО	105	35,2	112	34,4	106	31,5	80	27,2	83	32,4	68	29,7	66	31,6	61	32,4	58	24,8	50	27,6	39	20,2
Оперативні ПП	166	55,7	163	50,0	179	53,3	143	48,6	190	74,6	123	53,7	122	58,4	98	52,1	137	58,7	98	54,1	111	57,5
Народилось дітей усього	3462	-	3684	-	3638	-	3826	-	3332	-	3038	-	2686	-	2539	-	2753	-	2060	-	2035	-
Народилось недоношеними	346	9,9	383	10,4	388	10,7	339	8,9	298	8,9	265	8,7	234	8,7	211	8,3	262	9,5	213	10,3	220	10,8
Маса тіла дітей при народженні:	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
500-999 г	22	6,4	31	8,1	43	11,1	43	12,7	30	10,1	34	12,8	32	13,7	32	15,2	40	15,3	28	13,4	28	12,7
1000-1500 г	53	15,3	51	13,3	55	14,1	38	11,2	37	2,4	36	13,6	31	13,2	28	13,3	43	16,4	44	21,0	40	18,1
Перинатальна смертність*	29	72,5	39	72,2	50	84,7	50	74,6	43	84,3	50	86,2	35	79,5	25	86,2	48	67,6	30	78,9	33	63,5
Аntenатальна смертність*	22	78,6	24	70,6	26	76,5	32	76,5	24	77,4	37	97,8	18	81,8	15	78,9	26	59,1	17	68,0	18	60
Рання неонатальна смертність*	7	58,3	15	70,0	23	92	18	72,0	19	95,0	13	68,4	17	77,3	10	100	22	81,5	13	100	15	68,2

Примітка. \* – Питома вага у загальній структурі показника.

них з пізніми ПП частота РПРПО виявилась в 1,5 раза нижчою. Водночас за цей п'ятирічний період відбулось достовірне збільшення кількості випадків саме занадто ранніх ПП у середньому на 35,5% (2018 р. – 5 (21,7%) випадків; 2023 р. – 5 (29,4%) випадків;  $p < 0,05$ ). У роділь з ранніми ПП спостерігалось зменшення кількості випадків РПРПО (2018 р. – 35 (29,2%) випадків; 2023 р. – 23 (21,4%) випадки;  $p < 0,05$ ).

Питання про спосіб розродження при ПП залишається одним із пріоритетних і дискусійних у сучасній акушерській практиці, адже у цілій низці випадків саме спосіб розродження відбивається як на найближчих, так і на віддалених особливостях розвитку дітей. Тяжкі церебральні ураження та функціональні порушення центральної нервової системи частіше за все розвиваються у недоношених новонароджених, які народилися через природні пологові шляхи.

Морфофункціональна незрілість недоношених немовлят зумовлює більш високий ризик травматизації під час пологів через природні пологові шляхи, а у разі занадто ранніх ПП є причиною високої перинатальної захворюваності та смертності, тому прийняти однозначне рішення в інтересах плода неможливо. Більшість сучасних авторів рекомендують ПП у терміні 22–25 тиж

за відсутності станів та ускладнень, що загрожують життю вагітної, проводити через природні пологові шляхи і розглядати питання про виконання кесарева розтину у більшому терміні вагітності [10, 11, 16, 17].

Як свідчать результати проведеного аналізу, у КП «Обласний перинатальний центр Рівненської обласної ради» традиційно високою залишається питома вага оперативного розродження за недоношеної вагітності – кожні другі ПП проведено шляхом кесарева розтину (2013 р. – 166 (55,7%) випадків; 2023 р. – 111 (57,5%) випадків;  $p > 0,05$ ).

Найчастіше оперативним шляхом закінчувались пізні ПП, під час яких кесарів розтин у середньому виконано у 67,9% роділь. Водночас упродовж десятиріччя спостерігається позитивна недостовірна тенденція до зниження частоти кесарева розтину у роділь із занадто ранніми ПП (2013 р. – 7 (25,2%) випадків; 2023 р. – 4 (23,5%) випадки;  $p > 0,05$ ) та загальної частоти ПП у структурі оперативного розродження (2013 р. – 166 (17,8%) випадків; 2023 р. – 111 (13,7%) випадків;  $p > 0,05$ ).

Одним із найважливіших показників, які характеризують стан спеціалізованої медичної допомоги вагітним з групи ризику недоношування та роділлям, що народжують передчасно, є питома вага перинатальних

втратах у загальній популяції недоношених новонароджених. За результатами проведеного дослідження, упродовж останнього десятиріччя у структурі перинатальної смертності спостерігається тенденція до зниження питомої ваги втрат, що пов'язані з ПП. Так, у 2023 р. у структурі перинатальних втрат недоношені новонароджені становили 63,5% (33 випадки), що на 13,7% менше порівняно з показником 2013 р. – 72,5% (29 випадків);  $p < 0,05$ . При цьому у найгарячіші 2015 р. і 2022 р. відбувалися пікові підвищення показника (50 (84,7%) та 30 (78,9%) випадків відповідно;  $p < 0,05$ ).

Як свідчать результати аналізу, провідну роль у зменшенні перинатальних втрат недоношених немовлят відіграє зниження на 31% питомої ваги мертвородження за рахунок антенатальних втрат – з 22 (78,6%) випадків у 2013 р. до 18 (60,0%) випадків у 2023 р. ( $p < 0,05$ ).

Позитивна тенденція до зменшення кількості фетальних втрат під час антенатального спостереження є наслідком широкого застосування сучасних методів дослідження стану плода у жінок з групи ризику недоношування вагітності, впровадження прегравідарної підготовки, холистичного підходу для формування позитивного досвіду вагітності та пологів.

У структурі загальної кількості пологів показники ранньої неонатальної смертності недоношених новонароджених упродовж всього досліджуваного періоду виявились нестабільними і коливались від 7 (58,3%) випадків у 2013 р. до 15 (68,2%) випадків у 2023 р. ( $p < 0,05$ ) і формувались новонародженими від занадто ранніх та ранніх ПП.

## ВИСНОВКИ

1. За даними КП «Обласний перинатальний центр Рівненської обласної ради», у Рівненській області у 2013–2023 рр. відбувалось прогресуюче зменшення

загальної кількості пологів на 41,9%. Водночас у загальній популяції породіль питома вага передчасних пологів не мала тенденції до зростання.

2. У структурі передчасних пологів (ПП) зберігалась тенденція до переважання ранніх і пізніх ПП. Питома вага занадто ранніх ПП, які є найнесприятливішими для перинатальних наслідків, не мала стійкої тенденції до зростання та знаходилась у межах 8,1% у 2013 і 8,8% у 2023 рр., проте у загальній структурі ПП відбувалось достовірне зростання з 79,2% (2013 р.) до 100% (2023 р.) занадто ранніх ПП у вагітних з районів і територіальних громад Рівненської області.

3. Питома вага ПП, які відбулись упродовж першої доби госпіталізації вагітної до КП «Обласний перинатальний центр Рівненської обласної ради», знаходилась у межах 52,3–54,9% і не мала тенденції до зниження. При цьому кількість таких занадто ранніх ПП збільшилася у 3,4 раза, що зумовлено пізньою госпіталізацією вагітних.

4. Традиційно високою залишається питома вага (55,7–57,5%) оперативного розродження шляхом кесарева розтину вагітних і роділь з ПП.

5. За десятирічний період спостереження відбулось достовірне зменшення показника перинатальної смертності недоношених немовлят на 13,7% за рахунок зменшення на 31% антенатальних втрат. Показники ранньої неонатальної смертності формувались за рахунок новонароджених від занадто ранніх та ранніх ПП в однаковому співвідношенні.

*Перспективи подальших досліджень.* Оpubлікований матеріал є заключним етапом досліджень.

*Конфлікт інтересів.* Автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів.

## Відомості про авторів

**Корнієць Нелля Григорівна** – канд. мед. наук, доц., завідувачка, кафедра акушерства та гінекології, Державний заклад «Луганський державний медичний університет», м. Рівне. *E-mail: kornietsnellia@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-2816-1995

**Єнікєєва Вікторія Миколаївна** – канд. мед. наук, заслужена лікарка України, директорка, комунальне підприємство «Обласний перинатальний центр Рівненської обласної ради», м. Рівне. *E-mail: victoriayenikeyeva@gmail.com*

ORCID: 0009-0009-2597-4331

**Тертична-Телюк Світлана Вікторівна** – канд. мед. наук, асистентка, кафедра акушерства та гінекології, Державний заклад «Луганський державний медичний університет», м. Рівне. *E-mail: svetlana.tertychnaya@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-6759-7604

**Карпенко Єлизавета Павлівна** – здобувачка вищої освіти, Державний заклад «Луганський державний медичний університет», м. Рівне. *E-mail: lizakarpenko2002ka@gmail.com*

ORCID: 0009-0001-7969-154X

## Information about the authors

**Korniets Nellia G.** – MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, SE «Lugansk State Medical University», Rivne. *E-mail: kornietsnellia@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-2816-1995

**Yenikeyva Victoria M.** – MD, PhD, Honored Doctor of Ukraine, Director of the Communal Enterprise «Regional Perinatal Center of the Rivne Regional Council», Rivne. *E-mail: victoriayenikeyeva@gmail.com*

ORCID: 0009-0009-2597-4331

**Tertychna-Teliuk Svitlana V.** – MD, PhD, Assistant of Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, SE «Lugansk State Medical University», Rivne. *E-mail: svetlana.tertychnaya@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-6759-7604

**Karpenko Yelyzaveta P.** – Student of Higher Medical Education, SE «Lugansk State Medical University», Rivne. *E-mail: lizakarpenko2002ka@gmail.com*

ORCID: 0009-0001-7969-154X



## ПОСИЛАННЯ

1. How many children were born every year in Ukraine during the period of independence [Internet]. Analytical portal «Word and Deed». 2023. Available from: <https://vikna.tv/>.
2. Sokolenko E. Anti-record in Ukraine: the birth rate may drop to the lowest level in the world [Internet]. UNIAN: Ukraine news. 2023. Available from: <https://www.unian.ua/society/antirekord-v-ukrajini-narodzhuvanist-mozhe-opustitis-do-naynizhchogou-sviti-rivnya-wsj-12405015.html>.
3. The birth rate in Ukraine decreased by a third from the pre-war level [Internet]. Forbes Ukraine. 2024. Available from: <https://forbes.ua/news/narodzhuvanist-v-ukrajini-skorotilas-yna-tretinu-vid-dovoennogo-rivnya-open-databot-31012024-18877>.
4. Grubrina A. Every tenth child is born prematurely. How pregnant women in Ukraine can prevent early childbirth due to stress [Internet]. Vikna. Exclusive. 2023. Available from: <https://vikna.tv/dlia-tebe/batkvivstvo/peredchasni-pology-v-ukrayini-yak-vijna-vplynula-na-yih-kilkist/>.
5. Frey H, Klebanoff M. The epidemiology, etiology and cost preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2016;21(2):68-73. doi: 10.1016/j.siny.2015.12.011.
6. Glover A, Manuck T. Screening for spontaneous preterm birth and resultant therapies to reduce neonatal morbidity and mortality: A review. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2018;23(2):126-32. doi: 10.1016/j.siny.2017.11.007.
7. Kumpalın Y, Burul G, Greenwold N, Tetteh A, Casagrandi D, Warner D, et al. Factors associated with preterm birth in women undergoing cervical cerclage. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020;251:141-5. doi: 10.1016/j.ejogrb.2020.05.027.
8. Ville Y, Rozenberg P. Predictors of preterm birth. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018;52:23-32. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2018.05.002.
9. Vogel JP, Chawanpaiboon S, Moller AB, Watananirun K, Bonet M, Lumbiganon P. The global epidemiology of preterm birth. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018;52:3-12. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2018.04.003.
10. Granese R, Gitto E, D'Angelo G, Falsaperla R, Corsello G, Amadore D, et al. Preterm birth: seven-year retrospective study in a single centre population. *Ital J Pediatr.* 2019;45(1):45. doi: 10.1186/s13052-019-0643-9.
11. Thomson A, Owen P, Magowan BA. *Clinical Obstetrics and Gynaecology.* In: Translation of the 4th edition. Kyiv: All-Ukrainian specialized publishing house Medicine; 2021, p. 309-16.
12. World Health Organization. WHO recommendation on the optimal mode of birth for women in refractory preterm labour [Internet]. Geneva: WHO; 2019. Available from: <https://www.semanticscholar.org/paper/WHO-recommendation-on-the-optimal-mode-of-birth-for/c383c26242f9b55ffd-6b3681a5f193395301622c>.
13. Walani SR. Global burden of preterm birth. *Int J Gynaecol Obstet;* 2020;150(1):31-3. doi: 10.1002/ijgo.13195.
14. Golyanovsky OV, Morozova OZ, Suprunik KV, Frolov SV. The role of isthmio-cervical insufficiency in miscarriage. *Reprod Health Women.* 2023;62(7):53-60. doi: 10.30841/2708-8731.7.2022.272473.
15. Petrenko YV, Strubchevska KR. Preterm labor: issues of prognosis, prevention and management (Literature review). *Reprod Health Women.* 2021;48(3):57-64. doi: 10.30841/2708-8731.3.2021.234245.
16. Antypkin YuG, editor. Academic lectures on obstetrics and gynecology. Kyiv: Creative Media; 2023, p. 307-23.
17. Mosendz OV. Tactics of managing very early premature births. *Women Reprod Health.* 2021;52-53(7-8):45-50. doi: 10.30841/2708-8731.7-8.2021.250832.
18. Dyak KV, Yuzko OM. Causal factors of preterm birth (A new look at the problem). *Neonatal, Surg Perinatal Med.* 2017;231:62-9.
19. Doyle LW, Anderson PJ, Haslam R, Lee KJ, Crowther C; Australasian Collaborative Trial of Magnesium Sulphate (ACTOMgSO4) Study Group. School-age outcomes of very preterm infants after antenatal treatment with magnesium sulfate vs placebo. *JAMA.* 2014;312(11):1105-13. doi: 10.1001/jama.2014.11189.
20. Thomas PE, Petersen SG, Gibbons K. The influence of mode of birth on neonatal survival and maternal outcomes at extreme prematurity: A retrospective cohort study. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2016;56(1):60-8. doi: 10.1111/ajog.12404.
21. David AL, Soe A. Extreme prematurity and perinatal management. *Obstet Gynaecol.* 2018;20(2):109-17. doi: 10.1111/tog.12475.
22. Queensland Clinical Guideline. Preterm labour and birth. Guideline No. MN20.6-V10-R25. [Internet]. Queensland Clinical Guideline; 2022. 25 p. Available from: Available from: <http://www.health.qld.gov.au/qcg>.
23. Suff N, Story L, Shennan A. The prediction of preterm delivery: What is new? *Semin Fetal Neonatal Med.* 2019;24(1):27-32. doi: 10.1016/j.siny.2018.09.006.
24. Palacio M, Kühnert M, Berger R, Larios CL, Marcellin L. Meta-analysis of studies on biochemical marker tests for the diagnosis of premature rupture of membranes: comparison of performance indexes. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2014;14:183. doi: 10.1186/1471-2393-14-183.
25. Mosendz OV. Causes and clinical picture of very early preterm birth. *Reprod Health Women.* 2021;51(6):44-9. doi: 10.30841/2708-8731.6.2021.244377.
26. Thomson AJ. Care of Women Presenting with Suspected Preterm Prelabour Rupture of Membranes from 24+0 Weeks of Gestation. Green-top Guideline No.73. *BJOG.* 2019;126:152-66. doi: 10.1111/1471-0528.15803.
27. Vdovychenko YuP, Zhuk SY, Shchurevskaia OD. Support for pregnancy and childbirth in conditions of social stress. Kyiv: Print-Line, 2014. 64 p.
28. Kutko YY, Panchenko OA, Lynev AN. Post-traumatic stress disorder in survivors of armed conflict. Clinical dynamics, diagnosis, treatment and rehabilitation. *Ukr Med Chasopys.* 2016;111(1):24-7.
29. Ancheva IA. Psychoprophylaxis of stress during pregnancy and childbirth. *Women Health.* 2017;5(5):32-4.
30. Zhabchenko IA, Korniets NH, Tertychna-Teliuk SV, Kovalenko TM. Perinatal aspects of preservation of pregnancy with chronic stress. *Rep Endocrinol.* 2019;45(1):29-33. doi: 10.18370/2309-4117.2018.45.29-33.
31. Zhabchenko IA, Korniets NH, Kovalenko TM, Tertychna-Teliuk SV, Lishchenko IS, Bondarenko OM. War, stress, pregnancy: how to reconcile problematic issues? 2023;64(1):1-7.
32. Tsybaliuk VI. Obstetrics and Gynecology help to save women's reproductive health in armed conflicts (monograph). Lviv; 2020, p. 71-81.
33. Siusiuka VG, Potapov VO, Shevchenko AO, Kirilyuk OD, Guba NO, Mosol NO, et al. Clinical and psychological ground of principles of prognostication of preterm delivery risk. *Reprod Health Women.* 2022;61(6):36-43. doi: 10.30841/2708-8731.6.2022.267683.
34. Zhabchenko IA, Korniets NH, Tertychna-Teliuk SV, Kovalenko TM. Peculiarities of psychoemotional condition of pregnant women-displaced persons. *Vinnitsia National Med Uni Bull.* 2018;22(1):99-103. doi: 10.31393/reports-vnmedical-2018-22(1)-19.
35. Zhabchenko IA, Korniets NH, Tertychna-Teliuk SV. Peculiarities of hormonal function in pregnant displaced persons. *Med Perspectives.* 2019;24:52-8. doi: 10.26641/2307-0404.2019.2.170146.
36. Zhabchenko IA, Korniets NH, Tertychna-Teliuk SV. The state of hormonal and micronutrient metabolism in pregnant displaced persons and methods of correction. *Coll Sci Works Assoc Obstet Gynecol Ukr.* 2019;43(1):33-42.
37. Arnold MJ. Predicting and Preventing Preterm Birth: Recommendations From ACOG. *Am Fam Physician.* 2022;106(3):337-9.
38. Walani SR. Global burden of preterm birth. *Int J Gynaecol Obstet.* 2020;150(1):31-3. doi: 10.1002/ijgo.13195.
39. Perkhulyk OM, Pakharenko LV. Cervical elastography in patients with cervical insufficiency and a history of anovulatory infertility. *Reprod Health Women.* 2021;48(3):34-6. doi: 10.30841/2708-8731.3.2021.234240.
40. Heryak SM, Petrenko NV, Dobrianska VYu. Placental factors in the development of preterm birth in pregnant women with comorbidity. *Reprod Health Women.* 2022;63(8):6-10. doi: 10.30841/2708-8731.8.2022.272543.

*Стаття надійшла до редакції 03.07.2024. – Дата першого рішення 10.07.2024. – Стаття подана до друку 10.08.2024*

# Маркери епітеліально-мезенхімальної трансформації у плацентах від дуже ранніх передчасних пологів

**В. О. Ткаліч<sup>1</sup>, В. В. Біла<sup>1,2</sup>, О. С. Загородня<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

<sup>2</sup>КНП «Перинатальний центр м. Києва»

Передчасне розродження ускладнює кожні десять пологи у світі, дві третини таких випадків спричинені спонтанною пологовою діяльністю та передчасним розривом плодових оболонок (ПРПО). Загальноприйнятою є думка про запальне походження передчасної пологової діяльності, усе більше уваги приділяють явищам епітеліально-мезенхімальної трансформації (ЕМТ).

**Мета дослідження:** вивчення маркерів клітинної проліферації та ЕМТ у зразках послідів від дуже ранніх передчасних, ранніх передчасних та своєчасних пологів.

**Матеріали та методи.** Обстежено зразки послідів від 101 породілля з пологами у гестаційних термінах 22–27 тиж на тлі ПРПО (I група), 102 породілля з пологами у терміні 22–27 тиж на тлі інтактних плодових оболонок (II група), 100 породілля з пологами у терміні 28–34 тиж на тлі ПРПО (III група) та 102 породілля – у терміні 28–34 тиж на тлі інтактних мембран (IV група). Зразки 60 послідів від своєчасних нормальних пологів увійшли до групи контролю.

Імуногістохімічним методом у зразках плаценти визначали наявність фактора проліферації Ki-67, у 10 плацентах кожної групи визначено вміст цитокератину-18, у 10 зразках амніотичної оболонки – віментину. Щодо антигену проліферації Ki-67, плаценти було розподілено за виявленням ознаки у дистальних, проксимальних та базальних ворсинах. Експресію цитокератину та віментину у клітинах синцитію та амніона вимірювали в умовних одиницях (ум.од. св.) та порівнювали між групами.

Статистичне оцінювання отриманих відмінностей проведено за допомогою критерію Стьюдента.

**Результати.** Антиген проліферації Ki-67 виявлено у 61,9% всіх послідів, включаючи своєчасні пологи. У групах дуже ранніх передчасних пологів (III) їх було виявлено переважно у ворсинах дистальної локалізації – у 44,6% у групі ПРПО та у 51,0% – у групі пологів на тлі інтактних мембран. У разі пологів на тлі цілих оболонок в екстремально недоношені терміни лише 22,5% зразків мали позитивний антиген у базальних ворсинах, на тлі ПРПО у ці терміни – у 36,7%, у групах ранніх III – у 79,4% та 74,0% відповідно.

Експресія Ki-67 дистальної локалізації у таких плацентах була рідкісною знахідкою – 10,0% у III групі, 11,8% – у IV групі та 8,3% – у плацентах від термінових пологів.

У всі гестаційні терміни у послідах від пологів на тлі ПРПО експресія цитокератину в амніотичних мембранах є статистично меншою, ніж у послідах від пологів на тлі інтактних мембран.

У разі дуже ранніх III привертає на себе увагу більша експресія віментину у дистальних ворсинах ( $0,324 \pm 0,001$  ум.од.св. у I групі та  $0,356 \pm 0,007$  ум.од.св. у II групі), ніж у проміжних ( $0,234 \pm 0,004$  ум.од.св. та  $0,248 \pm 0,002$  ум.од.св. відповідно) та базальних ( $0,178 \pm 0,002$  ум.од.св. та  $0,189 \pm 0,006$  ум.од.св. відповідно). Це ще раз підтверджує, що запальна реакція та пов'язана з нею ЕМТ при розродженні до 28 тиж переважно має плодове походження.

У послідах від ранніх III закономірність є зворотною – від  $0,345 \pm 0,007$  ум.од.св. та  $0,369 \pm 0,009$  ум.од.св. у III та IV групах відповідно в базальних ворсинах до  $0,257 \pm 0,004$  ум.од.св. та  $0,239 \pm 0,005$  ум.од.св. – у проміжних та  $0,178 \pm 0,009$  ум.од.св. та  $0,165 \pm 0,005$  ум.од.св. – у дистальних.

**Висновки.** 1. Експресію маркера запальної проліферації Ki-67 виявлено у двох третирах досліджених плацент незалежно від терміну розродження, але дуже раннім III властива переважна локалізація маркера у дистальних ворсинах, у той час як за ранніх III – у базальних та проксимальних.

2. Експресія маркерів ЕМТ свідчить про плодове походження запальної реакції при дуже ранніх III – менше виявлення цитокератину у синцитіальних клітинах та більше – віментину у дистальних ворсинах хоріона. У плацентах від ранніх III та своєчасних пологів домінує більш виражена експресія віментину у базальних судинах хоріона.

**Ключові слова:** ранні передчасні пологи, дуже ранні передчасні пологи, послід, епітеліально-мезенхімальна трансформація, маркер проліферації Ki-67, віментин, цитокератин-18.

## Markers of epithelial-mesenchymal transformation in placentas from very early preterm births

**V. O. Tkalych, V. V. Bila, O. S. Zahorodnia**

Premature birth complicates one in ten births in the world, two-thirds of which are caused by spontaneous labor and premature rupture of membranes (PROM). The opinion about the inflammatory origin of preterm birth is generally accepted, more and more attention is devoted to the phenomena of epithelial-mesenchymal transformation (EMT).

**The objective:** to study markers of cell proliferation and EMT in samples of placentas from very early preterm, early preterm and term births.

**Materials and methods.** Placenta samples were examined from 101 women who had labour at 22–27 weeks of gestation on the background of PROM (I group), 102 women who had labour at 22–27 weeks on the background of intact fetal membranes (II group), 100 women who had labour at 28–34 weeks on the background of PROM (III group) and 102 women in labour – at 28–34 weeks on the background of intact membranes (IV group). Samples of 60 placentas from timely normal births were included in the control group.

The presence of proliferation factor Ki-67 was determined in placenta samples by immunohistochemical method, cytokeratin-18 content was determined in 10 placentas of each group, and vimentin – in 10 amniotic membrane samples. Regarding the proliferation antigen Ki-67, the placentas were divided according to the detection of the sign in the distal, proximal and basal villi. The expression of cytokeratin and vimentin in syncytium and amnion cells was measured in conventional units and compared between groups.

The statistical evaluation of the obtained differences was carried out using the Student's test.

**Results.** Proliferation antigen Ki-67 was detected in 61.9% of all placentas, including term births. In the groups of very early preterm birth (PB), they were detected mainly in villi of distal localization – in 44.6% in the group of PROM and in 51.0% – in the group of labour on the background of intact membranes. In the case of deliveries on the background of intact membranes in extremely premature terms, only 22.5% of the samples had a positive antigen in the basal villi, on the background of PROM in these terms – in 36.7%, in the groups of early PB – in 79.4% and 74.0% respectively.

Distal Ki-67 expression in such placentas was a rare finding – 10.0% in the III group, 11.8% – in the IV group, and 8.3% – in placentas from term deliveries.

In all gestational periods, the expression of cytokeratin in amniotic membranes in placentas from births on the background of PROM is statistically lower than in placentas from births on the background of intact membranes.

In the case of very early PB, the greater expression of vimentin in the distal villi ( $0.324 \pm 0.001$  units in the I group and  $0.356 \pm 0.007$  units in the II group) than in the intermediate villi ( $0.234 \pm 0.004$  units and  $0.248 \pm 0.002$  units, respectively) and basal ones ( $0.178 \pm 0.002$  units and  $0.189 \pm 0.006$  units, respectively). This once again confirms that the inflammatory reaction and the associated EMT at birth before 28 weeks are mainly of fetal origin.

In placentas from early PB, the pattern is the opposite – from  $0.345 \pm 0.007$  units and  $0.369 \pm 0.009$  units in III and IV groups, respectively, in basal villi to  $0.257 \pm 0.004$  units and  $0.239 \pm 0.005$  – in intermediate villi and  $0.178 \pm 0.009$  units and  $0.165 \pm 0.005$  units – in the distal ones.

**Conclusions.** 1. The expression of the inflammatory proliferation marker Ki-67 was detected in two thirds of the studied placentas regardless of the term of delivery, but very early PBs are characterized by the predominant localization of the marker in the distal villi, while in early PBs – in the basal and proximal villi.

2. The expression of EMT markers indicates the fetal origin of the inflammatory response in very early PB – less cytokeratin in syncytial cells and more vimentin in distal chorionic villi. In placentas from early PB and term deliveries, a more pronounced expression of vimentin in the basal vessels of the chorion dominates.

**Keywords:** early preterm birth, very early preterm birth, placenta, epithelial-mesenchymal transformation, proliferation marker Ki-67, vimentin, cytokeratin-18.

Передчасні пологи (ПП) – це пологи зі спонтанним початком, що виникають у гестаційному терміні після 22 і до 36 тижнів 6 днів. ПП не є тотожними поняттю передчасного розродження, яке включає випадки ятрогенного розродження з причини наявності показань з боку матері або плода.

Частка передчасного розродження у світі становить 10,6%, коливаючись від 8,7% у Європі до 13,4% у країнах Північної Африки [9]. Особливе значення у структурі передчасного розродження мають дуже ранні ПП – пологи у гестаційному терміні менше 28 тиж, що супроводжуються високими показниками неонатальної смертності та захворюваності [2].

Попри поліетіологічність синдрому передчасної пологової діяльності, погодженою є думка про роль системної запальної реакції [3] та локальних прозапальних змін у каналі шийки матки [1].

Поглиблення знань про сутність процесу запалення сформувало нові погляди на зміни плаценти при ньому. Одним з таких патологічних процесів є незворотний стан епітеліально-мезенхімальної трансформації (ЕМТ), що полягає у проліферації мезенхімальних імунокомпетентних клітин в амніотичній оболонці. Явище було вперше описано у 1995 р. Е. Неу як процес набуття епітеліальними клітинами властивостей мезенхімальних, головним чином – можливості міграції в екстрацелюлярний матрикс [12].

ЕМТ пов'язаний із низкою молекулярних і клітинних подій, які включають активацію факторів трансскрипції, зниження експресії молекул клітинної адгезії,

експресію специфічних білків клітинної поверхні, реорганізацію та експресію цитоскелетних білків, синтез ферментів деградації позаклітинного матриксу [11, 13].

В експерименті при індукції запального процесу в оболонках ліпополісахаридом та фактором некрозу пухлин- $\alpha$  методом імуногістохімії вивчали маркери епітеліальних клітин (цитокератин-18 та Е-кадерин) та мезенхімальних клітин (віментин та N-кадерин).

Після 24-годинної дії фактора некрозу пухлин- $\alpha$  тканина амніотичних оболонок демонструє вірогідне зниження вмісту Е-кадерину та зростання вмісту віментину та N-кадерину, тобто неспецифічна запальна реакція спричинює виражену ЕМТ. Натомість стимуляція ліпополісахаридом, тобто моделювання інфекційної запальної реакції, не приводить до змін зазначених показників, тобто не супроводжується ЕМТ. Саме ЕМТ спричинює зменшення еластичності плодових оболонок та їхній розрив за підвищення внутрішньоматкового тиску під час пологів або до початку пологової діяльності [8].

ЕМТ та зворотний йому процес мезенхімально-епітеліальної трансформації R. Menon et al. (2020) схильні розглядати як збалансовані механізми розвитку, клітинної проліферації та апоптозу [19]. Оксидантний стрес у плаценті та амніоні активує скупчення мезенхімальних запальних клітин в амніотичних оболонках, що призводить до деградації епітеліальних мембран, порушення їхніх функцій.

Прозапальні цитокини мезенхімального походження амніотичними судинами поширюються на тканину міометрія, спричинюючи її готовність до скоротли-



вої діяльності. За своєчасних пологів механізм ЕМТ асоційований з явищем апоптозу та визначає зрілість плода. У разі передчасної плодової діяльності мезенхімальне насичення плодових оболонок є чинником передчасного їхнього розриву, а також активації запальної реакції у хоріоні [19].

Ki-67 – традиційний маркер проліферації, який від минулого сторіччя широко використовувався для ідентифікації злоякісних пухлин [21]. Останніми роками розкрито все більше функціональних можливостей маркера, зокрема вплив на нормальний розподіл гетерохроматину в інтерфазній клітині, а у процесі мітозу – формування перихромосомного шару [23].

**Мета дослідження:** вивчення маркерів проліферації та ЕМТ у зразках послідів від дуже ранніх передчасних, ранніх передчасних та своєчасних пологів.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено зразки послідів від:

- 101 породіллі з пологами у гестаційному терміні 22–27 тиж на тлі передчасного розриву плодових оболонок (ПРПО) – I група;
- 102 породіль з пологами у терміні 22–27 тиж на тлі інтактних плодових оболонок – II група;
- 100 породіль з пологами у терміні 28–34 тиж на тлі ПРПО – III група;
- 102 породіль з пологами у терміні 28–34 тиж на тлі інтактних мембран – IV група.

Шістдесят послідів від своєчасних нормальних пологів склали групу контролю (ГК). Усі пологи відбулись у Кошарському некомерційному підприємстві «Перинатальний центр м. Києва» протягом 2020–2023 рр.

Для дослідження після народження посліду відбирали фрагмент амніотичної оболонки розмірами 5×5 см, а також фрагмент тканини плаценти розмірами 5×5 см.

Імуногістохімічним методом у зразках плаценти визначали наявність фактора проліферації Ki-67 (моноклональний антитіла у розведенні 1:100 виробництва Pharmingen, США). У 10 плацентах кожної групи визначено вміст цитокератину-18 (моноклональні антитіла у розведенні 1:50 виробництва Vector lab, США), у зразках амніотичної оболонки – віментину (моноклональні антитіла виробництва Vector lab, США). Позитивним результатом тесту на антиген проліферації Ki-67 було поява коричневого забарвлення ядра клітин. Плаценти було розподілено за виявлення цієї ознаки у дистальних, проксимальних та базальних ворсинах.

Експресію цитокератину та віментину у клітинах синцитію та амніона вимірювали в умовних одиницях

(ум.од. св.) та порівнювали між групами. Статистичне оцінювання отриманих відмінностей проведено за допомогою критерію Стьюдента.

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Ki-67 є класичним маркером клітинної проліферації, який, згідно з даними імуногістохімічних досліджень, бере участь у розвитку ворсинок плаценти та оновленні синцитіотрофобласта [24]. Зниження експресії цієї молекули може відображати функціонування плаценти вже на ранніх термінах вагітності.

У табл. 1 наведено виявлення антигенів Ki-67 у ворсинах плаценти залежно від гестаційного терміну пологів. Дистальною локалізацією експресії гена вважали його виявлення у термінальних та зрілих проміжних ворсинах, проксимальною – у стовбурових ворсинах та базальною – у якірних ворсинах.

Як видно з табл. 1, антиген проліферації виявлено у двох третинах зразків плаценти під час її імуногістохімічного вивчення в усіх групах роділь (288 зразків з 465 – 61,9%). Навіть у групі своєчасних пологів його було виявлено у 41 плаценті (68,3% від загальної кількості). Це можна пояснити тим, що запальна реакція та пов'язані з нею процеси проліферації ворсин супроводжують будь-яку пологову діяльність.

Відмінності між групами полягали у переважній локалізації виявлених імуногістохімічним методом антигенів. У групах дуже ранніх ПП їх було виявлено переважно у ворсинах дистальної локалізації – у 44,6% у групі ПРПО та у 51,0% – у групі пологів на тлі інтактних мембран. У II групі, де не спостерігалося тривалого періоду від розриву плодових оболонок до розродження, лише у кожній п'ятій плаценті (22,5%) було виявлено антиген Ki-67 у базальних, тобто близьких до децидуальної тканини, ворсинах. У плацентах від дуже ранніх ПП на тлі ПРПО таке явище спостерігали у 37,6%, тобто дещо частіше, що можна пояснити поширенням запального процесу протягом очікувальної тактики.

Значно частіше виявлення антигену проліферації спостерігали у групах ранніх ПП – у 74,0% на тлі ПРПО, у 79,4% – при пологах на тлі цілих плодових оболонок, у 71,7% – при своєчасних пологах. Експресія Ki-67 дистальної локалізації у таких плацентах була рідкісною знахідкою – 10,0% у III групі, 11,8% – у IV групі та 8,3% – у здорових плацентах.

Антиген проліферації у стовбурових ворсинах приблизно однаково виявляли у плацентах усіх груп.

Таблиця 1

#### Виявлення антигену Ki-67 у плацентах від своєчасних та передчасних пологів, n (%)

Експресія	I група, n=101	II група, n=102	III група, n=100	IV група, n=102	ГК, n=60
Відсутня	32 (31,7)	36 (35,3)	39 (39,0)	39 (38,2)	19 (31,6)
Дистальні ворсини	45 (44,6) **	52 (51,0) *	10 (10,0)	12 (11,8)	5 (8,3)
Проксимальні ворсини	25 (24,8)	17 (16,7)	35 (35,0)	38 (37,2)	14 (23,3)
Базальні ворсини	38 (37,6) **	20 (22,5) **	74 (74,0)	81 (79,4) *	43 (71,7)

Примітки: \* –  $p \leq 0,05$  порівняно із ГК; ° –  $p \leq 0,05$  порівняно з групами III та IV.

## Імуногістохімічне виявлення експресії цитокератину у плацентах від передчасних та своєчасних пологів

Експресія, ум.од.св.	I група, n=10	II група, n=10	III група, n=10	IV група, n=10	ГК, n=10
Амніон	0,171±0,008 <sup>s</sup>	0,234±0,007	0,179±0,007 <sup>∞</sup>	0,324±0,006	0,228±0,004
Синцитіальні клітини	0,245±0,006 <sup>°</sup>	0,278±0,003 <sup>°</sup>	0,357±0,006	0,339±0,005	0,368±0,005

Примітки: <sup>s</sup> – p≤0,05 порівняно з II групою; <sup>∞</sup> – p≤0,05 порівняно з IV групою; <sup>°</sup> – p≤0,05 порівняно з ГК.

Маркер Ki-67 завжди наявний у тканині плаценти, однак інтенсивність його експресії зменшується у нормальних умовах зі збільшенням гестаційного терміну [20].

За даними G. Upek et al. (2014), вміст рівня Ki-67 у плаценті підвищується при гестаційному цукровому діабеті, переважно у базальних її частинах [10]. В. Кауа et al. (2015) встановили, що у плацентах від пологів, ускладнених прееклампсією, співвідношення клітин з позитивним тестом на Ki-67 до негативних є більшим, ніж при фізіологічних пологах. Автори використовують це як аргумент на користь ролі патологічної проліферації ворсин у патогенезі прееклампсії [14].

Отже, розглядаючи експресію Ki-67 як маркер проліферації імунокомпетентних клітин, можна підсумувати – для плацент від дуже ранніх ПП властива переважно дистальна локалізація антигену, для плацент від ранніх ПП та своєчасних пологів – переважно базальна.

Одним з можливих механізмів реалізації у аваскулярній тканині плодкових оболонок, відповідальних за структурну цілісність та інфекційний захист порожнини матки, є ремоделювання під час вагітності. Таке взаємне ремоделювання здійснюється двома механізмами – регуляції апоптозу та проліферації. Домінування апоптозу у тканині має назву мезенхімально-епітеліальної трансформації, а проліферації – епітеліально-мезенхімальної трансформації [4].

ЕМТ є достатньо простим для ідентифікації явищем, у якому епітеліальні клітини зазнають диференціації у мезенхімальні, відшаровуючись у такий спосіб від епітеліальної оболонки та набуваючи здатності мігрувати від оригінального епітелію. Саме процес ЕМТ лежить в основі інвазії ворсин цитотрофобласта у децидуальну оболонку, його вважають I типом реакції ЕМТ. Надмірність цього процесу розглядають як один з патогенетичних механізмів аномальної плацентации. Другий (II) тип проявляється у запальній реакції, що є необхідною для загоєння ран; III тип ЕМТ представлено активною здатністю до міграції та втратою рис епітеліальних клітин за метастазування злоякісних новоутворень [16].

Водночас явище ЕМТ у II триместрі вагітності є свідченням прогресування запального процесу, який і розглядається у якості варіантного чинника передчасної пологової діяльності.

У даному дослідженні маркером епітеліальної характеристики клітини обрано експресію цитокератину, а мезенхімальної – експресію віментину. Експресію першого маркера виявляли у клітинах синцитіотрофобласта та амніона – дані наведено у табл. 2.

Явище ЕМТ у тканині амніона є причиною його розриву під час пологів або до початку пологової діяльності. Зменшення щільності шарів епітеліальних клітин, втрата цілісності базальної мембрани є причиною зменшення еластичності плодкових мембран. Виявлено, що у всі гестаційні терміни у послідах від пологів на тлі ПРПО експресія цитокератину в амніотичних мембранах є статистично нижчою, ніж у послідах від пологів на тлі інтактних мембран.

ЕМТ призводить до порушення щільності зв'язків між клітинами амніона, а поява у них здатності до міграції – до втрати колагенового матриксу [15]. Електронна мікроскопія демонструє зменшення розмірів десмосомних включень та довжини зв'язків колагену [18].

У синцитіальній оболонці вміст маркера був нижчий у випадку дуже ранніх ПП (0,245±0,006 ум.од.св. у I групі та 0,278±0,003 ум.од.св. у II групі), ніж ранніх ПП (0,357±0,006 ум.од.св. у III групі та 0,339±0,005 ум.од.св. у IV групі).

Отримані результати свідчать, що не стільки інфекційний процес є чинником допологового розриву оболонок, скільки явище ЕМТ на тлі запальної реакції, що прогресує.

V. de Lollo et al. (2023) встановили, що зміна структури амніотичних оболонок при ЕМТ відбувається шляхом порушення імунних властивостей тканини – пригнічення проліферації лімфоцитів та викид макрофагами IL-6 зокрема [17].

У синцитіальних клітинах ворсин хоріона спостерігається інша закономірність. У послідах від ранніх ПП та своєчасних пологів експресія цитокератину не має вірогідної відмінності, але значно менше її представлено у послідах від дуже ранніх ПП. Ураховуючи плодове походження синцитіальних клітин, посилена активність явища ЕМТ та супутня запальна реакція при розродженні до 28 тиж має переважно плодове, ніж материнське походження.

## Імуногістохімічне виявлення експресії віментину в плацентах від передчасних та своєчасних пологів

Експресія, ум.од.св.	I група, n=10	II група, n=10	III група, n=10	IV група, n=10	ГК, n=10
Дистальні ворсини	0,324±0,001 <sup>°</sup>	0,356±0,007	0,178±0,009	0,165±0,005	0,179±0,004
Проксимальні ворсини	0,234±0,004	0,248±0,002	0,257±0,004	0,239±0,005	0,268±0,005
Базальні ворсини	0,178±0,002	0,189±0,006	0,345±0,007	0,369±0,009	0,367±0,007

Примітка. <sup>°</sup> – p≤0,05 порівняно з групами III та IV.

О. Зац та співавтори (2023) поінформували, що експресія цитокератину у плацентах від ПП є більш вираженою у нормальних ворсинах, ніж у незрілих та склерозованих, а за своєчасного розродження – більш вираженою у незрілих та склерозованих ворсинах, ніж у нормальних [25].

Маркером набуття клітиною якостей мезенхімальної є віментин, його експресію виявлено у ворсинах хоріона. У табл. 3 наведено дані щодо експресії віментину залежно від локалізації ворсин хоріона.

Віментин експресується у різного рівня ворсинах хоріона як при передчасному, так і при своєчасному розродженні [7]. J. Polletini et al. (2018) в експерименті на мишах продемонстрували вагоме зростання вмісту віментину саме у дистальних ворсинах за умови своєчасного розродження, а при індукованому ліпополісахаридом передчасному розродженні – у ворсинах усіх рівнів [22].

Пологи є проявом запальної реакції, тому завжди супроводжуються явищем ЕМТ. Утім, у разі дуже ранніх ПП привертає на себе увагу більш виражена експресія віментину у дистальних ворсинах ( $0,324 \pm 0,001$  ум.од.св. у I групі та  $0,356 \pm 0,007$  ум.од.св. у II групі), ніж у проміжних ( $0,234 \pm 0,004$  ум.од.св. та  $0,248 \pm 0,002$  ум.од.св. відповідно) та базальних ( $0,178 \pm 0,002$  ум.од.св. та  $0,189 \pm 0,006$  ум.од.св. відповідно). Це ще раз підтверджує, що запальна реакція та пов'язана з нею ЕМТ при розродженні до 28 тиж переважно має плодове походження.

Натомість у послідах від ранніх ПП, так само, як і від своєчасних пологів, віментин найбільш активно експресується у базальних ворсинах, тобто маркер ЕМТ демонструє материнське походження. Збільшення експресії віментину у мезенхімальних ворсинах зростає з терміном вагітності [10].

A. Canciello et al. (2023) в експерименті на коровах встановили, що призначення нутритивного прогестерону зменшує запальну реакцію трофобласта саме шляхом пригнічення ЕМТ [6].

Процес ЕМТ стимулюється продуктами оксидантного стресу і трансформівним фактором росту [16], існують також докази щодо ролі металопротеїназ [5].

## ВИСНОВКИ

1. Експресію маркера запальної проліферації Ki-67 виявлено у двох третинах досліджених плацент незалежно від терміну розродження, але дуже раннім передчасним пологам (ПП) властива переважна локалізація маркера у дистальних ворсинах, у той час як при ранніх ПП – у базальних та проксимальних.

2. Експресія маркерів ЕМТ свідчить про плодове походження запальної реакції при дуже ранніх ПП – менше виявлення цитокератину у синцитіальних клітинах та більше – віментину у дистальних ворсинах хоріона. У плацентах від ранніх ПП та своєчасних пологів домінує більш виражена експресія віментину у базальних судинах хоріона.

## Відомості про авторів

**Ткаліч Василь Олексійович** – канд. мед. наук, доц., кафедра акушерства і гінекології № 1, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (044) 252-87-48

ORCID: 0000-0002-3635-0243

**Біла Вікторія Володимирівна** – канд. мед. наук, доц., директорка, КНП «Перинатальний центр м. Києва»

ORCID: 0000-0002-3139-2313

**Загородня Олександра Сергіївна** – д-р мед. наук, проф., кафедра акушерства і гінекології № 1, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (044) 252-87-48. E-mail: [gyner2007@gmail.com](mailto:gyner2007@gmail.com)

ORCID: 0000-0003-0424-8380

## Information about the authors

**Tkalich Vasyl O.** – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology N1, Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (044) 252-87-48

ORCID: 0000-0002-3635-0243

**Bila Viktoriya V.** – MD, PhD, Associate Professor, Director of the Communal Non-Commercial Enterprise “Perinatal Center of Kyiv”

ORCID: 0000-0002-3139-2313

**Zahorodnia Oleksandra S.** – MD, PhD, DSc, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology N1, Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (044) 252-87-48. E-mail: [gyner2007@gmail.com](mailto:gyner2007@gmail.com)

ORCID: 0000-0003-0424-8380

## ПОСИЛАННЯ

- Bila BB, Chernega VO. Inflammatory status of the obstetric tract of pregnant women with isthmio-cervical insufficiency with the use of cervical suture, obstetric pessary and progesterone therapy. *Reprod Health Women.* 2023;70(7):55-60.
- Bila BB, Yarotska YO. Childbirth at borderline gestational age: experience of the Perinatal Center in Kyiv. *Ukr J Women's Health.* 2023;166(3):33-8.
- Zahorodnya O, Motsiuk Y, Amerkhanova T. Labor activity as a manifestation of systemic inflammatory response (Literature review). *Reprod Health Women.* 2023;(4):79-84. doi: 10.30841/2708-8731.4.2023.285769.
- Yanchevsky OV. Features and staging of epithelial-mesenchymal transformation of small cell lung cancer. *Bull Probl Biol Med.* 2023;168(1):352-9. doi: 10.29254/2077-4214-2023-1-168-352-359.
- Bonney EA, Krebs K, Saade G, Kechichian T, Trivedi J, Huaizhi Y, et al. Differential senescence in fetomaternal tissues during mouse pregnancy. *Placenta.* 2016;(43):26-34. doi: 10.1016/j.placenta.2016.04.018.
- Canciello A, Russo V, Berardinelli P, Bernabò N, Muttini A, Mattioli M, et al. Progesterone prevents epithelial-mesenchymal transition of ovine amniotic epithelial cells and enhances their immunomodulatory properties. *Sci Rep.* 2017;7(1):3761. doi: 10.1038/s41598-017-03908-1.
- Castillo-Castrejon M, Meraz-Cruz N, Gomez-Lopez N, Flores-Pliego A, Beltrán-Montoya J, Viveros-Alcaráz M, et al. Chorionic cells from term human pregnancies show distinctive functional properties related to the induction of labor. *Am J Reprod Immunol.* 2014;71(1):86-93. doi: 10.1111/aji.12179.
- de Castro Silva M, Richardson LS, Kechichian T, Urrabaz-Garza R, da Silva MG, Menon R. Inflammation, but not infection, induces EMT in human amnion epithelial cells. *Reprod.* 2020;160(4):627-38. doi: 10.1530/REP-20-0283.
- Chawanpaiboon S, Vogel JP, Moller AB, Lumbiganon P, Petzold M, Hogan D,



- et al. Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Glob Health*. 2019;7(1):37-46. doi: 10.1016/S2214-109X(18)30451-0.
10. Chen T, You Y, Jiang H, Wang Z. Epithelial-mesenchymal transition (EMT): A biological process in the development, stem cell differentiation, and tumorigenesis. *J Cell Physiol*. 2017;232(12):3261-72. doi: 10.1002/jcp.25797.
11. Jordan NV, Johnson GL, Abell AN. Tracking the intermediate stages of epithelial-mesenchymal transition in epithelial stem cells and cancer. *Cell Cycle*. 2011;10(17):2865-73. doi: 10.4161/cc.10.17.17188.
12. Hay E. An overview of epithelio-mesenchymal transformation. *Acta Anat (Basel)*. 1995;154(1):8-20. doi: 10.1159/000147748.
13. Kalluri R, Weinberg RA. The basics of epithelial-mesenchymal transition. *J Clin Invest*. 2009;119(6):1420-8. doi: 10.1172/JCI39104.
14. Kaya B, Nayki U, Nayki C, Ulug P, Oner G, Gultekin E, et al. Proliferation of trophoblasts and Ki67 expression in preeclampsia. *Arch Gynecol Obstet*. 2015;291(5):1041-6. doi: 10.1007/s00404-014-3538-4.
15. Lamouille S, Xu J, Derynck R. Molecular mechanisms of epithelial-mesenchymal transition. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2014;15(3):178-96. doi: 10.1038/nrm3758.
16. Richardson LS, Taylor RN, Menon R. Reversible EMT and MET mediate amnion remodeling during pregnancy and labor. *Sci Signal*. 2020;13(618):eaay1486. doi: 10.1126/scisignal.aay1486.
17. Di Lollo V, Canciello A, Peserico A, Orsini M, Russo V, Cerveró-Varona A, et al. Unveiling the immunomodulatory shift: Epithelial-mesenchymal transition Alters immune mechanisms of amniotic epithelial cells. *iScience*. 2023;26(9):107582. doi: 10.1016/j.isci.2023.107582.
18. Menon R, Boldogh I, Hawkins HK, Woodson M, Poletini J, Syed TA, et al. Histological evidence of oxidative stress and premature senescence in preterm premature rupture of the human fetal membranes recapitulated in vitro. *Am J Pathol*. 2014;184(6):1740-51. doi: 10.1016/j.ajpath.2014.02.011.
19. Menon R. Fetal inflammatory response at the fetomaternal interface: A requirement for labor at term and preterm. *Immunol Rev*. 2022;308(1):149-67. doi: 10.1111/immr.13075.
20. Olvera M, Harris S, Amezcua CA, McCourty A, Rezk S, Koo C, et al. Immunohistochemical expression of cell cycle proteins E2F-1, Cdk-2, Cyclin E, p27(kip1), and Ki-67 in normal placenta and gestational trophoblastic disease. *Mod Pathol*. 2001;14(10):1036-42. doi: 10.1038/modpathol.3880432.
21. Pezzilli R, Partelli S, Cannizzaro R, Pagano N, Crippa S, Pagnanelli M, et al. Ki-67 prognostic and therapeutic decision driven marker for pancreatic neuroendocrine neoplasms (PNEs): A systematic review. *Adv Med Sci*. 2016;61(1):147-53. doi: 10.1016/j.advms.2015.10.001.
22. Poletini J, Richardson L, Menon R. Oxidative stress induces senescence and sterile inflammation in murine amniotic cavity. *Placenta*. 2018;63:26-31. doi: 10.1016/j.placenta.2018.01.009.
23. Sun X, Kaufman PD. Ki-67: more than a proliferation marker. *Chromosoma*. 2018;127(2):175-86. doi: 10.1007/s00412-018-0659-8.
24. Unek G, Ozmen A, Mendilcioglu I, Simsek M, Korgun ET. Immunohistochemical distribution of cell cycle proteins p27, p57, cyclin D3, PCNA and Ki67 in normal and diabetic human placentas. *J Mol Histol*. 2014;45(1):21-34. doi: 10.1007/s10735-013-9534-3.
25. Zats O, Sherstiuik S, Sydorenko R, Sherstiuik L, Panov S, et al. Expression of cytokeratin and vimentin in villi of the chorion with anteintranatal fetal death on the background of complicated pregnancy. *J Karazin Kharkiv National Uni*. 2023;(46):43-56. doi: 10.26565/2313-6693-2023-46-05.

*Стаття надійшла до редакції 21.06.2024. – Дата першого рішення 28.06.2024. – Стаття подана до друку 30.07.2024*

# The relation between umbilical cord coiling index and thyroid function disorders

A. I. Alsamawi<sup>1</sup>, S. A. H. Al-Sharqi<sup>1</sup>, H. J. Mubarak<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Biology department, College of Science, Mustansiriyah University, Baghdad, Iraq

<sup>2</sup> Department of Human Anatomy, Medical College, Al-Nahrain University, Baghdad, Iraq

Several articles have demonstrated an association between specific pregnancy-related medical issues and the prevalence of the umbilical coiling index.

**The objective:** to determine the potential impact of the aberrant coiling index of the human umbilical cord on thyroid function content and its potential deleterious effects on infant health.

**Materials and methods.** Umbilical cord samples were taken from 105 practically healthy pregnant women. Umbilical cords were collected immediately after delivery and stored in formalin (10%) based on the type of coil. Umbilical cords were divided into three categories of 35 samples for each experimental group – normocoiled, hypercoiled, and hypo-coiled. This division was performed according to the umbilical cord index.

Thyroid hormones (thyroid-stimulating hormone – TSH), triiodothyronine – T<sub>3</sub> and thyroxine – T<sub>4</sub>) were determined using the enzyme immunoassay method in maternal venous blood serum and umbilical cord blood.

**Results.** There was no significant difference in the concentration of TSH, T<sub>3</sub> and T<sub>4</sub> hormones in the blood serum of mothers between the three different study groups ( $P>0.05$ ). There was also no statistically significant difference ( $P>0.05$ ) when comparing the levels of TSH and T<sub>3</sub> in the umbilical cord in all three study groups.

Regarding concentration of T<sub>4</sub>, the data showed a significant difference in the obtained values ( $P<0.01$ ) when comparing venous blood samples in normocoiled cords compared to hypercoiled and hypo-coiled cords. In addition, comparison of thyroid hormone levels in maternal venous blood and umbilical cord blood demonstrated that in all study groups there was a significant difference ( $P<0.05$ ) in TSH levels between maternal and umbilical cord blood serum.

The concentration of T<sub>3</sub> did not differ significantly ( $P>0.05$ ) in maternal blood serum compared to umbilical cord blood.

In the statistical analysis, the levels of T<sub>4</sub> in venous blood samples from normocoiled and hypo-coiled umbilical cords differ significantly from the level of this hormone in the mother's blood ( $P<0.01$ ,  $P<0.05$ ). There was no significant difference in the concentration of T<sub>4</sub> in hypercoiled umbilical cord blood samples ( $P>0.05$ ) compared to maternal blood serum.

**Conclusions.** The concentration of T<sub>4</sub> increases in the fetal circulation with normocoiled umbilical cord, since this form of coiling is the best situation for proper fetomaternal exchange function of this hormone.

**Keywords:** umbilical coiling index, thyroid hormones, umbilical cord.

## Зв'язок між індексом звивистості пуповини та порушеннями функції щитоподібної залози

A. I. Alsamawi, S. A. H. Al-Sharqi, H. J. Mubarak

Результати декількох досліджень свідчать про зв'язок між певними медичними патологіями, пов'язаними з вагітністю, та значенням індексу звивистості пуповини.

**Мета дослідження:** встановлення потенційного впливу аберантного індексу звивистості пуповини людини на функцію щитоподібної залози та його потенційного шкідливого впливу на здоров'я немовлят.

**Матеріали та методи.** Відібрано зразки пуповини у 105 практично здорових вагітних. Пуповини відбирали зразу після пологів та зберігали у формаліні (10%) залежно від типу звивистості. Проведено поділ пуповин на три категорії по 35 зразків для кожної дослідної групи – пуповини з нормальною звивистістю, гіперзвивисті та гіпозвивисті. Цей поділ проводили відповідно до індексу звивистості пуповини.

Гормони щитоподібної залози (тиреотропний гормон – ТТГ), трийодтиронін – Т<sub>3</sub> та тироксин – Т<sub>4</sub>) визначали за допомогою імуноферментного методу у сироватці венозної крові матері та пуповини.

**Результати.** Достовірної різниці стосовно концентрації гормонів ТТГ, Т<sub>3</sub> та Т<sub>4</sub> у сироватці крові матерів між різними трьома групами дослідження не встановлено ( $P>0,05$ ). Також не було статистично значущої різниці ( $P>0,05$ ) при порівнянні рівнів ТТГ і Т<sub>3</sub> у пуповині у всіх трьох групах дослідження.

Що стосується рівнів Т<sub>4</sub>, то дані свідчать про суттєву різницю в отриманих значеннях ( $P<0,01$ ) під час порівняння зразків венозної крові у нормально звивистих пуповинах порівняно з гіперзвивистими та гіпозвивистими пуповинами. Крім того, порівняння рівнів гормонів щитоподібної залози у венозній крові матері та пуповині продемонструвало, що у всіх дослідних групах наявна достовірна різниця ( $P<0,05$ ) у рівнях ТТГ між сироваткою крові матері та пуповини.

Концентрація Т<sub>3</sub> суттєво не відрізнялась ( $P>0,05$ ) у сироватці крові матері щодо крові пуповини. У статистичному аналізі рівні Т<sub>4</sub> у зразках венозної крові з нормально звивистих і гіпозвивистих пуповин значно відрізняються від рівня даного гормону у крові матері ( $P<0,01$ ,  $P<0,05$ ). Не спостерігалось суттєвої різниці у концентрації Т<sub>4</sub> у зразках крові гіперзвивистих пуповин ( $P>0,05$ ) порівняно з сироваткою крові матері.

**Висновки.** Концентрація Т<sub>4</sub> підвищується у кровообігу плода при нормальній звивистості пуповини, оскільки ця форма звивистості є найкращою ситуацією для належного фето-материнського обміну даного гормону.

**Ключові слова:** індекс звивистості пуповини, гормони щитоподібної залози, пуповина.

The umbilical cord is an essential and fundamental part that communicates the mother and her fetus together [1], by which the fetus obtains crucial fluids, oxygen, and nutrition from the placenta [2]. This importance is described by Ian Donald when he assumed that “The baby’s life hangs by a cord” [3]. Accordingly, the abnormalities of the umbilical cord are always accompanied by mutable results of the mother and her fetus; these aberrations are linked to almost 22.5 percent of intrauterine deaths of fetuses [4]. The thyroid gland is the initial endocrine gland to undergo development in the human embryo; the initial stage of this developmental process involves the thickening of the floor of the rudimentary pharynx, specifically occurring between the diverging aorta, around 22 days after conception [5].

Before that and during the early stages of pregnancy, the embryo relies totally on the supply of thyroid hormone from the mother [6]. During the initial trimester, the syncytiotrophoblast cells of the blastocyst emit elevated quantities of human chorionic gonadotropin (HCG). This hormone serves as a signal to the corpus luteum, prompting it to sustain progesterone synthesis. The presence of progesterone is crucial for the preservation of the pregnancy. HCG has structural similarities to thyroid-stimulating hormone (TSH) and consequently exerts thyrotropic effects.

This results in an elevation of free thyroxine (FT4) and free triiodothyronine (FT3) levels during the first trimester of pregnancy, accompanied by a concomitant reduction of circulating TSH. It is suggested that the embryo/fetus utilizes the control of the maternal endocrine system to ensure sufficient substrate levels for its growth. This process occurs when the fetal thyroid gland does not yet possess the ability to synthesize thyroid hormones [7, 8]. The role of the thyroid gland is evident in secretes triiodothyronine (T3) and Thyroxine (T4) hormones [9, 10], which may be identified in the fetal bloodstream during the early stages of pregnancy.

These hormones significantly affect the fetus’s development, metabolism, and maturation across several species, including human neonates. The bioavailability of substances in fetal plasma and tissues is subject to developmental regulation. It exhibits variations between species, gestational age, nutrition, oxygen availability, and the endocrine environment throughout intrauterine development [11].

Many researches have shown a correlation between some pregnancy-related medical conditions and the occurrence of umbilical coiling index. A prior investigation has established that neonates born to females with gestational diabetes are more likely to possess either hypercoiled or non-coiled umbilical blood vessels [12]. Dogne Nalini *et al.* found a notable statistical correlation between medical issues and the umbilical cord coiling index. The researchers concluded a robust link between thyroid illness and improper coiling of the umbilical cord, particularly in hypothyroidism with a hypocoiled umbilical cord [13].

**The purpose** of this study is to investigate the potential impact of the aberrant coiling index of the human umbilical cord on thyroid function content and its potential deleterious effects on infant health.

## MATERIALS AND METHODS

This study was conducted at the Department of Obstetrics and Gynecology in Al-Emamin Al-Kadhmain Medical City during the period from January 2023 to June 2023. The study samples were collected from 105 healthy pregnant women; the pediatrician confirmed a standard APGAR score before collecting the umbilical cord samples. The umbilical cord samples were collected immediately after the labor process and kept in formalin (10%) for histological and immunohistochemical study, according to the coil type of the cord.

The total number of samples was 105; the samples were divided equally into three major categories (35 samples of normocoiled, 35 samples of hypercoiled, and 35 samples of hypocoiled). Additionally, the process of obtaining blood samples consists of two steps. The first step is executed before labor, which involves collecting blood samples from the mothers. The second step is executed after birth and before the separation of the umbilical cord from the baby’s side, which consists of collecting approximately 3–5 ml of umbilical cord blood.

These blood samples were used for serology tests of thyroid hormones analyses. All newborn infants had a comprehensive medical assessment conducted by a specialized physician to verify the overall state of the baby’s health and well-being depending majorly on the Apgar score. The Apgar score assesses an infant’s state immediately following delivery. It assesses a neonate’s condition at 1 minute and 5 minutes postpartum. The score serves as a rapid means for physicians to evaluate the well-being of newborns and provide guidance to midwives, physicians, and nurses regarding the necessity of prompt intervention or observation for a baby.

Dr. Virginia Apgar, an anesthesiologist at Columbia University, created it in 1952 [14]. The adverse and abnormal delivery outcomes that have been linked to postnatal hypercoiling frequently coincide with those observed in cases of hypocoiling. These outcomes include a poorer APGAR score at 5 minutes and a non-reassuring fetal state [15, 16]. Similar to hypercoiling, hypocoiling has also been linked to abnormal and adverse birth outcomes. According to prior data from many researchers, the occurrence rate of hypocoiled cords in unselected singleton pregnancies varies between 7.5% and 16.0% [17].

Postnatal hypocoiling has been linked to many atypical birth outcomes, including spontaneous preterm delivery, lower Apgar score at 5 minutes, and non-reassuring fetal condition [18]. This study is a trial to explore the effect of umbilical cord twisting on overall baby health, including thyroid hormone levels, and how the baby adjusts these levels to normal even in abnormal umbilical cord patterns. The reason for collecting the mothers’ serum was to confirm the maternal thyroid gland’s normality and eliminate the mothers’ cause if the umbilical serum thyroid tests were abnormal.

Determining the umbilical cord coiling index necessitates considering two fundamental principles pertaining to the dimensions of the umbilical cord. This measurement should be conducted promptly following the birth of the neonate. The first principle involves the measurement of the umbilical cord’s length, which can be accomplished us-



ing a steel measuring tape. The second principle quantifies the number of coils within the umbilical cord [19, 20]. The umbilical cord coiling index can easily be estimated by dividing the total number of coils by the total length of the umbilical cord as the equation below:

$$\text{UCI} = \frac{\text{Number of coils/}}{\text{Length of umbilical cord in Centimeters.}}$$

Thyroid function tests were done by using AIA-360 immunoassay analyzer manufacturing by TOSOH Bioscience company, Japan.

The ST AIA-Pack TSH is a two-site immunoenzymometric assay performed entirely in the ST AIA-Pack TSH test cups. TSH present in the test sample is bound with monoclonal antibody immobilized on magnetic beads and monoclonal antibody conjugated with bovine alkaline phosphatase in the test cups. The magnetic beads are washed to remove any non-bound enzyme-labelled monoclonal antibodies and then incubated with a fluorogenic substrate, 4-methylumbelliferyl phosphate (4MUP). The amount of enzyme conjugated with monoclonal antibody that binds to the beads is directly proportional to the TSH concentration in the test sample. A standard curve is constructed, and unknown sample concentration are calculated using this curve.

Moreover, the analysis principle of ST AIA-PACK T3 involves a competitive enzyme immunoassay performed entirely within the ST AIA-PACK TT3 test cartridges. In this assay, triiodothyronine (T3) competes with enzyme-labeled T3 for a limited number of binding sites on T3-specific antibodies attached to magnetic beads. After washing away unbound enzyme-labeled T3, the beads are incubated with a fluorogenic substrate (4MUP). The amount of enzyme labeled T3 bound to the beads is inversely proportional to the T3 concentration in the sample. Using known standard concentration ranges, a standard curve is generated, and the unknown T3 concentration in the sample is calculated based on this curve. Likewise, the test principle for T4 utilizes a competitive enzyme immunoassay. In this assay:

- Thyroxine (T4) present in the sample competes with enzymatically labeled T4 for binding sites on T4-specific antibodies immobilized on magnetic beads.
- After washing away unbound labeled T4, the beads are incubated with a fluorogenic substrate (4MUP).
- The amount of enzymatically labeled T4 bound to the beads is inversely proportional to the T4 concentration in the sample.

This technology provides test results of exceptional quality promptly. All participants agreed to provide the investigator with the specimens. The ethics committee of College of Science, Mustansiriyah University approved this work. Additionally, the article costs were borne by the author and his colleagues themselves with no external funding sources.

The obtained data were subjected to analysis of variance (ANOVA) test to compare the means of various groups with each other. Results were expressed in descriptive analysis. LSD test was used to calculate the significant differences between tested means. The indication of no significant differences between tested mean ( $P \leq 0.05$ ) was considered statically significant while values of ( $P \geq 0.05$ ) were considered statistically nonsignificant. The statistical analysis was carried out by SPSS version 20.

### RESULTS AND DISCUSSION

The thyroid function test (including the concentration of TSH, T3, and T4) was evaluated for the venous blood obtained from the pregnant mothers and the umbilical cord venous blood obtained from all three groups (Normocoiled, Hypercoiled and hypocoiled), the venous blood samples obtained immediately after labor, and before delivery of the placenta. There was no statistical difference ( $P > 0.05$ ) detected when comparing the results of this biochemical analysis of these hormones in the blood of the pregnant mothers of the three groups as indicated in tables 1, 2 and 3.

Likewise, the analysis of the biochemical data of thyroid test done for the serum samples obtained from the umbilical cords of the three groups indicates no statistically significant difference ( $P > 0.05$ ) when comparing the level of TSH and T3 as shown in tables 4 and 5. The data obtained from measuring the T4 level in all three groups of umbilical cords showed a significant difference in the values obtained ( $P < 0.01$ ) when comparing the venous blood samples of normocoiled cords with those of hypercoiled and hypocoiled cords as it revealed in table 6.

The comparative analysis of the level of thyroid hormones in the venous blood of the mothers and the umbilical cords obtained from each of them showed the following:

1. A statistically significant difference ( $P < 0.05$ ) in TSH levels between mother and cord serum was observed in all the study groups, as indicated in table 7.
2. The T3 level did not exhibit any statistically significant difference ( $P > 0.05$ ) when comparing the levels in serum taken from the mother/cord, as indicated in table 8.

Table 1

TSH levels in serum of the mothers

TSH/MOTHWER	Normocoiled	Hypercoiled	Hypocoiled	P value
Number of samples	35	35	35	Non-Significant differences
Mean	2.69	2.91	2.44	
Std. Error of Mean	0.27	0.33	0.33	
Median	2.82	3.20	2.52	
Std. Deviation	1.05	1.22	1.29	
Minimum	1.28	0.86	0.45	
Maximum	4.16	4.86	4.27	
The unit of measurement of TSH: $\mu\text{IU/mL}$ .				

Table 2

**T3 levels in serum of the mothers**

T3/MOTHERS	Normocoiled	Hypercoiled	Hypocoiled	P value
Number of samples	35	35	35	
Mean	2.12	2.29	2.54	Non-Significant differences
Std. Error of Mean	0.19	0.25	0.19	
Median	1.98	2.36	2.84	
Std. Deviation	0.75	0.93	0.72	
Minimum	1.11	0.77	1.31	
Maximum	3.28	3.57	3.28	
The unit of measurement of T3: nmol/L.				

Table 3

**T4 levels in serum of the mothers**

T4/MOTHERS	Normocoiled	Hypercoiled	Hypocoiled	P value
Number of samples	35	35	35	
Mean	99.50	108.16	114.90	Non-Significant differences
Std. Error of Mean	6.70	7.35	7.47	
Median	97.05	110.00	114.33	
Std. Deviation	25.95	27.51	28.94	
Minimum	59.16	64.37	76.42	
Maximum	144.26	142.92	182.14	
The unit of measurement of TSH: nmol/L.				

Table 4

**TSH levels in serum of the umbilical cord**

TSH/umbilical cord	Normocoiled	Hypercoiled	Hypocoiled	P value
Number of samples	35	35	35	
Mean	4.69	4.29	5.59	Non-Significant differences
Std. Error of Mean	0.35	0.42	0.49	
Median	4.24	3.88	5.35	
Std. Deviation	1.37	1.63	1.91	
Minimum	3.01	2.19	3.17	
Maximum	7.72	7.55	10.60	
The unit of measurement of TSH: $\mu$ U/mL.				

Table 5

**T3 levels in serum of the umbilical cord**

T3/umbilical cord	Normocoiled	Hypercoiled	Hypocoiled	P value
Number of samples	35	35	35	
Mean	1.76	2.17	1.85	Non-Significant differences
Std. Error of Mean	0.17	0.22	0.18	
Median	1.78	2.25	1.95	
Std. Deviation	0.66	0.87	0.70	
Minimum	0.81	0.82	0.67	
Maximum	2.83	3.29	3.13	
The unit of measurement of T3: nmol/L.				

Table 6

**T4 levels in serum of the umbilical cord**

T4/umbilical cord	Normocoiled	Hypercoiled	Hypocoiled	P value
Number of samples	35	35	35	0.01 when comparing T4 levels of normocoiled cords with those of hypercoiled and hypocoiled cords
Mean	146.80	112.48	127.04	
Std. Error of Mean	10.20	7.69	10.66	
Median	148.80	111.80	139.91	
Std. Deviation	39.49	29.79	41.27	
Minimum	87.30	57.97	68.77	
Maximum	212.40	163.29	218.90	
The unit of measurement of T4: nmol/L.				

Table 7

**TSH levels in serum of the mothers and umbilical cord**

TSH/umbilical cord	Normocoiled	Hypercoiled	Hypocoiled
Number of samples	35	35	35
Mean	4.69	4.29	5.59
Std. Deviation	1.37	1.63	1.91
TSH/MOTHWER	Normocoiled	Hypercoiled	Hypocoiled
Mean	2.69	2.91	2.44
Std. Deviation	1.05	1.22	1.29
p value	0.05	0.05	0.05
The unit of measurement of TSH: $\mu$ U/mL.			

Table 8

**T3 levels in serum of the mothers and umbilical cord**

T3/umbilical cord	Normocoiled	Hypercoiled	Hypocoiled
Number of samples	35	35	35
Mean	1.76	2.17	1.85
Std. Deviation	0.66	0.87	0.70
T3/MOTHERS	Normocoiled	Hypercoiled	Hypocoiled
Mean	2.12	2.29	2.54
Std. Deviation	0.75	0.93	0.72
p value	Non-Significant differences	Non-Significant differences	Non-Significant differences
The unit of measurement of T3: nmol/L.			

Table 9

**T4 levels in serum of the mothers and umbilical cord**

T4/umbilical cord	Normocoiled	Hypercoiled	Hypocoiled
Number of samples	35	35	35
Mean	146.80	112.48	127.04
Std. Deviation	39.49	29.79	41.27
TR/MOTHERS	Normocoiled	Hypercoiled	Hypocoiled
Mean	99.50	108.16	114.90
Std. Deviation	25.95	27.51	28.94
p value	0.01	Non-Significant differences	0.05
The unit of measurement of T4: nmol/L.			

3. The data in table 9 showed diversity when comparing the T4 level in venous blood samples obtained from the normocoiled and hypocoiled cords with that of the mothers. A significant difference ( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ ) was observed in the statistical analysis of these data. However, no statistical difference was found when comparing the T4 concentration in the venous blood samples obtained from the hypercoiled cords ( $P > 0.05$ ) with the mothers.

The results showed no statistically significant variations among the maternal serum in the biochemical analysis of these hormones in association with the variable coiling indices. The test of T3 and TSH hormones done for the serum of umbilical vessels of the three groups also showed no statistically significant variations. However, the test of T4 in the umbilical showed significant increment in normocoiled cords compared to hypercoiled and hypocoiled cords.

The previous articles reported that T4 hormone is important for the intrauterine normal development of the brain [21]. This T4 hormone reaches the fetus in sufficient amount from his mother [22]. These fact leads to suggestions that T4 increased in the fetal circulation in association with normocoiling as this pattern of coiling is the best situation for the proper feto-maternal exchange function, accordingly, T4 level in the fetal blood of the normocoiled cord is derived from both fetal thyroid gland and T4 transported from the mother via the placenta.

Therefore, in spite of the structural modulations occurring in the hypocoiled and hypercoiled cords, still the

transport of the T4 hormone from the mother to the fetus is defected, and T4 level in the hypocoiled and hypercoiled umbilical cords blood is mainly representing the level secreted from the fetal thyroid gland with less contribution of this hormone from the maternal circulation. The results of this study showed that the statistically significant difference of the umbilical blood level of T3-TSH in comparison to T4 in the normocoiled cord was not associated with any adverse perinatal outcome. This result supported by a conclusion suggested previously that the



extent of fetal consequences associated with thyroid hormones dysfunctions is unknown [23, 24].

According to above formulated conclusion about the statistical analysis of umbilical cord serum T4 hormone, the results of this study suggested that TSH and T3 hormonal levels in the umbilical cord blood is related to the fetal thyroid gland function and are not derived from the maternal circulation via the fetoplacental exchange function. This suggestion supported by the reported results previously documented that the maternal TSH is not readily crossing the placenta to reach the fetus [25].

The alterations in thyroid hormones in the blood of the fetus or the newborns reported to be associated with defected brain development [26], these reports mandated future studies to investigate the prenatal histological and histochemical changes of the brain in association with variable coiling indices.

### Information about the authors

**Alsamawi Ali Ibrahim** – Lecturer Assistance, Biology Department, College of Science, Mustansiriyah University, Baghdad, Iraq. *E-mail: samawi79@uomustansiriyah.edu.iq*

ORCID: 0000-0001-8296-5233.

**Al-Sharqi Sahar Abdul Hadi** – Professor, Dr. Biology Department, College of Science, Mustansiriyah University, Baghdad, Iraq. *E-mail: saharalsharqi@uomustansiriyah.edu.iq*

ORCID: 0000-0002-4727-6413

**Mubarak Hydar Jawad** – Professor, Dr. Dean assistance, College of Medicine, Al-Nahrain University, Baghdad, Iraq. *E-mail: hayder\_67\_67@nahrainuniv.edu.iq*

ORCID: 0000-0002-3127-4915

### CONCLUSIONS

The results from mother's serum shows that there was no statistical difference detected when comparing these hormones of the study groups (normocoiled, hypercoiled and hypocoiled). As for the cord serum the results of the T3 and TSH levels show no statistically significant difference in normocoiled, hypercoiled and hypocoiled groups. Finally, T4 levels were higher in the venous blood samples of normocoiled cords when compared with those of hypercoiled and hypocoiled cords.

**Conflict of interest.** The authors declare that there are no conflicts of interest regarding the publication of this paper. All authors concur that no financial, personal, or professional affiliations could be construed as influencing the research presented.

### REFERENCES

- Kaplan CG. Anatomy and Pathology of the Umbilical Cord. In: Baergen, R.N., Burton, G.J., Kaplan, C.G, editors. Benirschke's Pathology of the Human Placenta. Springer, Cham. 2022. doi: 10.1007/978-3-030-84725-8\_16.
- Heil JR, Bordoni B. Embryology, Umbilical Cord [Internet]. In: StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557490/>.
- Biradar A, Kori S, Patil N, Mudanur SR. Umbilical coiling index and its association with perinatal mortality and morbidity in a low resource tertiary care hospital of northern Karnataka - a prospective observational study. *New Indian J OBGYN.* 2020;7(1):10-5.
- Muniraman H, Sardesai T, Sardesai S; Disorders of the Umbilical Cord. *Pediatr Rev.* 2018;39(7):332-41. doi: 10.1542/pir.2017-0202.
- Trueba SS, Aug J, Mattei G, Etchevers H, Martinovic J, Czernichow P, et al. PAX8, TITF1, and FOXE1 gene expression patterns during human development: new insights into human thyroid development and thyroid dysgenesis-associated malformations. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(1):455-62. doi: 10.1210/jc.2004-1358.
- LaFranchi SH, Haddow JE, Hollowell JG. Is thyroid inadequacy during gestation a risk factor for adverse pregnancy and developmental outcomes? *Thyroid: Official J Am Thyroid Assoc.* 2005;15(1):60-71. doi: 10.1089/thy.2005.15.60.
- Moleti M, Trimarchi F, Vermiglio F. Thyroid physiology in pregnancy. *Endocr Pract.* 2014;20(6):589-96. doi: 10.4158/EP13341.RA.
- Salmeen KE, Block-Kurbisch IJ. Thyroid Physiology During Pregnancy, Postpartum, and Lactation. *Maternal-Fetal Neonatal Endocrinol.* 2019:53-60. doi: 10.1016/B978-0-12-814823-5.00004-0.
- Qasim SA, Ali A, Alubadi AE, Al-Newani HR. The Effect of Seasonal Variation on Thyroid Hormones in Iraqi Patients. *Int J Pharmaceutical Quality Assurance.* 2018;9(4):405-09.
- Shahid MA, Ashraf MA, Sharma S. Physiology, Thyroid Hormone [Internet]. In: StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500006>.
- Jouda J, Alsamawi AI, Ali LQ. Effect of Hyper and Hypothyroidism on many physiological parameters and the rate of some diseases. *Kerbala J Pharmaceutical Sci.* 2017;(13):70-8.
- Ezimokhai M, Rizk DE, Thomas L. Abnormal vascular coiling of the umbilical cord in gestational diabetes mellitus. *Arch Physiol Biochem.* 2001;109(3):209-14. doi: 10.1076/apab.109.3.209.11593.
- Dogne N, Wadhvani R, Ahirwar N, Chellaiyan VG, Britto J, Singh A. Association of Umbilical Cord Coiling and Medical Disorders of Pregnancy: a Cross-Sectional Study. *Maedica (Bucur).* 2023;18(2):227-31. doi: 10.26574/maedica.2023.18.2.227.
- Shukla V, Bann CM, Ramani M, Ambalavanan N, Peralta-Carcelen M, Hintz SR, et al. Predictive Ability of 10-Minute Apgar Scores for Mortality and Neurodevelopmental Disability. *Pediatr.* 2022;149(4):e2021054992. doi: 10.1542/peds.2021-054992.
- Devaru D, Thusoo M. Umbilical coiling index & the perinatal outcome. *J Obstet Gynaecol India.* 2012;62(1):43-6. doi: 10.1007/s13224-012-0158-4.
- Patil NS, Kulkarni SR, Lohitashwa R. Umbilical cord coiling index and perinatal outcome. *J Clin Diagn Res.* 2013;7(8):1675-7. doi: 10.7860/JCDR/2013/5 135.3224.
- de Laat MW, Nikkels PG, Franx A, Visser GH. The Roach muscle bundle and umbilical cord coiling. *Early Hum Dev.* 2007;83(9):571-4. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2006.12.003.
- Ohno Y, Terauchi M, Tamakoshi K. Perinatal outcomes of abnormal umbilical coiling according to a modified umbilical coiling index. *J Obstet Gynaecol Res.* 2016;42(11):1457-63. doi: 10.1111/jog.13092.
- Edmonds HW. The spiral twist of the normal umbilical cord in twins and in singletons. *Am J Obstet Gynecol.* 1954;67(1):102-20. doi: 10.1016/0002-9378(54)90201-x.
- Subashini G, Anitha C, Gopinath G, Ramyathangam K. A Longitudinal Analytical Study on Umbilical Cord Coiling Index as a Predictor of Pregnancy Outcome. *Cureus.* 2023;15(3):e35680. doi: 10.7759/cureus.35680.
- Heald AH, Taylor P, Premawardhana L, Stedman M, Dayan C. Natural desiccated thyroid for the treatment of hypothyroidism? *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024;(14):1309159. doi: 10.3389/fendo.2023.1309159.
- Rovet J, Daneman D. Congenital hypothyroidism: a review of current diagnostic and treatment practices in relation to neuropsychologic outcome. *Paediatric Drugs.* 2003;5(3):141-9. doi: 10.2165/00128072-200305030-00001.
- de Escobar GM, Obregón MJ, del Rey FE. Maternal thyroid hormones early in pregnancy and fetal brain development. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2004;18(2):225-48. doi: 10.1016/j.beem.2004.03.012.
- Oken E, Braverman LE, Platek D, Mitchell ML, Lee SL, Pearce EN. Neonatal thyroxine, maternal thyroid function, and child cognition. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(2):497-503. doi: 10.1210/jc.2008-0936.
- Pop VJ, de Vries E, van Baar AL, Waelkens JJ, de Rooy HA, Horsten M, et al. Maternal thyroid peroxidase antibodies during pregnancy: a marker of impaired child development? *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80(12):3561-6. doi: 10.1210/jcem.80.12.8530599.
- Fan P, Chen Y, Luo ZC, Shen L, Wang W, Liu Z, Zhang J, Ouyang F. Cord Blood Thyroid Hormones and Neurodevelopment in 2-Year-Old Boys and Girls. *Front Nutr.* 2021;(8):773965. doi: 10.3389/fnut.2021.773965.

Стаття надійшла до редакції 09.05.2024. – Дата першого рішення 16.05.2024. – Стаття подана до друку 27.06.2024

# Clinical and diagnostic evidence of benign endometrial pathology in postmenopausal patients

M. A. Garashova, E. M. Aliyeva, L. C. Mammadova, E. V. Bayramova

Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan

**The objective:** to study clinical and diagnostic features of the benign endometrial conditions in the postmenopausal women.

**Materials and method.** 64 postmenopausal patients with various severity of postmenopausal vaginal bleeding were examined. All patients underwent clinical, radiological, laboratory and histological examinations, reproductive history data and body mass index indicators were evaluated. Of them 33 persons were diagnosed with complex endometrial hyperplasia without atypia, 16 women – endometrial polyp and 15 women – hyperplasia with atypia.

Routine gynecological examination including abdominal and pelvic examination following transvaginal ultrasound examination for the determination of the uterine and ovarian volume as well, as the endometrial thickness were conducted. Patients included in the study underwent computer tomography and magnetic resonance imaging as indicated.

All patients with endometrial pathology underwent endometrial biopsy by standard dilatation and curettage or Pipelle-biopsy with histological examination of the obtained material. The concentrations of follicle-stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S), estradiol, estrone, progesterone, prolactin, and testosterone were determined in blood serum.

**Results.** It was confirmed that in 87,5% of cases endometrial hyperplasia manifested with vaginal bleeding. Endometrial thickness in examined persons ranged from  $14.1 \pm 1.6$  mm in patients with atypical endometrial hyperplasia to  $21.3 \pm 4.8$  mm in patients with complex endometrial hyperplasia without atypia.

The study of blood levels of hormones found that postmenopausal patients with endometrial hyperplasia have lower FSH concentration, LH/FSH ratio, estradiol, testosterone levels, with significantly high values of prolactin, DHEA-S and estrone. During the postmenopausal period, hyperplasia was developed in 10% of cases by the presence of bleeding, and 86.2% of cases by the presence of blood spotting.

**Conclusions.** The study suggests that high body mass index, numerous artificial abortions, high blood levels of estrone, DHEA-S and prolactin as well as increased thickness of endometrium influence the frequency of endometrial hyperplasia in postmenopausal women.

**Keywords:** postmenopausal period, endometrial hyperplasia, endometrial polyp, body mass index.

## Клініко-діагностичні ознаки доброякісної патології ендометрія у пацієнток у постменопаузі

M. A. Гарашова, Е. М. Алієва, Л. Д. Мамедова, Е. В. Байрамова

**Мета дослідження:** вивчення клініко-діагностичних особливостей доброякісних захворювань ендометрія у жінок у постменопаузі.

**Матеріали та методи.** Обстежено 64 жінки у постменопаузі з різним ступенем тяжкості постменопаузальних вагінальних кровотеч. У всіх пацієнток проведено клінічне, рентгенологічне, лабораторне та гістологічне дослідження ендометрія, оцінювали дані репродуктивного анамнезу та показники індексу маси тіла. З них у 33 жінок діагностовано комплексну гіперплазію ендометрія без атипії, у 16 – поліп ендометрія і у 15 жінок – гіперплазію з атипією. Проводили рутинне гінекологічне обстеження, що включало огляд органів черевної порожнини і малого таза, трансовігинальне ультразвукове обстеження для визначення об'єму матки та яєчників, а також товщини ендометрія. Пацієнткам, включеним до дослідження, за показаннями виконували комп'ютерну та магнітно-резонансну томографію. Усім жінкам із патологією ендометрія проводили біопсію ендометрія стандартним методом дилатації та вишкрібання або Pipelle-біопсію з подальшим гістологічним дослідженням отриманого матеріалу. У сироватці крові визначали концентрації фолікулостимулювального гормону (ФСГ), лютеїнізуючого гормону (ЛГ), дегідроепіандростерон-сульфату (ДГЕА-С), естрадіолу, естроу, прогестерону, пролактину і тестостерону.

**Результати.** Підтверджено, що у 87,5% випадків гіперплазія ендометрія проявляється вагінальними кровотечами. Товщина ендометрія в обстежених коливалася від  $14,1 \pm 1,6$  мм у пацієнток з атиповою гіперплазією ендометрія до  $21,3 \pm 4,8$  мм у пацієнток з комплексною гіперплазією ендометрія без атипії.

Дослідження гормонального фону крові продемонструвало, що у пацієнток з гіперплазією ендометрія у постменопаузі знижений рівень ФСГ, співвідношення ЛГ/ФСГ, концентрація естрадіолу, тестостерону за достовірно високих значень пролактину, ДГЕА-С та естроу. У постменопаузальний період гіперплазія розвивалася у 10% випадків за наявності кровотеч, а у 86,2% випадків відзначено незначні кров'яністі виділення.

**Висновки.** Результати дослідження свідчать про те, що високий індекс маси тіла, численні штучні аборти, високі рівні естроу, ДГЕА-С і пролактину у крові, а також збільшена товщина ендометрія впливають на частоту розвитку гіперплазії ендометрія у жінок у постменопаузальний період.

**Ключові слова:** постменопаузальний період, гіперплазія ендометрія, поліп ендометрія, індекс маси тіла.

The duration of the postmenopausal period currently has a fairly wide range (varies from 30 to 50 years), which is associated with an increase in the average life expectancy of women. This, in turn, contributes to a significant increase in the incidence of different pathological processes including benign and malignant tumors of genital organs.

Hyperplastic processes developing in the female reproductive organs have become an urgent problem of modern healthcare. The structure of hyperplastic processes is correlated with their frequency, so, it varies between 3–29%, of which 20–30% undergo malignization. Study of the epidemiology of endometrial hyperplasia (EH) reveals that women who were diagnosed with hyperplasia without atypia were in the range of 50–54 years. Hyperplasia with atypia is most common in the age group of 60–64 years, and the disease was quite rare below the age of 30 years [1–3]. In the morbidity structure of women with malignant neoplasms, endometrial cancer (EC) ranks II in the age group of 55–69 years old and III in the age group of 40–54 years old.

The incidence of endometrial cancer is related to age: every 5 years it increases 2–3 times, the majority of patients (about 76%) are women aged 50–60 years. In the postmenopausal period the frequency of endometrial carcinoma, in both women with simple and women with complex endometrial hyperplasia, increases up to 23%. The main cause of endometrial hyperplasia is the incidence of relative hyperestrogenia on the background of progesterone insufficiency or absolute hyperestrogenia as a consequence of increased estrogen secretion. The abnormal gland-to-stroma ratio is caused by the irregular growth of the endometrium and is followed by a spectrum of pathological changes in the endometrial tissue. It leads to the development of varying degrees of histopathological complexity and atypical features in the cells and nuclei. Without adequate treatment, endometrial hyperplasia may develop into endometrial cancer [4–7].

As in earlier forms of hormone replacement therapy, the majority of EH cases occur in the presence of chronic exposure to estrogen unopposed by progesterone [8]. Additionally, the overproduction of estrogen by fat cells contributes to the increased risk of EH and endometrial cancer in obese women as well [9, 10]. Higher EH risk is also associated with diabetes, hypertension, and obesity [11–14]. In addition to rising estrogen levels, obesity may result in chronic inflammation that can encourage hyperplasia and cancer development [8]. In comparison to women with no obesity, obese women (body mass index [BMI] >30 kg/m<sup>2</sup>) presented a nearly 4-fold rise in the incidence of atypical EH. Moreover, women who have a BMI of 40 kg/m<sup>2</sup> demonstrated a 23-fold increased risk of EH without atypia and a 13-fold increased risk of EH with atypia [15].

The most common clinical manifestation of the EH in the postmenopausal period is uterine bleeding. Sometimes the only clinical finding of EH is increased thickness of endometrium more than 4 cm revealed during routine ultrasound examination. Among the two-thirds of postmenopausal women visiting gynecologic office, the abnormal vaginal bleeding is the presenting clinical symptom. Approximately 10% of postmenopausal women have episodes of vaginal bleeding in the anamnesis. [16–18]. However, the incidence of postmenopausal

bleeding (PMB) may decrease with age. With the onset of menopause, bleeding is reported in approximately 40% of women per year, but 3 years after menopause, PMB decreases to 4% per year [19–22].

Any postmenopausal woman with vaginal bleeding should be promptly and appropriately evaluated through a comprehensive clinical examination and diagnostic studies, including endometrial biopsy and imaging. Management of PMB depends on the etiology of the disease [22–25].

**The objective:** to study clinical and diagnostic features of the benign endometrial conditions in the postmenopausal women.

## MATERIALS AND METHODS

This investigation was a prospective observational study. A total of 64 postmenopausal women with benign endometrial pathology were observed in the Educational-Surgical Clinic of Azerbaijan Medical University (Department of Obstetrics and Gynecology I) in the period of 2020–2023. The patients underwent detailed history taking, clinical examination, and transvaginal scan for uterine and ovarian volume. Based on clinical, histological findings it was confirmed that of 64 patients 33 (51,6%) were diagnosed with complex endometrial hyperplasia without atypia, 15 (23,4%) with EH with atypia, and 16 (25%) patients were diagnosed with endometrial polyp.

Routine gynecological check-up including abdominal and pelvic examination following transvaginal ultrasound (TVU) by Medison Accuvix A30 Ultrasound System (Samsung, South Korea) with the frequency of transducer 2–6.5 MHz for the determination of the uterine and ovarian volume as well, as the endometrial thickness were conducted. Patients included in the study underwent computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) as indicated. The indicators of follicle-stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S), estradiol (E2), estrone (E1), progesterone (P), prolactin (Prl) and testosterone (T) in the blood serum were determined by immune assay method (ELISA) with the set of test system «DRG Diagnostics» (Germany).

In addition, in our study the level of CA-125 (CA-125 tumor marker, Cancer Antigen–125) was determined in venous blood by electrochemiluminescent immunoassay (ECLIA) method. The concentration of marker was determined on a Cobas e 411 immunochemical analyzer using the CA125 kits from Roche Diagnostics (GmbH).

Endometrial biopsy using standard dilatation and curettage or Pipelle-biopsy with further histological examination of the material obtained in the prosed was performed in all patients with endometrial pathology.

For statistical processing of data obtained during the study, methods of variation, dispersion, discriminant and ROC analysis were used. All calculations were carried out in the SPSS-26 statistical package.

## RESULTS AND DISCUSSION

When analyzing the age of patients with endometrial hyperplastic processes (EPH), it was revealed that the average age was 58.9±0.9 (43–73) years. The average duration of menopause was 11.3±0.7 (4–26) years. In patients with EPH, the average weight was 81.6±1.8 (52–122) kg,

Table 1

**Frequency of PMB in patients with benign endometrial hyperplasia**

		Histological findings			Total	
		Complex hyperplasiya	Endometrial polyp	Hyperplasiya with atypia		
Bleeding	No	Count	7	1	0	8
		%	21,2	6,2	0,0	12,5
	Yes	Count	26	15	15	56
		%	78,8	93,8	100,0	87,5
Total		Count	33	16	15	64
		%	100,0	100,0	100,0	100,0

Chi-Square Tests			
	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	5,004	2	,082
Likelihood Ratio	6,640	2	,036
Linear-by-Linear Association	4,254	1	,039
N of Valid Cases	64		

the average height was 160±0.8 (148–78) cm. When calculating body mass index, it was found that this indicator fluctuates within 19–49 kg/m<sup>2</sup> (the average body mass index was 31.9±0.8 kg/m<sup>2</sup>). Based on the data obtained, it was revealed that obesity of varying degrees of severity predominated in patients with EHP.

As a comparison group 20 women in postmenopausal period without EHP were included in the study to compare the hormonal levels. The women of this group had uncomplicated postmenopausal period, they were characterized by the similar average age (52.4±0.6 (47–70) years), duration of menopause (10.4±0.5 (6–22) years), mean weight (79.9±1.3 (55–117) kg), height (163±0.6 (150–173) cm), mean BMI (30.7±0.9 (20–44) kg/m<sup>2</sup>).

It was revealed through research that 85.5% of women had a record of high frequency childbirth (the period between childbirths less than 2 years), of which 100% of women had induced abortions. In this group of patients, the incidence of infertility was 5.2%. Having a history of episodes of recurrent endometrial hyperplasia during the reproductive period, which is a result of hormonal imbalance, is crucial for postmenopausal patients with hyperplastic processes. This pathology of the reproductive period was found in the anamnesis of every fifth patient from this group.

Objective examination and analysis of the complaints revealed that the women with EHP had the episodes of bleeding and bloody discharge from the genital tract. It was established in 87,5% of cases, so, these results are specific for hyperplastic proses (Table 1) [29].

According to the results of our study, endometrial hyperplasia recurred in 28 (43.1%) patients. This category of patients had a history of cyclic and acyclic bleeding during the reproductive period, as well as bloody discharge in the postmenopausal period, which was the reason for curettage of the endometrium for diagnostic and therapeutic purposes.

When studying the frequency of gynecological surgical interventions in women with EHP, conservative myo-

mectomy was detected in 3 (4.6%) patients, tubectomy due to tubal pregnancy – in 1 (1.5%) patient, cystectomy – in 4 (6.2%) patients.

It should be noted that out of 64 patients with EHP, 12 (18.5%) experienced relapses of endometrial hyperplasia during the reproductive period, which required scraping of the uterine cavity for diagnostic and therapeutic purposes. Subsequently, this group of women received hormonal treatment.

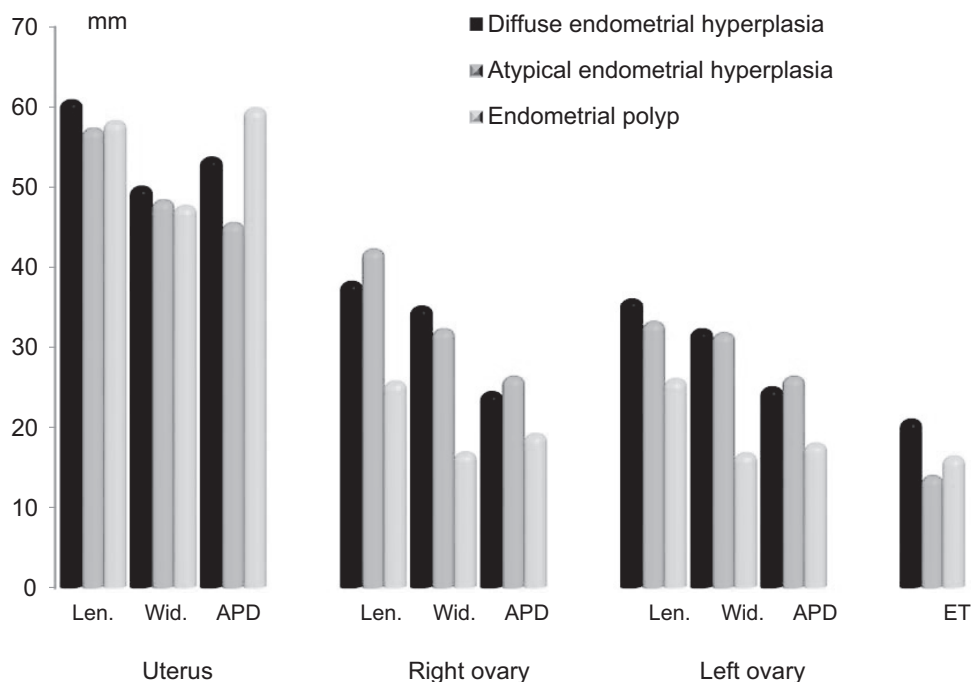
The data obtained by determining the level of hormones of the hypothalamic-pituitary-ovarian system are reflected in Table 2.

Table 2

**Indicators of hormone levels in patients with EHP in the postmenopausal period**

Indicators	Patients with EHP (n=64)	Women in postmenopausal period without EHP (n=20)	P-value
FSH, mIU/ml	38,7±4,2 (3,65–79,62)	54,24±2,4	< 0.05
LH, mIU/ml	23,9±2,7 (4,44–49,01)	21,92±1,92	> 0.05
LH/FSH	0,681±0,06 (0,33–2,15)	0,40±0,03	< 0.05
Prl, ng/ml	802,9±191,7 (4,27–2229)	116,86±3,95	< 0.05
DHEA-S, ng/ml	121,8±22,5 (15,67–545,8)	1,3±0,03	< 0.05
E1, ng/ml	122,2±8,2 (40,2–200,9)	9,5±0,52	< 0.05
E2, ng/ml	16,7±3,4 (0,4–69,29)	40,4±2,1	< 0.05
P, ng/ml	0,67±0,374 (0,04–10,05)	0,54±0,09	> 0.05
T total ng/ml	0,2±0,01 (0,02–0,64)	1,81±0,005	< 0.05





### Results of echographic study in focal and diffuse endometrial hyperplasia

Notes: Len – length; Wid – width; APD – anterior-posterior diameter; ET – endometrial thickness.

The results presented in the table indicate that postmenopausal patients with EHP are characterized by lower levels of estradiol, FSH, LH/FSH ratio, testosterone, but with significantly higher values of estrone, DHEA-S and prolactin [29].

Determination of the tumor marker CA-125 revealed an increase in its level to  $51.9 \pm 13.2$  (17–262) IU/ml.

It should be emphasized that these data demonstrate significant fluctuations in CA-125 during the postmenopausal period in the presence of EH. This suggests that changes in the level of CA-125 during EH in postmenopausal women do not have diagnostic value for this pathology; accordingly, they require further instrumental studies to confirm the diagnosis.

Ultrasound examination of the pelvic organs using TVU was performed in all women with EH included in the study. According to the objectives of the study, the size of the uterus and ovaries was determined, and the thickness of the endometrium was measured. It was found that these patients had an increase in the size of the uterus and ovaries. In addition, we revealed a significant increase in endometrial thickness. These results had been a reason for a morphological study of endometrial scraping to confirm the diagnosis. Along with this, an increase in ovarian size was detected, which was nonspecific for women with a long period of postmenopause (Figure).

As seen from the diagram, the uterine size, endometrial thickness, and the size of both ovaries increased in diffuse endometrial hyperplasia (33 patients (51,6%)). In atypical endometrial hyperplasia (in 15 patients (23,4%)) the similar situation is observed. However, we found that atypical EH has a slight decrease in endometrial thickness compared with diffuse endometrial hyperplasia.

According to the results of an ultrasound examination of the uterus, women with endometrial polyps (16 of 64 (25%)) had an increase in the length, anteroposterior size and thickness of the endometrium. The width of the uterus in this group of patients was close to that of women with diffuse endometrial hyperplasia.

An increase in endometrial thickness, being the most specific echographic indicator for EH during the postmenopausal period, fluctuated from  $14.1 \pm 1.6$  mm in women with atypical endometrial hyperplasia to  $21.3 \pm 4.8$  mm in patients with diffuse endometrial hyperplasia, which may be the basis for morphological research. The same indicator in patients with endometrial polyps was  $16,5 \pm 1.3$  mm.

It should be noted that an echographic examination, revealing the presence of an increase in the thickness of the endometrium, does not make it possible to differentiate endometrial hyperplastic processes from endometrial cancer. In our opinion, this reduces the diagnostic value of the research method and dictates the need for immediate diagnostic curettage and biopsy of the endometrium, followed by histological examination of the material obtained during the biopsy.

According to the latest researches, it has been determined that in the development of endometrial hyperplasia in the postmenopausal period, a significant role is played by relative and absolute hyperestrogenia [23–25]. Hormonal changes in the female body on the background of ovarian hypofunction are predisposing factors to the development of endometrial cancer, manifested by the presence of bloody discharge of varying intensity. But, it should be taken into account, that in postmenopause EH tends to be asymptomatic. According to radiological findings, it was established that the frequency of asymptomatic complex endometrial hyperplasia is about 27.6%. The

frequency of asymptomatic endometrial polyps averages 70.3%. The frequency of adenocarcinoma is within 1%, asymptomatic fibroids 0.5% [26, 27].

The frequency of bleeding, which is the primary clinical manifestation of pathology of the uterus and endometrium during the postmenopausal period, is 28.6%. Against the background of bleeding of varying intensity, endometrial polyp is diagnosed in 42.8%, and diffuse endometrial hyperplasia in 28.6% of cases [26, 28].

The diagnosis of EH is currently carried out according to subjective complaints, mandatory histological verification of endometrial sample and ultrasound data. Nevertheless, due to the lack of data on their positive effect in the diagnosis of proliferative changes in the endometrium, the regular use of computed tomography and magnetic resonance imaging is not recommended. The lack of specific clinical manifestations for each of the nosological units of endometrial pathology further complicates diagnosis.

Additionally, the significance and efficacy of transvaginal ultrasound in randomly determining endometrial thickness of more than 4 mm in asymptomatic postmenopausal women is subjected to controversial questions. According to multiple studies, it was discovered that in women with an M-echo of more than 4 mm without postmenopausal bleeding, according to the findings of a histological examination of an endometrial biopsy, atypical

hyperplasia, endometrial cancer and endometrial polyp were determined in majority of cases [27].

## CONCLUSIONS

The present study examined risk factors that play a key role in the occurrence of postmenopausal endometrial hyperplastic processes. This pathology of the reproductive period was found in the anamnesis of every fifth patient from this group. During the postmenopausal period, hyperplasia was developed in 10% of cases by the presence of bleeding, and 86.2% of cases by the presence of spotting.

Based on morphological, functional and clinical research methods, the fact that diffuse endometrial hyperplasia predominated in 52.3% of women was confirmed. With approximately equal frequency, the presence of focal endometrial hyperplasia (24.5%) and atypical hyperplasia (23.0%) was observed. The BMI of patients with EH in the postmenopausal period was  $31.9 \pm 0.8$  kg/m<sup>2</sup> in our study. Therefore, high risk factors for EH in the postmenopausal period are the presence of recurrent episodes of endometrial hyperplasia during the reproductive period, obesity and generally the state of being overweight of varying severity, as well as a record of a vast number of induced abortions.

*There is no conflict of interest.*

## Information about the authors

**Garashova Mina Arif** – Associated Professor, Department of Obstetrics and Gynecology I, Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan; tel.: +994125973898. *E-mail:* [mqarasova@amu.edu.az](mailto:mqarasova@amu.edu.az)

ORCID: 0000-0003-4805-7228

**Aliyeva Elmira Mikayil** – Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology I, Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan; tel.: +994125973898. *E-mail:* [mic\\_amu@mail.ru](mailto:mic_amu@mail.ru)

ORCID: 0000-0002-5459-1411

**Mammadova Leyla Cabrayil** – Associated Professor, Department of Obstetrics and Gynecology I, Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan; tel.: +994125973898. *E-mail:* [leyla\\_med@list.ru](mailto:leyla_med@list.ru)

ORCID: 0009-0003-9654-8491

**Bayramova Elnara Vagif** – PhD, Assistant, Department of Obstetrics and Gynecology I, Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan; tel.: +994125973898. *E-mail:* [mic\\_amu@mail.ru](mailto:mic_amu@mail.ru)

ORCID: 0000-0001-7960-7865

## REFERENCES

1. Reed SD, Newton KM, Clinton WL, Epplein M, Garcia R, Allison K, et al. Incidence of endometrial hyperplasia. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;200(6):678.e1-6. doi: 10.1016/j.ajog.2009.02.032.
2. Singh G, Cue L, Puckett Y. Endometrial Hyperplasia [Internet]. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560693/>.
3. Contreras NA, Sabadell J, Verdaguer P, Julià C, Fernández-Montoli ME. Fertility-Sparing Approaches in Atypical Endometrial Hyperplasia and Endometrial Cancer Patients: Current Evidence and Future Directions. *Int J Mol Sci.* 2022;23(5):2531. doi: 10.3390/ijms23052531.
4. Parkash V, Fadare O, Tornos C, McCluggage WG. Committee Opinion No. 631: Endometrial Intraepithelial Neoplasia. *Obstet Gynecol.* 2015;126(4):897.
5. Sanderson PA, Critchley HO, Williams AR, Arends MJ, Saunders PT. New concepts for an old problem: the diagnosis of endometrial hyperplasia. *Hum Reprod Update.* 2017;23(2):232-54. doi: 10.1093/humupd/dmw042.
6. Sherman ME. Theories of endometrial carcinogenesis: a multidisciplinary approach. *Mod Pathol.* 2000;13(3):295-308. doi: 10.1038/modpathol.3880051.
7. van der Meer AC, Hanna LS. Development of endometrioid adenocarcinoma despite Levonorgestrel-releasing intrauterine system: a case report with discussion and review of the RCOG/BSGE Guideline on the Management of Endometrial Hyperplasia. *Clin Obstet Gynecol.* 2017;7(1):54-7. doi: 10.1111/cob.12168.
8. Daud S, Jalil SS, Griffin M, Ewies AA. Endometrial hyperplasia - the dilemma of management remains: a retrospective observational study of 280 women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011;159(1):172-5. doi: 10.1016/j.ejogrb.2011.06.023.
9. Nieman KM, Romero IL, Van Houten B, Lengyel E. Adipose tissue and adipocytes support tumorigenesis and metastasis. *Biochim Biophys Acta.* 2013;1831(10):1533-41. doi: 10.1016/j.bbailp.2013.02.010.
10. Zhang Q, Shen Q, Celestino J, Milam MR, Westin SN, Lacour RA, et al. Enhanced estrogen-induced proliferation in obese rat endometrium. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;200:186.e1-8.
11. Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ. The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of "untreated" hyperplasia in 170 patients. *Cancer.* 1985;56(2):403-12. doi: 10.1002/1097-0142(19850715)56:2<403::aid-cnrc2820560233>3.0.co;2-x.
12. Montgomery BE, Daum GS, Dunton CJ. Endometrial hyperplasia: a review. *Obstet Gynecol Surv.* 2004;59(5):368-78. doi: 10.1097/0006254-200405000-00025.
13. Ring KL, Mills AM, Modesitt SC. Endometrial Hyperplasia. *Obstet Gynecol.* 2022;140(6):1061-75. doi: 10.1097/AOG.0000000000004989.
14. Nees LK, Heublein S, Steinmacher S, Juhasz-Böss I, Brucker S, Tempfer CB, et al. Endometrial hyperplasia as a risk factor of endometrial cancer. *Arch Gynecol Obstet.* 2022;306(2):407-21. doi: 10.1007/s00404-021-06380-5.
15. Epplein M, Reed SD, Voigt LF, Newton KM, Holt VL, Weiss NS. Risk of complex and atypical endometrial hyperplasia in relation to anthropometric measures and reproductive history. *Am J Epidemiol.* 2008;168(6):563-70. doi: 10.1093/aje/kwn168.

16. Zhao F, Dong D, Du H, Guo Y, Su X, Wang Z, et al. Diagnosis of endometrium hyperplasia and screening of endometrial intraepithelial neoplasia in histopathological images using a global-to-local multi-scale convolutional neural network. *Comput Methods Programs Biomed.* 2022;221:106906. doi: 10.1016/j.cmpb.2022.106906.
17. Clarke MA, Long BJ, Del Mar MA, Arbyn M, Bakkum-Gamez JN, Wentzensen N. Association of Endometrial Cancer Risk With Postmenopausal Bleeding in Women: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2018;178(9):1210-22.
18. Jo HC, Baek JC, Park JE, Park JK, Cho IA, Choi WJ, et al. Clinicopathologic Characteristics and Causes of Postmenopausal Bleeding in Older Patients. *Ann Geriatr Med Res.* 2018;22(4):189-93.
19. Sung S, Carlson K, Abramovitz A. Postmenopausal Bleeding [Internet]. In: StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562188/>.
20. Carugno J. Clinical management of vaginal bleeding in postmenopausal women. *Climacteric.* 2020;23(4):343-9. doi: 10.1080/13697137.2020.1739642.
21. Clarke MA, Long BJ, Sherman ME, Lemens MA, Podratz KC, Hopkins MR, et al. Risk assessment of endometrial cancer and endometrial intraepithelial neoplasia in women with abnormal bleeding and implications for clinical management algorithms. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223(4):549.e1-549.e13. doi: 10.1016/j.ajog.2020.03.032.
22. Jo HC, Baek JC, Park JE, Park JK, Cho IA, Choi WJ, et al. Clinicopathologic Characteristics and Causes of Postmenopausal Bleeding in Older Patients. *Ann Geriatr Med Res.* 2018;22(4):189-93. doi: 10.4235/agmr.18.0042.
23. Polishchuk TP. Prevention of relapses in postmenopausal women with benign endometrial pathology. *Women Reprod Health.* 2020;3(3):24-7. doi: 10.30841/2708-8731.3.2020.215008.
24. Semenyuk AO. Management tactics of women of reproductive age with hyperplastic processes of the endometrium against the background of excess body weight. *Women's Reprod Health.* 2020;3(3):28-31. doi: 10.30841/2708-8731.3.2020.215009.
25. Krut SW, Zemlyana NA. Clinical anamnestic and immunoenzymatic predictors of recurrence of endometrial hyperplastic processes in combination with uterine myoma. *Women's Reprod Health.* 2020;5(5):48-52. doi: 10.30841/2708-8731.5.2021.224498.
26. Wang Y, Nisenblat V, Tao L, Zhang X, Li H, Ma C. Combined estrogen-progestin pill is a safe and effective option for endometrial hyperplasia without atypia: a three-year single center experience. *J Gynecol Oncol.* 2019;30(3):e49. doi: 10.3802/jgo.2019.30.e49.
27. Ghoubara A, Emovon E, Sundar S, Ewies A. Thickened endometrium in asymptomatic postmenopausal women - determining an optimum threshold for prediction of atypical hyperplasia and cancer. *J Obstet Gynaecol.* 2018;38(8):1146-9. doi: 10.1080/01443615.2018.1458081.
28. Benyuk V, Honcharenko V, Kravchenko Yu, Kalenska O, Astaneg NA. Modern aspects of etiology and pathogenesis of endometrial hyperplastic processes. *Women's Reprod Health.* 2021;(4):7-18. doi: 10.30841/2708-8731.4.2021.238156.
29. Garashova MA. Pathogenetic mechanisms, clinical manifestation and modern methods of diagnostics of genital tumors in the postmenopause [abstract]. Baku: Azerbaijan Medical University; 2022. 56 p.

*Стаття надійшла до редакції 27.05.2024. – Дата першого рішення 31.05.2024. – Стаття подана до друку 03.07.2024*

# Хірургічна менопауза та її менеджмент. Аналіз даних літератури та власних даних

О. П. Гнатко, М. А. Михайлюта

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

У статті розглядаються основні клінічні варіанти синдрому хірургічної менопаузи (СХМ), представлені сучасні погляди на лікування цієї патології.

Метою дослідження було виявлення особливостей клінічного перебігу СХМ порівняно з типовим клімактеричним синдромом, представлення сучасних поглядів на його менеджмент, визначення шляхів профілактики.

Для здійснення мети був проведений пошук та аналіз літератури у наукометричній базі PubMed за останні 15 років та відібрані вітчизняні наукові публікації стосовно механізмів розвитку, клінічного перебігу та менеджменту СХМ. На сучасному етапі спостерігається значне поширення лейоміом матки, а також тенденція до зростання частоти цієї патології у жінок молодого віку. Ураховуючи, що 50% лейоміом матки є симптомними, кількість оперативних втручань з приводу лейоміом також збільшується.

Гістеректомія посідає значне місце серед оперативних втручань при доброякісних пухлинах матки та яєчників. У результаті гістеректомії (з оваріоектомією або без неї) у жінок виникає СХМ. Основним патогенетичним механізмом СХМ є гіпоестрогенія. У результаті цього розвивається симптомокомплекс менопаузальних змін: вегетосудинних, нейропсихічних, метаболічних та уrogenітальних порушень. Порівняно з класичним клімактеричним синдромом при хірургічній менопаузі клініка більш гостра, прогресує швидше.

Менеджмент СХМ залежить від об'єму хірургічного втручання, віку хворої, супутньої патології. Лікування СХМ повинно бути індивідуалізованим і включати використання менопаузальної гормональної терапії, рослинних препаратів, полівітамінних комплексів на тлі модифікації способу життя.

Профілактика СХМ полягає у широкому використанні сучасних консервативних та малоінвазивних операцій у разі хірургічного лікування доброякісних пухлин матки та яєчників, зваженому підході до визначення об'єму втручання.

**Ключові слова:** хірургічна менопауза, постоваріоектомічний синдром, постгістеректомічний синдром, клініка, менеджмент, профілактика.

## Surgical menopause and its management. Analysis of literature data and own data

О. П. Гнатко, М. А. Михайлюта

The article presents the main clinical variants of the surgical menopause syndrome (SMS), provides modern views on the treatment of this pathology.

The purpose of the study was to identify the features of the clinical course of SMS compared to the typical climacteric syndrome, to present modern views on its management, and to determine ways of prevention.

To achieve this goal, a literature search and analysis was conducted in the PubMed scientometric database for the last 15 years, and domestic scientific publications related to the mechanisms of development, clinical course, and management of SMS were selected. At the current stage, there is a significant increase in the prevalence of uterine leiomyomas, as well as a tendency to increase the frequency of this pathology in young women. Given that 50% of uterine leiomyomas have symptomatic course, the number of surgical interventions for leiomyomas is also increasing.

Hysterectomy occupies a significant place among operative interventions for benign tumors of the uterus and ovaries. As a result of hysterectomy (with or without oophorectomy) in women, SMS occurs. The main pathogenetic mechanism of SMS is hypoestrogeny. As a result, a symptom complex of menopausal disorders develops: vegetative-vascular, neuropsychic, metabolic and urogenital disorders. Compared to the classic climacteric syndrome, the clinical condition in surgical menopause is more acute and progresses faster.

The management of SMS depends on the volume of surgical intervention, the age of the patient, and concomitant pathology. Treatment of SMS should be individualized and include the use of menopausal hormone therapy, herbal preparations, multivitamin complexes against the background of lifestyle modification.

The prevention of SMS consists in the wide use of modern conservative and minimally invasive operations in the case of surgical treatment of benign tumors of the uterus and ovaries, a balanced approach to determining the volume of operations.

**Keywords:** surgical menopause, post-ovarioectomy syndrome, post-hysterectomy syndrome, clinic, management, prevention.

За останні роки питома вага лейоміом матки в структурі гінекологічної захворюваності зростає і становить від 35 до 50% у жінок віком понад 35 років, а за результатом аутопсій маток, видалених з різних причин, значно більше – до 70–84% [1, 2]. Захворюваність на лейоміоми матки має свої витоки в пубертаті, зростає з віком і досягає максимуму у 40

років [3]. Цьому віку притаманний не лише пік професійної активності, але й значні структурно-функціональні зміни в нейроендокринній системі жінок. Близько 50% лейоміом є симптомними і часто потребують хірургічного лікування [4]. Тому частота оперативних втручань з приводу пухлин матки та яєчників у світі також зростає [5].



Виключення матки та яєчників (або матки чи яєчників) з системи регуляції менструального циклу внаслідок хірургічного втручання призводить до гострих гормонально-метаболічних порушень в організмі, погіршує якість життя та працездатність жінок, індукує ризики життєво небезпечних ускладнень: серцево-судинних захворювань, порушень вуглеводного обміну, остеопорозу [6–8].

Хірургічна менопауза (ХМ) – припинення менструацій внаслідок хірургічного втручання; це остання менструація у результаті видалення матки з яєчниками або без них. Інколи в іноземній та вітчизняній літературі також зустрічається термін «ятрогенна менопауза» [9].

Деталізуючи особливості порушень в організмі жінки внаслідок операцій на матці та яєчниках, можна розглянути 3 основних варіанти можливих подій, які пов'язані з об'ємом оперативних втручань:

- 1) гістеректомія з придатками;
- 2) гістеректомія без придатків;
- 3) тотальна овариоектомія без гістеректомії.

У практичній діяльності гінеколога найчастіше спостерігається перший або другий клінічний варіант ХМ: гістеректомія з придатками або без них. Незважаючи на збільшення відсотку консервативних та малоінвазивних операцій, гістеректомія залишається досить поширеним втручанням у разі лейоміом, аденоміозу, а також в онкогінекологічній практиці. Але незважаючи на поширеність цих операцій, погляд лікарів на об'єм хірургічних втручань при лейоміомах матки та доцільність видалення чи збереження яєчників під час гістеректомії залишається дискусійним: з одного боку, використання радикальних підходів сприяє зниженню онкоризиків у жінок, але з іншого – погіршенню якості життя з урахуванням можливих постгістеректомічних та постовариоектомічних ускладнень [6, 10, 11].

Більш рідкісним варіантом ХМ є двобічна овариоектомія без гістеректомії. Такий об'єм оперативних втручань частіше проводять у жінок репродуктивного віку з ізолюваним ураженням придатків матки, частіше – доброякісними новоутвореннями або тубооваріальними пухлинами придатків. Інколи використовують профілактичну овариоектомію у хворих зі спадковим раком грудної залози, у разі наявності мутацій генів BRCA1, BRCA2, зміни яких можуть зумовлювати розвиток пухлини не лише грудних залоз, а також яєчників [11–13].

Якщо під час хірургічної операції проведена двобічна овариоектомія або, найгірший варіант, – гістеректомія з овариоектомією, це призводить через 2–3 тиж після операції до маніфестації клініки *постовариоектомічного синдрому (ПОЕС)* з притаманними йому вегетосудинними, психоемоційними та нейроендокринними симптомами. Піку останні досягають через 2–3 міс після операції і більше.

Патогенез ПОЕС такий: у результаті видалення яєчників у плазмі крові різко знижується рівень біологічно активного естрогену – 17-бета-естрадіолу, що за принципом зворотного зв'язку спричинює компенсаторне підвищення рівнів гонадотропінів, виникають так звані менопаузальні ножиці.

Основним естрогеном, що циркулює у крові жінок після овариоектомії, стає біологічно малоактивний

естрон, який утворюється у результаті периферійної конверсії з надниркового андрогену андростендіону. Дефіцит статевих стероїдів зумовлює системні зміни в органах-мішенях внаслідок порушень гормонального гомеостазу. У деяких прооперованих жінок може спостерігатись зворотний розвиток ПОЕС протягом року після операції, але у 25% – фіксують тяжкий перебіг ПОЕС протягом 2–5 років і більше [10, 12].

Вегетосудинні симптоми пов'язані зі змінами функціонального стану гіпоталамічних структур мозку. У патогенезі припливів значну роль відіграє порушення терморегуляції, пароксизмальне розширення судин шкіри внаслідок підвищення тону норадренергічних та дофамінергічних структур гіпоталамуса, що супроводжується підвищенням рівнів тиреотропного гормону та гонадотропінів, особливо у нічний час.

Кожний приплив викликає ішемію різних відділів гіпокампа – частини лімбічної системи мозку, яка бере участь у формуванні емоцій, сприяє переходу короткочасної пам'яті у довготривалу. Якщо жінка не лікується з приводу вегетосудинних розладів, намагається їх ігнорувати, це може спричинити прогресування когнітивних порушень, погіршення пам'яті, стати предиктором хвороби Альцгеймера [14].

*Постгістеректомічний синдром (ПГЕС)* – симптомокомплекс, що виникає у жінок після хірургічного видалення матки (з яєчниками або без них) і пов'язаний зі зниженням циклічної функції збережених яєчників, розвитком гіпоестрогенії та її негативним впливом на ЦНС. У результаті розвивається широка палітра менопаузальних розладів, але на перший план виходять нейровегетативні, психоемоційні та, пізніше, метаболічні порушення. Частота розвитку ПГЕС – 20–40% і залежить від віку жінки, об'єму оперативного втручання, преморбідного фону, супутньої патології та особливостей кровопостачання яєчників [6,15].

Основна патогенетична ланка ПГЕС – це гіпоестрогенія, але на сучасному етапі ПГЕС розглядають ширше, у руслі системного синдрому дисплазії сполучної тканини на рівні репродуктивної системи: слабкості м'язів тазового дна, порушення їхньої іннервації та лімфовідтоку, і в результаті – хронічного тазового болю, пролапсу тазових органів. Описаний симптомокомплекс є полісистемним і полігландулярним, він суттєво погіршує якість життя жінок [10, 16, 17].

**Класифікація постгістеректомічного синдрому [10]:**

**1. За часом виникнення:**

- ранній – симптоми виникають з перших днів післяопераційного періоду;
- пізній – симптоми виникають через 1 міс після операції і до 1 року.

**2. За тривалістю клінічних проявів:**

- транзиторна форма – характеризується відновленням овариальної функції у терміни від 1 міс до року;
- стійка форма – триває більше року з часу операції.

**3. За ступенем тяжкості:**

- легкий;
- середній;
- тяжкий.

Основні ланки патогенезу ПГЕС такі:

1. Зменшення притоку крові у яєчники з пересічених під час екстирпації матки маткових артерій (ramus ovaricus).
2. Порушення іннервації яєчників.
3. Гостра ішемія, венозний та лімфатичний застій, структурні та функціональні зміни у яєчниках.
4. Зниження гормонопродукувальної функції яєчників.
5. Виключення з регуляції менструального циклу дифузної, паракринної APUD (Amine Precursor Uptake Decarboxylation) систем ендометрія. Описані зміни індукують порушення обміну нейротрансмітерів у центральній нервовій системі, що зумовлює дизрегуляцію усіх систем організму, перш за все – серцево-судинної [10, 15, 16].

При ХМ, окрім прогресуючої гіпоестрогенії, спостерігається також гіпоандрогенія. Тому порівняно з класичним клімактеричним синдромом при ХМ нейроендокринні порушення розвиваються гостро, прогресують швидше і мають більш глибокий характер [18–20].

### Клініка синдрому ХМ

Клініка синдрому ХМ майже ідентична відповідній клініці клімактеричного синдрому, але має свої особливості за часом, ступенем вираженості та перевагою одних симптомів над іншими і залежить від об'єму хірургічного втручання, віку хворої, її коморбідності.

Якщо тотальна овариоектомія відбулась у жінок перехідного віку (45–50 років), наслідком є посилення природних інволютивних змін в організмі та порушення механізмів адаптації у гіпоталамо-гіпофізарній системі, ПОЕС розвивається у кожної другої жінки [10,18].

У перші 2 роки після операції у більшості жінок (близько 70%) переважають вегетосудинні порушення (припливи, транзиторна гіпертензія, тахікардія, вегетативні кризи), у близько 15% – психоемоційні (порушення сну, емоційна лабільність, астенія, депресивні стани) або обмінно-ендокринні розлади (збільшення маси тіла, порушення толерантності до вуглеводів, інсулінорезистентність).

Через 2–3 роки і більше після оперативного втручання у жінок виникають такі симптоми: атрофічні зміни сечівника та слизової оболонки піхви, диспареунія, ніктурія, стресове нетримання сечі – генітоуринарний постменопаузальний синдром, зміни шкіри та слизових оболонок. Зміни гормонального гомеостазу зумовлюють розвиток виражених метаболічних розладів: дисліпідемії, порушення згортання крові, обміну вітамінів та мікроелементів, ендотеліальної дисфункції, атеросклерозу та ожиріння.

Дефіцит естрогенів сприяє прогресуванню порушень у гормонально залежних органах, у тому числі серцево-судинній системі: розвиток артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби серця, дисгормональної кардіоміопатії [15,18]. Дослідження M. Gibson-Helm et al. продемонструвало залежність ступеня вираженості менопаузальних симптомів у жінок з ранньою менопаузою від механізму її розвитку: більший відсоток не лише припливів, але й інсомнії, сексуальних розладів і депресивних порушень виявили у жінок з ХМ порівняно з пацієнтками з ранньою спонтанною менопаузою [21].

Пізні метаболічні розлади (постменопаузальний остеопороз) розвиваються пізніше, через 4–5 років після операції. Кісткова тканина також є органом-мішенню для естрогенів. Відомо, що естрогени стимулюють діяльність остеобластів, сприяючи синтезу кісткової тканини, і пригнічують остеокласти, гальмуючи кісткову резорбцію. Також естрогени впливають на обмін вітаміну D та кальцію в організмі жінок.

У пацієнток після овариоектомії остеопороз прогресує значно швидше, втрата кісткової маси за перші 5 років після операції – до 3,5%, у подальшому – до 2% на рік. У результаті ризик перелому хребців у попереково-крижовому відділі у 9 разів вище, а шийки стегна – у 3 рази вище порівняно зі здоровими жінками з природною менопаузою [18, 20].

За даними літератури, після екстирпації матки ПГЕС діагностують в 1,7 раза частіше, ніж після надпівхвової ампутації. При видаленні одного яєчника ПГЕС діагностують у 2,3 раза частіше, ніж при збереженні обох яєчників, та він більш виражений, якщо операція була проведена у лютеїнову фазу менструального циклу [6,10].

У випадку видалення матки без придатків менструальна та репродуктивна функції припиняються. Але яєчники продовжують функціонувати, виробляти гормони. Тому жінка може не мати клінічних симптомів менопаузи у найближчий період після операції.

Але дослідження встановили, що менопауза настає у жінок після гістеректомії на 4–5 років раніше, ніж у пацієнток зі збереженою маткою [6]. У 20–40% жінок, які перенесли гістеректомію зі збереженням одного або обох яєчників, через 2–3 роки після операції виникають симптоми естрогенного дефіциту. У результаті ПГЕС розвивається практично у кожній третій пацієнтки після хірургічного видалення матки без придатків [10].

У багатьох жінок після гістеректомії відзначають виражені нейропсихічні та вегетосудинні розлади. Жінки репродуктивного віку сприймають видалення репродуктивних органів як втрату жіночності, у них розвивається сексуальна дисфункція, виникає страх розпаду сім'ї, збільшуються тривожність та депресивні стани [22–24].

До описаного симптомокомплексу внаслідок порушень кровообігу, нервової регуляції та зміни анатомічних співвідношень органів малого таза можуть приєднуватись хронічний тазовий біль, пролапс тазових органів, підвищуються ризики серцево-судинних ускладнень та остеопорозу, що значно погіршує якість життя прооперованих жінок [15, 25].

Вплив гістеректомії на судини реалізується не лише через естрогенні рецептори, але й опосередковано – через зменшення рівня простагліцинів, які також секретуються ендометрієм і чинять вазодилатувальну, гіпотензивну та антиагрегантну дію. Зазначені зміни підвищують ризики серцево-судинних захворювань у прооперованих жінок [10].

### Лікування синдрому ХМ

Лікування пацієнток з ХМ завжди повинно починатись з рекомендацій щодо модифікації способу життя: раціону, який сприяє підтримці оптимальної маси тіла (індексу маси тіла 18–24,5 кг/м<sup>2</sup>), зменшення споживання кофеїну та алкоголю, виключення паління,

виконання регулярних аеробних фізичних вправ, йоги або пілатесу, боротьби зі стресами, нормалізації сну (7–8 год) [26].

Рекомендації щодо раціону такі:

- збільшення у ньому вмісту фруктів, овочів, білкових продуктів, ферментованих, багатих на кальцій та вітамін D (кисломолочних продуктів, сирів, яєць);
- уникнення продуктів-тригерів (алкоголь, кофеїн, солодка та гостра їжа); є дані, що вони зумовлюють вазомоторні та вегетосудинні розлади, сприяють погіршенню настрою;
- збільшення кількості продуктів з високим вмістом фітоестрогенів (тофу, лляного насіння, кунжуту);
- збільшення об'єму питної води протягом доби – до 30 мл/кг.

В іноземній літературі є дані, що білкові продукти (м'ясо, риба, горіхи, бобові, яйця) сприяють профілактиці саркопенії у період менопаузи, а оброблені продукти (сосиски, ковбаси) негативно впливають на стан кісткової тканини, зумовлюють прогресування остеопорозу [7].

«Золотим стандартом» менеджменту жінок з ХМ з метою усунення гіпоестрогенії, профілактики пізніх обмінно-метаболических ускладнень є призначення менопаузальної гормональної терапії (МГТ). МГТ залишається основним засобом лікування та профілактики не лише естрогенного, але й андрогенного дефіциту у період менопаузи [26–28]. Жінки з ХМ до 45, а особливо – до 40, років мають високий ризик серцево-судинних захворювань, остеопорозу та підвищений ризик афективних розладів і деменції. МГТ може значно зменшити ці ризики та зберегти мінеральну щільність кісток.

### Особливості призначення МГТ при ХМ

1. Вибір препаратів для МГТ залежить від об'єму хірургічного втручання та попереднього діагнозу. У разі двобічної оваріоектомії у жінок репродуктивного віку призначення МГТ рекомендоване зразу після отримання результату патогістологічного дослідження макропрепарату і продовжується зазвичай до середнього віку настання менопаузи – до 51 року [26, 29].

2. У разі тотальної гістеректомії з додатками рекомендована монотерапія естрогенами (перорально або у вигляді пластиру чи гелю), за виключенням хірургічного втручання з приводу аденоміозу [30]. Після гістеректомії з приводу ендометріозу рекомендована терапія комбінованими естроген-прогестинними препаратами з метою профілактики активізації можливих інших вогнищ ендометріозу в організмі під дією монотерапії естрогенами [27, 28].

3. При інтактній матці призначають комбіновані естроген-прогестинні препарати у циклічному режимі або поєднання естрогенів (перорально або трансдермально) з внутрішньоматковою системою з вмістом 52 мг левоноргестрелу до середнього віку настання менопаузи з наступним переходом на безперервний режим вживання мінімальних доз естроген-гестагенів перорально (наприклад, естрадіолу гемігідрат 1(0,5) мг/дидрогестерон 5(2,5) мг).

4. У разі гістеректомії без додатків та гістеректомії зі збереженням одного яєчника МГТ призначають лише після появи симптомів естрогенного дефіциту.

5. Оцінювання безпеки лікування жінок під час МГТ проводять шляхом щорічного консультування, визначення користі і ризику [24, 29].

6. У жінок з метаболічним синдромом та ризиком серцево-судинних захворювань перевагу слід надавати трансдермальному шляху введення препаратів МГТ, а також використанню комбінованих препаратів з гестагенами на основі похідних прогестерону (дидрогестерону або мікронізованого прогестерону) [16, 30].

7. У жінок з андрогенним дефіцитом та ризиками остеопорозу слід надавати перевагу комбінованим препаратам з гестагенами – похідними норстероїдів (медроксипрогестерону) та естрогену у дозі не менше 1 мг.

8. У молодих жінок до 35 років після оваріоектомії допускається вживання мікродозованих комбінованих оральних контрацептивів, бажано з натуральними естрогенами та гестагенами останнього покоління (естрадіолу валерат 2 мг/діеногест 3 мг). Після 40–45 років рекомендований перехід на препарати з більш

### Препарати МГТ та їхній склад

Назва препарату	Естроген	Доза, мг	Гестаген	Доза, мг
Фемостон 2/10	Естрадіолу гемігідрат	2,0	Дидрогестерон	10,0
Фемостон 1/10	Естрадіолу гемігідрат	1,0	Дидрогестерон	10,0
Фемостон 1/5 (conti)	Естрадіолу гемігідрат	1,0	Дидрогестерон	5,0
Фемостон 0,5/2,5 (conti-mini)	Естрадіолу гемігідрат	0,5	Дидрогестерон	2,5
Клімонорм	Естрадіолу валерат	2,0	Левоноргестрел	0,15
Клімен	Естрадіолу валерат	2,0	Ципротерону ацетат	1,0
Анжелік	Естрадіолу гемігідрат	1,0	Дроспиренон	2,0
Анжелік (мікро)	Естрадіолу гемігідрат	0,5	Дроспиренон	0,25
Прогінова	Естрадіолу валерат	2,0	-	-
Естрожель	Естрадіолу гемігідрат	0,75	-	-
Лензетто	Естрадіолу гемігідрат	1,58	-	-
Овестин	Естріол	1,0 (2,0)	-	-
Лівіал, Еспа-тибол	Тиболон	2,5	-	-

низькими дозами стероїдів у циклічному режимі, а з 51 року – перехід на безперервний комбінований режим МГТ у разі інтактної матки [28, 31].

9. У пацієнок з постменопаузальним генітоуринарним синдромом перевагу надають таблетованим або вагінальним формам препаратів естріолу у дозі 1(2) мг, з урахуванням його кольпотропної і низької проліферативної дії [18, 31, 32].

Циклічну терапію двофазним естроген-гестагеним препаратом Фемостон (естрадіолу гемігідрат 2 мг (1 мг) /дидрогестерон 10 мг) призначають безперервно 28 днів. При вживанні інших комбінованих циклічних препаратів – Клімонорму (естрадіолу валерат 2 мг/левоноргестрел 0,15 мг) або Клімену (естрадіолу валерат 2 мг/ципротерону ацетат 1 мг) – курс 21 день, 7 днів – перерва.

Препарати, які використовують для МГТ та існують на ринку України, наведені у таблиці.

Альтернативою традиційній МГТ може бути синтетичний стероїд (STEAR) тиболон – 2,5 мг, який, будучи ефективним при клімактеричних симптомах, має кращий профіль безпеки щодо ендометрія і грудних залоз, профілактує втрату кісткової маси. Він може бути препаратом вибору для жінок з ендометріозом в анамнезі, небажаними побічними впливами МГТ, а також при сексуальних дисфункціях [18].

Терапевтичним інтервалом для старту МГТ є період протягом 10 років від початку менопаузи (природної або хірургічної) та вік 60 років [26, 33, 34].

### Обстеження перед призначенням МГТ

Перед призначенням МГТ проводять ретельний збір анамнезу, виявлення факторів ризику (паління, рак грудної залози та яєчників у родичів першої лінії, тромбози, остеопороз).

Необхідно провести гінекологічний огляд, визначення індексу маси тіла, обводу талії, рівня артеріального тиску.

Проводять ультразвукове дослідження (УЗД) органів малого таза з визначенням товщини та структури ендометрія (при інтактній матці) та цитологічне дослідження шийки матки і мамографію.

Додатково (за індивідуальними показаннями) проводять:

- УЗД з доплерометрією каротидних та стегнових артерій з вимірюванням комплексу інтима-медіа (за наявності факторів ризику серцево-судинних захворювань);
- коагулограму та біохімічне дослідження крові (аланін-амінотрансфераза, аспартатамінотрансфераза, загальний білок, білірубін, сечовина, креатинін, ліпідограма, рівень глюкози у крові);
- остеоденситометрія, огляд суміжних спеціалістів [26, 31, 35].

### Протипоказання до призначення МГТ (абсолютні)

1. Діагностовані у минулому або підозра на рак грудної залози та естрогензалежні злоякісні пухлини (рак ендометрія III, IV ст. та низькодиференційований рак ендометрія).
2. Установлені прогестагензалежні новоутворення (менінгіоми) або підозра на них.

3. Нелікована гіперплазія ендометрія та вагінальні кровотечі нез'ясованого генезу.
4. Венозна тромбоемболія (наявна або в анамнезі) і тромбофілії.
5. Існуючі або в анамнезі стенокардія та інфаркт міокарда.
6. Гострі захворювання печінки (наявні або в анамнезі), порфірія.
7. Відома гіперчутливість до діючих речовин лікарського засобу.

### Відносні протипоказання до проведення МГТ [26]:

1. Лейоміома матки, ендометріоз.
2. Мігрень.
3. Жовчокам'яна хвороба або сімейна гіпетригліцеридемія.
4. Епілепсія.
5. Рак ендометрія I та II ст., підвищений ризик раку грудної залози.

Згідно з рекомендаціями NICE (National Institute of Health and Quality of Medical Care Great Britain), менеджмент менопаузальних симптомів повинен буди комплексним, урахувати стан здоров'я жінки, коморбідність і може включати [31, 36]:

1. Системну гормональну терапію як патогенетично доведений і найбільш ефективний метод лікування вегетосудинних симптомів та урогенітальної атрофії. Також МГТ – єдиний вид терапії з доведеною ефективністю зниження частоти переломів у пацієнок з остеопенією.

2. Місцеве використання вагінальних естрогенів для лікування генітоуринарного менопаузального синдрому.

3. Низькі дози антидепресантів (СІЗЗС, СІЗЗСН-селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну), але не для рутинного призначення.

Пароксетин та флуоксетин (СІЗЗС) не можна використовувати у жінок, які отримують лікування тамоксифеном, тому що ці препарати порушують його метаболізм.

4. Габапентин (основна дія препарату протисудомна, але може також сприяти зменшенню вазомоторних симптомів).

5. Клонідин (основна дія гіпотензивна, але також зменшує припливи).

Пацієнткам з протипоказаннями до МГТ, рекомендовані рослинні препарати з естрогеноподібною дією на основі *Cimicifuga racemosa*, а також тамоксифен та ралоксифен. Вони належать до групи селективних модуляторів рецепторів естрогенів, зменшують вазомоторні розлади, здійснюють позитивний вплив на кісткову тканину та на вагінальний епітелій. На ендометрій, грудну залозу і фактори згортання крові ці препарати діють як антиестрогени [18, 37].

Для усунення припливів також використовують амінокислоту бета-аланін, яка швидко купірує судинний пароксизм, має стрес-протекторний вплив на серцево-судинну систему та адаптогенні властивості [18, 38].

У комплексі лікування жінок з ХМ використовують також когнітивно-поведінкову та психотерапію, клімато- і бальнеотерапію [39]. Необхідними компонентами лікування є вітаміни груп В та D, мінерали



та їхні комплекси, що містять магній та інші мікроелементи. Поліпшенню якості та тривалості сну сприяє мелатонін [26, 36, 40].

Особливої уваги заслуговує менеджмент генітоуринарного менопаузального синдрому, який з часом поглиблюється у жінок за відсутності належного лікування. Окрім препаратів естріолу, для лікування симптомів вульвовагінальної атрофії можливе місцеве застосування рослинних препаратів, до складу яких входять гіалуронова кислота, екстракт ромашки лікарської та календули, токоферолу ацетат з комплексним антисептичним, протизапальним, регенерувальним впливом на слизову оболонку піхви. Це особливо актуально у жінок з проліферативними захворюваннями грудної залози та ендометрія як альтернатива гормонотерапії [41].

Остеопороз (ОП) називають «мовчазною епідемією» XXI століття. У структурі неінфекційних захворювань ОП посідає четверте місце у світі після серцево-судинної патології, онкозахворювань та цукрового діабету [42]. Постменопаузальний остеопороз становить 85% у структурі первинного остеопорозу, і його діагностують у третини жінок у пери- та постменопаузі на тлі прогресуючої гіпоестрогенії.

Жінки з ХМ належать до групи тих (25%), які швидко втрачають кісткову масу [16]. У генезі ОП доведений також негативний вплив на кістковий метаболізм незбалансованого харчування, низької фізичної активності, дефіциту мікронутрієнтів (кальцію, магнію, вітаміну D<sub>3</sub>) [42].

Для діагностики ОП використовують двофотонну рентгеновську денситометрію, а оцінювання стану кісткової тканини проводять за допомогою Т-критерію. Визначення мінеральної щільності кісткової тканини проводять у шийці та проксимальному відділі стегнової кістки або поперековому відділі хребта. При остеопорозі цей показник становить нижче -2,5; тяжким вважають остеопороз при показниках Т-критерію нижче -2,5 та за наявності хоча б одного перелому в анамнезі; Т-критерій від -1 до -2,5 характеризує остеопенію; нормальний показник Т-критерію – від +2,5 до -1 (вище -1) [43, 44].

Лікування остеопорозу проводять комплексно, воно включає патогенетичну терапію бісфосфонатами, деносумабом, препаратами кальцію, магнію, гідроксикальциферолу (вітаміну D<sub>3</sub>) та К<sub>2</sub>, збалансоване хар-

чування, лікувальну фізкультуру, нестероїдні протизапальні засоби [43, 45].

## ВИСНОВКИ

На підставі наведених даних можна зробити такі висновки:

1. Синдром хірургічної менопаузи (ХМ) є актуальною медико-соціальною проблемою через погіршення якості життя пацієнток, зниження їхньої працездатності, створення ризиків життєво небезпечних ускладнень: серцево-судинних захворювань та остеопорозу.

2. Двобічна оваріоектомія, з гістеректомією або без неї, під час хірургічного втручання призводить до розвитку постоваріоектомічного синдрому, який характеризується поєднанням гіпоестрогенії з дефіцитом андрогенів.

3. Гістеректомія, тотальна або субтотальна, є травматичним втручанням, яке індукує у прооперованих жінок постгістеректомічний синдром, пов'язаний з розладами кровопостачання яєчників, лімфовідтоку та іннервації, пролапсом тазових органів на тлі прогресуючої гіпоестрогенії.

4. Профілактикою синдрому ХМ є своєчасна діагностика та ефективне лікування доброякісних пухлин матки та яєчників, збільшення відсотку консервативних та малоінвазивних операцій, зважений підхід до визначення об'єму хірургічних втручань у жінок репродуктивного віку.

Отже, менеджмент ХМ повинен будуватись на загальних принципах терапії менопаузальних порушень, але бути індивідуалізованим, враховувати конкретні клінічні та анамnestичні дані пацієнтки. Сучасне ефективне лікування ХМ включає не лише призначення менопаузальної гормональної терапії як «золотого стандарту», але й рослинних препаратів та вітамінних комплексів, терапію супутніх захворювань.

Підґрунтям успішного менеджменту хірургічної менопаузи є модифікація способу життя, яка передбачає раціональне харчування, оптимізацію маси тіла, припинення паління, зменшення споживання алкоголю та кофеїну, підвищення стресостійкості, регулярну фізичну активність, нормалізацію сну, щорічний моніторинг стану здоров'я жінки.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

## Відомості про авторів

**Гнатко Олена Петрівна** – д-р мед. наук, проф., завідувачка, кафедра акушерства і гінекології №2, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (067) 995-22-27. E-mail: E\_Gnatko@ukr.net  
ORCID: 0000-0003-4376-3860

**Михайлюта Марина Анатоліївна** – канд. мед. наук, асистентка, кафедра акушерства і гінекології №2, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (067) 508-82-90. E-mail: marinamikhailiuta@gmail.com  
ORCID: 0009-0008-4008-302X

## Information about the authors

**Gnatko Olena P.** – MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology N2, O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (067) 995-22-27. E-mail: E\_Gnatko@ukr.net  
ORCID: 0000-0003-4376-3860

**Mikhailiuta Marina A.** – MD, PhD, Assistant of Professor, Department of Obstetrics and Gynecology N2, O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (067) 508-82-90. E-mail: marinamikhailiuta@gmail.com  
ORCID: 0009-0008-4008-302X

## ПОСИЛАННЯ

- Tatarchuk TF, Kosei NV. Uterine myoma. Under the editorship Antipkin YuG. Academic lectures on obstetrics and gynaecology. Kyiv: Krieytiv Media; 2021, p. 81-101.
- Pavone D, Clemenza S, Sorbi F, Fambrini M, Petraglia F. Epidemiology and Risk Factors of Uterine Fibroids. Best Pract Res Clinical Obstet Gynaecol. 2018;(46):3-11. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2017.09.004.
- Mykhaliuta MA. Abnormal uterine bleeding in juvenile age, as risk factor of reproductive complications: a modern view of management tactics. Obstet Gynaecol Genetics. 2020;3(4-6):40-5.
- Ministry of Health of Ukraine. Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care "Uterine leiomyoma" [Internet]. 2023. Order No. 147; 2023 Jan 25. Available from: <https://www.moz.gov.ua/uploads/pdf>.
- Wright JD, Herzog TJ, Tsui J, Ananth CV, Lewin SN, Lu YS, et al. Nationwide trends in the performance of inpatient hysterectomy in the United State. Obstet Gynecol. 2013;122:233-41. doi: 10.1097/AOG.0b013e318299a6cf.
- Stewart EA, Shuster LT, Rocca WA. Re-assessing hysterectomy. Minnesota Med. 2012;95(3):36-9.
- Nwadike VR. Surgical Menopause: Benefits, Risks and Treatment [Internet] 2020. Available from: <https://www.healthline.com/surgicalmenopause>.
- Kotsopoulos J, Gronwald J, Huzarski T, Miller P, Pal T, McCuaig JM, et al. Bilateral Oophorectomy and All-Cause Mortality in Women With BRCA1 and BRCA2 Sequence Variations. JAMA Oncol. 2024;10(4):484-92. doi: 10.1001/jamaoncol.2023.6937.
- Pillay OC, Manyonda I. The surgical menopause. Res Clin Obstet Gynaecol. 2022;(81):111-18. doi: 10.1016/bpobgyn.2022.03.001.
- Gavrylyuk GM. Optimization of the program of rehabilitation therapy for patients after uterine operations [dissertation]. Ivano-Frankivsk: Ivano-Frankivsk National Medical University; 2017. 151 p.
- Erickson Z, Rocca WA, Smith CY, Gazzuola Rocca L, Stewart EA, et al. Time Trends in Unilateral and Bilateral Oophorectomy in a Geographically Defined American Population. Obstet Gynecol. 2022;139(5):724-34. doi: 10.1097/AOG.0000000000004728.
- Johansen N, Liavaag AH, Iversen OE, Dorum A, Braaten T, Michelsen TM. Use of hormone replacement therapy after risk-reducing salpingo-oophorectomy. Acta Obstet Gynecol Scand. 2017;96(5):547-55. doi: 10.1111/aogs.13120.
- Stuursma A, Lanjouw L, Idema DL, de Bock GH, Mourits MJE. Surgical Menopause and Bilateral Oophorectomy: Effect of Estrogen-Progestosterone and Testosterone Replacement Therapy on Psychological Well-being and Sexual Functioning; A Systematic Literature Review. J Sex Med. 2022;19(12):1778-89. doi: 10.1016/j.jsxm.2022.08.191.
- Tatarchuk TF. Management of menopause: modern trends. Reprod Endocrinol. 2019;(46):19-37. doi: 10.18370/2309-4117.2019.46.19-37.
- Havrylyuk GM, Makarchuk OM. Post-hysterectomy disorders, their diagnosis and prevention. Health Women. 2016;7(113): 52-4.
- Jang JH, Arora N, Know S, Hanley GE. Hormone Therapy Use After Premature Surgical Menopause Based on Prescription Records: A Population- Based Study. Obstet Gynecol Can. 2020;42:1511-7. doi: 10.1016/j.jogc.2020.03.022.
- Proshchenko OM, Ventskivska IB. Effect of hysterectomy on the function of saved ovaries and correction of hormonal imbalance. Reprod Health Woman. 2022;3(58):18-26. doi: 10.30841/2708-8731.3.2022.262367.
- de Villiers TJ, Hall JE, Pinkerton JV, Cerdas P rez S, Rees M, Yang C, et al. Revised Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy. Climacteric. 2016;19(4):313-5. doi: 10.1080/13697137.2016.1196047.
- Davison SL, Bell R, Donath S, Montalto JG, Davis SR. Androgen levels in adult females: changes with age, menopause, and oophorectomy. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90(7):3847-53. doi: 10.1210/jc.2005-0212.
- Tatarchuk TF, Pyrogova OO, Yefimenko OO, Bulavenko OV, Antonyan IM, Pilyagina GY. Individualization of approaches to the management of patients during the menopausal transition. Resolution of the expert council. Almanac Reprod Health. 2018:29-33.
- Gibson-Helm M, Teede H, Vinsent A. Symptoms, health behavior and understanding of menopause therapy in women with premature menopause. Climacteric. 2014;17(6):666-73. doi: 10.3109/13697137.2014.913284.
- Ventskivska IB, Zahorodniya OS, Narytnik TT. Early determination of menstrual function: modern views of pathogenesis and consequences. Reprod Endocrinol. 2019;48(4):8-11. doi: 10.18370/2309-4117.2018.48.8-12.
- Proshchenko OM, Ventskivska IB. Influence of hysterectomy due to leiomyoma on woman's psychological status. Reprod Health Woman. 2023;64(1):37-40. doi: 10.30841/2708-8731.2023.276247.
- Marsh W, Bromberger J, Crawford C, Leung K. Lifelong estradiol exposure and risk of depressive symptoms during the transition to menopause and postmenopause. Menopause. 2017;24(12):1351-9. doi: 10.1097/GME.0000000000000929.
- Sheryl A, Kingsberg SA, Larkin LC, Liu JH. Clinical Effects of Early or Surgical Menopause. Obstet Gynecol. 2020;135(4):853-68. doi: 10.1097/AOG.0000000000003729.
- Ministry of Health of Ukraine. Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care "Menopausal disorders and other disorders in the perimenopausal period" [Internet]. 2022. Order No. 1039; 2022 June 17. Reprod Endocrinol. 2022;(67):8-29. doi: 18370/2309-4117.2023.67.8-29.
- Palacios S, Stevenson JC, Schaudig K, Lukasiwicz M, Graziotti A. Hormone therapy for first-line management of menopausal symptoms: practical recommendations. Women's Health. 2019;(15):1-8. doi: 10.1177/174550 6519864009.
- Galufuro FA, Gegechkori M, Gromova AL, Davletbaeva AA, Dzhaneldze M, Ermolenko TA, et al. Resolution of I international forum of expert in menopause. Reprod Endocrinol. 2020;(51):8-12. doi: 10.18370/2309-4117.2020.51.8.
- Bodnar PM, Komisarenko Yul, Mikhalchshyn GP. Endocrinology: for students of higher medical educational institutions. Under the editorship Komisarenko Yul, Mykhalchshyn GP. Textbook. Vinnytsia: New Book; 2020. 536 p.
- Malhas R, Robinson L. Induced menopause in women with endometriosis. Post Reprod Health. 2020;26(3):163-5. doi: 10.1177/2053369120911548.
- British Menopause Society. NICE: Menopause, Diagnosis and Management- from Guideline. NICE guideline [NG23] [Internet]. 2019. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng23>.
- The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists Managing menopausal symptoms. The Royal Australian and New Zealand College of Obstetrics and Gynaecologists. Clinical Guidance. [Internet]. RANZCOG; 2020, p. 1-34. Available from: <https://ranzco.org.au/uploads/2022/05>.
- ESHRE. Guideline on the management of premature ovarian insufficiency: Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology. [Internet]. ESHRE; 2024. 227 p. Available from: <https://www.eshre.eu/MEDIA/Guidelines/POI/2024.pdf>.
- Vigneswaran K, Hamoda H. Hormone replacement therapy – Current recommendation. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2022;81:8-21. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2021.12.001.
- Neal-Perry G. Treatment Guidelines- Menopause. Endocrine Society Clinical Guideline [Internet]. 2024. Available from: <https://www.healio.com/clinical-guidance/menopause/treatment-guidelines>.
- National Institute for Health and Care Excellence. Menopause (update). Early menopause [Internet]. NICE; 2023. 99 p. Available from: <https://www.nice.org.uk/resources>.
- Madsen TE, Sobe T, Negash S, Shrout TA, Stefanic ML, Manson, JE, Allison M A. Review of Hormone and Non-Hormonal Therapy Options for the Treatment of Menopause. J Women's Health. 2023;(15):823-36. doi: 10.2147/IJWH.S379808.
- Garg A, Robinson L. British Menopause Society. Surgical menopause: a toolkit for healthcare professionals. Publ. 2024:1-6.
- Yeager S. How to Manage the Challenges of Surgical Menopause [Internet]. 2022. Feisty Menopause. Available from: <https://www.feistymenopause.com/blog/how-to-manage-the-challenges-of-surgical-menopause>.
- Duralde ER, Sobel TH, Manson JE. Management of perimenopausal and menopausal symptoms. BMJ. 2023;382:e072612. doi: 10.1136/bmj-2022-072612.
- Davidova Yu, Limanska A, Dvulit M, Fedorova N. The role of non-hormonal methods in treatment of urogenital menopausal syndrome modern views. Reprod Health Woman. 2021;(9-10):17-22. doi: 10.30841/2708-8731.9-10.2021.252578.
- Kondratiuk VK, Gorban NE, Dzis NP, Kondratiuk KO, Dzuba GA. Women's health and osteoporosis: a modern view on the problem (literature review). Reprod Health of Woman. 2023;66(3):83-9. doi: 10.30841/2708-8731.3.2023.
- Whitaker RE. Osteoporosis Guidelines. American Association of Clinical Endocrinologist (AACE); 2024. Available from: <https://www.medscape.com/>.
- Eastell R, Rosen CJ, Black DM, Cheung AM, Murad MH, Shoback D. Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2019;104(5):1595-622. doi: 10.1210/jc.2019-00221.
- Morin SN, Feldman S, Funnell L, Giangregorio L, Kim S, McDonald-Blumer H, et al. Clinical practice guideline for management of osteoporosis and fracture prevention in Canada: 2023 update. CMAJ. 2023;195(39):1333-48. doi: 10.1503/cmaj.221647.

Стаття надійшла до редакції 20.06.2024. – Дата першого рішення 28.06.2024. – Стаття подана до друку 02.08.2024

# Морфологія запальних змін ендометрія у вогнищах ендометріозу та аденоміозу

В. О. Ситнікова, С. М. Сивий, Н. М. Рожковська, З. І. Гладчук

Одеський національний медичний університет

Велика поширеність ендометріозу, його вплив на менструальну, репродуктивну функції, акушерські ускладнення, якість життя жінки у репродуктивному віці зумовлюють актуальність проблеми.

**Мета дослідження:** оцінювання поширеності запальних змін у вогнищах гетеротопічного ендометрія у пацієнток з ендометріозом та аденоміозом.

**Матеріали та методи.** Було обстежено 92 жінки репродуктивного віку – від 21 до 46 років, які звернулись щодо оперативного лікування з приводу симптомного аденоміозу (47 жінок – 1-а група) та ендометріозу яєчників (45 пацієнток – 2-а група), 30 практично здорових жінок того самого віку увійшли до контрольної групи.

Гістологічне дослідження біоптатів аденоміозу та ендометріозу яєчників виконували за допомогою світлового мікроскопа при збільшеннях 40 та 100. Для імуногістохімічного дослідження використовували первинні та вторинні антитіла для визначення маркерів CD34, CD68 та CD138.

**Результати.** У пацієнток з аденоміозом та ендометріозом яєчників виявлена така супутня гінекологічна патологія, як міома матки, гіперплазія ендометрія, хронічний ендометрит, хронічні аномальні маткові кровотечі, частота яких є достовірно вищою при аденоміозі. Це може свідчити про патогенетичну роль хронічного запалення у розвитку даних патологічних станів.

У пацієнток з аденоміозом позитивну експресію CD68 в епітеліальному компоненті гетеротопій визначали у 8 (17,0±5,6%) жінок, а з ендометріозом яєчників – у 4 (8,9±4,2%) жінок, що свідчило про низьку фагоцитарну активність. Під час оцінювання експресії CD34 у стінках судин та стромальному компоненті ендометріодних гетеротопій визначали позитивну реакцію у 16 (34,0±6,9%) пацієнток з аденоміозом і у 10 (22,2±6,2%) пацієнток з овариальним ендометріозом, що відображає процеси неангіогенезу та активність патологічного процесу.

Позитивна експресія CD138 в ендометріодних гетеротопіях переважала у групі пацієнток з аденоміозом – 12 (25,5±6,4%) випадків, на відміну від 4 (8,9±4,2%) випадків у групі пацієнток з ендометріозом яєчників ( $p < 0,05$ ). Це підтверджувало гістологічні результати і клінічні дані щодо наявності хронічного ендометриту та істмоцеле.

**Висновки.** Виявлені запальні зміни, слабка фагоцитарна активність та ознаки неангіогенезу у вогнищах гетеротопічного ендометрія є більш значущими у пацієнток з аденоміозом, що підтверджують клініко-морфологічні дані.

**Ключові слова:** аденоміоз, ендометріоз, хронічний ендометрит, істмоцеле, імуногістохімічні маркери.

## Morphology of endometrial inflammatory changes in foci of endometriosis and adenomyosis

V. O. Sytnikova, S. M. Syvyi, N. M. Rozhkovska, Z. I. Hladchuk

The high prevalence of endometriosis, its impact on menstrual and reproductive functions, obstetric complications, and the quality of life of women in the reproductive age determines the urgency of the problem.

**The objective:** to assess the prevalence of inflammatory changes in foci of heterotopic endometrium in patients with endometriosis and adenomyosis.

**Materials and methods.** 92 women of reproductive age – from 21 to 46 years old – who applied for surgical treatment for symptomatic adenomyosis (47 women – 1st group) and ovarian endometriosis (45 patients – 2nd group), and 30 practically healthy women of the same age (control group) were examined.

Histological examination of adenomyosis and ovarian endometriosis biopsies was performed using a light microscope at magnifications of 40 and 100. For immunohistochemical examination, primary and secondary antibodies were used to determine CD34, CD68, and CD138 markers.

**Results.** In patients with adenomyosis and ovarian endometriosis the following concomitant gynecological pathologies as uterine fibroids, endometrial hyperplasia, chronic endometritis, chronic abnormal uterine bleeding, the frequency of which is significantly higher in adenomyosis, were diagnosed. This may indicate the pathogenetic role of chronic inflammation in the development of these pathological conditions.

In patients with adenomyosis the positive expression of CD68 in the epithelial component of heterotopias was determined in 8 (17.0±5.6%) women, and in 4 (8.9±4.2%) women with ovarian endometriosis, which indicated a low phagocytic activity. During the assessment of CD34 expression in vessel walls and the stromal component of endometrioid heterotopias, a positive reaction was determined in 16 (34.0±6.9%) patients with adenomyosis and in 10 (22.2±6.2%) patients with ovarian endometriosis, which reflects the processes of neoangiogenesis and the activity of the pathological process.

Positive expression of CD138 in endometrioid heterotopias prevailed in the group of patients with adenomyosis – 12 (25.5±6.4%) cases versus 4 (8.9±4.2%) cases in the group of patients with ovarian endometriosis ( $p < 0.05$ ). This confirmed the histological results and clinical data regarding the presence of chronic endometritis and isthmocele.

**Conclusions.** The identified inflammatory changes, weak phagocytic activity and signs of neoangiogenesis in foci of heterotopic endometrium are more significant in patients with adenomyosis, which is confirmed by clinical and morphological data.

**Keywords:** adenomyosis, endometriosis, chronic endometritis, isthmocele, immunohistochemical markers.



Ендометріоз – це хронічне гінекологічне захворювання, яке характеризується розвитком ендометріальних залоз та стромы за межами матки, що призводить до різних типів пошкоджень та спричинює запалення, виникнення больового синдрому та порушення фертильності [1, 2]. Існує кілька теорій щодо етіології цього захворювання, але походження ендометріозу залишається незрозумілим [1–4].

Завдяки прогресу у дослідженнях ендометріозу, деякі автори вважають, що ендометріоз слід визначати як фіброзний стан, за якого можна ідентифікувати строму та епітелій ендометрія, а у рідкісних випадках ця ендометріоподібна тканина може бути виявлена в інших ділянках, таких, як перикард, плевра, діафрагма або навіть головний мозок [5].

За даними різних авторів, захворюваність жінок на ендометріоз становить від 6 до 10%, хоча точно оцінити його справжню поширеність неможливо [6]. Це може бути пов'язано з хронічним перебігом та різноманітністю симптомів: дисменорея, дизурія, дисхезія, циклічний та ациклічний біль у ділянці таза, диспауреунія, їхнє поєднання з безпліддям, анормальні маткові кровотечі; може спостерігатися безсимптомний перебіг захворювання або ж наявний один симптом чи комбінація симптомів різної інтенсивності [1,7,8].

Поширеність ендометріозу у жінок з безпліддям становить 40–50%, що у 10 разів вище, ніж у загальній популяції [1,7]. Саме безпліддя або хронічний тазовий біль найчастіше стають причиною звернення до спеціаліста та виявлення ендометріозу [8,9]. Однією з причин безпліддя при ендометріозі та аденоміозі є так званий тонкий ендометрій з порушеною рецептивністю, пов'язаний з розвитком хронічного ендометриту [10]. Ендометріоз діагностують недостатньо, що пов'язано із затримкою у часі від появи симптомів до встановлення діагнозу, яка може тривати до 7–10 років [11].

Ендометріоз справляє глибокий негативний вплив на якість життя жінок у фертильному віці, включаючи повсякденну діяльність, стосунки, продуктивність праці, самопочуття та психічне здоров'я [12–14].

Згідно з переглянутою класифікацією Американського товариства репродуктивної медицини (revised – American Society for Reproductive Medicine, r-ASRM), виділяють чотири стадії ендометріозу:

- мінімальна (стадія I),
- легка (стадія II),
- помірна (стадія III),
- тяжка (стадія IV).

Вони включають розмір ураження, локалізацію та ступінь проростання тканини від мінімальної до тяжкої стадії, однак ця система стадій не корелює з больовими симптомами та ризиком безпліддя, не враховує наявність аденоміозу, тому клініцисти нерідко використовують більш сучасні класифікаційні системи [14–18].

Особливу увагу в акушерсько-гінекологічній практиці привертає аденоміоз, який становить 53–80% серед фенотипів генітального ендометріозу і може суттєво впливати на менструальну і генеративну функцію, перебіг вагітності, пологів та післяпологового періоду: спостерігається висока частота акушерських кровотеч, ургентного розродження, формування істмоцеле після

кесарева розтину у пацієнток з аденоміозом [17–19]. Тому представляє практичний інтерес вивчення патоморфологічних особливостей аденоміозу та ендометріозу у жінок, яким проводили гінекологічні операції з приводу безпліддя, синдрому хронічного тазового болю та анормальних маткових кровотеч [20,21].

**Мета дослідження:** оцінювання поширеності запальних змін у вогнищах гетеротопічного ендометрія у пацієнток з ендометріозом та аденоміозом.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проводили на клінічних базах Одеського національного медичного університету. Його проведення схвалено локальною комісією з біоетики Одеського національного медичного університету, воно є складовою частиною науково-дослідної роботи «Новітні лікувально-діагностичні та профілактичні підходи при захворюваннях репродуктивної системи жінки та вагітності високого ризику» (№ держреєстрації 0122U201370).

Було обстежено 92 жінки репродуктивного віку – від 21 до 46 років, які звернулись для оперативного лікування з приводу симптомного аденоміозу або ендометріозу. Діагноз аденоміозу, ендометріозу яєчників було встановлено на підставі даних загальноклінічного та гінекологічного обстежень, ультразвукової діагностики, у низці випадків – магнітно-резонансної томографії, згідно з уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Тактика ведення пацієнток з генітальним ендометріозом» від 06.04.2016 р., а також із сучасними клінічними рекомендаціями [8, 14, 17–19].

Був проведений аналіз анамнестичних даних, особливу увагу приділяли менструальному, репродуктивному анамнезу, де ураховували інформацію про перебіг менструації, наявність маткових кровотеч, кількість вагітностей, пологів та несприятливих перебігів вагітності, наявність істмоцеле після кесарева розтину. Усім пацієнткам виконані ендоскопічні втручання у гінекологічних клініках Одеського національного медичного університету, діагноз ендометріозу та аденоміозу верифіковано морфологічно.

До контрольної групи увійшли 30 практично здорових жінок, що звернулись з метою пайпель-біопсії ендометрія у програмі обстеження з приводу чоловічого фактора безплідності.

Протокол дослідження було схвалено локальною етичною комісією, всі пацієнтки надали інформовану згоду щодо участі у дослідженні, яке проводили згідно з вимогами Гельсінської декларації у редакції 2013 р.

Пацієнтки були розподілені на такі групи:

1-а група – 47 жінок віком від 22 до 43 років з гістологічно підтвердженим аденоміозом,

2-а група – 45 жінок віком від 21 до 42 років з гістологічно підтвердженим ендометріозом яєчників,

3-я група (контрольна) – 30 практично здорових жінок того самого віку, які звернулись з метою обстеження з приводу чоловічого фактора безплідності.

Матеріал біоптатів (шматочки тканини матки з аденоміозом, яєчників з ендометріозом) фіксували у 10% нейтральному формаліні. Подальше оброблення



проводили за стандартною уніфікованою методикою. Дослідження гістологічних препаратів виконували за допомогою світлового мікроскопа при збільшенні 40 та 100. Імуногістохімічне дослідження проводили у парафінових зрізах за допомогою Master Polymer Plus Detection System (Peroxidase) фірми Vitro master diagnostica.

Використовували первинні та вторинні антитіла для визначення маркерів CD34, CD68 та CD138. Оцінку експресії маркерів CD34 та CD68 визначали як позитивну чи негативну та описували місце локалізації маркера (стінка судини чи інша тканина). Маркер CD138 визначали за концентрацією плазматичних клітин у біоптаті (менше 5 клітин у 10 високоінтенсивних полях зору – негативна реакція, 5 і більше клітин у 10 високоінтенсивних полях зору – позитивна реакція) [22].

Статистичне оброблення результатів дослідження здійснювали за допомогою програм Statistica та Excel. Для різниці у пропорціях застосовували  $\chi$ -квадрат або точний критерій Фішера, а для перевірки різниці між середніми – t-критерій Стьюдента.

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік пацієнок достовірно не відрізнявся і у 1-й групі становив  $34,7 \pm 2,3$  року, у 2-й групі –  $34,1 \pm 2,7$  року, у групі контролю –  $32,2 \pm 2,4$  року.

Згідно з репродуктивним анамнезом:

- у 1-й групі у 15 (31,9%) жінок були вагітності, що завершилися пологоми, у 18 (38,3%) жінок – аборти та у 15 (31,9%) – фіксували такі ускладнення вагітності, як невиношування, трубна вагітність, ургентний кесарів розтин;
- у 2-й групі у 17 (37,8%) жінок були вагітності, що завершилися пологоми, у 10 (22,2%) жінок – аборти та у 6 (13,3%) – фіксували ускладнення під час вагітностей (мимовільний аборт, передчасні пологи, преeklampsія);

- у жінок 3-ї групи у кожній другій були вагітності, що завершилися фізіологічними пологоми, медичні аборти без ускладнень мали 5 (16,7%) пацієнок.

Під час морфологічного дослідження ендометрія у 1-й групі хронічний ендометрит був виявлений у 14 (29,8 $\pm$ 6,7%) пацієнок, у 2-й групі – у 4 (8,9 $\pm$ 4,2%) жінок ( $p < 0,01$ ). У контролі випадків ендометриту не відзначали. Окрім того, у досліджуваних групах визначали й іншу поєднану гінекологічну патологію, частота якої була достовірно вищою у пацієнок 1-ї групи (рис. 1).

Так, гіперплазію ендометрія фіксували у 12 (25,5 $\pm$ 6,4%) пацієнок 1-ї групи проти 5 (11,1 $\pm$ 4,7%) – у 2-й групі, міому матки – у 18 (38,2 $\pm$ 7,1%) проти 10 (22,2 $\pm$ 6,2%) відповідно, хронічні анормальні маткові кровотечі – у 16 (34,0 $\pm$ 6,9%) проти 5 (11,1 $\pm$ 4,6%) відповідно ( $p < 0,01$ ).

Істмоцеле після кесарева розтину реєстрували у 8 (17,0 $\pm$ 5,6%) жінок 1-ї групи, які страждали на хронічні анормальні маткові кровотечі, та у 3 (6,7 $\pm$ 3,7%) жінок 2-ї групи ( $p < 0,05$ ). У контролі випадків істмоцеле та хронічних анормальних маткових кровотеч не відзначено.

У пацієнок обстежених груп проводили імуногістохімічне дослідження експресії маркерів CD34, CD68, CD138.

Маркер CD34 – це глікозильований трансмембранний білок, маркер ендотеліальних клітин судин, що є чутливим, але не специфічним маркером неоангіогенезу. У патоморфологічній практиці CD34 найчастіше використовується для оцінювання агресивності росту сарком [23]. Але у разі оцінювання його експресії у вогнищах ендометріозу також можна визначити активність гетеротопій.

Так, під час оцінювання експресії цього маркера визначали позитивну реакцію у 16 (34,0 $\pm$ 6,9%) пацієнок 1-ї групи і у 10 (22,2 $\pm$ 6,2%) – 2-ї групи з локалізацією

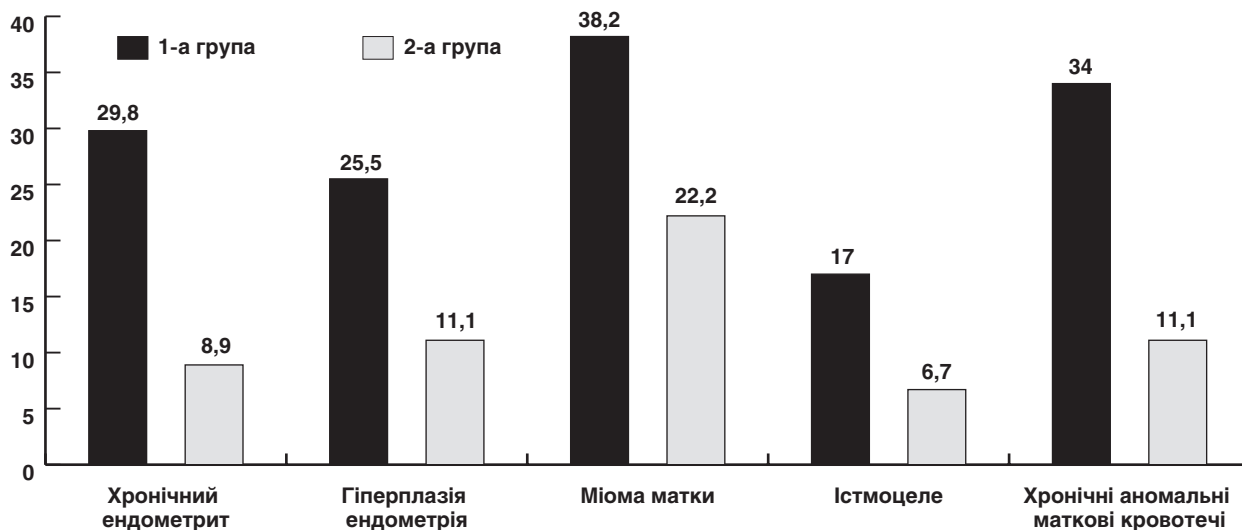
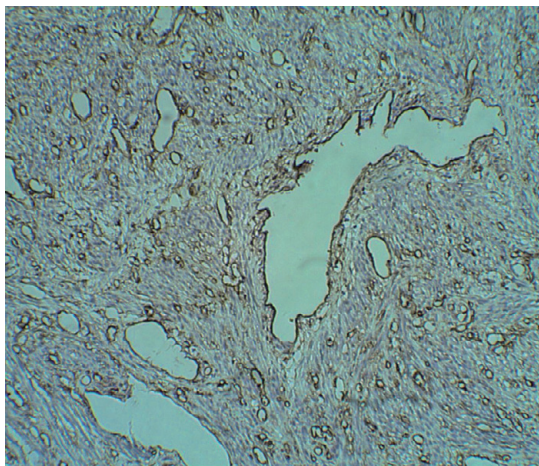
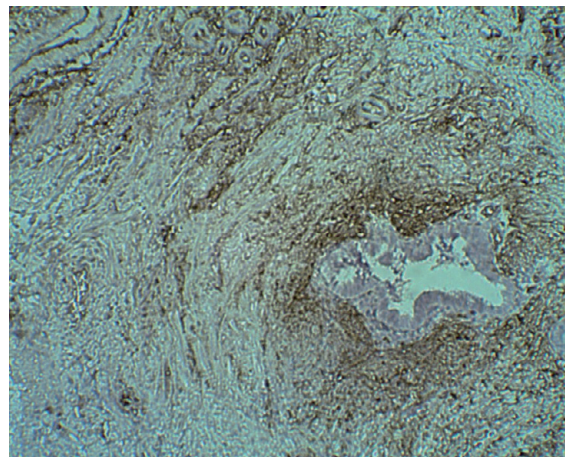


Рис. 1 Частота супутньої гінекологічної патології у пацієнок 1-ї та 2-ї груп у відсотках (за віссю абсцис – вид патології, за віссю ординат – %)



**Рис. 2. Експресія CD34 у вогнищі аденоміозу у жінки 33 років. ×100**



**Рис. 3. Експресія CD34 у вогнищі ендометріозу яєчників у жінки 26 років. ×100**

у стінках судин та стромальному компоненті ендометріїдних гетеротопій, що свідчить про наявність неангіогенезу, тобто активність патологічного процесу (рис. 2, 3). У контролі позитивної експресії не відзначено.

Маркер CD68 – лізосомально асоційований трансмембранний глікопротеїн, який наявний у різних типах нормальних і неопластичних клітин і в основному використовується як маркер для ідентифікації гістіоцитів і гістіоцитарних пухлин. CD68 переважно локалізується у лізосомах і ендосомах; менша частина циркулює на поверхні клітини. CD68 макрофагів посилюється у відповідь на запальні стимули [24].

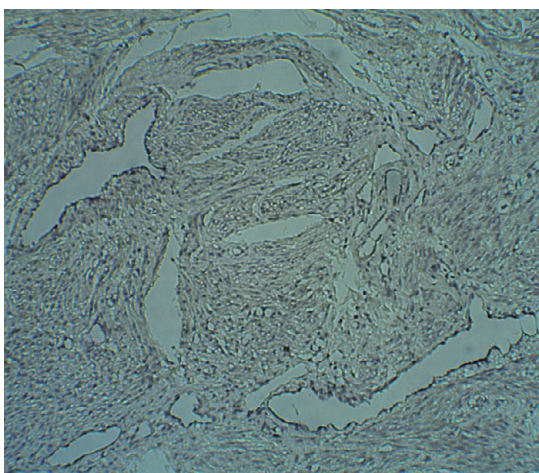
Відомо, що існує два типи макрофагів: M1 і M2, що відрізняються не тільки за функціональними властивостями, а й за фенотиповими ознаками. За даними одних авторів, макрофаги M1 визначають за експресією антигенів CD68+, CD80/CD86+ і CD25+, макрофаги M2 – за експресією CD68+, CD163+, CD204+ і CD206+ [25]. Тобто частина

CD68+ макрофагів реалізує функції як M1-, так і M2-клітин.

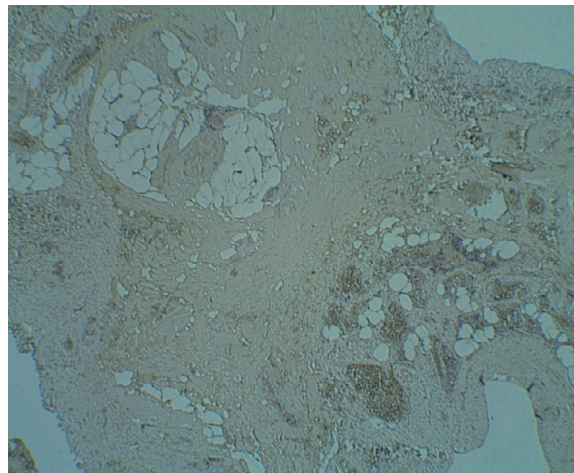
У деяких наукових дослідженнях встановлено, що маркером макрофагів M1 є CD68, а макрофаги M2 визначають за експресією білка CD163 [26, 27]. На тяжкість перебігу ендометріїдної хвороби впливає саме M2-фенотип макрофагів, особливо при поширених стадіях, хоча деякі автори в ендометріїдних гетеротопіях визначали фенотип M1 [28].

Для оцінювання макрофагальної активності в ендометріїдних гетеротопіях була обрана експресія CD68. У 1-й та 2-й групах, на відміну від контролю, визначали позитивну експресію CD68 з локалізацією в епітеліальному компоненті гетеротопій, причому у 1-й групі у 8 (17,0±5,6%) жінок, а у 2-й групі – у 4 (8,9±4,2%), що свідчило про низьку фагоцитарну активність (рис. 4, 5).

За даними M. N. Barros et al. (2012), CD68 більшою мірою допомагає виявити M1-макрофаги, а низька фагоцитарна активність в ендометріїдних гетеротопіях може корелювати з тяжкістю перебігу ендометріїдної хвороби [29].

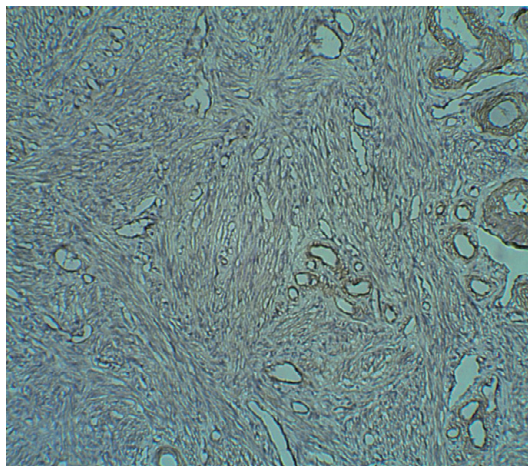


**Рис. 4. Експресія CD68 у вогнищі аденоміозу у жінки 33 років. ×100**

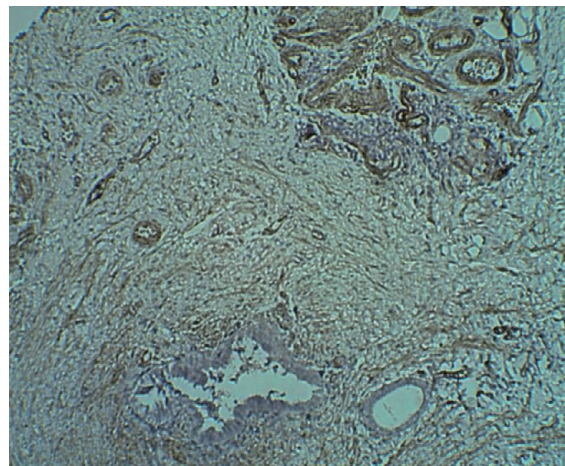


**Рис. 5. Експресія CD68 у вогнищі ендометріозу яєчників у жінки 26 років. ×40**





**Рис. 6. Експресія CD138 у вогнищі аденоміозу у жінки 33 років. ×100**



**Рис. 7. Експресія CD138 у вогнищі ендометріозу яєчників у жінки 26 років. ×100**

Маркер CD138 (синдекан-1) – трансмембранний протеоглікан, що експресується у різних нормальних і злоякісних тканинах, експресується на клітинній поверхні незрілих В-клітин і зрілих плазматичних клітин та використовується для виявлення та кількісного визначення плазматичних клітин [30, 31]. Цей маркер є «золотим стандартом» гістологічної діагностики хронічного ендометриту у комплексі із запальними інфільтратами у поверхневому шарі ендометрія та фіброзом стромы [32, 33].

Позитивна експресія CD138 у вогнищах гетеротопічного ендометрія у групі пацієток з аденоміозом перевищувала таку у групі хворих з ендометріозом яєчників: 12 (25,5±6,4%) проти 4 (8,9±4,2%),  $p < 0,05$ , що узгоджувалось з клініко-морфологічними даними (вища частота хронічного ендометриту та істмоцеле у пацієток з аденоміозом).

### ВИСНОВКИ

1. У пацієток з аденоміозом та ендометріозом яєчників найчастіше виявляють таку супутню гінекологічну патологію, як міома матки, гіперплазія ендометрія, хронічний ендометрит, хронічні аномальні маткові кровотечі, істмоцеле, частота яких є більш ви-

сокою при аденоміозі, що свідчить про патогенетичну роль хронічного запалення у розвитку цих патологічних станів.

2. У пацієток з аденоміозом позитивну експресію CD68 в епітеліальному компоненті гетеротопій визначали у 8 (17,0±5,6%) випадках, а у хворих з ендометріозом яєчників – у 4 (8,9±4,2%), що свідчило про низьку фагоцитарну активність.

3. Під час оцінювання експресії CD-34 у стінках судин та стромальному компоненті ендометріюїдних гетеротопій визначали позитивну реакцію у 16 (34,0±6,9%) пацієток з аденоміозом і у 10 (22,2±6,2%) хворих з оваріальним ендометріозом, що відображає процеси неангіогенезу та активність патологічного процесу.

4. Позитивна експресія CD138 в ендометріюїдних гетеротопіях переважала у групі пацієток з аденоміозом – у 12 (25,5±6,4%) випадках, на відміну від 4 (8,9±4,2%) пацієток з ендометріозом яєчників ( $p < 0,05$ ), що узгоджувалось з клініко-морфологічними даними.

**Конфлікт інтересів відсутній.**

### Відомості про авторів

**Ситнікова Варвара Олександрівна** – д-р мед. наук, проф., завідувачка, кафедра гістології, цитології, ембріології та патологічної морфології з курсом судової медицини, Одеський національний медичний університет; тел.: (067) 450-41-10. *E-mail: varvara.sytnikova@onmedu.edu.ua*

ORCID: 0000-0002-2111-669X

**Сивий Сильвестр Михайлович** – асистент, кафедра гістології, цитології, ембріології та патологічної морфології з курсом судової медицини, Одеський національний медичний університет; тел.: (067) 899-20-36. *E-mail: sylvestr.syvyi@onmedu.edu.ua*

ORCID: 0000-0001-6227-4590

**Рожковська Наталя Миколаївна** – д-р мед. наук, проф., кафедра акушерства та гінекології, Одеський національний медичний університет; тел.: (067) 764-63-50. *E-mail: nrozhkovska@ukr.net*

ORCID: 0000-0001-7860-3272

**Гладчук Зіновій Ігорович** – аспірант, кафедра акушерства та гінекології, Одеський національний медичний університет; тел.: (067) 484-02-84. *E-mail: gl.zinoviyy@gmail.com*

ORCID: 0009-0000-3905-4354

## Information about the authors

**Sytnikova Varvara O.** – MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Histology, Cytology, Embryology and Pathological Morphology With a Course in Forensic Medicine, Odessa National Medical University; tel.: (067) 450-41-10. *E-mail: varvara.sytnikova@onmedu.edu.ua*

ORCID: 0000-0002-2111-669X

**Syvyi Sylvestr M.** – Assistant of Professor, Department of Histology, Cytology, Embryology and Pathological Morphology With a Course in Forensic Medicine, Odessa National Medical University; tel.: (067) 899-20-36. *E-mail: sylvestr.syvyi@onmedu.edu.ua*

ORCID: 0000-0001-6227-4590

**Rozhkovska Natalia M.** – MD, PhD, DSc, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Odessa National Medical University; tel.: (067) 764-63-50. *E-mail: nrozhkovska@ukr.net*

ORCID: 0000-0001-7860-3272

**Hladchuk Zinovii I.** – MD, PhD-Student, Department of Obstetrics and Gynecology, Odessa National Medical University; tel.: (067) 484-02-84. *E-mail: gl.zinoviy@gmail.com*

ORCID: 0009-0000-3905-4354

## ПОСИЛАННЯ

- Chapron C, Marcellin L, Borghese B, Santulli P. Rethinking mechanisms, diagnosis and management of endometriosis. *Nat Rev Endocrinol.* 2019;15(11):666-82. doi: 10.1038/s41574-019-0245-z.
- Hodgson RM, Lee HL, Wang R, Mol BW, Johnson N. Interventions for endometriosis-related infertility: a systematic review and network meta-analysis. *Fertil Steril.* 2020;113(2):374-82. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.09.031.
- Nowakowska A, Kwas K, Fornalczyk A, Wilczyński J, Szubert M. Correlation between Endometriosis and Selected Allergic and Autoimmune Diseases and Eating Habits. *Medicina (Kaunas).* 2022;58(8):1038. doi: 10.3390/medicina58081038.
- Malanchuk LM, Martyniuk VM. The immunopathogenetic role of interleukin 6, 8 and tumor necrosis factor-alpha in the development of adenomyosis. *Acta Clin Experimental Med.* 2015;(2-3):99-100.
- Bahall V, De Barry L, Singh K. Thoracic endometriosis masquerading as Meigs' syndrome in a young woman: A case report and literature review. *Case Rep Womens Health.* 2022;36:e00452. doi: 10.1016/j.crw.2022.e00452.
- Fuldeore MJ, Soliman AM. Prevalence and Symptomatic Burden of Diagnosed Endometriosis in the United States: National Estimates from a Cross-Sectional Survey of 59,411 Women. *Gynecol Obstet Invest.* 2017;82(5):453-61. doi: 10.1159/000452660.
- Fedosuk K, Pakhareno L, Chayka K, Basuiha I, Kurtash O. Abnormal uterine bleeding in women of reproductive age: PALM-COEIN causes. *Bangladesh J Med Sci.* 2023;22(4):809-14. doi: 10.3329/bjms.v22i4.67116.
- Tolstanova GO, Lubkovska OA, Gladenko SE. Peculiarities of the course of genital endometriosis and its recurrence in women of reproductive age. *Reprod Health Women.* 2023;65(2):38-42. doi: 10.30841/2708-8731.2.2023.278279.
- Giudice LC. Advances in approaches to diagnose endometriosis. *Global Reprod Health.* 2024;9(1):e0074. doi: 10.1097/GRH.0000000000000074.
- Iarova IV. Modern assessment of the endometrium (Literature review). *Reprod Health Women.* 2022;59(4):57-64.
- Moss KM, Doust J, Homer H, Rowlands LJ, Hockey R, Mishra GD. Delayed diagnosis of endometriosis disadvantages women in ART: a retrospective population linked data study. *Hum Reprod.* 2021;36(12):3074-82. doi: 10.1093/humrep/deab216.
- Sayer-Jones K, Sherman KA. «My body...tends to betray me sometimes»: a Qualitative Analysis of Affective and Perceptual Body Image in Individuals Living with Endometriosis. *Int J Behav Med.* 2022;1-12. doi: 10.1007/s12529-022-10118-1.6.
- Habib N, Buzzaccarini G, Centini G, Moawad GN, Ceccaldi PF, Gitas G, et al. Impact of lifestyle and diet on endometriosis: a fresh look to a busy corner. *Prz Menopauzalny.* 2022;21(2):124-32. doi: 10.5114/pm.2022.116437.
- National Institute for Health and Care Excellence. Endometriosis: diagnosis and management: NICE guideline [NG73] [Internet]. 2017. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng73/chapter/Recommendations-for-research>.
- Capezzuoli T, Clemeza S, Sorbi F, Campana D, Vannuccini S, Chapron C, et al. Classification staging systems for endometriosis: the state of the art. *Gynecol Reprod Endocrinol Metabol.* 2020;2020:14-22. doi: 10.53260/grem.201014.
- Keckstein J, Saridogan E, Ulrich UA, Sillel M, Oppelt P, Schweppe KW, et al. The #Enzian classification: A comprehensive non-invasive and surgical description system for endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2021;100(7):1165-75. doi: 10.1111/aogs.14099.
- Valdés-Bango M, Ros C, Daza M, Rius M, Gracia M, Martínez-Zamora M, et al. Internal and external adenomyosis phenotypes: ultrasound features and association with clinical outcomes. *Hum Reprod.* 2024;deae105. doi: 10.1093/humrep/deae105.
- Becker CM, Bokor A, Heikinheimo O, Horne A, Jansen F, Kiesel L, et al. ESHRE guideline: endometriosis. *Hum Reprod Open.* 2022;2022(2):hoac009. doi: 10.1093/hropen/hoac009.
- Harmsen MJ, Van den Bosch T, de Leeuw RA, Dueholm M, Exacoustos C, Valentin L, et al. Consensus on revised definitions of Morphological Uterus Sonographic Assessment (MUSA) features of adenomyosis: results of modified Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2022;60(1):118-31. doi: 10.1002/uog.24786.
- Ochoa Bernal MA, Fazleabas AT. The Known, the Unknown and the Future of the Pathophysiology of Endometriosis. *Int J Mol Sci.* 2024;25(11):5815. doi: 10.3390/ijms25115815.
- Matsushima T, Nagashima A, Harigane E, Watanabe A, Shinmura H, Ouchi N, et al. Gonadotropin-releasing hormone antagonist (relugolix) for treatment of uterine adenomyosis with symptomatic endometriosis. *J Endometriosis Pelvic Pain Disorders.* 2024. doi: 10.1177/22840265241249239.
- Li Y, Xu S, Yu S, Huang C, Lin S, Chen W, et al. Diagnosis of chronic endometritis: How many CD138+ cells/HPF in endometrial stroma affect pregnancy outcome of infertile women? *Am J Reprod Immunol.* 2021;85(5):e13369. doi: 10.1111/aji.13369.
- Douglas-Jones AG, Verghese A. Diagnostic difficulty arising from displaced epithelium after core biopsy in intracystic papillary lesions of the breast. *J Clin Pathol.* 2002;55(10):780-3. doi: 10.1136/jcp.55.10.780.
- Ramprasad MP, Terpstra V, Konshankar N, Quehenberger O, Steinberg D. Cell surface expression of mouse macrophage and human CD68 and their role as macrophage receptors for oxidized low density lipoprotein. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996;93(25):14833-8. doi: 10.1073/pnas.93.25.14833.
- Karaman OM, Ivanchenko AV, Chekhun VF. Macrophages - a perspective target for antineoplastic immunotherapy. *Exp Oncol.* 2019;41(4):282-90. doi: 10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol41-no-4.13698.
- Zhou K, Cheng T, Zhan J, Peng X, Zhang Y, Wen J, et al. Targeting tumor-associated macrophages in the tumor microenvironment. *Oncol Lett.* 2020;20(5):234. doi: 10.3892/ol.2020.12097.
- Aikian AZ, Shynkevych VI, Kaidashev IP. Quantitative assessment of CD68+ AND CD163+ macrophages in the primary focus and metastatic lesions of regional lymph nodes in non-luminal her2-positive invasive breast carcinoma. *Wiad Lek.* 2019;72(10):1861-5.
- Matteo M, Cicinelli E, Neri M, Carubba RL, Carpagnano FA, Romeo F, et al. Pro-inflammatory M1/Th1 type immune network and increased expression of TSG-6 in the eutopic endometrium from women with endometriosis. *Eur j obstet gynecol reprod biol.* 2017;218:99-105.
- Barros MH, Hassan R, Niedobitek G. Tumor-associated macrophages in pediatric classical hodgkin lymphoma: association with epstein-barr virus, lymphocyte subsets, and prognostic impact. *Clin Cancer Res.* 2012;18(3):3762-71. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-0129.
- Kind S, Merenkow C, Büschel F, Müller K, Dum D, Chirico V, et al. Prevalence of Syndecan-1 (CD138) Expression in Different Kinds of Human Tumors and Normal Tissues. *Dis Markers.* 2019;2019:4928315. doi: 10.1155/2019/4928315.
- Akhmetzyanova I, McCarron MJ, Parekh S, Chesi M, Bergsagel PL, Fooksman DR. Dynamic CD138 surface expression regulates switch between myeloma growth and dissemination. *Leukemia.* 2020;34(1):245-56. doi: 10.1038/s41375-019-0519-4.
- Maybin JA, Critchley HO, Jabbour HN. Inflammatory pathways in endometrial disorders. *Mol Cell Endocrinol.* 2011;335(1):42-51. doi: 10.1016/j.mce.2010.08.006.
- Dubchak AE, Zadorozhna TD, Milyevskiy AV, Dovgan E. Morphological and immunohistochemical features of the endometrium during the «window of implantation» in women with infertility with chronic inflammatory diseases of internal genital organs. *Woman Health.* 2015;(6):178-81.

Стаття надійшла до редакції 19.06.2024. – Дата першого рішення 27.06.2024. – Стаття подана до друку 01.08.2024



# Ефект багатокomпонентного вагінального гелю на основі траметесу різнобарвного у жінок із хворобами шийки матки, пов'язаними з ВПЛ: проспективне дослідження в умовах реальної клінічної практики PAPLOBS

Javier Cortés Bordoy<sup>1</sup>, Javier de Santiago García<sup>2</sup>, Marta Agenjo González<sup>3</sup>, Damián Dexeus Carter<sup>4</sup>, Gabriel Fiol Ruiz<sup>5</sup>, Carmen García Ferreiro<sup>6</sup>, Silvia P. González Rodríguez<sup>7</sup>, Marta Gurrea Soterias<sup>8</sup>, Ester Martínez Lamela<sup>9</sup>, Santiago Palacios Gil-Antuñano<sup>10</sup>, José María, Romo de los Reyes<sup>11</sup>, María del Pilar Sanjuán Cárdenas<sup>12</sup>, Luis Serrano Cogollor<sup>7</sup> та Ana E. del Villar Vázquez<sup>13</sup>

<sup>1</sup>Відділення гінекологічної онкології, приватний медичний кабінет (цитологічна лабораторія докт. Кортеса), Пальма, Іспанія

<sup>2</sup>Онкологічний центр ім. М. Д. Андерсона, Мадрид, Іспанія

<sup>3</sup>Відділення патології шийки матки, відділ гінекології, лікарня Санітас Ла Сарсуела (Мадрид), Мадрид, Іспанія

<sup>4</sup>Жіноча консультація, Барселона, Іспанія

<sup>5</sup>Клініка Альборан, Альмерія, Іспанія

<sup>6</sup>Центр гінекології у Леоні, Леон, Іспанія

<sup>7</sup>Медичний кабінет Веласкеса, Мадрид, Іспанія

<sup>8</sup>Відділення онкогінекології, відділення нижніх сечових шляхів, відділ жіночого здоров'я, університетська лікарня у Валенсії, Валенсія, Іспанія

<sup>9</sup>Відділення нижніх сечових шляхів та ендоскопії шийки матки, університетська лікарня Інфанта Леонор, Мадрид, Іспанія

<sup>10</sup>Інститут жіночого здоров'я ім. Паласіоса, Мадрид, Іспанія

<sup>11</sup>Акушерсько-гінекологічне відділення, університетська клініка Вірхен-де-Вальме, Севілья, Іспанія

<sup>12</sup>Клініка «ГІНЕМЕД», Севілья, Іспанія

<sup>13</sup>Клініка «Міленіум-Дент», Мадрид, Іспанія

Джерело: *Cancers* 2023, 15, 3863. <https://doi.org/10.3390/cancers15153863> (переклад зі скороченнями)

Вірус папіломи людини (ВПЛ) є причиною майже всіх видів раку шийки матки у жінок. Папіломавірусна інфекція та її персистенція зумовлюють плоскоклітинні інтраепітеліальні ураження різного ступеня, що може призвести до уражень високого ступеня та раку.

Мета дослідження – провести проспективне оцінювання результатів застосування вагінального гелю на основі траметесу різнобарвного (Папілокеа®) для загоєння ураження шийки матки низького ступеня, пов'язаного з ВПЛ, в умовах реальної клінічної практики.

Були включені ВПЛ-позитивні жінки у віці 25 років з результатами онкоцитологічного дослідження на основі атипичних клітин плоского епітелію неясного значення (ASCUS)/плоскоклітинного інтраепітеліального ураження низького ступеня (LSIL) та відповідними зображеннями кольпоскопії, які отримували вагінальний гель по одній канюлі/добу протягом 21 дня (перший місяць) + по одній канюлі/через день (5 місяців). За необхідності призначали 6-місячний другий цикл лікування.

Оцінювали частоту загоєння ураження шийки матки низького ступеня за допомогою цитологічного дослідження та кольпоскопії, кліренс ВПЛ, рівень задоволеності та переносимість. Загалом враховували результати загального аналізу та аналізу безпеки 192 та 201 пацієнтки відповідно, а у 77,1% пацієнток вилікували ураження шийки матки через 6 або 12 міс (76,0% – ВПЛ високого ризику).

Крім того, у 71,6% пацієнток спостерігався кліренс ВПЛ протягом усього дослідження (70,6% – ВПЛ високого ризику). Рівень задоволеності становив 7,9 та 7,5 з 10 через 6 та 12 міс відповідно. Повідомлялось лише про 3 небажані явища, пов'язані з лікарським засобом, та всі пацієнтки дійшли до кінця дослідження.

Під час дослідження спостерігались більш високі показники регресії ураження шийки матки низького ступеня у жінок, які отримували вагінальний гель Папілокеа®, ніж показники спонтанної регресії, про які повідомлялось у літературних джерелах.

**Ключові слова:** ураження шийки матки, траметес різнобарвний, вірус папіломи людини, в умовах реальної клінічної практики, вагінальний гель.

## Effect of a multi-ingredient coriolus-versicolor-based vaginal gel in women with HPV-dependent cervical lesions: the PAPILOBS real-life prospective study

Javier Cortés Bordoy, Javier de Santiago García, Marta Agenjo González, Damián Dexeus Carter, Gabriel Fiol Ruiz, Carmen García Ferreiro, Silvia P. González Rodríguez, Marta Gurrea Soteras, Ester Martínez Lamela, Santiago Palacios Gil-Antuñano, José María Romo de los Reyes, María del Pilar Sanjuán Cárdenas, Luis Serrano Cogollor and Ana E. del Villar Vázquez

Human papillomavirus (HPV) is responsible for virtually all cervical cancers in women. HPV infection and persistency may lead to different-grade squamous intraepithelial lesions that can result in high-grade lesions and cancer.

The objective was to prospectively evaluate the results of using a Coriolus-versicolor-based vaginal gel (Papilocare®) on HPV-dependent low-grade cervical lesion repair in a real-life scenario.

HPV-positive women  $\geq$  25 years with ASCUS/LSIL cervical cytology results and concordant colposcopy images were included, receiving the vaginal gel one cannula/day for 21 days (first month) + one cannula/alternate days (five months). A 6-month second treatment cycle was prescribed when needed.

Repair of the cervical low-grade lesions through cytology and colposcopy, HPV clearance, and level of satisfaction, and tolerability were evaluated. In total, 192 and 201 patients accounted for the total and safety analyses, respectively, and 77.1% repaired cervical lesions at 6 or 12 months (76.0% for high-risk HPV).

Additionally, 71.6% achieved HPV clearance throughout the study's duration (70.6% for high-risk HPV). Satisfaction level was rated 7.9 and 7.5 out of 10 at 6 and 12 months, respectively. Only three mild-moderate product-related adverse events were reported, and all of them were resolved by the end of the study.

In our study, we observed higher regression rates of low-grade cervical lesions in women treated with Papilocare® vaginal gel than spontaneous regression rates reported in the literature.

**Keywords:** cervical lesions, Coriolus versicolor, human papillomavirus, real life, vaginal gel.

Вірус папіломи людини (ВПЛ) є найпоширенішою інфекцією, що передається статевим шляхом, і більшість сексуально активних чоловіків та жінок заражаються нею протягом життя [1]. Було виявлено більше 200 типів ВПЛ, 14 з них класифікують як ВПЛ високого ризику (ВР), що є основною причиною майже всіх передракових уражень шийки матки та раку шийки матки у жінок [2]. Більшість папіломавірусних інфекцій та пов'язаних з ними уражень шийки матки низького ступеня демонструють спонтанну регресію [3,4]. Однак деякі інфекції стають персистувальними. Деякі детермінанти персистувальної інфекції включають генотип ВПЛ, вірусне навантаження, вік на момент виявлення, наявність дисбактеріозу піхви та низький імунітет [5–8].

Персистенція вірусу (особливо при ВПЛ ВР) тісно пов'язана з прогресуванням передракових уражень та раку [9,10]. Ризик прогресування дисплазії шийки матки (ДШМ) протягом 5 років значно вищий при ВПЛ ВР (20,5%), ніж при ВПЛ низького ризику (1,7%) [11]. Показники спонтанної регресії ДШМ зменшуються з 44,7% у жінок у віці до 25 років до 24,9% у жінок у віці від 40 років [12].

Через високе вірусне навантаження важливо починати лікування персистувальної папіломавірусної інфекції. Незважаючи на ефективність вакцин у зниженні папіломавірусних інфекцій, ці профілактичні методи не ефективні у боротьбі з уже встановленими інфекціями та новоутвореннями, спричиненими ВПЛ [13]. З іншого боку, стандартне лікування цього стану, особливо при ураженнях низького ступеня, передбачає динамічне спостереження та інші рекомендації, такі, як підтримання здорового способу життя та відмова від куріння, за можливості.

Цей підхід може стати складним як для жінок, так і для їхніх лікарів [14]. Багато жінок мають негативні емоційні реакції та навіть тривалий психологічний стрес, пов'язаний з ВПЛ та аномальними результата-

ми цитологічного дослідження, що може потребувати додаткової психологічної підтримки [15,16]. Отже, безпечна та консервативна терапія, яка здатна вилікувати ураження низького ступеня та прискорити кліренс вірусу, може бути дуже корисною. Така процедура запобігає прогресуванню та знижує швидкість конізації [9,17].

У цьому контексті Папілокеа® (Procare Health, Іспанія) – це вагінальний гель, у якому поєднуються функції зволоження, регенерації тканин та балансування мікробіоти (гіалуронова кислота, цитолісин азійський, алое вера та альфа-глюкан олігосахарид) [18,19] з компонентами, що ефективно впливають на ураження шийки матки, пов'язані з ВПЛ, та кліренс ВПЛ (траметес різнобарвний, нім та карбоксиметил бета-глюкан) [20–22]. Він справляє позитивний ефект та забезпечує безпеку у вилікуванні уражень шийки матки низького ступеня та прискоренні кліренсу ВПЛ у дослідженнях різних дизайнів [14, 17]. Однак досі не проводилось багатоцентрових проспективних досліджень застосування цього гелю в умовах реальної клінічної практики.

Отже, основна мета цього дослідження – провести проспективне оцінювання результатів застосування вагінального гелю Папілокеа® для загоєння уражень шийки матки низького ступеня, спричинених ВПЛ, в умовах реальної клінічної практики.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

#### Дизайн дослідження

Обсерваційне національне багатоцентрове проспективне непорівняльне клінічне дослідження проведено у період з травня 2018 року по лютий 2021 року (дослідження PAPILOBS, національний номер клінічного дослідження: NCT04199260; [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)).

Пацієнток набирали з державних та приватних гінекологічних центрів та служб в Іспанії, у яких досліджували ураження шийки матки, спричинені ВПЛ.

Критерії включення:

- вік від 25 років, наявність або відсутність вакцинації проти ВПЛ;
- позитивний результат тесту на ВПЛ, принаймні за 3 міс до зарахування;
- результати онкоцитологічного дослідження на основі атипичних клітин плоского епітелію неясного значення (ASCUS)/плоскоклітинного інтраепітеліального ураження низького ступеня (LSIL), принаймні за 3 міс до зарахування, разом із зображенням кольпоскопії, що демонструє подібний ступінь дисплазії шийки матки, який вважався узгодженим з результатом мазка з шийки матки.

Для оцінювання рівня задоволеності застосовували візуальну аналогову шкалу (ВАШ) у пацієнток, які отримували вагінальний гель Папілокеа® на підставі клінічного рішення до зарахування.

Критерії виключення: будь-які (гінекологічні) зміни/аномальні результати, пов'язані із застосуванням вагінального гелю Папілокеа®, оскільки він протипоказаний у разі гіперчутливості до будь-якого з його компонентів [23].

Інші критерії виключення: жінки дітородного віку, які не використовували ефективні методи контрацепції; вагітні, підозра на вагітність або бажання завагітніти протягом подальших 6 міс; грудне вигодовування; участь у будь-якому іншому клінічному дослідженні під час або протягом 4 тижнів до зарахування; будь-які планові операції, що перешкоджають прихильності до лікування; будь-яка відома алергія на будь-який із компонентів вагінального гелю Папілокеа®.

Крім того, усі пацієнтки повинні були ознайомитись з інформаційним листком пацієнта та підписати форму інформованої згоди на участь у дослідженні.

Учасниці отримували вагінальний гель Папілокеа® по одній канюлі/добу протягом 21 дня протягом першого місяця, а потім по одній канюлі/добу протягом 5 міс. Усі пацієнтки з нормальними результатами цитологічного дослідження/кольпоскопії та з кліренсом ВПЛ завершили дослідження через 6 міс (другий візит). Пацієнткам, у яких продовжували спостерігатись зміни результатів цитологічного дослідження/кольпоскопії та/або персистенція ВПЛ, було запропоновано додатковий 6-місячний період лікування з тією самою дозою, після чого тривалість лікування становила 12 міс (третій візит).

Це дослідження було схвалено Комітетом з етики університетської лікарні залізних воріт у Махадаонді (Мадрид, Іспанія). Усі дотримані процедури відповідали Гельсінській декларації з подальшими поправками.

#### *Збір даних та зміни дослідження*

Первинною кінцевою точкою було загоєння уражень шийки матки низького ступеня, виміряне у частки пацієнток із нормалізованими результатами онкоцитологічного дослідження разом із відповідним зображенням кольпоскопії. Вторинні цілі – кліренс ВПЛ, рівень задоволеності лікарським засобом та переносимість вагінального гелю Папілокеа®.

Крім того, було оцінено еволюцію біопсії для тих пацієнток, у яких вони були доступні на основі належної клінічної практики. Покращення в еволюції було описано як зміна результату гістологічного дослідження у

такому порядку – ДШМ-3, ДШМ-2, ДШМ-1, що свідчить про запальний характер ВПЛ та є негативним. Наявність ВПЛ вимірювали за допомогою ПЛР. Кліренс ВПЛ визначали як негативний результат тесту на ВПЛ, або зникнення всіх штамів, наявних на вихідному рівні, або зникнення принаймні одного вихідного штаму разом із нормальними результатами цитологічного дослідження та результатами конкордантної кольпоскопії.

Конкордантна кольпоскопія з результатами онкоцитологічного дослідження на основі ASCUS, LSIL або AGUS включає результати, класифіковані як нормальні або аномальні за ступенем 1 (незначний) відповідно до визначення комітету Міжнародної федерації кольпоскопії та патології шийки матки (IFCPC), затвердженого на Всесвітньому конгресі у м. Ріо-де-Жанейро 5 липня 2011 р. [24]. Незалежно від підтипу ВПЛ ВР: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 та 68.

Для оцінювання рівня задоволеності застосовували ВАШ з балами від 0 (не задоволена) до 10 (дуже задоволена). Пацієнтка самостійно оцінювала рівень задоволеності під час кожного візиту до центру. Прихильність до лікування оцінювали у рамках опитування пацієнток під час кожного візиту. Захворюваність, характер, тяжкість та зв'язок із лікуванням небажаних явищ були зібрані за допомогою індивідуальних реєстраційних карт (ІРК) головними дослідниками (ГД) та/або співробітниками кожного центру під час кожного візиту у рамках опитування. Пацієнтки отримали інформаційний листок пацієнта з контактними даними ГД центру або деяких їхніх співробітників щодо будь-якого небажаного явища, що може бути пов'язане з дослідженням. Як первинні, так і вторинні цілі оцінювали через 6 міс лікування, через 12 міс, за необхідності, та у цілому (6 або 12 міс).

Усі дані клінічного дослідження були зібрані в ІРК; вихідні дані збирали під час початкового візиту у рамках опитування пацієнток або під час медичного обстеження. Дані, отримані під час візитів через 6 та 12 міс, збирали так само, як і вихідні дані.

#### *Визначення розміру вибірки та аналіз даних*

Розмір вибірки – 263 пацієнтки забезпечив точність  $\pm 4,95\%$  для виявлення 80% пацієнток з вилікуванням уражень шийки матки з 95% довірчим інтервалом та 5% вибуття. Було встановлено дві вибірки пацієнток. Загальна вибірка включала всіх пацієнток, які відповідали критеріям включення та мали як вихідні дані, так і будь-які значення, що відповідають первинній кінцевій точці. З іншого боку, будь-яка пацієнтка, яка брала участь у дослідженні та застосовувала досліджуваний лікарський засіб принаймні один раз, була включена до вибірки безпеки.

Категоріальні зміни були виражені як абсолютні та відносні частоти, тоді як безперервні зміни були представлені як середнє значення та стандартне відхилення (СВ), 95% довірчий інтервал, медіана, 25-й та 75-й процентилі, а також мінімум та максимум, включаючи загальну кількість дійсних значень.

У разі якісних змін порівняння між підгрупами пацієнток та візитами проводили за допомогою критеріїв хі-квадрат та Макнемара відповідно. Додатковий аналіз як первинних кінцевих точок, так і кінцевих точок кліренсу ВПЛ проводили з даними 3 різних субпо-

пуляцій: пацієнок із ВПЛ ВР, пацієнок у віці від 40 років та пацієнок у віці від 40 років з ВПЛ ВР.

Статистична значущість становила  $p \leq 0,05$ . Усі статистичні процедури проводили за допомогою програмного забезпечення SAS v9.4.

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

З 263 зарахованих пацієнок 192 та 201 були включені до загальної вибірки та вибірки безпеки відповідно (рис. 1).

#### Характеристики на вихідному рівні

Середній вік пацієнок у загальній вибірці становив  $38,7 \pm 9,1$  року, 95% з яких були представницями європейської раси; 33 пацієнтки (17,6%) пройшли вакцинацію проти ВПЛ, середній час з моменту вакцинації становив  $4,3 \pm 4,6$  року. Середня кількість партнерів та статевих актів протягом останнього місяця становила  $1,0 \pm 0,5$  та  $6,3 \pm 5,4$  відповідно; 58,9% та 41,1% пацієнок мали результати тесту за Папаніколау на основі LSIL та ASCUS відповідно, а у 93,2% спостерігався ВПЛ ВР. Інші характеристики на вихідному рівні представлені у табл. 1.

#### Первинна кінцева точка: загоєння уражень шийки матки, спричиненого ВПЛ

Загалом до кінця дослідження вагінальний гель загоїв ураження шийки матки у 77,1% учасниць. Після 6 міс лікування у 67,0% учасниць ураження шийки матки загоїлось (95% ДІ: 60,4–73,7%). Серед жінок, у

яких не загоїлось ураження протягом перших 6 міс, у 58,8% це спостерігалось до 12 міс (95% ДІ: 42,3–75,4%). Загоєння уражень спостерігалось у 76% (95% ДІ: 69,7–82,2%) пацієнок з ВПЛ ВР. Під час другого та третього візитів у 66,9% (95% ДІ: 59,9–73,8%) та 54,8% (95% ДІ: 37,3–72,4%) пацієнок нормалізувались результати цитологічного дослідження із зображенням конкордантної кольпоскопії відповідно. Субаналіз жінок у віці від 40 років продемонстрував, що у 82,4% (95% ДІ: 73,8–91,1%) ураження загоїлись (74,0% (95% ДІ: 63,9–84,0%) та 58,3% (95% ДІ: 30,4–86,2%) під час другого та третього візиту відповідно.

Серед пацієнок з ВПЛ ВР у віці від 40 років у 81,2% (95% ДІ: 71,9–90,4%) ураження загоїлись. Під час другого та третього візитів у 73,5% (95% ДІ: 63,0–84,0%) та 54,5% (95% ДІ: 25,1–84,0%) пацієнок нормалізувались результати цитологічного дослідження із зображенням конкордантної кольпоскопії відповідно (табл. 2).

#### Кліренс ВПЛ

До кінця дослідження кліренс ВПЛ спостерігався у 71,6% пацієнок. Після 6 міс лікування кліренс ВПЛ спостерігався у 58,7% (95% ДІ: 51,7–65,8%). Серед жінок, у яких не спостерігалось кліренсу ВПЛ протягом перших 6 міс та які продовжили лікування ще 6 міс, у 52,1% (95% ДІ: 38,0–66,2%) кліренс відбувся через 12 міс. Для цих пацієнок дані 30 з них були недоступні, включаючи пацієнок, які не продовжили участі у дослідженні після візиту 2 за власним рішенням або рішенням свого лікаря, навіть якщо у них не спосте-

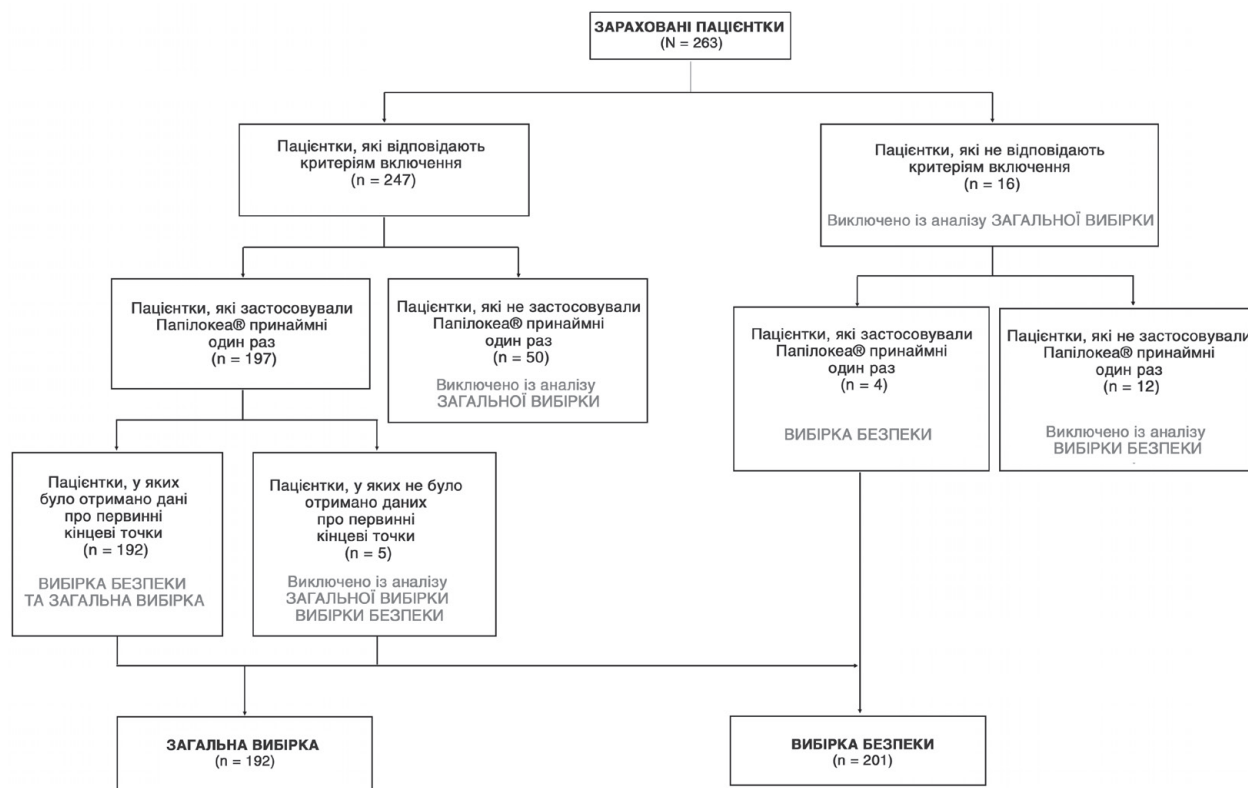


Рис. 1. Діаграма пацієнок



Характеристики загальної вибірки на вихідному рівні (n = 192)

Середній вік, років (СВ)	38,7 (9,1)	Вакцина проти ВПЛ, n (%)	192 (100,0)
Етнічна приналежність, n (%)		Так	33 (17,6)
Представниці європеїдної раси	182 (95,3)	Ні	139 (74,3)
Інша (представниці країн Магрибу, негроїдної, латиноамериканської, азіатської раси)	9 (4,7)	Невідомо	20 (8,0)
Середній ІМТ, кг/м <sup>2</sup> (СВ)	22,9 (3,7)	Середня кількість років після вакцинації проти ВПЛ (СВ)	4,3 (4,6)
Відповідне захворювання/операція, n (%) <sup>1</sup>	189 (100,0)	Цитологія, n (%)	
Так	15 (7,5)	Атипові клітини плоского епітелію неясного значення	79 (41,1)
Особливості захворювання/операції, n (%) <sup>2</sup>	16 (100,0)	Плоскоклітинне інтраепітеліальне ураження низького ступеня	113 (58,9)
Інфекції/інвазії	1 (6,3)	Тест на ВПЛ, n (%)	
Доброякісна/злаякісна/неуточнена пухлина	4 (25,0)	Високий ризик	179 (93,2)
Медичні/хірургічні процедури	3 (18,8)	Низький ризик	10 (5,2)
Розлади з боку серця	1 (6,3)	Невідомо	3 (1,6)
Розлади з боку шкіри та підшкірної тканини	1 (6,3)	Біопсія, n (%)	
Розлади з боку ендокринної системи	1 (6,3)	Так	91 (47,4)
Розлади з боку травного тракту	2 (12,5)	Ні	101 (52,6)
Психічні розлади	1 (6,3)	Результати біопсії, n (%) <sup>6</sup>	
Розлади з боку судин	2 (12,5)	Негативні	12 (13,2)
Відповідне гінекологічне захворювання/операція, n (%) <sup>3</sup>	187 (100,0)	Свідчать про запальний характер ВПЛ	15 (16,5)
Так	15 (8,0)	ДШМ-1	56 (61,5)
Особливості відповідного захворювання/операції, n (%) <sup>4</sup>	17 (100,0)	ДШМ-2	5 (5,5)
Доброякісна/злаякісна/неуточнена пухлина	2 (11,8)	ДШМ-3	3 (3,3)
Медичні/хірургічні процедури	11 (64,7)	Супутні лікарські засоби, n (%)	
Розлади з боку репродуктивної системи/грудних залоз	4 (23,5)	Так	10 (5,2)
Модель сексуальної поведінки		Ні	182 (94,8)
Середня кількість партнерів протягом останнього місяця (СВ)	1,0 (0,5)		
Середня кількість статевих актів протягом останнього місяця (СВ)	6,3 (5,4)		
Використання презервативів протягом останнього місяця, n (%)			
Завжди	63 (32,8)		
Іноді	61 (31,8)		
Ніколи	38 (19,8)		
Не застосовується <sup>5</sup>	30 (15,6)		

Примітки: ІМТ – індекс маси тіла;

ВПЛ – вірус папіломи людини;

СВ – стандартне відхилення.

<sup>1</sup> – n = 3 пацієнтки без інформації про анамнез.

<sup>2</sup> – n = 15 пацієнток з n = 16 пацієнток з відповідними захворюваннями/операціями. Відсотки, розраховані із загальної кількості захворювань/операцій (n = 16).

<sup>3</sup> – n = 5 пацієнток без інформації про анамнез.

<sup>4</sup> – n = 15 пацієнток з n = 17 пацієнток з відповідними захворюваннями/операціями. Відсотки, розраховані із загальної кількості захворювань/операцій (n = 17).

<sup>5</sup> – Якщо у пацієнтки не було партнера та/або статевих актів протягом останнього місяця.

<sup>6</sup> – Відсотки на основі загальної кількості пацієнток з біопсією (n = 91).

рігалось кліренсу ВПЛ (n = 18), та тих, хто вибув між візитами 2 та 3 (n = 12), контакт з 5 для подальшого спостереження було втрачено – 3 завершили участь через рішення свого лікаря, одна відкликала свою згоду, а ситуація 3 інших була невідомою.

В учасниць з ВПЛ ВР кліренс ВПЛ спостерігався у 70,6% (95% ДІ: 63,9–77,3%) пацієнток, а у 57,4% (95% ДІ: 50,1–64,7%) та 52,2% (95% ДІ: 37,7–80,1%) кліренс відбувся через 6 та 12 міс відповідно. Серед жінок у віці від 40 років кліренс ВПЛ становив 75,3% (95% ДІ: 65,5–85,2%) загалом (61,1% (95% ДІ: 49,9–72,4%) та 57,9% (95% ДІ: 35,7–80,1%) під час другого та третього візитів відповідно. Серед пацієнток з ВПЛ ВР у віці від 40 років у 73,5% (95% ДІ: 63,0–84,0%) жінок відбувся кліренс ВПЛ. Під час другого та третього візитів кліренс відбувся у 59,7% (95% ДІ: 48,0–71,5%) та 55,6% (95% ДІ: 32,6–78,5%) пацієнток відповідно (рис. 2).

енток з ВПЛ ВР у віці від 40 років у 73,5% (95% ДІ: 63,0–84,0%) жінок відбувся кліренс ВПЛ. Під час другого та третього візитів кліренс відбувся у 59,7% (95% ДІ: 48,0–71,5%) та 55,6% (95% ДІ: 32,6–78,5%) пацієнток відповідно (рис. 2).

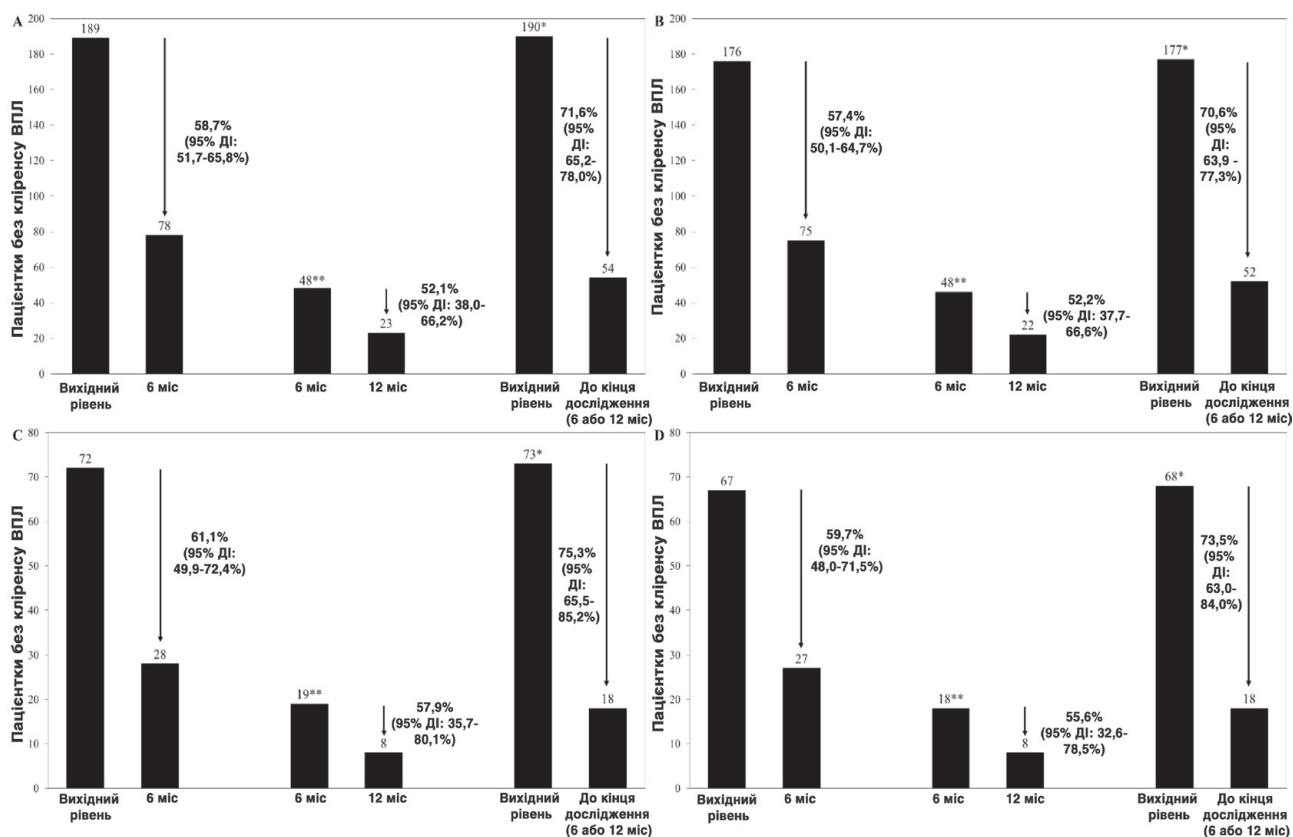
#### Результати біопсії

Загалом у 91 пацієнтки була проведена біопсія на вихідному рівні протягом 3 міс перед початком лікування, у яких ДШМ-1 був найпоширенішим результатом гістологічного дослідження, що становить 61,5% проаналізованих випадків. Серед пацієнток з біопсією, проведеною під час візиту 2 (n = 26) та візиту 3 (n = 13),

**Результати цитологічного дослідження та кольпоскопії, що спостерігаються через 6 міс (візит 2), 12 міс (візит 3) та загалом (6 або 12 міс) після застосування вагінального гелю Папілокеа® у загальній вибірці, пацієнок з ВПЛ ВР, пацієнок у віці від 40 років та пацієнок у віці від 40 років з ВПЛ ВР**

	Загальна вибірка			ВПЛ ВР			Жінки у віці від 40 років			Жінки у віці від 40 років + ВПЛ ВР		
	Візит 2 (n = 191) <sup>1</sup>	Візит 3 (n = 34) <sup>2</sup>	Візит 2 або 3 (n = 192) <sup>3</sup>	Візит 2 (n = 178) <sup>1</sup>	Візит 3 (n = 31) <sup>2</sup>	Візит 2 або 3 (n = 179) <sup>3</sup>	Візит 2 (n = 73) <sup>1</sup>	Візит 3 (n = 12) <sup>2</sup>	Візит 2 або 3 (n = 74) <sup>3</sup>	Візит 2 (n = 68) <sup>1</sup>	Візит 3 (n = 11) <sup>2</sup>	Візит 2 або 3 (n = 69) <sup>3</sup>
Результат цитологічного дослідження + кольпоскопія, n (%)												
Нормалізація	130 (68,1)	21 (61,8)	151 (78,6)	121 (68,0)	18 (58,1)	139 (77,7)	54 (74,0)	7 (58,3)	61 (82,4)	50 (73,5)	6 (54,5)	56 (81,2)
З конкордантною кольпоскопією <sup>4</sup>	128 (98,5)	20 (95,2)	148 (98,0)	119 (98,3)	17 (94,4)	136 (97,8)	54 (100,0)	7 (100,0)	61 (100,0)	50 (100,0)	6 (100,0)	56 (100,0)
З неузгодженою кольпоскопією <sup>4</sup>	2 (1,5)	1 (4,8)	3 (2,0)	2 (1,7)	1 (5,6)	3 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Аномальні результати	61 (31,9)	13 (38,2)	41 (21,4)	57 (32,0)	13 (41,9)	40 (22,3)	19 (26,0)	5 (41,7)	13 (17,6)	18 (36,5)	5 (45,5)	13 (18,8)
Загоєння уражень (нормалізовані результати цитологічного дослідження із зображенням конкордантної кольпоскопії), n (%)												
Так	128 (67,0)	20 (58,8)	148 (77,1)	119 (66,9)	17 (54,8)	136 (76,0)	54 (74,0)	7 (58,3)	61 (82,4)	50 (73,5)	6 (54,5)	56 (81,2)
Ні	63 (33,0)	14 (41,2)	44 (22,9)	59 (33,1)	14 (45,2)	43 (24,0)	19 (26,0)	5 (41,7)	13 (17,6)	18 (26,5)	5 (45,5)	13 (18,8)

Примітки: <sup>1</sup> – Кількість пацієнок, у яких було отримано дані візиту 2. <sup>2</sup> – Кількість пацієнок, у яких ураження не загоїлись під час візиту 2 та у яких було отримано дані візиту 3. <sup>3</sup> – Кількість усіх обстежених пацієнок (n = 1 пацієнтка не прийшла на візит 2, але дані візиту 3 були отримані). Сюди входили дані пацієнок із нормалізованими результатами цитологічного дослідження та зображення конкордантної кольпоскопії після 6 міс лікування та дані учасниць без нормалізованих результатів цитологічного дослідження із зображенням конкордантної кольпоскопії під час візиту 2, які не прийшли на візит 3. <sup>4</sup> – Відсоткові значення, розраховані у пацієнок з нормальним результатом цитологічного дослідження під час кожного візиту. ВР: високий ризик; візит 2: 6 міс; візит 3: 12 міс.



**Рис. 2. Показники кліренсу ВПЛ у загальній популяції (А), пацієнки з ВПЛ високого ризику (В), пацієнки у віці від 40 років (С) та пацієнки у віці від 40 років з ВПЛ високого ризику (D) після 6 та 12 міс лікування та до кінця дослідження (після 6 або 12 міс).**

\* – Кількість пацієнок на основі повного періоду лікування (1 пацієнтка не проходила тест на ВПЛ під час візиту через 6 міс, але пройшла тест на ВПЛ під час візиту через 12 міс).

\*\* – Пацієнки, включені у додатковий 6-місячний період лікування та з даними візиту через 12 міс.

Таблиця 3

**Рівень задоволеності після 6 міс (візит 2) та 12 міс (візит 3) застосування вагінального гелю Папілокеа®**

Шкала задоволеності*	Візит 2 (n = 191)	Візит 3 (n = 61)
Середній бал за шкалою (СВ)	7,9 (1,8)	7,5 (1,9)
Пацієнтки, n (%)		
≥ 5 балів	179 (93,7)	58 (95,1)
≥ 7 балів	153 (80,1)	47 (77,0)
≥ 9 балів	81 (42,4)	19 (31,1)

Примітка. \* Бал за візуальною аналоговою шкалою від 0 (не задоволена) до 10 (дуже задоволена).

у 76,9% та 69,3% відповідно не спостерігалось змін у результатах біопсії порівняно з вихідним рівнем.

Однак під час обох контрольних візитів спостерігалось більше випадків покращень у результатах біопсії, ніж погіршень, порівняно з вихідним рівнем: 15,4% (від 4 результатів ДШМ-1 до 3 негативних результатів тесту на ВПЛ та 1 результату запального характеру ВПЛ) та 7,2% (від 2 результатів запального характеру ВПЛ до 1 імовірного позитивного результату тесту на ВПЛ та 1 результату ДШМ-1) під час візиту 2 та 23,5% (від 3 результатів ДШМ-1 до негативного результату тесту на ВПЛ) та 7,7% (від 1 результату запального характеру ВПЛ до ДШМ-1) під час візиту 3.

*Задоволеність, прихильність до лікування та переносимість вагінального гелю Папілокеа®*

За шкалою від 0 до 10 балів рівень задоволеності лікарським засобом коливався від 7,5 до 8,0 під час обох візитів. У той час як під час другого візиту середній бал становив 7,9 ± 1,8, пацієнтки оцінили лікарський засіб на 7,5 ± 1,9 під час третього візиту. Під час обох візитів більшість учасниць оцінили лікарський засіб у 5 балів з 10 або вище (93,7% та 95,1% під час візитів 2 та 3 відповідно), причому 42,4% та 31,1% жінок відповідно поставили 9 балів або вище під час кожного візиту (табл. 3).

Прихильність до лікування оцінювали у межах опитування, вона була дуже високою після 6 міс лікування (візит 2) – 94,2% пацієнток дотримувались режиму лікування. Після 12 міс лікування (візит 3) прихильність до лікування залишалась дуже високою, а рівень прихильності становив 98,4%. Однак це значення може бути завищене, оскільки 12 пацієнток вибули між візитами 2 та 3 через будь-яку з причин, зазначених у розділі «Кліренс ВПЛ».

Вважали, що у цих пацієнток була погана прихильність до лікування.

Загалом 8 пацієнток повідомили про 8 небажаних явищ (НЯ), причому лише 3 з них були пов'язані з досліджуванним лікарським засобом. Ці НЯ включали два легких та одне помірне відчуття вильвовагінального свербіння/поколювання. Усі вони дійшли до кінця дослідження.

Результати цього дослідження в умовах реальної клінічної практики узгоджуються з попередньо опублікованими даними, згідно з якими вагінальний гель Папілокеа® є ефективним та безпечним засобом для лікування уражень шийки матки низького ступеня,

спричинених ВПЛ [14,17]. ВПЛ та ураження низького ступеня, як правило, зникають та регресують спонтанно [3,4]. Через це та відсутність ефективних консервативних методів лікування найпоширенішим підходом до лікування є динамічне спостереження, що може спричинити стрес та занепокоєння у багатьох жінок, що, у свою чергу, може послабити імунну відповідь.

З іншого боку, систематичні огляди продемонстрували, що ексцизія та абляція є суперечливими підходами до лікування ДШМ, оскільки ексцизійні методи підвищують ризик передчасних пологів у майбутньому, а абляційні методи пов'язані з високою неефективністю лікування [24]. Незважаючи на це, дані методи лікування можуть призвести до небажаних наслідків для репродуктивного здоров'я: приблизно 10% випадків прогресують до ураження більш високого ступеня за відсутності лікування [25]. Крім того, рекомендації іспанських настанов та органів охорони здоров'я, таких, як Всесвітня організація охорони здоров'я, включають контроль захворюваності [26–28].

У цьому контексті Папілокеа®, вагінальний гель на основі *траметесу різнобарвного*, що покращує епітелізацію слизової оболонки шийки матки та покращує склад мікрофлори піхви, стає безпечним методом лікування для загоєння уражень низького ступеня та впливу на кліренс ВПЛ і, крім того, може допомогти знизити рівень стресу у жінок, зробивши їх активними учасницями у лікуванні [29, 30].

Ефективність вагінального гелю була вивчена у контрольованому клінічному дослідженні [14], у якому після 6 міс лікування у значно більшій частці пацієнток, які отримували лікування, спостерігались нормальні результати цитологічного дослідження за допомогою конкордантної кольпоскопії порівняно з контрольною групою (84,9% та 64,5%;  $p = 0,031$ ). Користь вагінального гелю у рандомізованому дослідженні також спостерігалась через 6 міс, хоча це була лише статистична тенденція (62,5% та 40,0%). Результати були дещо нижчими у цьому дослідженні в умовах реальної клінічної практики (67,0% – загоєння уражень та 58,7% – кліренс ВПЛ через 6 міс), хоча ці два дослідження важко порівняти через різні дизайни.

PALOMA – це клінічне дослідження, у якому експерименти проводили у контрольованих умовах, а PAPILOBS є дослідженням в умовах реальної клінічної практики, у якому змінні не контролюються. Однак ці дослідження доповнюють одне одного, оскільки ефективність та безпека, виявлені в ідеальних умовах (наприклад, у дослідженні PALOMA), можуть суттєво відрізнятись від результатів, отриманих в умовах реальної клінічної практики [31].

Незважаючи на відсутність контрольної групи, показники нормалізації були вищими, ніж показники спонтанної регресії, описані у літературних джерелах. Це було дослідження з подібним дизайном та середньою віковою популяцією до нашого, що включало 570 жінок, які пройшли цитологію на основі LSIL, середній вік яких становив 36,0 року (подібна група до нашого дослідження, у якому середній вік становив 38,7 року); кумулятивна ймовірність регресії протягом 2 років подальшого спостереження становила 62,3% [11].

Крім того, у досліджуваних групах у 35–40% жінок ДШМ-1 регресувала протягом року, при цьому 40–65% з них досягли цієї мети протягом 2 років [32–34]. Навпаки, показники нормалізації, зазначені у дослідженні PAPILOBS, становили 67% через 6 міс та 77,1% через 12 міс. Крім того, вік суттєво впливає як на регресію, так і на показники кліренсу.

У проспективному дослідженні з великою групою частота спонтанної регресії ДШМ зменшилась з 44,7% у жінок у віці до 25 років до 24,9% у пацієток у віці від 40 років [12]. У нашому дослідженні у 81,2% та 59,7% жінок у віці від 40 років, описаних як популяція, чутлива до персистенції вірусу внаслідок старіння імунної системи, нормалізація стану та кліренс ВПЛ спостерігались через 6 міс.

Крім того, 6-місячний позитивний ефект вагінального гелю Папілокеа® розглядався у кількох незалежних ретроспективних обсерваційних дослідженнях [17,35,36]. Criscuolo та співавтори [17] встановили, що через 6 міс після початку 3-місячного лікування вагінальним гелем Папілокеа® ДНК-тест на ВПЛ дав негативний результат у 67,0% та 37,2% пацієток контрольної групи ( $p < 0,0001$ ). Крім того, у 76,1% та 40,8% пацієток спостерігались покращення результатів кольпоскопії ( $p = 0,0005$ ), а у 60,4 та 40,8% спостерігалась ремісія ( $p = 0,05$ ) серед 183 пацієток з ВПЛ ВР (група лікування та контрольна група відповідно).

Gajino Suárez [35] повідомив про 58% кліренсу ВПЛ у жінок з ВПЛ ВР, що підвищився до 64% у жінок у віці від 65 років. Отже, профіль переносимості був подібний у всіх дослідженнях, характеризуючись відсутністю серйозних НЯ, а також високим рівнем задоволеності лікарським засобом, про що повідомили учасниці.

Порівняно з дослідженням PALOMA прихильність до лікування була подібною після 6 міс лікування (94,2% та 94,3%), як і профіль переносимості (3 та 7 НЯ вважали пов'язаними з досліджуваним лікарським засобом). У разі прихильності до лікування результати були високими, ураховуючи тривалі періоди застосування лікарського засобу та часте застосування досліджуваного лікарського засобу (щодня або через день), що свідчить про поінформованість пацієток про свій стан.

Проспективний дизайн зі значною кількістю проаналізованих пацієток є головною перевагою цього обсерваційного дослідження. З іншого боку, обмеження включали відсутність контрольної групи та високу частоту вибуття через пандемію COVID. Крім того, відсутня інформація про обидва кофактори, важливі для прогресування папіломавірусної інфекції шийки матки до раку (наприклад куріння), та коваріаційні аналізи, що могли б уникнути потенційного впливу на результати [37]. Відсутність регресійного аналізу та кліренсу конкретних генотипів ВПЛ також можна вважати обмеженням.

Ще одним обмеженням є включення «зникнення принаймні одного вихідного штаму разом із нормальними результатами цитологічного дослідження та результатами конкордантної кольпоскопії» як кінцевої точки кліренсу ВПЛ. Це рішення пояснювалось тим, що один підтип вірусу часто спричиняє одне ураження, пов'язане з ВПЛ, незалежно від наявності кількох типів ВПЛ [38]. Однак як при регресії, так і при кліренсу і одного з онкогенних підтипів ВПЛ можлива елімінація збудника. Тим не менш, ризик майбутніх уражень та дисплазії залишається у разі ВПЛ ВР. Отже, неможливо зробити остаточний висновок про покращення, ураховуючи тип ураження, через невелику кількість біопсій.

## ВИСНОВКИ

У нашому дослідженні спостерігались більш високі показники регресії ураження шийки матки низького ступеня у жінок, які отримували вагінальний гель Папілокеа®, ніж показники спонтанної регресії, про які повідомлялось у літературних джерелах. Крім того, спостерігався належний профіль переносимості, високий рівень задоволеності та хороша прихильність до лікування.

Ці результати відповідають результатам клінічного дослідження PALOMA та інших обсерваційних досліджень, що посилює роль цього вагінального гелю як альтернативи динамічному спостереженню при ураженнях шийки матки низького ступеня, пов'язаних з ВПЛ.

**Конфлікт інтересів.** Автори не заявляли про конфлікт інтересів.

(Перелік посилань знаходиться у редакції)



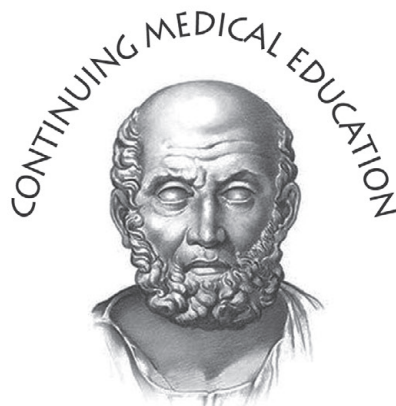


**ВСЕУКРАЇНСЬКА АСОЦІАЦІЯ  
БЕЗПЕРЕРВНОЇ  
ПРОФЕСІЙНОЇ ОСВІТИ  
ЛІКАРІВ  
ТА ФАРМАЦЕВТІВ**



ГО «ВСЕУКРАЇНСЬКА АСОЦІАЦІЯ БЕЗПЕРЕРВНОЇ ПРОФЕСІЙНОЇ ОСВІТИ ЛІКАРІВ ТА ФАРМАЦЕВТІВ»  
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ імені П.Л. ШУПИКА

# **«ГІППОКРАТ» – сучасна електронна платформа післядипломної медичної освіти для лікарів**



# **HIPPOCRATES**

**Навчання доступне в будь-якій точці  
і в будь-який зручний час при наявності інтернету**

**[www.hippocrates.org.ua](http://www.hippocrates.org.ua)**

# Lactofem®

## ДЛЯ ІНТИМНОГО ЗДОРОВ'Я



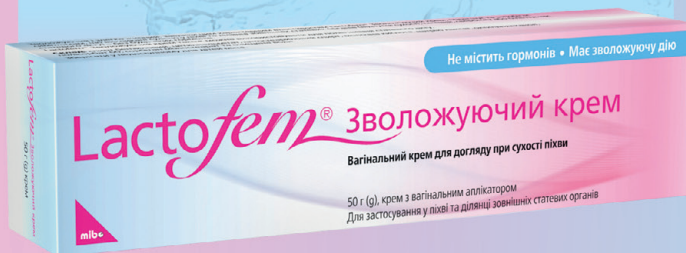
### Зволожуючий крем

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 pH

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, Шлосш-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.





# ПАПИЛОСАРЕ®

Вагінальний гель

## НАСТАВ ЧАС ПРОТИДІЯТИ ВПЛ



### Перша терапія з підтвердженими клінічними даними, призначена для запобігання та лікування ВПЛ-залежних захворювань шийки матки<sup>†</sup>

#### ЛИСТОК-ВКЛАДКА ДО ВАГІНАЛЬНОГО ГЕЛЮ ПАПИЛОСАРЕ®:

**ДЛЯ ЧОГО ЗАСТОСОВУЄТЬСЯ ГЕЛЬ ПАПИЛОСАРЕ®?** 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 мікробіоти; • поліпшення загального стану піхви; • створення умов для швидкого загоєння подраїн, спричинених запаленням або свербежем; • формування захисної плівки, яка швидко зменшує подразнення, створюючи належні умови для сприяння природному процесу загоєння.

**ЩО ВХОДИТЬ ДО СКЛАДУ ГЕЛЮ ПАПИЛОСАРЕ®?** Основними інгредієнтами є: • компоненти, що дозволяють утворювати мукосадезивний гель на слизовій оболонці шийки матки та піхви, створюючи на ній захисну плівку, що сприяє бар'єрній дії продукту; • носіями гіалуронової кислоти, що мають зволожуючу дію, допомагають підтримувати еластичність тканини; • носіями β-глюкана: їхні антиоксидантні властивості підтримують структуру й природну функціональність шкіри та слизових оболонок; • 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'якшуючі властивості, сприяє природному процесу загоєння; • BioEsofa®, пребіотик, який стимулює ріст корисної бактеріальної флори та відновлює баланс мікробіоти 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 ПАПИЛОСАРЕ®?** 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 застосувати 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 застосувати одну канюлю через день впродовж 21 дня. Рекомендація призупинити лікування за допомогою гелю Papilocare® під час менструації пов'язана з комфортом пацієнта, а не з клінічною несумісністю. Бажано застосувати 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 спостерігалася 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 пацієнток у постменопаузі з високим рН піхви (рН 7). Якщо це станеться, збільшіть 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.

**ВИРОБНИК:** 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. Олександра Кониського, 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](mailto:ukraine@richter.kiev.ua) | [www.richter.com.ua](http://www.richter.com.ua)

† Ураження низького ступеня: ASCUS або LSIL.



GEDEON RICHTER

[www.papilocare.com](http://www.papilocare.com)

**Procure Health**  
Naturally woman