

Reproductive health

SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL



Репродуктивне здоров'я жінки

НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№3 (90) '2026

of Woman

ISSN 2708-8723 (Print)

ISSN 2708-8731 (Online)

НЕВИНОШУВАННЯ ВАГІТНОСТІ
В УКРАЇНІ ЯК ПРОБЛЕМНА
СКЛАДОВА ДЕМОГРАФІЧНОЇ
СИТУАЦІЇ 7

РОЛЬ КЛІНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ
У РОЗВИТКУ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ
НАУКИ 18

КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ РІЗНИХ
МЕТОДІВ ТЕРАПІЇ РЕФРАКТЕРНИХ
АТОНІЧНИХ ПІСЛЯПОЛОГОВИХ
КРОВОТЕЧ 48

КИШЕЧНИЙ ЕНДОМЕТРІОЗ
У КЛІНІЧНІЙ ПРАКТИЦІ: АНАЛІЗ
ЛОКАЛІЗАЦІЙ ТА ПОЄДНАНЬ
З ІНШИМИ ФОРМАМИ ТА
СУБТИПАМИ ЕНДОМЕТРІОЗУ
ЗА #ENZIAN (2021) 78

РОЛЬ ВІТАМІНУ D ЯК
ОПОСЕРЕДКОВАНОГО МАРКЕРА
ОВАРІАЛЬНОГО РЕЗЕРВУ В ЖІНОК
ІЗ РЕЦИДИВНИМИ
ФУНКЦІОНАЛЬНИМИ КІСТАМИ
ЯЄЧНИКІВ 85



REPRODUCTIVE HEALTH OF WOMAN

3 (90)/2026

ЗАСНОВНИКИ

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

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА
«ВСЕУКРАЇНСЬКИЙ ЦЕНТР МАТЕРИНСТВА
ТА ДИТИНСТВА 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 13.05.2026 № 1905 «Про введення в дію рішень
вченої ради НУОЗ України імені П. Л. Шупика від 13.05.2026»

Підписано до друку 27.05.2026.

Статті, що публікуються в журналі
«REPRODUCTIVE HEALTH OF WOMAN», – рецензовані.
Відповідальність за достовірність фактів
та інших відомостей у публікаціях несуть автори.
Журнал розміщує рекламно-інформаційні матеріали про
лікарські засоби, що не внесені до переліку заборонених для
рекламування, відповідно до статті 21 Закону України
«Про рекламу». Відповідальність за зміст реклами, а також
відповідальність наведених у рекламі відомостей несуть
рекламодавці.
Думка редакції може не збігатися з думкою авторів публікації.
Передрук матеріалів тільки з письмового дозволу редакції.
При передруці посилання на журнал
«REPRODUCTIVE HEALTH OF WOMAN» обов'язкове.

АДРЕСА ДЛЯ КОРЕСПОНДЕНЦІЇ

Україна, 03039, м. Київ, а/с 61

КОНТАКТНІ ДАНІ РЕДАКЦІЇ ТА ВИДАВЦЯ

Тел.: +38(044) 257-27-27, +38(067) 233-75-91
E-mail: alexandra@professional-event.com
ВГО «АСОЦІАЦІЯ ПЕРИНАТОЛОГІВ УКРАЇНИ»
01033, м. Київ, вул. Володимирська, буд. 67, прим.7
E-mail: vgo.apu@gmail.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

«Аврора-Прінт», м. Київ, вул. Причальна, 5.
Тел. +38(044) 550-52-44

- © Національний університет охорони здоров'я України
імені П.Л. Шупика, 2026
- © ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства
Національної академії медичних наук України», 2026
- © Всеукраїнська громадська організація «Асоціація
перинатологів України», 2026
- © Громадська організація «Всеукраїнська асоціація безперервної
професійної освіти лікарів та фармацевтів», 2026
- © Professional-Event, 2026

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

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА
«ВСЕУКРАЇНСЬКИЙ ЦЕНТР МАТЕРИНСТВА ТА ДИТИНСТВА
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

ЗАСТ. ГОЛОВНОГО РЕДАКТОРА

Н. Ю. Педаченко,
д. м. н., професор

О. С. Щербінська,
д. м. н., професор

НАУКОВИЙ РЕДАКТОР

В. І. Пирогова,
д. м. н., професор

ДИРЕКТОР ПРОЄКТУ

О. С. Щербінська

ДИРЕКТОР З РЕКЛАМИ

І. М. Лукавенко

ВІДПОВІДАЛЬНИЙ СЕКРЕТАР

О. О. Попільнюк

РЕКЛАМА

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

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

О. В. Голяновський
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. Свінцицький
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

ЛІТЕРАТУРНИЙ РЕДАКТОР

І. А. Горденко

КОРЕКТОР

Л. М. Іванченко

ДИЗАЙН ТА ВЕРСТКА

В. М. Семак

REPRODUCTIVE HEALTH OF WOMAN

3 (90)/2026

FOUNDERS

SHUPYK NATIONAL HEALTHCARE UNIVERSITY OF UKRAINE

STATE INSTITUTION «UKRAINIAN CENTER OF MATERNITY AND CHILDHOOD OF THE 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 May 13, 2026 No. 1905 «On the implementation of the decisions of the Academic Council Shupyk National Healthcare University of Ukraine from May 13, 2026»

Passed for printing 27.05.2026.

Articles published in the journal «Reproductive Health of Woman» – reviewed. Authors are responsible for accuracy of the facts and other information in the publication. The journal publishes advertising and information materials about medicines that are not included in the list of prohibited for advertising, in accordance with Article 21 of the Law of Ukraine On Advertising. Advertisers are responsible for the content of the advertisement, as well as for the information provided in the advertisement. 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.

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Ukraine, 03039, Kyiv, p/b 61

EDITORIAL AND PUBLISHER CONTACTS

Tel: +38(044) 257-27-27, +38(067) 233-75-91.

E-mail: alexandra@professional-event.com

PO «ASSOCIATION OF PERINATOLOGISTS OF UKRAINE»

01033, Kyiv, Volodymyrska St., Building 67, Room 7

E-mail: vgo.apu@gmail.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

«Aurora-Print», Kyiv, Prychalna, 5
Tel. +38(044) 550-52-44

© Shupyk National Healthcare University of Ukraine, 2026

© SI «Ukrainian center of maternity and childhood of the National academy of medical sciences of Ukraine», 2026

© Public organization «Association of perinatologists of Ukraine», 2026

© Public organization «All-Ukrainian Association of Continuing Professional Education of Doctors and Pharmacists», 2026

© Professional-Event, 2026

SHUPYK NATIONAL HEALTHCARE UNIVERSITY OF UKRAINE

STATE INSTITUTION «UKRAINIAN CENTER OF MATERNITY AND CHILDHOOD OF THE 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,

DEPUTY OF CHIEF EDITOR

N. Yu. Pedachenko,
Dr. med. Sciences, professor

O. S. Shcherbinska,
Dr. med. Sciences, professor

SCIENTIFIC EDITOR

V. I. Pyrohova,
Dr. med. Sciences, professor

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
O. V. Golyanovskiy
V. M. Goncharenko
O. V. Gorbunova
I. I. Gorpynchenko
R. Homburg (UK)
Yu. O. Dubossarska

N. Ya. Zhylyka
S. I. Zhuk
K. H. Khazhlyenko
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

I. A. Gordenko

CORRECTION

L. M. Ivanchenko

DESIGN AND LAYOUT

V. M. Semak

TABLE OF CONTENTS 3 (90)/2026

TOPICAL ISSUES

Miscarriage in Ukraine as a problematic aspect of the demographic situation

N. Ya. Zhylka, O. S. Shcherbinska,
S. V. Dudnyk, O. M. Kovalova,
K. V. Zarichanska, O. Ye. Stelmakh.....7

The role of clinical trials in the development of pharmaceutical science

G. V. Zaychenko, S. P. Posohova 18

Women academics' mental and reproductive well-being in digital higher education under wartime conditions: boundary blurring and emotional exhaustion

O. A. Cherepiekhina, O. O. Stavyskyi,
V. A. Bulanov, O. V. Puchyna, V. V. Sokolova,
M. I. Hrechanyk..... 22

TO HELP A PRACTICAL DOCTOR

Diabetes mellitus-associated changes in ovarian ER α expression during puberty and adulthood

L. B. Bagaylyuk, I. S. Shponka,
O. Ya. Zhurakivska, A. Ya. Pavliak,
I. Y. Ivasiuk, I.-A. V. Kondrat..... 32

Metabolic disturbances in women associated with somatic trauma and the indirect effects of war

L. O. Borysova, N. V. Kosei, T. M. Tutchenko,
T. F. Tatarchuk, E. F. Chaikivska, R. O. Mnevets,
T. E. Krysenko 41

Clinical efficacy of different methods of treatment of refractory atonic postpartum hemorrhage

R. M. Vorona, O. V. Golyanovskiy, R. M. Mitsoda,
K. S. Ostrovets, L. O. Turova..... 48

GYNECOLOGY

Assessing of influence of thyroid functional disorders on female fertility

Yu. V. Lukianchenko, I. V. Malysheva,
A. V. Kaminskyi, M. N. Shalko, R. M. Bogachev.. 55

Impact of comprehensive phytonutrient support on the psycho-emotional and somatic condition of women with polycystic ovary syndrome during long-term use of oral contraceptives

T. F. Tatarchuk, L. V. Kalugina, T. M. Tutchenko,
E. F. Chaykivska, T. I. Yusko..... 62

The role of endocrine disruptors in premature failure of the ovarian reserve

Yu. S. Mudra 72

Bowel endometriosis in clinical practice: analysis of localizations and associations with other forms and subtypes of endometriosis according to #ENZIAN (2021)

Yu. S. Ocheretna, O. I. Shevchenko,
H. V. Shytova, I. Z. Hladchuk..... 78

The role of vitamin D as an indirect marker of ovarian reserve in women with recurrent functional ovarian cysts

V. V. Mokhnii, O. M. Makarchuk, M. I. Rymarchuk,
O. M. Perkhulyn, O. I. Bodnariuk..... 85

OBSTETRICS

Preconception and fetal programming in women with magnesium deficiency

S. B. Arbuzova, O. V. Gorbunova,
K. V. Zarichanska, M. I. Nikolenko..... 94

Investigation of the role of CD56, IL-2, and IL-7 in Iraqi women with spontaneous miscarriage

H. E. Mohammed, S. A. H. AL-Sharqi,
B. H. Hameed 106

LITERATURE REVIEW

Features of management of ovarian cystic lesions in puberty: literature review

M. Yu. Sergienko, V. H. Siusiuka,
O. D. Kyryliuk, N. Yu. Boguslavskya,
O. A. Roslik, Yu. V. Rublyova..... 113

ПОДАННЯ РУКОПISУ

Рукопис у журнал «Репродуктивне здоров'я жінки» подається через офіційний сайт журналу, де необхідно зареєструватися, заповнити відповідну форму та діяти далі за інструкцією.

Рукопис та необхідні документи, якими необхідно супроводжувати подання, можна також надіслати за електронною адресою alexandra@professional-event.com. У темі листа необхідно писати «для публікації в журналі «Репродуктивне здоров'я жінки».

*Як виняток, рукопис можна надіслати листом за поштовою адресою редакції:
а/с №4, м. Київ, Україна, 03039.*

Разом з рукописом необхідно надати пакет документів з підписами автора/авторів. Перед поданням рукопису авторам необхідно ознайомитися з «Положенням про рецензування наукових статей в науково-практичному медичному журналі «Репродуктивне здоров'я жінки» та документами з Додатку 1. Автори також заповнюють та підписують документи з Додатку 2 та Додатку 3 до Положення, а також форми щодо Підтвердження авторства та Конфлікту інтересів. Автори також обов'язково підписують останню сторінку рукопису.

Контактна особа редакції: Олександра Попильнюк (тел: +38 (044) 257-27-27).

АВТОРСЬКІ ПРАВА

Автори зберігають за собою права на свої рукописи і надають журналу неексклюзивне право першої публікації. Всі матеріали, опубліковані в журналі «Репродуктивне здоров'я жінки», поширюються на умовах ліцензії Creative Commons Attribution 4.0 International License, яка дозволяє іншим особам без обмежень читати, копіювати, поширювати, роздруковувати повні тексти статей, сканувати їх для індексації, передавати у вигляді програмного забезпечення або використовувати з будь-якою іншою законною метою з обов'язковим посиланням на авторів оригінальної роботи та оригінальну публікацію в цьому журналі.

Автори мають право укладати угоди щодо неексклюзивного розповсюдження роботи (збереження в електронному сховищі, публікації у складі монографії) у тому вигляді, в якому вона була опублікована у журналі, за умови присутності посилання на першу публікацію роботи у журналі «Репродуктивне здоров'я жінки». Журнал заохочує розміщення авторами в мережі Інтернет (на особистих, некомерційних сайтах) рукопису роботи, як до подання рукопису до редакції, так і під час редакційного опрацювання рукопису, оскільки це сприяє продуктивній науковій дискусії та позитивно позначається на цитуванні опублікованої роботи.

COPYRIGHT

The authors retain the right to their manuscripts and grant the Journal the non-exclusive right of first publication. All materials published in the Journal «Reproductive Health of Woman» are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, which allows others to read, copy, distribute, print the full text of articles, scan them for indexing, transfer them as software or use them for any other lawful purpose without limitation with mandatory reference to the authors of the original work and the original publication in this Journal.

Authors have the right to enter into agreements for non-exclusive distribution of the work (preservation in electronic storage, publication as part of a monograph etc) in the form in which it was published in the journal, provided the reference to the first publication of the work in the Journal «Reproductive Health of Woman» is present. The Journal encourages authors to post the manuscript of a paper on the Internet (on personal, noncommercial sites), both already submitted to the Editorial Board and undergoing the editorial processing, since this contributes to productive scientific discussion and has a positive effect on the citation of the published paper.

ЗМІСТ 3 (90)/2026

АКТУАЛЬНІ ТЕМИ

Невиношування вагітності в Україні як проблемна складова демографічної ситуації
Н. Я. Жилка, О. С. Щербінська, С. В. Дудник,
О. М. Ковальова, Х. В. Зарічанська,
О. Є. Стельмах.....7

Роль клінічних досліджень у розвитку фармацевтичної науки
Г. В. Зайченко, С. П. Посохова..... 18

Women academics' mental and reproductive well-being in digital higher education under wartime conditions: boundary blurring and emotional exhaustion
O. A. Cherepiekhina, O. O. Stavytskyi,
V. A. Bulanov, O. V. Puchyna, V. V. Sokolova,
M. I. Hrechanyk..... 22

НА ДОПОМОГУ ЛІКАРЮ-ПРАКТИКУ

Diabetes mellitus-associated changes in ovarian ER α expression during puberty and adulthood
L. B. Bagaylyuk, I. S. Shponka,
O. Ya. Zhurakivska, A. Ya. Pavliak,
I. Y. Ivasiuk, I.-A. V. Kondrat..... 32

Порушення метаболізму в жінок на тлі соматичних травм і опосередкованих наслідків війни
Л. О. Борисова, Н. В. Косей, Т. М. Тутченко,
Т. Ф. Татарчук, Е. Ф. Чайківська,
Р. О. Мневєць, Т. Е. Крисенко 41

Клінічна ефективність різних методів терапії рефрактерних атонічних післяпологових кровотеч
Р. М. Ворона, О. В. Голяновський,
Р. М. Міцода, К. С. Островець, Л. О. Турова 48

ГІНЕКОЛОГІЯ

Оцінювання впливу порушень функції щитоподібної залози на жіночу фертильність
Ю. В. Лук'янченко, І. В. Малишева,
А. В. Камінський, М. Н. Шалько, Р. М. Богачев55

Вплив комплексної фітонутрієнтної підтримки на психоемоційний та соматичний стан жінок при тривалому використанні оральних контрацептивів на тлі синдрому полікістозних яєчників
Т. Ф. Татарчук, Л. В. Калугіна, Т. М. Тутченко,
Е. Ф. Чайківська, Т. І. Юско..... 62

Роль ендокринних руйнівників у передчасному виснаженні оваріального резерву
Ю. С. Мудра 72

Кишечний ендометріоз у клінічній практиці: аналіз локалізацій та поєднань з іншими формами та субтипами ендометріозу за #ENZIAN (2021)
Ю. С. Очеретна, О. І. Шевченко, Г. В. Шитова,
І. З. Гладчук..... 78

Роль вітаміну D як опосередкованого маркера оваріального резерву в жінок із рецидивними функціональними кістами яєчників
В. В. Мохній, О. М. Макачук, М. І. Римарчук,
О. М. Перхулин, О. І. Боднарюк..... 85

АКУШЕРСТВО

Прегравідарна підготовка та фетальне програмування у жінок із дефіцитом магнію
С. Б. Арбузова, О. В. Горбунова,
Х. В. Зарічанська, М. І. Ніколенко..... 94

Investigation of the role of CD56, IL-2, and IL-7 in Iraqi women with spontaneous miscarriage
H. E. Mohammed, S. A. H. AL-Sharqi,
B. H. Nameed 106

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

Features of management of ovarian cystic lesions in puberty: literature review
M. Yu. Sergienko, V. H. Siusiuka,
O. D. Kyryliuk, N. Yu. Boguslavska,
O. A. Roslik, Yu. V. Rublyova..... 113

Невиношування вагітності в Україні як проблемна складова демографічної ситуації

Н. Я. Жилка¹, О. С. Щербінська¹, С. В. Дудник², О. М. Ковальова², Х. В. Зарічанська¹, О. Є. Стельмах³

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

²Національна служба здоров'я України, м. Київ

³Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

Невиношування вагітності (НВ) є суттєвим чинником репродуктивних втрат і важливою складовою демографічної кризи в Україні. За оцінками, 15–20% клінічно підтверджених вагітностей завершуються самовільним перериванням. В умовах зниження народжуваності навіть незначне зростання частоти втрат вагітності чинить критичний вплив на демографічні показники. У статті проаналізовано статистичні дані, етіологічні чинники й визначено основні напрями профілактики НВ. **Мета дослідження:** аналіз показників НВ в Україні та визначення їхнього впливу на кризову демографічну ситуацію. **Матеріали та методи.** Проведено двоетапне ретроспективне епідеміологічне дослідження. На I етапі аналізували частоту передчасних пологів у 2025 р. та фактори ризику, що найбільше асоціюються з передчасним народженням; на II етапі – кількість передчасно народжених дітей та їхню смертність в акушерських стаціонарах або закладах охорони здоров'я педіатричного профілю (після переведення немовлят із зазначених закладів) у 2025 р. Застосовано бібліосемантичний, аналітичний, епідеміологічний, статистичний і концептуальний методи дослідження.

Результати. За результатами дослідження продемонстровано рівень впливу складових проблеми НВ на демографічну ситуацію в Україні. Основними причинами НВ визначено недотримання унормованих принципів регіоналізації перинатальної допомоги й організації неонатальної допомоги, недостатнє застосування профілактичних технологій та недосконалість маршрутизації пацієнток із загрозою НВ.

Висновки. НВ є важливою складовою демографічної кризи в Україні. Воно спричиняє значні демографічні втрати (до 40 тис. випадків втрати вагітності щорічно за віддаленими результатами), а в умовах критично низької народжуваності його вплив посилюється. Для України характерні додаткові фактори ризику, зокрема вплив війни, стресу та обмежений доступ до медичних послуг. Зниження частоти НВ можливе за умови комплексного підходу, що включає медичні, соціальні й державні заходи. Підвищення уваги до цієї проблеми є необхідним для збереження репродуктивного потенціалу нації. Зниження частоти НВ є реальним резервом підвищення народжуваності.

Ключові слова: невиношування вагітності, самовільні викидні, передчасні пологи, демографічна криза, перинатальні втрати, репродуктивне здоров'я, фактори ризику, клінічні дослідження.

Miscarriage in Ukraine as a problematic aspect of the demographic situation

N. Ya. Zhyłka, O. S. Shcherbinska, S. V. Dudnyk, O. M. Kovalova, K. V. Zarichanska, O. Ye. Stelmakh

Miscarriage is a significant factor in reproductive losses and an important component of the demographic crisis in Ukraine. It is estimated that 15–20% of clinically confirmed pregnancies end in spontaneous abortion. In conditions of declining birth rate, even a slight increase in the frequency of pregnancy losses has a critical impact on demographic indicators. The article analyzes statistical data, etiological factors and identifies the main approaches for prevention of miscarriage.

The objective: to analyse the preterm birth rate indicators in Ukraine to determine their impact on the crisis demographic situation.

Materials and methods. A two-stage retrospective epidemiological study was conducted. At stage I, the frequency of preterm births in 2025 and the risk factors most associated with preterm birth were studied; at stage II – the number of preterm infants and their mortality in obstetric hospitals or pediatric health care institutions (after their transfer from these hospitals) in 2025 were studied. Bibliosemantic, analytical, epidemiological, statistical and conceptual research methods were used.

Results. The results of the study show the level of influence of the components of the miscarriage problem on the demographic situation in Ukraine. The main causes of miscarriage were identified as non-compliance with the standardized principles of regionalization of perinatal care, organization of neonatal care, insufficient use of preventive technologies and imperfection of the route of patients with the threat of miscarriage.

Conclusions. Miscarriage is an important component of the demographic crisis in Ukraine. It causes significant demographic losses (up to 40 thousand cases annually according to long-term results) and in conditions of critically low birth rate, its impact is amplified. Ukraine has additional risk factors for miscarriage, in particular the influence of war, stress, and limited access to medical services. Reducing the frequency of miscarriage is possible with a comprehensive approach that includes medical, social and government measures. Increased attention to this problem is necessary to preserve the reproductive potential of the nation. Reducing the frequency of miscarriage is a real reserve for increasing birth rate.

Keywords: miscarriage, spontaneous abortions, premature births, demographic crisis, perinatal losses, reproductive health, risk factors, clinical studies.

Україна перебуває у стані глибокої демографічної кризи та залишається однією з країн із найнижчим рівнем народжуваності у світі. Починаючи з 2014 р., показники народжуваності в Україні (без урахування тимчасово окупованих російською федерацією територій) демонструють стійку тенденцію до зниження. Зокрема, у 2014 р. народилося 465,9 тис. дітей, тоді як у 2020 р. цей показник знизився до 299,1 тис., а у 2021 р. – до 273,8 тис. У період повномасштабної війни офіційна статистика не охоплює АР Крим та 4 області України: у 2022 р. зафіксовано 206,0 тис. народжень, у 2023 р. – 187,4 тис., у 2024 р. – 176,7 тис. [1, 2].

У «Стратегії демографічного розвитку України до 2040 року», затвердженій розпорядженням Кабінету Міністрів України від 30 вересня 2024 р. № 922-р [3], зазначено, що ще до початку повномасштабного вторгнення, у 2021 р., коефіцієнт народжуваності становив 1,16. Це значення не лише є нижчим за рівень простого відтворення населення (2,1–2,2), але й істотно поступається локальному максимуму 2012 р. (1,53).

За оцінками, фактичний сумарний коефіцієнт народжуваності в Україні може бути ще нижчим – у межах 0,8–0,9. Цей показник відображає середню кількість

дітей, яких народжує одна жінка протягом життя за умови збереження поточних вікових рівнів народжуваності. Він обчислюється як сума вікових коефіцієнтів народжуваності за всіма віковими інтервалами, не залежить від вікової структури населення та характеризує загальний рівень народжуваності в конкретному календарному році [1, 2, 4].

Мета дослідження: аналіз показників невиношування вагітності (НВ) в Україні та визначення їхнього впливу на кризову демографічну ситуацію.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено ретроспективне епідеміологічне дослідження, яке складалося з двох етапів. На I етапі досліджували частоту передчасних пологів у 2025 р. та фактори ризику, які найбільше асоціюються з передчасним народженням; на II етапі – кількість передчасно народжених дітей та їхню смертність в акушерських стаціонарах або закладах охорони здоров'я (ЗОЗ) педіатричного профілю (після переведення немовлят із зазначених закладів) у 2025 р. Детальні джерела інформації, критерії включення в дослідження та предмет дослідження наведено в табл. 1.

Таблиця 1

Джерела інформації та предмет дослідження

Параметри	I етап. Передчасні пологи	II етап. Передчасно народжені діти
Джерело інформації	ЕМЗ унікальних пацієнтів за пакетом «Медична допомога при пологах» (пакет № 7)	ЕМЗ унікальних пацієнтів за пакетом «Медична допомога новонародженим у складних неонатальних випадках (пакет № 8) із підставами для госпіталізації «Народжений у стаціонарі» або «Переведений з іншого закладу» та за пакетом «Стаціонарна допомога дорослим та дітям без проведення хірургічних операцій» (пакет № 4) з підставою для госпіталізації «Народження в закладі»
Загальна кількість унікальних пацієнтів	157 162	157 839
Критерії передчасних пологів та передчасного народження за НК 025	Коди: O09.3 «Тривалість вагітності 20–25 повних тижнів» O09.4 «Тривалість вагітності 26–33 повних тижнів» O09.5 «Тривалість вагітності 34 – < 37 повних тижнів» та/або O60 «Передчасні пологи та розродження»	Коди: P07.21 «Екстремальний ступінь незрілості, менше 24 повних тижнів» P07.22 «Екстремальний ступінь незрілості, 24 або більше повних тижнів, але менше 28 повних тижнів» P07.30 «Недоношеність, неуточнена» P07.31 «Інша недоношеність немовлят, 28 або більше повних тижнів, але менше 32 повних тижнів» P07.32 «Інша недоношеність немовлят, 32 або більше повних тижнів, але менше 37 повних тижнів»
Кількість передчасних пологів / передчасно народжених немовлят	8159 унікальних жінок	5755 унікальних немовлят
Предмет дослідження	1. Діагнози на НК 025 (коди O10, O11, O12, O20, O23, O24.0, O26.6, O30.0, O34.0, O34.1, O34.2, O34.3, O34.5, O40, O41, O43, O99.01) 2. Антенатальне спостереження жінки за пакетом «Ведення вагітності в амбулаторних умовах» (пакет № 35) 3. Шляхи госпіталізації жінки до акушерського стаціонару	Кількість унікальних пацієнтів із результатом лікування в ЕМЗ «Смерть»

Примітки: ЕМЗ – електронні медичні записи; НК 025 – Національний класифікатор НК 025:2021 «Класифікатор хвороб та споріднених проблем охорони здоров'я».

Показники самовільних викиднів у 2025 р.

Показники	Усього, абс. ч.	Частка, %
Кількість вагітностей у 2025 р. (за звітними даними амбулаторних ЗОЗ з акушерства та гінекології)	247 844	–
Самовільні викидні	7578	3,1
– з них при терміні вагітності до 12 тижнів	5925	78,2

Примітка: ЗОЗ – заклад охорони здоров'я.

Відмінності в кількості передчасних пологів за даними електронної системи охорони здоров'я (ЕСОЗ) та кількості передчасно народжених дітей, імовірно, зумовлені підходами до кодування, оскільки електронні медичні записи (ЕМЗ) за пакетом № 7 обліковувалися лікарями акушерами-гінекологами, а ЕМЗ за пакетами № 8 та № 4 – лікарями-неонатологами. Тому лікарі акушери-гінекологи при терміні вагітності 36–37 тижнів могли зазначати в ЕМЗ код О09.5, тоді як неонатологи після оцінки стану дитини та відсутності ознак недоношеності не зазначали в ЕМЗ код рубрики Р07. Безперечно, це питання потребує поглибленого аналізу.

Використовували основні статистичні характеристики, а саме: середнє значення (М) для визначення центральної тенденції та 95% довірчий інтервал (ДІ) для оцінки точності середнього значення. Гіпотези щодо рівності генеральних середніх перевіряли з використанням двостороннього t-критерію Стьюдента. Порівняння відносних, або виражених у відсотках, величин виконували за допомогою критерію χ^2 (хі-квадрат). Для ідентифікації факторів ризику, що достовірно асоціюються з розвитком передчасних пологів, спочатку виконували простий логістичний регресійний аналіз. Розраховували відношення шансів (ВШ) та його ДІ. Після ідентифікації достовірних факторів ризику застосовували множинний логістичний регресійний аналіз. Розрахунки виконували за допомогою пакета прикладних програм STATA 14.0 (StataCorp LLC, США).

Застосовано бібліосемантичний, аналітичний, епідеміологічний, статистичний та концептуальний методи дослідження.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, щорічно у світі відбувається близько 23 млн самовільних переривань вагітності, приблизно 1 з 5 вагітностей завершується втратою [5], а ризик втрати клінічно підтвердженої вагітності становить 15,3% [6]. В Україні, за даними офіційної статистики, яка, за оцінками науковців, недооцінює ранні втрати через неповний їх облік, обмежений доступ до репродуктивної допомоги, вплив стресових факторів, зокрема війни [6], цей показник становить 15–20%, а звичне НВ трапляється у близько 2% жінок репродуктивного віку (від 0,6 до 2,3%) [5, 7, 8]. Якщо екстраполювати наведені дані, кількісна оцінка демографічних втрат становить близько 200 тис. вагітностей щорічно, а потенційні втрати – 30–40 тис. ненароджених дітей на рік, що зіставно з населенням невеликого міста. Це свідчить про те, що навіть часткове зниження НВ могло б суттєво покращити демографічні показники.

Відповідно до класифікації НВ, унормованої наказом Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України від 03.11.2008 р. № 624 «Про внесення змін до наказу МОЗ України від 15 грудня 2003 року № 582 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги» та наказом МОЗ України

від 31.12.2004 р. № 676 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги» (зі змінами, внесеними згідно з наказом МОЗ України від 08.05.2014 р. № 310) [9], невиношування вагітності – це мимовільне (спонтанне) її переривання на ранніх термінах (до 12 тижнів – ранній самовільний аборт, на 13–22 тижні – пізній викидень), а також настання передчасних пологів у терміні 22–36 тижнів.

НВ належить до категорії несприятливих наслідків вагітності. Як показано в табл. 2, самовільні аборти залишаються проблемним питанням вітчизняного акушерства і гінекології. Із загальної кількості вагітних, які перебували під антенатальним спостереженням у 2025 р. (247 844 вагітних), самовільні викидні відбулися у 3,1% випадків, з яких у 78,2% – у ранні терміни (до 12 тижнів вагітності). Загальні втрати становили 7578 ненароджених дітей.

Динаміка показника НВ упродовж 2018–2023 рр. є позитивною: він знизився на 39,3% – з 5,6% на 100 пологів у 2018 р. до 3,4% у 2023 р. (рисунок) [10–12].

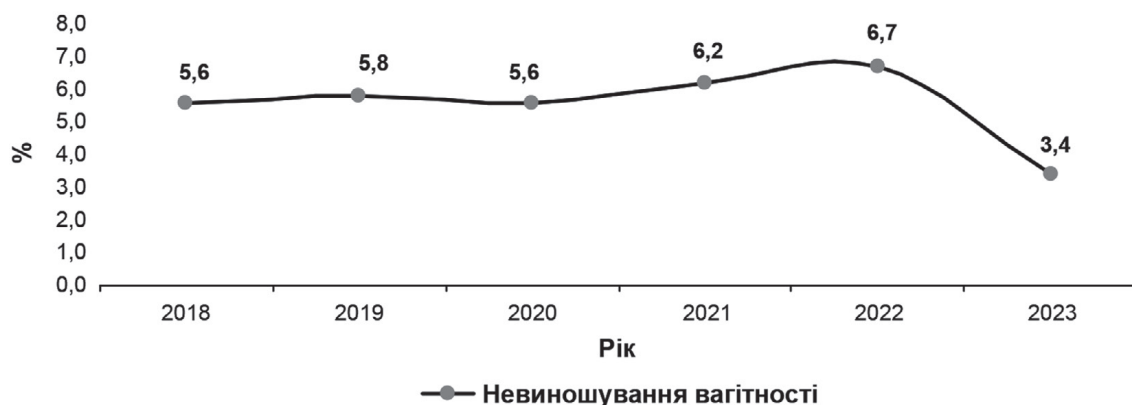
У 2025 р. показник передчасних пологів становив 3,6% (5712 випадків) від загальної кількості пологів (157 839) [11].

Тенденції передчасних пологів в Україні впродовж останніх 3 років залишаються стабільно негативними. Зокрема, у 2024 р. цей показник (5,8%) зріс на 41,4% порівняно з 2023 р., а у 2025 р. (3,6%) – на 5,9%.

Науковцями доведено, що НВ у короткостроковій перспективі є основною причиною смерті новонароджених, зумовлюючи до 60% летальних випадків.

Специфічними чинниками, що посилюють проблему НВ на сучасному етапі, є такі [10]:

- Війна та хронічний стрес:
 - підвищення рівня кортизолу;
 - зростання частоти передчасних пологів.
- Обмежений доступ до медичної допомоги:
 - порушення роботи перинатальних центрів;
 - міграція населення.
- Відкладене материнство:
 - середній вік матері зріс приблизно до 29–30 років;
 - у віці старше 35 років ризик втрат значно зростає.
- Медико-біологічні чинники:
 - генетичні аномалії;
 - ендокринні порушення;
 - імунологічні фактори;
 - інфекції (табл. 3).



Динаміка показника НВ в Україні на 100 пологів у 2018–2023 рр.

Таблиця 3

Медико-біологічні чинники НВ

Чинники	Частка, %
Генетичні аномалії	40–50
Ендокринні порушення	10–20
Імунологічні фактори	5–15
Інфекції	5–10
Невстановлені	до 50

За даними міжнародних та вітчизняних досліджень, НВ чинить вплив на репродуктивну поведінку. Зокрема, після двох втрат ризик відмови від наступної вагітності зростає на 20–30%, а до 30–40% жінок мають симптоми депресії після втрати вагітності. Це створює вторинний демографічний ефект, який складно виміряти, однак він є суттєвим [11, 13–22].

Серед генетичних факторів найчастіше фіксуються хромосомні аномалії ембріона (до 50% ранніх втрат) [23–29]; серед ендокринних порушень – недостатність лютеїнової фази та патологія щитоподібної залози [30]; серед імунологічних і тромбофілічних факторів – антифосфоліпідний синдром та спадковий тромбофілії [31]; серед інфекційних чинників – TORCH-інфекції (токсоплазмоз, краснуха, цитомегаловірус, герпес та інші) [32]; серед анатомічних причин – вроджені аномалії матки та істміко-цервікальна недостатність [23]. У значній частині випадків (до 50%) причина залишається невстановленою [8].

За нашими даними, на передчасне народження впливає низка організаційних, соматичних та акушерських факторів (табл. 4). Серед організаційних чинників слід відзначити госпіталізацію жінки за направленням, а також надання допомоги жінці за пакетами № 35 та № 7 в одному закладі, оскільки за такої моделі спостереження, коли забезпечується наступність надання медичної допомоги, ризик передчасного народження зменшується вдвічі. Водночас відсутність спостереження за жінкою в межах пакета № 35 та її доставлення до закладу бригадою екстреної медичної допомоги (ЕМД) достовірно підвищує ризик передчасних пологів.

Серед соматичних захворювань найбільше ВПШ щодо передчасних пологів зафіксовано для наявних раніше артеріальної гіпертензії (ВПШ = 2,51) та цукрового діабету 1-го типу (ВПШ = 2,14), печінкових розладів під час вагітності, пологів та у післяпологовий період (ВПШ = 3,24), анемії під час вагітності (ВПШ = 1,58). Серед акушерських станів найбільші ВПШ щодо передчасних пологів виявлено для патологічних станів плаценти (ВПШ = 3,18), цервікальної недостатності (ВПШ = 10,9), вроджених вад розвитку матки (ВПШ = 4,67), кровотечі в ранні терміни вагітності (ВПШ = 5,62), прееклампсії на тлі хронічної

артеріальної гіпертензії (ВПШ = 8,09). Найвищий ризик передчасного народження встановлено при двійні (ВПШ = 18,32).

Для остаточного з'ясування впливу факторів ризику, насамперед організаційного характеру, проведено множинний логістичний регресійний аналіз. Як свідчать результати, наведені в табл. 5, навіть за умови включення в регресійну модель усіх чинників ризику передчасних пологів, наступність надання медичної допомоги жінці достовірно зменшує ймовірність передчасних пологів, тоді як доставлення жінки бригадою ЕМД за ургентними показаннями майже втричі підвищує ризик передчасних пологів.

Серед клінічних чинників найбільші ризики передчасних пологів встановлено для вагітності двійнею (ВПШ = 17,38), при цервікальній недостатності (ВПШ = 8,33) та прееклампсії на тлі хронічної артеріальної гіпертензії (ВПШ = 5,94). Водночас усі інші досліджувані чинники також достовірно асоціювалися з передчасними пологами за результатами множинного логістичного регресійного аналізу. Проведений аналіз показників НВ відповідно до даних ЕСОЗ свідчить про порушення вимог основоположних принципів і підходів до регіоналізації перинатальної допомоги: забезпечення доступності, високої якості та безпеки медичної допомоги, її планового характеру, орієнтації на задоволеність пацієнта, залучення сім'ї, а також зменшення надмірного медичного втручання під час пологів. Реалізація цих принципів передбачає формування трирівневої системи перинатальної допомоги відповідно до потреб території, з урахуванням географічної доступності, кадрових ресурсів,

матеріально-технічного оснащення та визначеного маршруту пацієнтів.

Згідно з чинними нормативними вимогами, передчасні пологи мають відбуватися у ЗОЗ II та III рівнів перинатальної допомоги відповідно до ступеня перинатального ризику, встановленого у плановому порядку. Зокрема, у медичних закладах II рівня передбачено надання допомоги жінкам із середнім ступенем ризику, а також у випадках народження дітей

із масою тіла понад 1500 г і гестаційним віком від 34 тижнів. Водночас заклади III рівня мають забезпечувати медичну допомогу при високому акушерському та перинатальному ризику (з урахуванням сукупності чинників), а також при народженні немовлят із масою тіла ≤ 1500 г та/або гестаційним віком до 34 тижнів включно, зокрема новонароджених із критично низькою масою тіла незалежно від наявності супутніх захворювань [32–39]. Більшість пацієнток

Таблиця 4

Фактори ризику передчасних пологів за даними простого логістичного регресійного аналізу

Код за НК 025	Своєчасні пологи	Передчасні пологи	P ₁	ВШ [95% ДІ]	P ₂
Вік матері, роки (М [95% ДІ])	29,6 [29,6–29,62]	30,5 [30,49–30,5]	< 0,001	1,02 [1,02–1,028]	< 0,001
Відсутність спостереження за пакетом № 35, n (%)	20 283 (13,61)	1427 (17,49)	< 0,001	1,34 [1,27–1,43]	< 0,001
Надання медичної допомоги за пакетами № 35 та № 7 в одному закладі, n (%)	76 161 (51,11)	2735 (33,52)	< 0,001	0,48 [0,43–0,50]	< 0,001
Доставлена бригадою ЕМД, n (%)	10 244 (6,88)	1451 (17,78)	< 0,001	2,93 [2,75–3,11]	< 0,001
Госпіталізована за направленням, n (%)	16 660 (11,18)	722 (8,85)	< 0,001	0,77 [0,71–0,83]	< 0,001
O10 «Наявна раніше гіпертензія, що ускладнює вагітність, пологи та післяпологовий період», n (%)	1932 (1,30)	261 (3,2)	< 0,001	2,51 [2,20–2,86]	< 0,001
O11 «Прееклампсія на фоні хронічної гіпертензії», n (%)	249 (0,17)	109 (1,34)	< 0,001	8,09 [6,45–10,14]	< 0,001
O12 «Гестаційний (зумовлений вагітністю) набряк та протеїнурія без гіпертензії», n (%)	6654 (4,47)	268 (3,28)	< 0,001	0,72 [0,64–0,82]	< 0,001
O20 «Кровотеча в ранні терміни вагітності», n (%)	13 (0,01)	4 (0,05)	< 0,001	5,62 [1,83–17,24]	0,003
O23 «Інфекції сечостатевого тракту під час вагітності», n (%)	4592 (3,08)	434 (5,32)	< 0,001	1,76 [1,59–1,95]	< 0,001
O24.0 «Наявний раніше цукровий діабет 1-го типу», n (%)	5166 (3,47)	583 (7,15)	< 0,001	2,14 [1,96–2,34]	< 0,001
O26.6 «Печінкові розлади під час вагітності, пологів та у післяпологовому періоді», n (%)	379 (0,25)	67 (0,82)	< 0,001	3,24 [2,50–4,21]	< 0,001
O30.0 «Вагітність двійнею», n (%)	623 (0,42)	583 (7,15)	< 0,001	18,32 [16,33–20,5]	< 0,001
O34.0 «Вроджені вади розвитку матки, при яких мати потребує медичної допомоги», n (%)	315 (0,21)	80 (0,98)	< 0,001	4,67 [3,65–5,98]	< 0,001
O34.1 «Пухлина тіла матки, при якій мати потребує надання медичної допомоги», n (%)	2197 (1,47)	256 (3,14)	< 0,001	2,16 [1,89–2,47]	< 0,001
O34.2 «Медична допомога матері, пов'язана з рубцем матки», n (%)	16 180 (10,86)	1286 (15,76)	< 0,001	1,54 [1,44–1,63]	< 0,001
O34.3 «Медична допомога матері при цервікальній недостатності», n (%)	554 (0,37)	319 (3,91)	< 0,001	10,9 [9,48–12,53]	< 0,001
O34.5 «Медична допомога матері при інших аномаліях вагітної матки», n (%)	106 (0,07)	15 (0,18)	< 0,001	2,58 [1,51–4,44]	0,001
O40 «Полігідрамніон», n (%)	4759 (3,19)	419 (5,14)	< 0,001	1,64 [1,48–1,82]	< 0,001
O41 «Інші розлади, пов'язані з амніотичною рідиною та оболонками плода», n (%)	3359 (2,25)	552 (6,77)	< 0,001	3,14 [2,86–3,45]	< 0,001
O43 «Патологічні стани плаценти», n (%)	3985 (2,67)	656 (8,04)	< 0,001	3,18 [2,92–3,46]	< 0,001
O99.01 «Анемія під час вагітності», n (%)	5139 (3,45)	436 (5,34)	< 0,001	1,58 [1,42–1,74]	< 0,001

Примітки: ЕМД – екстрена медична допомога; НК 025 – Національний класифікатор НК 025:2021 «Класифікатор хвороб та споріднених проблем охорони здоров'я»; М – середнє значення; ВШ – відношення шансів; ДІ – довірчий інтервал.

Фактори ризику передчасних пологів за даними множинного логістичного регресійного аналізу

Предиктори	ВШ	95% ДІ	p
Надання медичної допомоги за пакетами № 35 та № 7 в одному закладі	0,53	0,50–0,55	< 0,001
Доставлена бригадою ЕМД	2,91	2,74–3,11	< 0,001
О10 «Наявна раніше гіпертензія, що ускладнює вагітність, пологи та післяпологовий період»	2,19	1,90–2,52	< 0,001
О11 «Преєклампсія на фоні хронічної гіпертензії»	5,94	4,66–7,58	< 0,001
О12 «Гестаційний (зумовлений вагітністю) набряк та протеїнурія без гіпертензії»	0,57	0,50–0,65	< 0,001
О20 «Кровотеча в ранні терміни вагітності»	3,36	0,99–11,3	< 0,001
О23 «Інфекції сечостатевого тракту під час вагітності»	1,46	1,32–1,63	< 0,001
О24.0 «Наявний раніше цукровий діабет 1-го типу під час вагітності»	2,01	1,83–2,21	< 0,001
О26.6 «Печінкові розлади під час вагітності, пологів та у післяпологовому періоді»	2,61	1,96–3,49	< 0,001
О30.0 «Вагітність двійнею»	17,38	15,36–19,63	< 0,001
О34.1 «Пухлина тіла матки, при якій мати потребує надання медичної допомоги»	1,74	1,51–2,00	< 0,001
О34.3 «Медична допомога матері при цервікальній недостатності»	8,33	7,15–9,70	< 0,001
О40 «Полігидрамніон»	1,27	1,13–1,42	< 0,001
О43 «Патологічні стани плаценти»	2,82	2,58–3,10	< 0,001
О99.01 «Анемія під час вагітності»	1,34	1,24–1,50	< 0,001

Примітки: ЕМД – екстрена медична допомога; ВШ – відношення шансів; ДІ – довірчий інтервал.

із передчасними пологами госпіталізуються в ургентному порядку (93,9%) (табл. 6), що знижує якість перинатальної допомоги: шляхом транспортування бригадою ЕМД – у 17,8% випадків, через самозвернення – у 63,6%, шляхом переведення з інших лікувальних закладів – у 9,8%, і лише у 8,9% випадків – за направленням лікаря. За результатами такої організації допомоги показник мертвородження становив 6,9%, тобто втрачено 761 дитину. У розрізі областей цей показник є надзвичайно високим, що потребує ретельного аналізу причин.

Актуальність визначеної проблеми підтверджується результатами, отриманими під час II етапу дослідження.

Кількість передчасно народжених дітей у 2025 р., за даними ЕСОЗ, становила 3,6%. При цьому частка летальних випадків серед новонароджених з екстремальним ступенем незрілості (менше ніж 24 повні тижні гестації, код за НК 025 – Р07.21) становила 92,3%; у терміні 24 або більше повних тижнів, але менше ніж 28 тижнів гестації (код за НК 025 – Р07.22) – 65,4%; за неутроченого терміну вагітності (код за НК 025 – Р07.30) – 6,0%; у терміні 28 або більше повних тижнів, але менше ніж 32 тижні (код за НК 025 – Р07.31) – 15,5%; у терміні 32 або більше повних тижнів, але менше ніж 37 повних тижнів (код за НК 025 – Р07.32) – 1,55%. Загалом втрачено 297 дітей (табл. 7).

Виходжування недоношених новонароджених потребує кваліфікованого персоналу та належного ресурсного забезпечення. За результатами діяльності акушерських стаціонарів у 2025 р. у ЗОЗ, які мають неонатальний пакет, що підсилює ресурси лікувального

закладу, народилося 5246 недоношених новонароджених, що становить 3,3% від загальної кількості дітей, народжених у 2025 р., та 91,2% від загальної кількості передчасно народжених дітей у 2025 р. (табл. 8).

У цих стаціонарах помер 291 недоношений новонароджений, що становить 5,5% і перевищує відповідний загальний показник по країні (5,2%) за тими самими критеріями класифікатора, що свідчить про необхідність удосконалення статистичної звітності, а також технологій електронної реєстрації випадків.

У Вінницькій (10,6%), Івано-Франківській (6,3%), Житомирській (7,1%), Львівській (7,9%), Миколаївській (13,2%), Рівненській (8,2%), Херсонській (15,4%), Хмельницькій (8,7%), Чернігівській (11,4%) областях та м. Київ (6,1%) частка летальних випадків серед передчасно народжених дітей у пологових стаціонарах, які мають пакет № 8, перевищує загальний показник по Україні (5,5%). При цьому не оцінювалися інші аспекти ресурсного забезпечення конкретних лікувальних закладів та кадрового потенціалу, однак отримані показники вказують на необхідність проведення поглибленого дослідження у цих регіонах.

Аналіз діяльності акушерських стаціонарів у 2025 р., які не мають пакета № 8, показав, що в цих закладах народилося 750 недоношених дітей, що становить 0,5% від загальної кількості народжених дітей (157 833 випадки) та 13,0% від загальної кількості передчасно народжених дітей (5755 випадків) (табл. 9).

З огляду на отримані результати (91,2% недоношених дітей народилися у пологових стаціонарах, які мають пакет № 8, і 13,0% – у пологових стаціонарах, які не мають пакета № 8), ймовірно є хибна реєстрація в ЕСОЗ кількості недоношених новонароджених.

Таблиця 6

Показники регіоналізації перинатальної допомоги у розрізі областей, 2025 р.

Регіони, область	Усі пологи	Передчасні пологи, абс. ч.	Частка, %	Ургентні пологи, абс. ч.	Частка, %	Переведено до іншого ЗОЗ, абс. ч.	Частка, %	Транспортування бригадою ЕМД, абс. ч.	Частка, %	Самозвернення, абс. ч.	Частка, %	За направленням, абс. ч.	Частка, %	Переведення, абс. ч.	Частка, %	Мертвонародженість, абс. ч.	Частка, %
Україна	157 162	8159	5,19	7662	93,91	97	1,19	1451	17,78	5188	63,59	722	8,85	798	9,78	561	6,88
Вінницька	7048	349	4,95	346	99,14	3	0,86	54	15,47	216	61,89	5	1,43	74	21,20	22	6,30
Волинська	7482	355	4,74	315	88,73	1	0,28	45	12,68	262	73,80	42	11,83	6	1,69	23	6,48
Дніпропетровська	12 276	718	5,85	663	92,34	3	0,42	287	39,97	343	47,77	81	11,28	7	0,97	71	9,89
Донецька	501	9	1,80	9	100,00	-	-	5	55,56	3	33,33	1	11,11	0	0,00	1	11,11
Житомирська	5836	369	6,32	367	99,46	11	2,98	125	33,88	208	56,37	21	5,69	15	4,07	20	5,42
Закарпатська	7543	359	4,76	342	95,26	2	0,56	16	4,46	337	93,87	3	0,84	3	0,84	37	10,31
Запорізька	2736	91	3,33	87	95,60	-	-	7	7,69	77	84,62	2	2,20	5	5,49	3	3,30
Івано-Франківська	7141	284	3,98	233	82,04	-	-	40	14,08	181	63,73	51	17,96	12	4,23	18	6,34
Київська	4704	151	3,21	142	94,04	1	0,66	47	31,13	92	60,93	12	7,95	0	0,00	16	10,60
Кіровоградська	3503	219	6,25	200	91,32	2	0,91	30	13,70	161	73,52	21	9,59	7	3,20	19	8,68
Львівська	14 785	762	5,15	731	95,93	4	0,52	78	10,24	570	74,80	4	0,52	110	14,44	46	6,04
м. Київ	21 295	1246	5,85	1185	95,10	1	0,08	213	17,09	831	66,69	64	5,14	138	11,08	63	5,06
Миколаївська	4069	165	4,06	152	92,12	-	-	37	22,42	89	53,94	35	21,21	4	2,42	15	9,09
Одеська	11 557	615	5,32	564	91,71	-	-	98	15,93	454	73,82	61	9,92	2	0,33	40	6,50
Полтавська	5424	508	9,37	503	99,02	65	12,80	49	9,65	325	63,98	134	26,38	0	0,00	22	4,33
Рівненська	8702	452	5,19	423	93,58	1	0,22	22	4,87	293	64,82	11	2,43	126	27,88	29	6,42
Сумська	2901	136	4,69	131	96,32	-	-	23	16,91	69	50,74	16	11,76	28	20,59	12	8,82
Тернопільська	4486	232	5,17	207	89,22	-	-	23	9,91	184	79,31	25	10,78	0	0,00	13	5,60
Харківська	6757	371	5,49	318	85,71	-	-	134	36,12	144	38,81	93	25,07	0	0,00	31	8,36
Херсонська	193	14	7,25	14	100,00	-	-	4	28,57	8	57,14	0	0,00	2	14,29	0	0,00
Хмельницька	5668	263	4,64	244	92,78	1	0,38	34	12,93	109	41,44	15	5,70	105	39,92	16	6,08
Черкаська	4340	181	4,17	179	98,90	-	-	29	16,02	70	38,67	2	1,10	80	44,20	22	12,15
Чернівецька	5021	172	3,43	171	99,42	2	1,16	19	11,05	79	45,93	0	0,00	74	43,02	16	9,30
Чернігівська	3194	138	4,32	136	98,55	-	-	32	23,19	83	60,14	23	16,67	0	0,00	8	5,80

Примітки: ЗОЗ – заклад охорони здоров'я; ЕМД – екстрена медична допомога.

Показник смертності передчасно народжених дітей у пологових стаціонарах України

Показники	Кількість немовлят, абс. ч.	Кількість померлих	
		абс. ч.	%
Екстремальний ступінь незрілості, менше ніж 24 повні тижні (код за НК 025 – P07.21)	26	24	92,3
Екстремальний ступінь незрілості, 24 або більше повних тижнів, але менше ніж 28 тижнів (код за НК 025 – P07.22)	182	119	65,4
Недоношеність, неуточнена (код за НК 025 – P07.30)	67	4	6,0
Інша недоношеність немовлят, 28 або більше повних тижнів, але менше 32 тижнів (код за НК 025 – P07.31)	476	74	15,5
Інша недоношеність немовлят, 32 або більше повних тижнів, але менше 37 повних тижнів (код за НК 025 – P07.32)	5024	76	1,55
Загалом по Україні	5755	297	5,2

Примітка: НК 025 – Національний класифікатор НК 025:2021 «Класифікатор хвороб та споріднених проблем охорони здоров'я».

Показник смертності передчасно народжених дітей у пологових стаціонарах, які мають пакет № 8, у розрізі регіонів

Регіони, область	Пацієнти, п		Пацієнти, п		Пацієнти, п		Пацієнти, п		Пацієнти, п		Пацієнти, п		Частка померлих, %
	З них померли, п	З них померли, п	З них померли, п	З них померли, п	З них померли, п	З них померли, п	З них померли, п	З них померли, п	З них померли, п	З них померли, п			
Класифікатор	P07.21	P07.22	P07.22	P07.30	P07.30	P07.31	P07.31	P07.32	P07.32	Разом	Разом	Разом	
Вінницька	–	–	10	7	–	–	21	7	139	4	170	18	10,6
Волинська	2	2	4	–	–	–	27	2	190	1	223	5	2,2
Дніпропетровська	2	2	16	8	–	–	47	6	411	6	476	22	4,6
Донецька	–	–	–	–	–	–	–	–	2	–	2	–	–
Івано-Франківська	2	2	8	8	–	–	15	4	278	5	303	19	6,3
Житомирська	–	–	6	4	–	–	38	8	166	3	210	15	7,1
Закарпатська	2	–	1	1	–	–	7	–	109	–	119	1	0,8
Запорізька	–	–	4	1	–	–	19	2	158	–	181	3	1,7
Київська	–	–	1	–	–	–	5	–	78	1	84	1	1,2
Кіровоградська	1	1	6	5	–	–	17	–	106	–	130	6	0,8
Львівська	3	3	16	13	–	–	46	10	391	10	456	36	7,9
м. Київ	6	6	34	26	–	–	66	12	843	14	949	58	6,1
Миколаївська	–	–	11	9	–	–	21	3	82	3	114	15	13,2
Одеська	2	2	12	7	2	–	23	6	321	3	360	18	5,0
Полтавська	1	1	8	5	–	–	22	1	288	–	319	7	2,2
Рівненська	–	–	6	4	–	–	13	3	177	9	196	16	8,2
Сумська	1	1	6	2	–	–	8	–	68	–	83	3	3,6
Тернопільська	–	–	4	–	–	–	15	–	190	1	209	1	0,47
Харківська	2	2	2	1	1	1	11	1	160	4	176	9	5,1
Херсонська	–	–	1	1	–	–	1	–	11	1	13	2	15,4
Хмельницька	2	2	9	9	15	–	17	4	153	2	196	17	8,7
Черкаська	–	–	2	–	14	–	10	2	77	2	103	4	3,9
Чернігівська	–	–	1	1	–	–	8	4	79	5	88	10	11,4
Чернівецька	–	–	6	4	9	–	8	–	63	1	86	5	5,8
Україна	26	24	174	116	41	1	465	75	4540	75	5246	291	5,5

Примітки: P07.21 – екстремальний ступінь незрілості, менше ніж 24 повні тижні; P07.22 – екстремальний ступінь незрілості, 24 або більше повних тижнів, але менше ніж 28 тижнів; P07.30 – недоношеність, неуточнена; P07.31 – інша недоношеність немовлят, 28 або більше повних тижнів, але менше 32 тижнів; P07.32 – інша недоношеність немовлят, 32 або більше повних тижнів, але менше 37 повних тижнів.

Показник смертності передчасно народжених дітей у пологових стаціонарах, які не мають неонатального пакета, у розрізі регіонів

Регіони, область	Пацієнти, п	З них померли, п	Пацієнти, п	З них померли, п	Пацієнти, п	З них померли, п	Пацієнти, п	З них померли, п	Пацієнти, п	З них померли, п	Частка померлих, %
Класифікатор	P07.22		P07.30		P07.31		P07.32		Разом		
Вінницька	–	–	–	–	–	–	56	–	56	–	–
Волинська	1	–	2	–	3	–	18	1	24	1	4,2
Дніпропетровська	1	1	–	–	–	–	82	–	83	1	1,2
Донецька	–	–	–	–	–	–	6	–	6	–	–
Івано-Франківська	–	–	1	1	1	–	35	–	37	1	2,7
Житомирська	–	–	2	–	2	–	25	–	29	–	–
Закарпатська	–	–	–	–	–	–	15	–	15	–	–
Запорізька	–	–	–	–	–	–	29	–	29	–	–
Київська	–	–	–	–	–	–	51	–	51	–	–
Кіровоградська	–	–	–	–	1	–	12	–	13	–	–
Львівська	–	–	2	–	–	–	49	–	51	–	–
м. Київ	–	–	1	–	–	–	9	1	10	1	10,0
Миколаївська	5	1	–	–	3	–	37	–	45	1	2,2
Одеська	5	2	5	–	4	–	39	–	53	2	3,8
Полтавська	–	–	1	–	1	–	10	–	12	–	–
Рівненська	–	–	–	–	2	–	72	–	74	–	–
Сумська	–	–	–	–	–	–	2	–	2	–	–
Тернопільська	–	–	–	–	–	–	6	–	6	–	–
Харківська	–	–	1	–	–	–	18	–	19	–	–
Херсонська	–	–	14	–	–	–	11	–	25	–	–
Хмельницька	–	–	–	–	1	–	8	–	9	–	–
Черкаська	–	–	–	–	–	–	21	–	21	–	–
Чернігівська	–	–	–	–	–	–	56	–	56	–	–
Чернівецька	1	–	2	–	3	–	18	1	24	1	4,2
Україна	13	4	31	1	21	–	629	3	750	8	1,1

Примітки: P07.22 – екстремальний ступінь незрілості, 24 або більше повних тижнів, але менше ніж 28 тижнів; P07.30 – недоношеність, не уточнена; P07.31 – інша недоношеність немовлят, 28 або більше повних тижнів, але менше 32 тижнів; P07.32 – інша недоношеність немовлят, 32 або більше повних тижнів, але менше 37 повних тижнів.

Щодо організації медичної допомоги недоношеним новонародженим, спостерігається значна кількість недоношених дітей у пологових стаціонарах, які не мають неонатального пакета (750 випадків), що свідчить про порушення основоположних принципів та підходів до регіоналізації перинатальної допомоги. Сумнівною є виживаність 62 недоношених дітей (табл. 5) з екстремальним ступенем незрілості (P07.22, P07.30, P07.31) за відсутності у пологових стаціонарах неонатального пакета.

Таким чином, НВ є мультиплікативним чинником демографічного спаду [40]. Соціально-економічні наслідки НВ включають збільшення витрат системи охорони здоров'я, потребу в довготривалому лікуванні,

втрату працездатності, а також демографічні й економічні збитки. Отже, проблема виходить за межі клінічної медицини та потребує державного реагування [41–43].

Сучасні підходи до профілактики НВ включають прегравідарну підготовку (генетичне консультування, корекцію хронічних захворювань), ранню діагностику (скринінг гормональних та імунологічних порушень), медичну підтримку вагітності (прогестеронову та, за показаннями, антикоагулянтну терапію), а також психологічну допомогу (підтримку жінок після втрат) [30–32].

Державна політика й перспективи щодо зниження впливу НВ передбачають удосконалення реєстрів репродуктивних втрат, забезпечення доступу до спеціалі-

зованої допомоги, розширення програм репродуктивного здоров'я, інтеграцію психологічної підтримки до клінічних протоколів і медичних стандартів [41–44].

ВИСНОВКИ

НВ є важливою складовою демографічної кризи в Україні. Воно спричиняє значні демографічні втрати (до 40 тис. випадків втрати вагітності щорічно за віддаленими результатами), а в умовах критично низь-

кої народжуваності його вплив посилюється. Для України характерні додаткові фактори ризику, зокрема вплив війни, стресу та обмежений доступ до медичних послуг. Зниження частоти НВ можливе за умови комплексного підходу, що включає медичні, соціальні та державні заходи. Підвищення уваги до цієї проблеми є необхідним для збереження репродуктивного потенціалу нації. Зниження частоти НВ є реальним резервом підвищення народжуваності.

Відомості про авторів

Жылка Надія Яківна – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (067) 790-85-85. *E-mail:* zhyuka.nadya@gmail.com
ORCID: 0000-0003-0732-1141

Щербінська Олена Станіславівна – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (067) 507-27-27. *E-mail:* 703alena@gmail.com
ORCID: 0000-0002-5401-7110

Дудник Світлана Валеріївна – Національна служба здоров'я України, м. Київ; тел.: (095) 528-82-73. *E-mail:* sv.dudnik@ukr.net
ORCID: 0000-0002-7012-424X

Ковальова Олена Михайлівна – Національна служба здоров'я України, м. Київ; тел.: (050) 578-64-36. *E-mail:* kovalova.olena@gmail.com
ORCID: 0000-0002-4007-1749

Зарічанська Христина Володимирівна – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (067) 352-01-44. *E-mail:* zarichanska@ukr.net
ORCID: 0000-0003-0357-3261

Стельмах Олена Євгенівна – Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України; тел.: (050) 106-59-75. *E-mail:* stelmakh@tdmu.edu.ua
ORCID: 0009-0005-3310-5970

Information about the authors

Zhyuka Nadiya Ya. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (067) 790-85-85. *E-mail:* zhyuka.nadya@gmail.com
ORCID: 0000-0003-0732-1141

Shcherbinska Olena S. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (067) 507-27-27. *E-mail:* 703alena@gmail.com
ORCID: 0000-0002-5401-7110

Dudnyk Svitlana V. – National Health Service of Ukraine, Kyiv; tel.: (095) 528-82-73. *E-mail:* sv.dudnik@ukr.net
ORCID: 0000-0002-7012-424X

Kovalova Olena M. – National Health Service of Ukraine, Kyiv; tel.: (050) 578-64-36. *E-mail:* kovalova.olena@gmail.com
ORCID: 0000-0002-4007-1749

Zarichanska Khrystyna V. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (067) 352-01-44. *E-mail:* zarichanska@ukr.net
ORCID: 0000-0003-0357-3261

Stelmakh Olena Ye. – Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of MOH of Ukraine; tel.: (050) 106-59-75. *E-mail:* stelmakh@tdmu.edu.ua
ORCID: 0009-0005-3310-5970

ПОСИЛАННЯ

1. State Statistics Service of Ukraine. Population size and natural change [Online]. Kyiv: State Statistics Service of Ukraine; 2024. Available from: <https://stat.gov.ua/uk/releases/chyselnist-ta-prirodnyy-rukh-naselennya-6>.
2. State Statistics Service of Ukraine. Statistical yearbook of Ukraine for 2023 [Internet]. Kyiv: State Statistics Service of Ukraine; 2024. Available from: https://www.ukrstat.gov.ua/druk/publi-cat/kat_u/2023/zb/11/year_23_u.pdf.
3. Cabinet of Ministers of Ukraine. Praise of the Strategy for the Demographic Development of Ukraine for the period up to 2040 [Internet]. 2024. Order No. 922-r; 30 June 2024. Available from: <https://www.kmu.gov.ua/npas/pro-skhvalen-ia-stratehii-demohrafichnoho-rozvytku-ukrainy-na-period-do-2040-roku-922r-300924>.
4. State Statistics Service of Ukraine. Demographic and social statistics [Online]. Kyiv: State Statistics Service of Ukraine. Available from: https://www.ukrstat.gov.ua/operativ/menu/menu_u/ds.htm.
5. World Health Organization. 1 in 6 people globally affected by infertility [Internet]. Geneva: WHO; 2021. Available from: <https://www.who.int/news/item/04-04-2023-1-in-6-people-globally-affected-by-infertility/>.
6. Quenby S, Gallos ID, Dhillon-Smith RK, Podesek M, Stephenson MD, Fisher J, et al. Miscarriage matters: the epidemiological, physical, psychological, and economic costs of early pregnancy loss. *Lancet*. 2021;397:1658-67. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00682-6.
7. Center for Medical Statistics, Ministry of Health of Ukraine. Key indicators of population health and the activities of healthcare facilities in Ukraine [Online]. Kyiv: Ministry of Health of Ukraine; 2023. 90 p.
8. ESHRE Guideline Group on RPL; Bender AR, Christiansen OB, Elson J, Kolte AM, Lewis S, et al. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss: an update in 2022. *Hum Reprod Open*. 2023;2023(1):hoad002. doi: 10.1093/hropen/hoad002.
9. Ministry of Health of Ukraine. On amendments to orders of the Ministry of health of Ukraine regarding the approval of clinical protocols for obstetric and gynecological care [Internet]. 2008. Order No. 624 (as amended by Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 310 dated May 8, 2014); 2008 Nov 3. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1075-08>.
10. Zabolotko VM, editor. Monitoring the quality of healthcare services during the reform of obstetric and pediatric care for the population of Ukraine in healthcare facilities under the jurisdiction of the Ministry of Health of Ukraine, 2017–2021 [Internet]. Kyiv; 2022. 47 p.
11. Center for Public Health, Ministry of Health of Ukraine. Statistical data and analytical reports [Online]. Kyiv: Center for Public Health, Ministry of Health of Ukraine; 2023–2025. Available from: <https://phc.org.ua/monitoring-i-statistika>.

12. Moiseienko RO, Zhylyka NYa, Goida NG, Dudina OO, Golubchikov MV, Ohtysiuk ZhS. The state of female reproductive health in Ukraine. *Ukrainian Nation's Health*. 2023;(1):51-9. doi: 10.32782/2077-6594/2023.1/09.
13. Zhylyka N, Kovalova O, Shcherbinska O, Dudnyk S, Netskar I. Problems of regionalization of perinatal care as a component of the demographic crisis in Ukraine. *Reprod Health Woman*. 2025;(5):8-16. doi: 10.30841/2708-8731.5.2025.337938.
14. UNICEF. Situation Analysis of Children in Ukraine: 2024 [Internet]. Kyiv: UNICEF; 2024. Available from: https://www.unicef.org/ukraine/en/media/49206/file/UNICEF_SitAn_2024_ENG.pdf.pdf.
15. United Nations Population Fund. Sexual and Reproductive Health and Rights Assessment in Ukraine: Desk Review [Internet]. Kyiv: UNFPA; 2025. Available from: <https://ukraine.unfpa.org/en/publications/sexual-and-reproductive-health-and-rights-assessment-ukraine-desk-review>.
16. Organisation for Economic Co-operation and Development. Education at a Glance 2023: OECD indicators [Internet]. Paris: OECD Publishing; 2023. Available from: <https://doi.org/10.1787/e13bef63-en>.
17. United Nations Population Fund. State of world population 2024: Interwoven lives, threads of hope [Internet]. New York: UNFPA; 2024. 172 p. Available from: <https://www.unfpa.org/sites/default/files/pub-pdf/swp2024-english-240327-web.pdf>.
18. UN Women. Gender equality and women's empowerment in Ukraine: Situation analysis. New York: UN Women; 2024. 18 p.
19. Zhylyka N, Slabkiy G, Shcherbinska O. The state of female reproductive health in Ukraine: Literature review. *Reprod Endocrinol*. 2021;(60):67-71. doi: 10.18370/2309-4117.2021.60.67-71.
20. Marmazova NV, Lukyanenko NE. Ecology and human health. Kharkiv: Kharkiv National Medical University; 2020. 25 p.
21. Seiz M, Eremenko T, Salazar L. Socio-economic differences in access to and use of Medically Assisted Reproduction (MAR) in a context of increasing childlessness [Internet]. Luxembourg: Publications Office of the European Union; 2023. Available from: https://joint-research-centre.ec.europa.eu/system/files/2023-01/JRC132097_socioeconomic_differences_in_access_to_and_use_of_medically_assisted_reproduction.pdf.
22. Pelikh A, Remes H, Metsä-Simola N, Goisis A. Partnership trajectories preceding medically assisted reproduction. *Population Studies*. 2024;78(2):341-60. doi: 10.1080/00324728.2023.2215213.
23. Klimenko IA, Tkachenko VI. Infertility: Etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment. Kyiv: Zdorovyie; 2020. 56 p.
24. Black K, Ølgaard S, Khoei AA, Glazer C, Ohl DA, Jensen CFS. The genetic landscape of male factor infertility and implications for men's health and future generations. *Uro*. 2025;5(1):2. doi: 10.3390/uro5010002.
25. Krausz C, Riera-Escamilla A. Genetics of male infertility. *Nat Rev Urol*. 2021;18(6):369-84. doi: 10.1038/s41585-018-0003-3.
26. Tüttelmann F, Wyrwoll MJ, Steingröver J, Weacker P. The genetics of female and male infertility. *Dtsch Arztebl Int*. 2025;122(5):115-20. doi: 10.3238/arztebl.m2024.0259.
27. Practice Committees of the American Society for Reproductive Medicine and the Society for Assisted Reproductive Technology. The use of preimplantation genetic testing for aneuploidy (PGT-A): a committee opinion. *Fertil Steril*. 2018;109(3):429-36. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.01.002.
28. Bazrgar M, Gourabi H. Editorial: Genetics of female infertility. *Front Genet*. 2023;14:1297173. doi: 10.3389/fgene.2023.1297173.
29. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2026;125(5):1178-89. doi: 10.1016/j.fertnstert.2026.03.001.
30. Dimitriadis E, Menkhorst E, Saito S, Kutteh WH, Brosens JJ. Recurrent pregnancy loss. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):98. doi: 10.1038/s41572-020-00228-z.
31. Romero R, Gomez-Lopez N, Kusanovic JP, Pacora P, Panaitescu B, Erez O, et al. Clinical Chorioamnionitis at Term: New insights into the etiology, microbiology, and the fetal, maternal and amniotic cavity inflammatory responses. *Nogyogyasazati Szuleszeti Tovabbkepzo Szemle*. 2018;20(3):103-12.
32. Ministry of Health of Ukraine. On improving the organization of medical care for mothers and newborns in perinatal centers [Internet]. 2011. Order No. 726; 2011 Oct 31. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0068-12#Text>.
33. Cabinet of Ministers of Ukraine. On approval of the health care system development strategy until 2030 and operational action plan for 2025–2027 [Internet]. 2025. Resolution No. 34-p.; 2025 Jan 17. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/34-2025-%D1%80#Text>.
34. Moiseienko RO, Goida NG, Dudina OO, Bodnaruk NM. Development of perinatal medicine in Ukraine in the context of international approaches. *Wiad Lek*. 2021;74(3):761-6.
35. World Health Organization. Newborn mortality – Fact sheet [Internet]. Geneva: WHO; 2024. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/newborn-mortality>.
36. Cabinet of Ministers of Ukraine. Some issues of creating hospital districts [Internet]. 2019. Resolution No. 1074; 2019 Nov 27. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1074-2019-%D0%BF>.
37. Ministry of Health of Ukraine. On approval of the volume of secondary (specialized) medical care to be provided by multidisciplinary intensive care hospitals of the first and second level and amendments to the procedure for regionalization of perinatal care [Internet]. 2018. Order No. 1881; 2018 Oct 19. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1292-18#Text>.
38. Ministry of Health of Ukraine. On approval of the procedure for transportation of pregnant women, women in labor and women in childbirth in Ukraine [Internet]. 2015. Order No. 51; 2015 Feb 6. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0220-15#Text>.
39. Ministry of Health of Ukraine. On approval of the procedure for transportation of newborns of high perinatal risk in Ukraine [Internet]. 2013. Order No. 1024; 2013 Nov 28. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z2110-13#Text>.
40. Cuenca D. Pregnancy loss: Consequences for mental health. *Front Glob Womens Health*. 2023;3:1032212. doi: 10.3389/fgwh.2022.1032212.
41. World Bank. Fertility rate, total (births per woman) [Internet]. Washington (DC): World Bank; 2022. Available from: <https://data.worldbank.org/indicator/SP.DYN.TFRT.IN>.
42. World Health Organization. Global Health Estimates [Internet]. Geneva: WHO; 2021. Available from: <https://www.who.int/data/global-health-estimates>.
43. Zhylyka N, Shcherbinska O, Goida N, Golubchikov M. The impact of national strategies for preserving reproductive health on the improvement of the demographic situation in Ukraine. *Reprod Health Woman*. 2024;(4):8-15. doi: 10.30841/2708-8731.4.2024.308990.
44. Goida N, Moiseienko R, Zhylyka N, Golubchikov M, Ohtysiuk Z. Regulatory and legal support for the implementation of state policy in the health care of the population of Ukraine. *Fam Med Eur Pract*. 2025;(2):26-32. doi: 10.30841/2786-720X.2.2025.331921.

Стаття надійшла до редакції 16.04.2026. – Дата першого рішення 22.04.2026. – Стаття подана до друку 22.05.2026

Роль клінічних досліджень у розвитку фармацевтичної науки

Г. В. Зайченко¹, С. П. Посохова²

¹Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

²Одеський національний медичний університет

Мета дослідження: аналіз впливу сучасних клінічних досліджень (КД) на розвиток фармацевтичної науки для забезпечення пацієнтів ефективними та безпечними лікарськими засобами.

Матеріали та методи. Застосовано бібліосемантичний метод для аналізу стандартизації функцій міжнародних регуляторних органів, зокрема Food and Drug Administration та European Medicines Agency, які вимагають суворого дотримання принципів Good Clinical Practice та настанов International Council for Harmonisation, що гарантує етичність, достовірність і відтворюваність КД. Сучасна методологія КД ґрунтується на використанні рандомізації, подвійного сліпого контролю, визначенні контрольних груп і забезпеченні достатньої статистичної потужності. Такі підходи дають змогу мінімізувати систематичні похибки та забезпечити валідність результатів.

Результати. У статті наведено аналітичні дані щодо КД як базової складової фармацевтичної науки, що сприяє трансформації фундаментальних наукових ідей у практичні терапевтичні рішення, висвітлено сучасну методологію КД, охарактеризовано інноваційні процеси формування дизайну КД, зокрема адаптивні та цифрові підходи.

Висновки. КД відіграють центральну роль у розвитку сучасної фармацевтичної науки, забезпечуючи перехід від фундаментальних досліджень до створення ефективних і безпечних лікарських засобів. У сучасних умовах їх еволюція визначається впровадженням штучного інтелекту, персоналізованої медицини, децентралізованих підходів та цифрових технологій моніторингу. Інтеграція інноваційних методів, адаптивних дизайнів досліджень, а також забезпечення прозорості даних і дотримання високих етичних стандартів формують нову парадигму клінічних випробувань і сприяють сталому, технологічно орієнтованому розвитку фармацевтичної галузі.

Ключові слова: клінічні дослідження, фармацевтична наука, регуляторна гармонізація клінічних досліджень, децентралізація клінічних досліджень, етика, охорона здоров'я, репродуктивне здоров'я, нормативно-правове забезпечення, соціально-медичні проблеми.

The role of clinical trials in the development of pharmaceutical science

G. V. Zaychenko, S. P. Posohova

The objective: to analyze the impact of modern clinical trials (CTs) on the development of pharmaceutical science to provide patients with effective and safe medicines.

Materials and methods. The bibliosemantic method was used to standardize the functions of international regulatory institutions, in particular the Food and Drug Administration and European Medicines Agency, which require strict adherence to the principles of Good Clinical Practice and International Council for Harmonisation guidelines, which guarantees the ethics, reliability and reproducibility of CTs. Modern CT methodology is based on the use of randomization, double-blind control, the definition of control groups and ensuring sufficient statistical significance. Such approaches allow to minimize the systematic errors and ensure the validity of the results.

Results. The article presents analytical data on CTs as a basic component of pharmaceutical science, which contributes to the transformation of fundamental scientific ideas into practical therapeutic solutions. The modern methodology of CTs is highlighted, innovative processes for forming the design of CTs are shown, including adaptive and digital approaches.

Conclusions. CTs play a central role in the development of modern pharmaceutical science, facilitating the transition from basic research to the creation of effective and safe medicines. In modern conditions, their evolution is determined by the introduction of artificial intelligence, personalized medicine, decentralized approaches and digital monitoring technologies. The integration of innovative methods, adaptive research designs, as well as ensuring data transparency and adherence to high ethical standards form a new paradigm of clinical studies and contribute to the sustainable, technology-driven development of the pharmaceutical industry.

Keywords: clinical trials, pharmaceutical science, regulatory harmonization of clinical trials, decentralization of clinical trials, ethics, health care, reproductive health, regulatory and legal support, socio-medical issues.

Клінічні дослідження (КД) є базовою складовою фармацевтичної науки, що сприяє трансформації фундаментальних наукових ідей у практичні терапевтичні рішення. Вони забезпечують оцінку безпеки, ефективності та оптимальних режимів застосування лікарських засобів у реальному клінічному контексті, створюючи основу доказової медицини й фармакотерапії [1–3]. В умовах стрімкого розвитку технологій,

глобалізації регуляторних вимог та інтеграції математичних та обчислювальних підходів КД стають дедалі складнішим і багатограннішим процесом, що впливає на всі аспекти фармацевтичної науки [4–6].

Мета дослідження: аналіз впливу сучасних КД на розвиток фармацевтичної науки для забезпечення пацієнтів ефективними та безпечними лікарськими засобами.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Застосовано бібліосемантичний метод для аналізу стандартизації функцій міжнародних регуляторних органів, зокрема Управління з контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами США (Food and Drug Administration – FDA) та Європейського агентства з лікарських засобів (European Medicines Agency – EMA), які вимагають суворого дотримання принципів належної клінічної практики (Good Clinical Practice – GCP) та настанов Міжнародної ради з гармонізації (International Council for Harmonisation – ICH), що гарантує етичність, достовірність і відтворюваність КД. Сучасна методологія КД ґрунтується на використанні рандомізації, подвійного сліпого контролю, визначенні контрольних груп та забезпеченні достатньої статистичної потужності. Такі підходи дозволяють мінімізувати систематичні похибки й забезпечити валідність результатів.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

На сьогодні КД мають важливе біологічне та практичне значення. Вони охоплюють увесь спектр випробувань лікарських засобів відповідно до встановлених так званих фаз КД, що дає змогу оцінити безпеку, фармакокінетику, терапевтичну активність і довгострокові ефекти нових препаратів [1, 2, 7].

I фаза спрямована на первинну оцінку безпеки, переносимості та визначення оптимального дозування лікарських засобів у здорових добровольців або обмежених групах пацієнтів [2, 8].

II фаза зосереджена на попередній оцінці ефективності та виявленні побічних реакцій у цільовій популяції [2, 3].

III фаза передбачає масштабне порівняння нового препарату зі стандартною терапією з метою підтвердження ефективності й безпеки [2, 9].

IV фаза охоплює постмаркетингові спостереження, фармаконагляд та оцінку ефективності в реальних умовах клінічної практики [2, 10].

Як відомо, результати КД формують доказову базу для регуляторних рішень і є ключовими для впровадження інноваційних лікарських засобів у повсякденну медичну практику [6, 11].

Міжнародні регуляторні органи, зокрема FDA – державний орган, відповідальний за регулювання лікарських засобів, вакцин, медичних виробів, біологічних препаратів, харчових продуктів і косметики у США, та EMA – регуляторний орган Європейського Союзу (ЄС), який оцінює, схвалює та контролює безпеку й ефективність препаратів для використання в ЄС, вимагають суворого дотримання принципів GCP – Міжнародного етичного та наукового стандарту планування, проведення, моніторингу, документування та звітування КД за участю людини, а також настанов ICH – Міжнародної ради з гармонізації технічних вимог до реєстрації лікарських засобів для людини, яка розробляє міжнародні настанови для узгодження вимог до якості, безпеки й ефективності лікарських засобів між ЄС, США, Японією та іншими країнами, що гарантує етичність, достовірність і відтворюваність

КД [6, 12]. Впровадження в ЄС Регламенту клінічних випробувань (Clinical Trials Regulation) та Інформаційної системи клінічних випробувань ЄС (Clinical Trials Information System) спрямоване на гармонізацію регуляторних процедур, підвищення прозорості та доступності інформації щодо КД [11, 13].

В основі методології сучасних КД лежать принципи рандомізації, подвійного сліпого контролю, визначення контрольних груп і забезпечення достатньої статистичної потужності [14, 15]. Такий підхід сприяє формуванню високої якості доказової бази, мінімізуючи вплив систематичних помилок і підтверджуючи валідність результатів [16, 17].

Інновації в дизайні КД включають, зокрема, адаптивні та цифрові підходи. Адаптивні дизайни дають змогу вносити зміни до протоколу дослідження на основі проміжного аналізу без втрати наукової достовірності, що сприяє підвищенню ефективності й зниженню витрат [18, 19]. Цифрові біомаркери, реальні клінічні дані та докази дедалі частіше інтегруються в дизайн клінічних випробувань [20, 21].

Перспективними є *in silico* клінічні випробування – вид досліджень, в яких ефективність і безпеку лікарських засобів, медичних виробів або методів лікування оцінюють за допомогою комп'ютерного моделювання та симуляцій, а не лише на реальних пацієнтах. Тобто замість того, щоб одразу тестувати лікарські засоби на людях чи тваринах, вчені створюють віртуальних пацієнтів і перевіряють, як препарат або метод лікування впливатиме на організм у комп'ютерній моделі. Під час проведення *in silico* випробувань використовують математичні моделі фізіології людини, біологічні та фармакологічні дані, штучний інтелект (ШІ) і машинне навчання, а також симуляції клітин, органів або цілих систем організму. Застосування цих технологій відбувається при розробці нових ліків, оптимізації дозування, прогнозуванні побічних ефектів, тестуванні медичних виробів (наприклад, імплантатів) і персоналізованій медицині. Їхніми перевагами є зменшення потреби в експериментах на тваринах, пришвидшення розробки препаратів, зниження вартості КД і підвищення безпеки перед випробуваннями на людях. Проте обмеженнями є залежність моделей від якості вихідних даних, неможливість повної заміни реальних клінічних випробувань, а також необхідність валідації регуляторними органами.

Регулятори, зокрема FDA та EMA, уже визнають *in silico* дослідження як допоміжний доказ, особливо для медичних виробів і ранніх етапів розробки лікарських засобів. *In silico* клінічні випробування, базуючись на комп'ютерному моделюванні, дозволяють прогнозувати результати терапії, оптимізувати дизайн досліджень і зменшувати потребу в реальних випробуваннях на ранніх етапах [22, 23]. Вони особливо перспективні для дослідження рідкісних захворювань та персоналізованої медицини [24, 25].

Інтеграція ШІ й машинного навчання як інноваційного напрямку КД дозволяє оптимізувати відбір пацієнтів, прогнозувати результати досліджень і підвищувати точність аналізу даних [17, 24, 26]. Це сприяє скороченню тривалості клінічних випробувань та підвищенню ймовірності їх успіху [27].

Етичні та регуляторні виклики КД визначаються тим, що їх проведення неможливе без дотримання етичних принципів, які передбачають захист прав, безпеки й гідності учасників [28]. Обов'язковими є інформована згода на участь у дослідженні, незалежна етична експертиза та постійний моніторинг ризиків [6, 12]. Проблема недостатньої репрезентативності вибірок, зокрема щодо статі, віку і етнічного походження, залишається актуальною та потребує вдосконалення дизайну досліджень [29, 30].

Щодо економічного впливу КД, необхідно врахувати, що клінічні випробування становлять найбільш витратну частину фармацевтичних досліджень і розробок. Витрати на проведення II–III фаз є визначальними для інвестиційних рішень та формування стратегій фармацевтичних компаній [10, 31]. Водночас оптимізація дизайну досліджень і використання інноваційних технологій дають змогу підвищити економічну ефективність розробки лікарських засобів [32].

Вплив КД на розвиток фармацевтичної науки виявляється в таких аспектах:

1. Формування доказової медицини й стандартів лікування: КД є основою формування клінічних настанов та стандартів лікування, зокрема у сфері онкології, нейродегенеративних і рідкісних захворювань [8, 33].

2. Освітній та професійний розвиток: результати клінічних випробувань активно використовуються у фармацевтичній освіті, сприяють розвитку клінічної фармації та підвищенню кваліфікації фахівців [5, 34].
3. Роль у системі охорони здоров'я: КД сприяють інтеграції національних систем охорони здоров'я у глобальний науковий простір, забезпечують доступ пацієнтів до інноваційних методів лікування і підвищують якість медичної допомоги [13, 35–39].

ВИСНОВКИ

КД відіграють центральну роль у розвитку сучасної фармацевтичної науки, забезпечуючи перехід від фундаментальних досліджень до створення ефективних і безпечних лікарських засобів. У сучасних умовах їх еволюція визначається впровадженням III, персоналізованої медицини, децентралізованих підходів та цифрових технологій моніторингу. Інтеграція інноваційних методів, адаптивних дизайнів досліджень, а також забезпечення прозорості даних і дотримання високих етичних стандартів формують нову парадигму клінічних випробувань та сприяють сталому, технологічно орієнтованому розвитку фармацевтичної галузі.

Відомості про авторів

Зайченко Ганна Володимирівна – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (099) 124-32-20. *E-mail:* anna.zajichenko@gmail.com

ORCID: 0000-0002-3506-4800

Посохова Світлана Петрівна – Одеський національний медичний університет; тел.: (067) 748-12-48. *E-mail:* sposohova@ukr.net

ORCID: 0000-0003-2137-0900

Information about the authors

Zaychenko Ganna V. – Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (099) 124-32-20. *E-mail:* anna.zajichenko@gmail.com

ORCID: 0000-0002-3506-4800

Posohova Svitlana P. – Odesa National Medical University; tel.: (067) 748-12-48. *E-mail:* sposohova@ukr.net

ORCID: 0000-0003-2137-0900

ПОСИЛАННЯ

1. Samala VR, C Kiran K, Venkatesh P. Phases of clinical trials: A review. *Asian J Hosp Pharm.* 2022;2(1):9-13. doi: 10.38022/ajhp.v2i1.44.
2. Wang E. The phases of clinical pharmacological trials: Ensuring safety, efficacy and public health. *Adv Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2024;13:366. doi: 10.35250/2167-1052.24.13.366.
3. Cracowski JL, Hulot JS, Laporte S, Charvériat M, Roustit M, Deplanque D, et al. Clinical pharmacology: Current innovations and future challenges. *Fundam Clin Pharmacol.* 2022;36(3):456-67. doi: 10.1111/fcp.12747.
4. Zhang J, Wu J, Li J, Liu M, Liu S, He R, et al. Trends in drug-drug interactions for new drug clinical trials in China over the past 10 years (2013–2022). *BMC Pharmacol Toxicol.* 2025;26(1):66. doi: 10.1186/s40360-025-00905-3.
5. Kruse M, Stankeviciute S, Perry S. Clinical pharmacology – how it shapes the drug development journey. *Eur J Clin Pharmacol.* 2025;81(4):597-604. doi: 10.1007/s00228-025-03811-z.
6. Liu Q, Ahadpour M, Rocca M, Huang SM. Clinical pharmacology regulatory sciences in drug development and precision medicine: Current status and emerging trends. *AAPS J.* 2021;23(3):54. doi: 10.1208/s12248-021-00563-3.
7. Tavana B, Chen A. Determination of drugs in clinical trials: Current status and outlook. *Sensors (Basel).* 2022;22(4):1592. doi: 10.3390/s22041592.
8. Shari C. Advancing medicine: The crucial role and phases of clinical trials. *Allied J Med Res.* 2024;8(5):251.
9. Cummings J, Zhou Y, Lee G, Zhong K, Fonseca J, Cheng F. Alzheimer's disease drug development pipeline: 2024. *Alzheimer's Dement (N Y).* 2024;10(2):e12465. doi: 10.1002/trc2.12465.
10. Zyoud SH. Global landscape of COVID-19 research: A visualization analysis of randomized clinical trials. *Clin Exp Med.* 2024;24(1):14. doi: 10.1007/s10238-023-01254-3.
11. Kandi V, Vadakedath S. Clinical trials and clinical research: A Comprehensive review. *Cureus.* 2023;15(2):e35077. doi: 10.7759/cureus.35077.
12. Rongen GA, Marquet P, van Gerwen JMA; EACPT research working group. The scientific basis of rational prescribing. A guide to precision clinical pharmacology based on the WHO 6-step method. *Eur J Clin Pharmacol.* 2021;77(5):677-83. doi: 10.1007/s00228-020-03044-2.
13. Bercu J, Dirat O, Dobo K, Jolly R, Kenyon M, Harvey J, et al. N-Nitrosamine drug substance related impurities (NDSRIs) – A proposal for the addition of subcategories to carcinogenic potency categorization approach categories 1 and 2 for NDSRIs with a molecular weight > 200 Da. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2024;154:105704. doi: 10.1016/j.yrtph.2024.105704.
14. Cussen A, Littler K. Trial characteristics, methods and reported challenges of decentralised clinical trials: A scoping review. *BMJ Open.* 2025;15:e106823. doi: 10.1136/bmjopen-2025-106823.
15. Adaptive Platform Trials Coalition. Adaptive platform trials: definition, design, conduct and reporting considerations. *Nat Rev Drug Discov.* 2019;18(10):797-807. doi: 10.1038/s41573-019-0034-3.
16. Park JHH, Detry MA, Murthy S, Guyatt G, Mills EJ. How to use and interpret the results of a platform trial: Users' guide to the medical literature. *JAMA.* 2022;327(1):67-74. doi: 10.1001/jama.2021.22507.
17. Collet RJ, Ben AJ, Varga AN, van Leth F, El Ailli M, Esser J, et al.

- Statistical methods to adjust for treatment switching in real-world clinical studies: A scoping review and descriptive comparison. *Clin Pharmacol Ther.* 2025;118(5):1022-36. doi: 10.1002/cpt.70013.
18. Ben-Eltriki M, Rafiq A, Paul A, Prabhu D, Afolabi MOS, Baslshaw R, et al. Adaptive designs in clinical trials: a systematic review-part I. *BMC Med Res Methodol.* 2024;24(1):229. doi: 10.1186/s12874-024-02272-9.
19. McGarry A, Kiebertz K. Adaptive clinical trials and master protocols. *Handb Clin Neurol.* 2023;193:313-23. doi: 10.1016/B978-0-323-85555-6.00005-9.
20. U.S. Food and Drug Administration. Framework for FDA's real-world evidence program [Internet]. Silver Spring (MD): FDA; 2024. Available from: <https://www.fda.gov/science-research/science-and-research-special-topics/real-world-evidence>.
21. Varnai P, Davé A, Farla K, Nooijen A, Petrosova L. The evidence reveal study: exploring the use of real-world evidence and complex clinical trial design by the European pharmaceutical industry. *Clin Pharmacol Ther.* 2021;110(5):1180-89. doi: 10.1002/cpt.2103.
22. Wang T, Liu M, Peng B, Song X, Zhang C, Sun X, et al. From bench to bedside: A review of clinical trials in drug discovery and development [preprint]. arXiv. 2024. doi: 10.48550/arXiv.2412.09378.
23. Zheng Y, Koh HY, Yang M, Li L, May LT, Webb GI, et al. Large language models in drug discovery and development: From disease mechanisms to clinical trials [preprint]. arXiv. 2024. doi: 10.48550/arXiv.2409.04481.
24. Olawade DB, Fidelis SC, Marinze S, Egbon E, Osunmakinde A, Osborne A, et al. Artificial intelligence in clinical trials: a comprehensive review of opportunities, challenges, and future directions. *Int J Med Inform.* 2025;206:106141. doi: 10.1016/j.ijmedinf.2025.106141.
25. Dash B, Shireen M, Pushendra, Kumar S, Goel A, Semwal P, et al. A comprehensive review: Pharmacogenomics and personalized medicine customizing drug therapy based on individual genetics profiles. *Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi.* 2024;40:e20240011. doi: 10.62958/j.cjap.2024.011.
26. Almuradova E, Izzo D, Gandini S, Gaeta A, Giordano E, Valenza C, et al. From Dose-Finding to Dose-Optimization in Early-Phase oncology clinical trials. *Cancer Treat Rev.* 2025;136:102906. doi: 10.1016/j.ctrv.2025.102906.
27. Zhou Y, Zhang Y, Xu H, Chen Z, Huang S, Li Y, et al. Dynamic clinical trial success rates for drugs in the 21st century. *Nat Commun.* 2025;16(1):9537. doi: 10.1038/s41467-025-64552-2.
28. Kaye DK. Navigating ethical challenges of conducting randomized clinical trials on COVID-19. *Philos Ethics Humanit Med.* 2022;17(1):2. doi: 10.1186/s13010-022-00115-3.
29. Sabesan S, Underhill C, Thota R, Sundquist S, Adewole T. Decentralising clinical trial access requires a culture of health equity. *Lancet.* 2025;405(10492):1816. doi: 10.1016/S0140-6736(25)00715-9.
30. Zozus MN, Kahn MG, Weiskopf NG. Data Quality in Clinical Research. In: Richesson, R.L., Andrews, J.E., Fultz Hollis, K. (eds). *Clinical Research Informatics. Health Informatics.* Springer, Cham; 2023. doi: 10.1007/978-3-031-27173-1_10.
31. Glick HA, Doshi JA, Sonnad SS. Economic Evaluation in Clinical Trials, 2 edn, *Handbooks in Health Economic Evaluation* [Internet]. Oxford Academic; 2014. 252 p.
32. Beaver JA, Tzou A, Blumenthal GM, McKee AE, Kim G, Pazdur R, et al. An FDA perspective on the regulatory implications of complex signatures to predict response to targeted therapies. *Clin Cancer Res.* 2017;23(6):1368-72. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-1098.
33. *Clinical Trials* [Internet]. Thousand Oaks (CA): SAGE Publications. Available from: <https://journals.sagepub.com/home/ctj>.
34. Hanke S, Giannikopoulos D, Neumayer B, Vedenkannas T, Davey R, Mpaltadoros L, et al. Operationalizing decentralized clinical trials: Technology Insights from the Trials@Home RADIAL Proof-of-Concept Trial. *Clin Pharmacol Ther.* 2025;118(5):1090-99. doi: 10.1002/cpt.70070.
35. Nair B. Clinical Trial Designs. *Indian Dermatol Online J.* 2019;10(2):193-201. doi: 10.4103/idoj.IDOJ_475_18.
36. Rivera DR, Cutler TL, McShane L, Meeker-O'Connell A, Marston HD, Calliff RM, et al. Modernizing research and evidence consensus definitions: A food and drug administration-national institutes of health collaboration. *JAMA Netw Open.* 2025;8(6):e2516674. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2025.16674.
37. Silva DJ, Nelson BE, Rodon J. Decentralized clinical trials in early drug development – a framework proposal. *J Immunother Precis Oncol.* 2024;7(3):190-200. doi: 10.36401/JIPO-23-33.
38. Tackney MS, Steele A, Newman J, Fritzsche MC, Lucivero F, Khadjesari Z, et al. Digital endpoints in clinical trials: emerging themes from a multi-stakeholder Knowledge Exchange event. *Trials.* 2024;25(1):521. doi: 10.1186/s13063-024-08356-7.
39. Chodankar D, Raval TK, Jeyaraj J. The role of remote data capture, wearables, and digital biomarkers in decentralized clinical trials. *Perspect Clin Res.* 2024;15(1):38-41. doi: 10.4103/picr.picr_219_22.

Стаття надійшла до редакції 23.02.2026. – Дата першого рішення 27.02.2026. – Стаття подана до друку 09.04.2026

Women academics' mental and reproductive well-being in digital higher education under wartime conditions: boundary blurring and emotional exhaustion

O. A. Cherepiekhina¹, O. O. Stavitskyi², V. A. Bulanov³, O. V. Puchyna⁴, V. V. Sokolova⁵, M. I. Hrechanyk⁶

¹PHEI "Dnipro Technological University "STEP""

²The National University of Water and Environmental Engineering, Rivne

³National University Zaporizhzhia Polytechnic

⁴Centre for Psychological Rehabilitation of the Charitable Organisation "Charitable Foundation "Superhumans", Dnipro

⁵HEI "Alfred Nobel University", Dnipro

⁶Zaporizhzhia National University

Digitalized academic work in higher education forms a specific psychosocial mechanism of boundary blurring between professional and private life. For female teachers, this may have insufficiently studied physical consequences, since reproductive well-being is sensitive to the deficit of recovery, emotional exhaustion, and disruption of life rhythms due to risks to safety and attachment during wartime.

The objective: to examine whether boundary blurring in digitalized academic work is associated with lower reproductive well-being among women university educators in Ukraine during wartime, and whether this association is mediated by emotional exhaustion.

Materials and methods. A total of 869 women educators from 9 Ukrainian higher education institutions participated in the study. Boundary blurring was assessed with an adapted test of boundary permeability "work – home – digital interference", emotional exhaustion – by the Emotional Exhaustion subscale of the Maslach Burnout Inventory (MBI-EE), reproductive well-being – author-developed Reproductive Well-Being in Digital Academia Questionnaire (RWDAQ). Correlation analysis, hierarchical regression, and mediation analysis were used to process the data, as well as testing the interaction with internally displaced person (IDP) status.

Results. Boundary blurring was a statistically significant negative predictor of RWDAQ Total ($\beta = -0.41$, $p < 0.001$), explaining 17% of variance. Adding emotional exhaustion increased the explanatory power of the regression model to 32% ($R^2 = 0.32$; $\Delta R^2 = 0.15$, $p < 0.001$). The indirect effect through MBI-EE was statistically significant (effect = -0.18 ; 95% confidence interval [-0.22 ; -0.14]), suggesting a mediated psychosocial relationship between boundary blurring and reproductive well-being in the context of war. No moderating effect of IDP status was found ($p > 0.05$).

Conclusions. A key challenge of wartime digital academia for Ukrainian women educators is a structural boundary blurring, linked to emotional exhaustion and reduced reproductive well-being, which may serve as a sensitive psychosomatic indicator of the embodied load of digital labor, underscoring the need for institutional recovery and boundary-management strategies.

Keywords: women academics, reproductive well-being, attachment, interaction, digital work, wartime.

Психічне та репродуктивне благополуччя жінок-викладачок у цифровізованій вищій освіті в умовах війни: розмиття меж і емоційне виснаження

O. A. Черепехіна, O. O. Ставицький, V. A. Буланов, O. V. Пучина, V. V. Соколова, M. I. Гречаник

Цифровізація академічної праці у вищій освіті формує специфічний психосоціальний механізм розмиття меж між професійним і приватним життям. Для викладачок це може мати недостатньо досліджені тілесні наслідки, оскільки репродуктивне благополуччя є чутливим до дефіциту відновлення, емоційного виснаження та порушення життєвих ритмів у зв'язку з ризиками для безпеки й прив'язаності під час війни.

Мета дослідження: визначення взаємозв'язку розмиття меж у цифровізованій академічній праці з нижчими показниками репродуктивного благополуччя викладачок України у воєнний час та з'ясування ролі емоційного виснаження як механізму опосередкування цього зв'язку.

Матеріали та методи. У дослідження увійшли 869 викладачок 9 закладів вищої освіти України. Розмиття меж оцінювали за допомогою адаптованого тесту проникності меж «робота – дім – цифрове втручання», емоційне виснаження – за підшкалою MBI-EE (the Emotional Exhaustion subscale of the Maslach Burnout Inventory), репродуктивне благополуччя – за авторською анкетой RWDAQ (Reproductive Well-Being in Digital Academia Questionnaire). Для обробки даних застосовували кореляційний аналіз, ієрархічну регресію та медіаційний аналіз, а також тестування взаємодії зі статусом внутрішньо переміщеної особи (ВПО).

Результати. Розмиття меж було статистично значущим негативним предиктором показника RWDQA Total ($\beta = -0,41$, $p < 0,001$), пояснюючи 17% дисперсії. Додавання емоційного виснаження підвищило пояснювальну здатність регресійної моделі до 32% ($R^2 = 0,32$; $\Delta R^2 = 0,15$, $p < 0,001$). Непрямий ефект через МБІ-ЕЕ був статистично значущим (effect = $-0,18$; 95% довірчий інтервал $[-0,22; -0,14]$), що свідчить про опосередкований психосоціальний зв'язок між розмиттям меж і репродуктивним благополуччям на тлі війни. Модераційного впливу статусу ВПО не виявлено ($p > 0,05$).

Висновки. Ключовим викликом цифровізованої академічної праці для викладачок України у воєнний час є структурне розмиття меж, пов'язане з емоційним виснаженням і нижчим рівнем репродуктивного благополуччя, яке може розглядатися як психосоматичний індикатор тілесного навантаження цифровізованої праці та актуалізує потребу в інституційних стратегіях відновлення й управління межами.

Ключові слова: викладачки, репродуктивне благополуччя, прив'язаність, взаємодія, цифровізована праця, війна.

In the context of the ongoing digital transformation of higher education, the well-being of women educators and women academics has gained heightened social and medico-psychological relevance. Academic work is increasingly conducted online, accompanied by intensified professional role demands, sustained digital availability, and shifting boundaries between work and private life [1–4]. For women who combine teaching, research, and emotionally supportive functions within university environments, these processes may generate a distinctive configuration of psychosocial load, with implications not only for mental health but also for embodied and reproductive dimensions of well-being [5].

The escalation of digital academic workload-linked to remote teaching, administratively integrated workflows, and continuous communication with students has been associated with elevated levels of stress and occupational burnout among university teaching staff. Empirical evidence suggests that online teaching is related to increased emotional exhaustion and psycho-emotional strain in university educators [6–8]. Women professors and women researchers constitute a particularly vulnerable group in this context, as digital working regimes often coincide with unequal distributions of caregiving, invisible emotional labor, and broader social responsibility. Prior studies have addressed aspects of teachers' occupational stress linked to the digitalization of education [9–11], including the effects of technostress on women's reproductive health among female educators and students [12, 13], teachers' emotional exhaustion during the COVID-19 pandemic [14, 15], and technostress at work and its implications for psychological well-being among employees and students [16, 17].

A key psychological mechanism capturing the specificity of digitalized academia is boundary blurring—the erosion of boundaries between professional and private spheres of life. In digital learning environments, information and communication technologies increase the permeability of work boundaries, promoting persistent role presence, constrained recovery opportunities, and a chronic state of “partial occupancy” even during non-work hours [18]. Research also indicates that after-hours digital communication substantially elevates the risk of emotional exhaustion and burnout [19]. This positions boundary blurring as a central driver of psycho-emotional overload in contemporary higher education and in educators' work in particular [20–22]. However, empirical evidence remains limited regarding whether and how boundary blurring functions as a primary factor of psycho-emotional overload specifically among women university educators.

Within this framework, emotional exhaustion—the core component of occupational burnout—becomes particularly salient. Technostress and the digital demands of remote

work may serve as predictors of exhaustion among educators, as supported by recent studies in educational settings [23–25]. Yet, the literature still lacks focused analyses of how technostress and the digital demands of remote academic work predict exhaustion specifically in women educators. Thus, the digitalization of higher education creates not only a new organizational reality but also new psychosocial risks for women's academic well-being.

At the same time, despite extensive research on mental health and burnout in occupational contexts, the relationship between these processes and women's reproductive well-being remains insufficiently elaborated [26]. Reproductive health in the research literature is often reduced to fertility outcomes or clinical diagnoses, whereas contemporary approaches emphasize its multidimensionality as an integration of bodily autonomy, hormonal regulation, menstrual well-being, and the subjective sense of control over one's bodily rhythms. Evidence suggests that occupational burnout is associated with reproductive disruptions among women in high-demand professions, including female physicians and women in medical academia [12, 27, 28]. Moreover, psychological distress and work-related stress have been linked to menstruation-related symptoms among working women [29], supporting the psychosomatic sensitivity of reproductive functioning to chronic load.

These issues are particularly acute in Ukraine, where digital academic work unfolds under prolonged wartime instability. War constitutes a macro-context that amplifies psycho-emotional strain, disrupts daily rhythms, constrains recovery, and heightens vulnerability among women in the academic community [30]. Studies indicate increased psychosocial strain among Ukrainian scholars under wartime conditions [31–33], as well as specific challenges of distance education in relocated universities [34]. In our study, wartime conditions are treated as a contextual amplifier of digital load rather than as a direct measure of trauma exposure.

Despite this growing body of work, several unresolved issues define the current research gap. First, it remains insufficiently understood how boundary blurring in digitalized academic work may be associated with women's reproductive well-being. Second, empirical models that explicate psychological mechanisms underlying this association are scarce, particularly regarding emotional exhaustion as a potential mediator. Third, there is a methodological shortage of instruments designed to assess women's reproductive well-being specifically within digitalized academic environments, underscoring the need for context-sensitive psychometric approaches. Under wartime conditions, it is also important to consider potential interaction effects between digital boundary erosion and social instability factors, including women educators' internal displacement status.

The objective: to conceptualize women university educators' mental and reproductive well-being as a psychosocial dimension of adaptation to digitalized higher education under wartime conditions, and to empirically examine how boundary blurring between professional and private life, via emotional exhaustion, is associated with reproductive well-being indicators among women educators in Ukraine.

MATERIALS AND METHODS

The study employed a quantitative cross-sectional design and examined psychosocial associations between boundary blurring (i.e., the erosion of boundaries between professional and private life [35]), emotional exhaustion as a core component of occupational burnout, and indicators of reproductive well-being among women university educators. Data were collected in the context of digitalized higher education in Ukraine during ongoing wartime instability, which was conceptualized as a macro-contextual amplifier of psycho-emotional load rather than as a separate study variable (Table 1).

Participant recruitment was conducted through internal academic channels of the participating universities, institutional email distribution lists, and professional educational networks. Data collection took place between October and December 2025. The survey was administered online using secure digital platforms, consistent with the prevailing conditions of academic work and remote teaching in the context of digitalized higher education.

Inclusion criteria were: female gender; age ≥ 22 years; affiliation with the academic community (university educator, researcher, or academic staff member); and active engagement in the digital educational process (online or hybrid teaching and/or academic work). Exclusion criteria included: pregnancy at the time of participation (to avoid physiological confounding of reproductive indicators); and the presence of acute medical conditions that could substantially influence somatic well-being (self-reported). To operationalize the key constructs, a combination of standardized instruments and an author-developed measure was employed.

1. Digital Academic Boundary Blurring Scale (Adapted Items).

Boundary blurring was assessed using an adapted set of items rather than a standalone validated instrument. The adapted measure was contextualized to digital academic work and captured the degree of work permeation into private time, sustained availability, and the absence of temporal pauses between professional and non-work roles. Higher

scores indicated more intensive boundary erosion between work and personal life in digital environments [19].

2. Emotional Exhaustion (Maslach Burnout Inventory).

The mental-health component of occupational burnout was evaluated using the Emotional Exhaustion subscale of the Maslach Burnout Inventory (MBI-EE), an internationally validated instrument designed to measure chronic psycho-emotional depletion under sustained professional demands. The subscale includes nine items reflecting feelings of energetic exhaustion, emotional overload, and loss of psychological resources. Higher scores corresponded to greater levels of emotional exhaustion [36].

3. Reproductive Well-Being (Author-Developed Questionnaire; Appendix A).

To assess reproductive well-being under conditions of digitalized academic work, an author-developed instrument – the Reproductive Well-Being in Digital Academia Questionnaire (RWDAQ) was constructed. The questionnaire comprised 28 items and was designed to capture subjective psychosomatic dimensions of women's reproductive well-being, including menstrual stability, hormonal regulation (via embodied symptoms), bodily autonomy, sexual well-being, perceived control over personal biological rhythms, and somatic recovery. The scale was developed in response to a methodological gap in measurement tools integrating the digital academic work context with reproductive well-being conceptualized as a psychosocial process. The RWDAQ structure included the following domains (subscales) listed in Table 2.

Table 1
Institutional distribution (9 Ukrainian HEIs) (n = 869)

HEIs	n	%
PHEI "Dnipro Technological University "STEP""	88	10.1
Oles Honchar Dnipro National University	112	12.9
National University Zaporizhzhia Polytechnic	101	11.6
Zaporizhzhia National University	98	11.3
Classic Private University	82	9.4
MIHE "Khortytsia National Educational and Rehabilitational Academy"	124	14.3
The National University of Water and Environmental Engineering	86	9.9
Zaporizhzhia State Medical University	130	15.0
HEI "Alfred Nobel University"	48	5.5

Notes: HEI – higher education institution; PHEI – private HEI; MIHE – municipal institution of higher education.

Domains (subscales) included in the RWDAQ

Table 2

Domains (subscales)	Content focus	Items	Reliability (Cronbach's α)
1. Menstrual & Bodily Stability	Cyclicity, bodily stability	1–4	0.82
2. Psychosomatic Sensitivity	Bodily reactions to digital stress	5–8	0.84
3. Bodily Autonomy & Control	Control over bodily rhythms, autonomy	9–12	0.81
4. Recovery Deficit & Resourcefulness	Recovery deficit, exhaustion	13–16	0.86
5. Emotional–Reproductive Regulation	Emotional–reproductive mutual regulation	17–20	0.83
6. Boundary Intrusion & Embodied Depletion	Bodily exhaustion through boundary blurring	21–27	0.85
7. Global Well-Being Item	Integral reproductive well-being	28	–

Table 3

Constructs and measures

Constructs/variables	Measurement instrument	Number of items	Example of item content	Response scale	Reliability (Cronbach's α)
Boundary blurring (X)	Digital Academic Boundary Blurring Scale (adapted items)	6	"Work invades my private time through digital accessibility"	Likert 1–5	0.83
Emotional exhaustion (Med)	MBI-EE	9	"I feel emotionally drained by work"	Likert 0–6	0.91
Reproductive well-being (overall indicator) (Y)	Author-developed RWDAQ	28	"I experience reproductive well-being as part of my mental resource"	Likert 1–5	0.89

Notes: boundary blurring was assessed using an adapted set of items derived from work-home boundary permeability models and research on digital intrusion into private time. Reproductive well-being was conceptualized as a psychosomatic dimension of women's well-being within digitalized academic work environments; MBI-EE – the Emotional Exhaustion subscale of the Maslach Burnout Inventory; RWDAQ – Reproductive Well-Being in Digital Academia Questionnaire.

Statistical analysis

Data processing was performed using SPSS version 27. The analytical strategy included the following procedures:

1. Descriptive statistics M (mean), SD (standard deviation) were computed for all primary study variables.
2. Correlation analysis was conducted to examine associations between boundary blurring, emotional exhaustion, and reproductive well-being.
3. Hierarchical regression analysis was applied to determine the incremental contribution of boundary blurring and burnout-related indicators in explaining variance in reproductive well-being.
4. Mediation analysis was performed using the PROCESS macro (Model 4) to test the indirect effect of emotional exhaustion as a psychosocial mechanism mediating the association between boundary blurring and reproductive well-being.

Internal consistency reliability of the scales was assessed using Cronbach's alpha (α). Bivariate associations were examined using Pearson's correlation coefficient (r). Hierarchical regression analysis was used to evaluate the incremental predictive value of boundary blurring and emotional exhaustion for reproductive well-being; results are reported as unstandardized regression coefficients (B), standardized coefficients (β), standard errors (SE), and associated t - and p -values. The proportion of variance explained by the models is expressed as the coefficient of determination (R^2), with changes in explanatory power indicated by ΔR^2 .

Indirect effects were estimated using bootstrapping (5,000 resamples) with 95% confidence intervals (CIs). Mediation was considered statistically significant when the CI did not include zero. The model variables were specified as follows: predictor (X) = boundary blurring; mediator (Med) = emotional exhaustion (MBI-EE); outcome (Y) = reproductive well-being (RWDAQ) (Table 3).

In addition to the core model variables (boundary blurring, emotional exhaustion, and reproductive well-being), socio-demographic covariates were included in the regression and mediation analyses: age, years of academic experience, marital status, and internally displaced person (IDP) status (0 = non-displaced, 1 = displaced). This approach allowed us to control for the potential influence of wartime-related life instability on recovery processes and emotional exhaustion outcomes. Furthermore, a moderation analysis was conducted to examine whether the strength of the association between boundary blurring and reproductive well-being differed as a function of IDP status (interaction term: boundary blurring \times IDP).

Ethical considerations

The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. All participants provided informed consent electronically prior to completing the survey. Data were collected anonymously, and all information was used exclusively for scientific purposes. The study was approved by the Ethics Committee of the Institute for the Development of Practical Psychology (Zaporizhzhia), Protocol No. 9, 02 September 2025. Informed consent was obtained from all participants. Ethical principles of anonymity, confidentiality, voluntariness, and the right to withdraw were strictly respected in accordance with the Declaration of Helsinki. Sensitive items were minimized, and participants were provided with a list of SRHR (Sexual and Reproductive Health and Rights) and psychological support services at the end of the survey.

Limitations and future directions

First, the cross-sectional design does not allow causal inferences; all relationships are interpreted as associations. Second, wartime conditions were treated as a contextual background of the sample rather than operationalized as a separate variable, which limits the ability to quantitatively disentangle their specific contribution. Third, RWDAQ is an author-developed instrument requiring further extended psychometric validation.

Promising future directions include longitudinal research designs, the inclusion of additional covariates (age, academic experience, work schedule, marital status), and cross-national samples to assess the generalizability of the conceptual framework. Although IDP status was included as a contextual factor, future longitudinal studies should more explicitly evaluate the role of wartime traumatic exposures and displacement-related conditions as potential moderators of psychosomatic dimensions of reproductive well-being.

RESULTS AND DISCUSSION

The sample comprised 869 women academics and educators recruited from nine higher education institutions in Ukraine (PHEI "Dnipro Technological University "STEP"; Oles Honchar Dnipro National University; National University Zaporizhzhia Polytechnic; Zaporizhzhia National University; Classic Private University; HEI "Alfred Nobel University"; MIHE "Khortytsia National Educational and Rehabilitational Academy" of Zaporizhzhia Regional Council; The National University of Water and Environmental Engineering; Zaporizhzhia State Medical University (Table 4), ensuring a multi-center sampling framework.

Table 4

Socio-demographic and academic characteristics of the sample (n = 869)

Variables	Categories	n	%
Age, years	M ± SD	38.9 ± 9.4	–
	22–30	214	24.6
	31–40	298	34.3
	41–50	221	25.4
	≥ 51	136	15.7
Academic experience, years	M ± SD	13.6 ± 8.2	–
	≤ 5	176	20.3
	6–15	372	42.8
	≥ 16	321	36.9
Academic role	University educator (teaching staff)	512	58.9
	Researcher / scientific staff	357	41.1
Teaching format	Predominantly online	489	56.3
	Hybrid (online + offline)	380	43.7
Marital status	Married/partnered	502	57.8
	Single/not partnered	256	29.5
	Divorced/widowed	111	12.7
Wartime displacement status	IDP	283	32.6
	Non-displaced	586	67.4

Notes: M – mean; SD – standard deviation; IDP – internally displaced person.

Table 5

Descriptive statistics and correlations among the main study variables (n = 869)

Variables	M	SD	1	2	3	4	5	6
1. Boundary Blurring (6 items)	3.42	0.78	–	–	–	–	–	–
2. Emotional Exhaustion (MBI-EE)	3.15	1.12	0.54	–	–	–	–	–
3. RWDAQ Total (Well-Being)	3.08	0.64	–0.41	–0.52	–	–	–	–
4. Menstrual & Bodily Stability	3.11	0.72	–0.28	–0.34	0.71	–	–	–
5. Recovery Deficit & Resourcefulness	2.89	0.81	–0.45	–0.56	0.79	0.48	–	–
6. Bodily Autonomy & Control	3.05	0.74	–0.39	–0.49	0.76	0.52	0.61	–

Notes: p < 0.001; M – mean; SD – standard deviation; MBI-EE – the Emotional Exhaustion subscale of the Maslach Burnout Inventory; RWDAQ – Reproductive Well-Being in Digital Academia Questionnaire; RWDAQ scores are interpreted as indicators of psychosomatic reproductive well-being in the context of digitalized academic work. Boundary blurring was assessed using an adapted set of items capturing boundary permeability and sustained digital availability.

Table 6

Hierarchical regression predicting reproductive well-being (RWDAQ)

Steps	Predictors	β	SE	p
Step 0 (Covariates)	Age	–0.12	0.03	0.002
	Academic experience	–0.08	0.03	0.018
	Marital status (partnered)	0.06	0.03	0.041
	IDP status (1 = displaced)	–0.15	0.04	< 0.001
Step 1 (Main effect)	Boundary blurring	–0.41	0.04	< 0.001
Step 2 (Mediator)	Emotional exhaustion (MBI-EE)	–0.45	0.04	< 0.001
Step 3 (Moderation test)	Boundary blurring × IDP	–0.04	0.03	0.211

Notes: model fit: Step 0: R² = 0.09; Step 1: ΔR² = 0.17; Step 2: ΔR² = 0.15 (Total R² = 0.32); Step 3: ΔR² = 0.00 (not significant); IDP – internally displaced person; MBI-EE – the Emotional Exhaustion subscale of the Maslach Burnout Inventory; SE – standard error; p < 0.001.

Mediation analysis (PROCESS Model 4): indirect association between boundary blurring and reproductive well-being through emotional exhaustion (n = 869)

Pathway / Effect	B	SE	t	p	95% Boot CI	R ²
A: Boundary Blurring → Emotional Exhaustion (a path)	0.78	0.04	19.50	< 0.001	–	0.29
B: Emotional Exhaustion → RWDAQ Total (b path)	-0.23	0.01	-18.60	< 0.001	–	0.32
C: Boundary Blurring → RWDAQ Total (direct effect, c')	-0.14	0.02	-7.00	< 0.001	–	–
D: Boundary Blurring → RWDAQ Total (total effect, c)	-0.32	0.02	-16.00	< 0.001	–	–
E: Boundary Blurring → Emotional Exhaustion → RWDAQ Total (indirect effect, a × b)	-0.18	0.02	–	–	[-0.22; -0.14]	–

Notes: B – unstandardized regression coefficient; SE – standard error; R² – coefficient of determination; MBI-EE – the Emotional Exhaustion subscale of the Maslach Burnout Inventory; RWDAQ – Reproductive Well-Being in Digital Academia Questionnaire; CI – confidence interval; X = Boundary Blurring (6-item adapted set); Med = Emotional Exhaustion (MBI-EE); Y = Reproductive Well-Being (RWDAQ Total); CI not including zero indicates statistical significance (p < 0.05); R² for Med = 0.29; R² for Y = 0.32.

At Step 0 of the model, socio-demographic covariates (age, years of academic experience, marital status, and internal displacement status) were entered, collectively accounting for 9% of the variance in RWDAQ outcomes (R² = 0.09). IDP status emerged as a significant negative predictor of reproductive well-being ($\beta = -0.15, p < 0.001$), reflecting the vulnerability of women’s reproductive dimensions of well-being within the broader wartime social context.

At Step 1, the primary predictor-boundary blurring between professional and private life domains was introduced and demonstrated a statistically significant negative association with reproductive well-being ($\beta = -0.41, p < 0.001$), explaining an additional 17% of variance ($\Delta R^2 = 0.17, p < 0.001$). The inclusion of emotional exhaustion (MBI-EE) at Step 2 substantially increased the explanatory power of the model ($\Delta R^2 = 0.15, p < 0.001$), with emotional exhaustion emerging as a strong negative predictor of RWDAQ ($\beta = -0.45, p < 0.001$). Overall, the final model accounted for 32% of the variability in reproductive well-being (R² = 0.32).

A supplementary moderation test indicated that the interaction between boundary blurring and IDP status was not statistically significant ($\beta = -0.04, p = 0.211$), suggesting relative stability of the observed associations regardless of displacement status. Thus, boundary blurring in digital academic work may be conceptualized as a broadly relevant psychosocial mechanism linked to women educators’ reproductive well-being under crisis conditions.

Mediation analysis was conducted using the PROCESS macro (Model 4) with 5,000 bootstrap resamples (Table 7). The pathway from boundary blurring to emotional exhaustion was statistically significant (B = 0.78, SE = 0.04, p < 0.001; R² = 0.29). In the model including both predictors (boundary blurring and emotional exhaustion), the path from emotional exhaustion to RWDAQ Total was significant (B = -0.23, SE = 0.01, p < 0.001), as was the direct effect of boundary blurring on RWDAQ Total (B = -0.14, SE = 0.02, p < 0.001). The total effect of boundary blurring on RWDAQ Total was also statistically significant (B = -0.32, SE = 0.02, p < 0.001). The indirect effect was -0.18, with a 95% bootstrap CI of [-0.22; -0.14], indicating a significant mediated pathway.

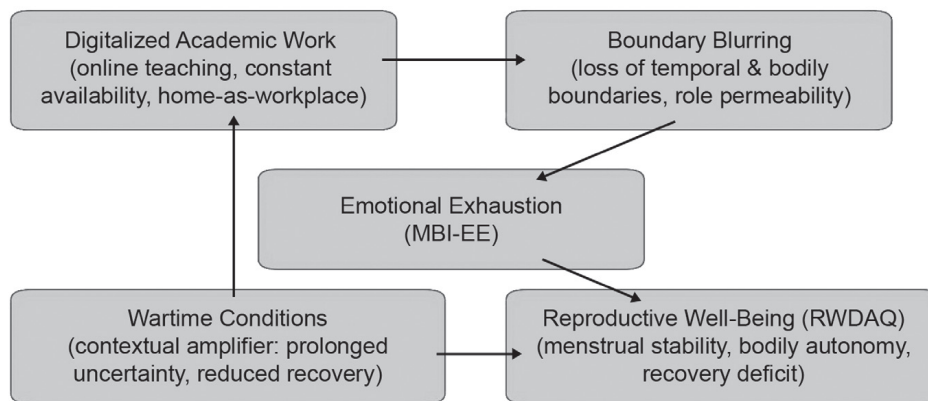
The obtained findings support the interpretation that emotional exhaustion may function as a psychosocial mechanism through which boundary blurring in digitali-

zed academic work is associated with reduced reproductive well-being (RWDAQ), within the limits of a cross-sectional design. The core associations between boundary blurring, emotional exhaustion, and reproductive well-being remained statistically significant after controlling for age, years of academic experience, marital status, and IDP status. A supplementary moderation test indicated that the boundary blurring × IDP interaction was not statistically significant (p > 0.05), suggesting relative stability of the observed effects regardless of displacement. Thus, boundary erosion emerges as a broadly relevant mechanism of digital load in women’s academic work under wartime conditions.

These results contribute to the growing international literature on digital strain in knowledge work and suggest that, for women educators, boundary blurring may represent a systemic psychosocial risk factor linked not only to psychological exhaustion but also to broader embodied and reproductive dimensions of well-being. A key empirical contribution is the presence of statistically significant associations between boundary blurring and reproductive well-being (RWDAQ), alongside a significant indirect effect via emotional exhaustion (MBI-EE), consistent with mediated pathway logic in studies of digital availability and work-home interference.

1) Boundary blurring as a digital load mechanism rather than a mere “inconvenience of schedule”.

Research using smartphone activity and after-hours availability has shown that post-work digital communication and social norms of constant accessibility are associated with increased work-home interference and exhaustion [37]. Our findings align with this line of inquiry and further specify its relevance in an academic group where digital interaction often takes an “unbounded” form (preparation of teaching materials, continuous emailing, learning management platforms, and student consultations). Boundary blurring among women academics may therefore represent not merely organizational tension but a persistent configuration of academic labor that increases susceptibility to emotional exhaustion [38, 39]. A bold but theoretically grounded implication of our results is that, in digital academia, boundary blurring may operate as a “low-intensity yet high-duration daily stressor” that gradually erodes recovery resources even in the absence of acute peak stress events. Such prolonged, low-level strain often falls outside the focus of classical occupational stress models, yet accumulates as chronic embodied load.



Embodied boundary strain framework: an indirect pathway linking boundary blurring in digitalized academic work, emotional exhaustion, and women academics’ reproductive well-being (Ukraine under wartime conditions)

Notes: RWDAQ – Reproductive Well-Being in Digital Academia Questionnaire; MBI-EE – the Emotional Exhaustion subscale of the Maslach Burnout Inventory.

2) Emotional exhaustion as a node linking digital boundary erosion to embodied well-being.

Our findings demonstrated a strong association between boundary blurring and emotional exhaustion, and in turn, emotional exhaustion was significantly related to lower RWDAQ scores. This is consistent with evidence of increasing emotional exhaustion among educators during intensive online and hybrid teaching, where technological load and working from home have been linked to heightened stress and depletion [2, 14]. Studies focusing on women educators have similarly emphasized the role of technostress and digital demands in shaping emotional exhaustion [40].

Importantly, the novelty of the present study lies not in reiterating burnout as such, but in demonstrating that emotional exhaustion is statistically associated with reproductive well-being understood in psychosocial terms. This brings our findings closer to research lines where occupational stress and psychological distress are linked to menstruation-related symptoms and disruptions [12]. Taken together, emotional exhaustion may be conceptualized as a psychosocial “transmission mechanism” through which digital overload and boundary erosion correlate with perceptions of reproductive dysregulation (in terms of recovery, cyclic stability, and bodily autonomy).

3) Reproductive well-being as a psychosocial indicator of adaptation to digital academia.

Within our framework, RWDAQ is not reduced to clinical diagnoses but captures subtle shifts in well-being: cyclic stability, bodily autonomy, recovery deficit, and subjective control over biological rhythms. This is where our contribution moves beyond the obvious: we propose reproductive well-being as a sensitive indicator of disrupted recovery processes under digitalized labor regimes. In other words, RWDAQ may detect changes that have not yet reached clinical thresholds but reflect functional “shifts” in embodied rhythms in response to chronic load. This interpretation aligns with evidence that menstrual symptoms are associated with reduced work capacity and increased presenteeism among women, highlighting reproductive well-being as a meaningful dimension of occupational functioning [29].

4) Wartime conditions as an amplifier, not the sole explanation.

The results should be interpreted in light of the fact that data were collected under wartime conditions in Ukraine [41, 42]. Crucially, within our conceptual logic, war is not treated as an “explanation of everything” but rather as a contextual amplifier: it may intensify uncertainty, undermine recovery, and normalize prolonged states of readiness in which digital boundaries erode even more rapidly. In this sense, the present study does not merely restate that “war is exhausting” but clarifies: war may magnify the very digital mechanism (boundary blurring) that is statistically linked to emotional exhaustion and reproductive well-being.

This study conceptualizes women academics’ reproductive well-being as a psychosocial dimension of embodied mental health and examines how digitalized academic work environments, intensified under wartime disruption, may be associated with reproductive well-being outcomes through boundary blurring and emotional exhaustion. In this study, we propose an embodied boundary strain framework (Figure) describing a potential psychosocial pathway through which digitalized academic work may be associated with women academics’ reproductive well-being. Within this framework, sustained digital availability and role permeability between work and private life contribute to boundary blurring as a structural mechanism of temporal and embodied boundary erosion. In turn, this process is linked to emotional exhaustion as a key burnout component, which may manifest in lower reproductive well-being, including recovery deficit, bodily autonomy, and cyclic stability. Wartime conditions are conceptualized as a contextual amplifier that may intensify boundary erosion and complicate recovery processes within academic environments.

CONCLUSIONS

This study empirically demonstrated that boundary blurring between professional and private life domains – a defining feature of digitalized academic work – is statistically associated with reduced reproductive well-being among women academics under wartime conditions in Ukraine. The findings confirm that boundary blurring is not merely an organizational characteristic of digital labor, but may constitute a systemic psychosocial load factor linked to embodied dimensions of women’s well-being.

Emotional exhaustion (MBI-EE) was identified as a key psychological mechanism in this relationship, significantly mediating the association between boundary blurring and reproductive well-being. This allows digital boundary erosion to be interpreted as a factor associated with recovery deficit and heightened psychosomatic vulnerability. Accordingly, the results support an indirect pathway in which sustained digital availability and role permeability may be linked to emotional exhaustion and to lower levels of bodily autonomy, cyclic stability, and subjective control over biological rhythms.

A central conceptual contribution of this article lies in broadening the understanding of reproductive well-being as a psychosocial indicator of women’s adaptation to digitalized regimes of academic labor, beyond reductions to fertility outcomes or strictly biomedical parameters. The proposed embodied boundary strain framework highlights that digital academia may impose an “invisible cost of efficiency”, manifested through the gradual depletion of restorative and embodied resources.

The practical implications underscore the need for institutional rethinking of boundary management in higher education. Protecting temporal boundaries, implementing

policies of digital availability, and supporting recovery processes may be important not only for burnout prevention, but also for broader dimensions of women’s reproductive well-being. Future research should further clarify these associations through longitudinal designs, expand the psychometric validation of RWDAQ, and examine the role of additional contextual and biopsychosocial moderators.

The present findings support an applied conclusion: within digitalized academia, boundary protection should not be framed as an individual employee’s “self-discipline”. Rather, it represents an institutional mechanism for safeguarding well-being-including reproductive well-being-through availability regulations, the “right to disconnect”, structured communication windows, and recovery-oriented organizational support.

Evidence from the pandemic period has already indicated a high risk of chronic exhaustion as a systemic phenomenon in academic environments and our results further specify that for women academics such exhaustion may have embodied, reproductive-sensitive manifestations directly relevant to reproductive well-being.

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

Appendix A

Reproductive Well-Being in Digital Academia Questionnaire (RWDAQ)

(Author-developed instrument; 28 items)

Response format (Likert scale, 1–5)

- 1 – Does not describe my condition at all
- 2 – Rather not
- 3 – Partly/Sometimes
- 4 – Mostly yes
- 5 – Fully describes my condition

<p>A. Cyclic Stability and Bodily Regulation</p> <ul style="list-style-type: none"> 1. My menstrual cycle remains stable even during periods of high academic workload. 2. I notice that intensive online work affects my bodily rhythms. 3. During prolonged stress, my body responds with changes in cyclic regularity. 4. I feel that my body is able to recover adequately over the course of the month. <p>B. Psychosomatic Signals of Reproductive Well-Being</p> <ul style="list-style-type: none"> 5. I experience somatic symptoms (tension, pain, discomfort) when overloaded by digital work. 6. My reproductive well-being is sensitive to emotional exhaustion. 7. I notice a connection between psychological fatigue and bodily manifestations. 8. My body provides signals when the threshold of workload has been exceeded. <p>C. Bodily Autonomy and Perceived Control</p> <ul style="list-style-type: none"> 9. I maintain a sense of control over my bodily rhythm within a digital work routine. 10. The online format of academic work often blurs my physiological boundaries of rest. 11. I am able to respond to my body’s needs in a timely manner even during demanding work periods. 12. My academic schedule leaves space for bodily self-care. <p>D. Recovery Capacity and Resourcefulness</p> <ul style="list-style-type: none"> 13. After online workload, I have sufficient time for full recovery. 14. I often experience a recovery deficit due to constant digital availability. 	<ul style="list-style-type: none"> 15. The absence of pauses throughout the day affects my overall female bodily well-being. 16. Sleep and rest support my hormonal and emotional balance. <p>E. Emotional Well-Being and Reproductive Context</p> <ul style="list-style-type: none"> 17. My reproductive well-being is closely connected to my emotional state. 18. Chronic exhaustion reduces my sense of bodily harmony. 19. I feel that women’s health requires psychological resources. 20. I have space for inner stability even under crisis conditions. <p>F. Sexual Well-Being (A sensitive yet important dimension)</p> <ul style="list-style-type: none"> 21. Psycho-emotional overload influences my sexual well-being. 22. I experience reduced bodily sensitivity during periods of digital fatigue. 23. I maintain a positive connection with my body and femininity. <p>G. Boundary Blurring as a Contributor to Bodily Exhaustion</p> <ul style="list-style-type: none"> 24. Work often “intrudes” into my private space and personal time. 25. I find it difficult to mentally end the working day in an online format. 26. My bodily needs are often postponed due to academic availability demands. 27. The boundary between work and recovery has become less distinct for me. <p>H. Integrated Reproductive Well-Being</p> <ul style="list-style-type: none"> 28. Overall, I experience reproductive well-being as part of my psychological resources and life balance.
--	---

Information about the authors

Cherepiekhina Olha A. – PHEI “Dnipro Technological University “STEP””. *E-mail: olga.cherry.2013@gmail.com*
ORCID: 0000-0001-6970-1217

Stavytskyi Oleg O. – The National University of Water and Environmental Engineering, Rivne. *E-mail: o.o.stavytskyi@nuwm.edu.ua*
ORCID: 0000-0002-0792-5036

Bulanov Valerii A. – National University Zaporizhzhia Polytechnic; tel.: (066) 299-65-63. *E-mail: bulanovvalerij67@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-2575-1367

Puchyna Olga V. – Centre for Psychological Rehabilitation of the Charitable Organisation “Charitable Foundation “Superhumans”, Dnipro. *E-mail: puchynaolga@gmail.com*
ORCID: 0009-0001-7799-6454

Sokolova Viktoriia V. – HEI “Alfred Nobel University”, Dnipro. *E-mail: sokolova.v@duan.edu.ua*
ORCID: 0000-0002-1162-2396

Hrechanyk Mariia I. – Zaporizhzhia National University. *E-mail: kunjutkazp@gmail.com*
ORCID: 0000-0003-1650-3692

Відомості про авторів

Черепехіна Ольга Анатоліївна – ПЗВО «Дніпровський технологічний університет ШАГ». *E-mail: olga.cherry.2013@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-6970-1217

Ставицький Олег Олексійович – Національний університет водного господарства та природокористування, м. Рівне. *E-mail: o.o.stavytskyi@nuwm.edu.ua*

ORCID: 0000-0002-0792-5036

Буланов Валерій Анатолійович – Національний університет «Запорізька політехніка»; тел.: (066) 299-65-63. *E-mail: bulanovvalerij67@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-2575-1367

Пучина Ольга Віталіївна – Центр психологічної реабілітації Благодійної організації «Благодійний фонд “Superhumans”», м. Дніпро. *E-mail: puchynaolga@gmail.com*

ORCID: 0009-0001-7799-6454

Соколова Вікторія Вікторівна – ВНЗ «Університет імені Альфреда Нобеля», м. Дніпро. *E-mail: sokolova.v@duan.edu.ua*

ORCID: 0000-0002-1162-2396

Гречаник Марія Ігорівна – Запорізький національний університет. *E-mail: kunjutkazp@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-1650-3692

REFERENCES

1. Przytula S, Sulkowski Ł, Kulikowski K. Human resource management in higher education institutions: An international perspective (1st ed.). Routledge. 2024. doi: 10.4324/9781003458425.

2. Mosleh SM, Kasasbeha MA, Aljawarneh YM, Alrimawi I, Saifan AR. The impact of online teaching on stress and burnout of academics during the transition to remote teaching from home. *BMC Med Educ.* 2022;22(1):475. doi: 10.1186/s12909-022-03496-3.

3. Yang X, Du J. The effect of teacher self-efficacy, online pedagogical and content knowledge, and emotion regulation on teacher digital burnout: A mediation model. *BMC Psychol.* 2024;12(1):51. doi: 10.1186/s40359-024-01540-z.

4. Wang H, Ding H, Kong X. Understanding technostress and employee well-being in digital work: the roles of work exhaustion and workplace knowledge diversity. *Int J Manpower.* 2023;44(2):334-53. doi: 10.1108/IJM-08-2021-0480.

5. De Simone S, Cicotto G, Lampis J. Occupational stress, job satisfaction and physical health in teachers. *Eur Rev Appl Psychol.* 2016;66(2):65-77. doi: 10.1016/j.erap.2016.03.002.

6. Travers CJ, Cooper CL. Mental health, job satisfaction and occupational stress among UK teachers. In: Cooper CL, editor. *Managerial, occupational and organizational stress research.* London: Routledge; 2024, p. 291-308.

7. Desouky D, Allam H. Occupational stress, anxiety and depression among Egyptian teachers. *J Epidemiol Glob Health.* 2017;7(3):191-8. doi: 10.1016/j.jegh.2017.06.002.

8. Malik NAA, Björkqvist K, Österman K. Factors associated with occupational stress among university teachers in Pakistan and Finland. *J Educ Health Community Psychol.* 2017;6(2):1-14.

9. Ma Y, Pongpisanu S. Resilience in the digital age: Technostress and its impact on university lecturers in China. *J Cultural Analysis Soc Change.* 2025;10(4):1544-51. doi: 10.64753/jcasc.v10i4.3044.

10. Palayoor AJ, Mavoothu D. Technostress mitigation in education: A person-environment fit approach to ICT demands and teacher capabilities. *Lex Localis J Local Self-Gov.* 2025;23(S5):2581-8. doi: 10.52152/801620.

11. Luo YQ. The impact of technostress on work meaningfulness among university teachers in the context of digital transformation of education: The chain mediating role of digital resilience and job burnout [Internet]. *Research Square*; 2025. Available from: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-7493995/v1>.

12. Sasaki N, Watanabe K, Egawa M, Ito Y, Kanamori Y, Tsuji R, et al. Job stress, psychological distress, and menstruation-related symptoms in female workers: A cross-sectional study. *BJOG.* 2025;132(10):1438-51. doi: 10.1111/1471-0528.18153.

13. Matsuura Y, Tran NH, Yasui T. The changes in menstrual and menstrual-related symptoms among Japanese female university students: A prospective cohort study from three months to nine months after admission. *Healthcare (Basel).* 2023;11(18):2557. doi: 10.3390/healthcare11182557.

14. Bleck V, Lipowsky F. Teachers' emotional exhaustion before and during the COVID-19 pandemic: Neither emotional exertion nor vacation feeling. *Front Psychol.* 2022;13:887494. doi: 10.3389/fpsyg.2022.887494.

15. Gewin V. Pandemic burnout is rampant in academia. *Nature.* 2021;591(7850):489-91. doi: 10.1038/d41586-021-00663-2.

16. La Torre G, Esposito A, Sciarra I, Chiappetta M. Definition, symptoms and risk of technostress: A systematic review. *Int Arch Occup Environ Health.* 2019;92(1):13-35. doi: 10.1007/s00420-018-1352-1.

17. Asad MM, Erum D, Churi P, Guerrero AJM. Effect of technostress on psychological well-being of post-graduate students: A perspective and correlational study of higher education management. *Int J Inf Manage Data Insights.* 2023;3(1):100149. doi: 10.1016/j.jimedi.2022.100149.

18. Kossek EE, Ruderman MN, Bradley PW, Hannum KM. Work-nonwork boundary management profiles: A person-centered approach. *J Vocat Behav.* 2012;81(1):112-28. doi: 10.1016/j.jvb.2012.04.003.

19. Matthews RA, Barnes-Farrell JL. Development and initial evaluation of an enhanced measure of boundary flexibility for the work and family domains. *J Occup Health Psychol.* 2010;15(3):330-46. doi: 10.1037/a0019302.

20. Loeckx J. Blurring boundaries in education: Context and impact of MOOCs. *Int Rev Res Open Distrib Learn.* 2016;17(3):92-121.

21. Levy R, Asman O, Barnoy S. Boundary-blurred behaviors in academic teachers-students facebook interaction: are guidelines needed? A cross-sectional study. *BMC Nurs.* 2024;23(1):816. doi: 10.1186/s12912-024-02466-y.

22. Gibney VH, West KL, Gershenson S. Blurred boundaries: A day in the life of a teacher. In: Hamermesh DS, editor. *Time use in economics.* Bingley: Emerald Publishing Limited; 2023, p. 247-75.

23. Thiyaagu K, Joshith VP. Perception towards the use of digital technology and factors generating techno-stress

- among teacher educators. RIGEO. 2021;11(5):4182-92. doi: 10.48047/rigeo.11.05.300.
24. Ram R, Kannaujia S. A study of the relationship between techno stress and well-being among primary school teachers. Voice Creative Res. 2025;7(1):317-24. doi: 10.53032/tvcr/2025.v7n1.36.
25. Redondo-Florez L, Tomero-Aguilera JF, Ramos-Campo DJ, Clemente-Suarez VJ. Gender differences in stress- and burn-out-related factors of university professors. Biomed Res Int. 2020;2020:6687358. doi: 10.1155/2020/6687358.
26. Cherepiakhina O, Kravchenko T, Turubarova A, Bulanov V, Zalevska O. Psychological dimensions of female students' reproductive health: universities, digital care, and demographic futures. Reprod Health Woman. 2025;(7):30-8. doi: 10.30841/2708-8731.7.2025.343877.
27. Györfy Z, Dweik D, Girasek E. Reproductive health and burn-out among female physicians: Nationwide, representative study from Hungary. BMC Womens Health. 2014;14:121. doi: 10.1186/1472-6874-14-121.
28. Zaluski M, Makara-Studzirska M. Latent occupational burnout profiles of working women. Int J Environ Res Public Health. 2022;19(11):6525. doi: 10.3390/ijerph19116525.
29. Koh S, Okawara M, Hirashima K, Kuwazuru T, Yamashita S, Ohkubo N, et al. Association of menstrual-related symptoms and presenteeism: A cross-sectional study of working women in Japan. J Occup Environ Med. 2025;67(5):311-6. doi: 10.1097/JOM.0000000000003340.
30. Velykodna M, Deputatov V, Klymenko I, Lazos G, Pysarenko T, Karamushka L. Satisfaction with the quality of university education in psychology in wartime Ukraine: group comparison between university students and graduated psychologists. Rev Romaneasca Pentru Ed Multidimensionala. 2025;17(4):526-37. doi: 10.18662/rrem/17.4/1067.
31. Velykodna M, Gorbunova V, Frankova I, Deputatov V, Happell B. Predictors of satisfaction and value of advanced training for mental health professionals in wartime Ukraine. Issues Ment Health Nurs. 2023;44(11):1096-108. doi: 10.1080/01612840.2023.2258217.
32. Prodan VI. Education in conditions of war and emergency situations: Experience of countries and prospects for Ukraine. Scientific Bulletin of Uzhhorod National University. Series "Law". 2023;78(1):126-32. doi: 10.24144/2307-3322.2023.78.1.20.
33. Vitrenko Y. Higher education in the conditions of Ukraine's recovery from the consequences of the war: what should the strategy be? Herald National Acad Educ Sci Ukr. 2024;6(2):1-10. doi: 10.37472/v.naes.2024.6214.
34. Velykodna M, Mishaka N, Miroshnyk Z, Deputatov V. Primary education in wartime: how the russian invasion affected Ukrainian teachers and the educational process in Kryvyi Rih. Rev Romaneasca Pentru Ed Multidimensionala. 2023;15(1):285-309. doi: 10.18662/rrem/15.1/697.
35. Kamleitner B. Blurring boundaries and the erosion of ownership. In: Luks F, editors. Chancen und Grenzen der Nachhaltigkeitstransformation. Springer Gabler, Wiesbaden; 2019. doi: 10.1007/978-3-658-22438-7.7.
36. Maslach C, Jackson SE, Leiter MP. Maslach burnout inventory (3rd edition). In: Zalaquett CP, Wood RJ, editors. Evaluating stress: A book of resources Scarecrow Education; 1997, p. 191-218.
37. Derks D, van Duin D, Tims M, Bakker AB. Smartphone use and work-home interference: The role of recovery and work engagement. J Occupational Organizational Psychol. 2015;88(1):155-77. doi: 10.1111/joop.12083.
38. Johnston K, Tanwar J, Pasamar S, Van Laar D, Bamber JA. Blurring boundaries: work-life balance and unbounded work in academia. The role of flexibility, organisational support and gender. Labour Industry. 2022;32(2):139-55. doi: 10.1080/10301763.2022.2081902.
39. Ruppner L, Huffman ML. Blurred boundaries: Gender and work-family interference in cross-national context. Work Occupations. 2014;41(2):210-36. doi: 10.1177/0730888413500679.
40. Jena RK, Mahanti PK. An empirical study of Technostress among Indian academicians. Int J Ed Learning. 2014;3(2):1-10. doi: 10.14257/ijel.2014.3.2.01.
41. Malachynska MYO. Women's reproductive health and fertility during the war and post-war period. Reprod Health Woman. 2025;(1):28-32. doi: 10.30841/2708-8731.1.2025.323706.
42. Tatarchuk TF, Kosei NV, Plaksieva KD, Tutchenko TM, Iarotska NV, Kozlov SM. Current issues in reproductive health of the female military personnel in Ukraine. Reprod Health Woman. 2025;(7):7-14. doi: 10.30841/2708-8731.7.2025.343872.

Стаття надійшла до редакції 30.01.2026. – Дата першого рішення 04.02.2026. – Стаття подана до друку 13.03.2026

Diabetes mellitus-associated changes in ovarian ER α expression during puberty and adulthood

L. B. Bagaylyuk¹, I. S. Shponka², O. Ya. Zhurakivska¹, A. Ya. Pavliak¹, I. Y. Ivasiuk³, I.-A. V. Kondrat¹

¹Ivano-Frankivsk National Medical University

²Dnipro State Medical University

³Vasyl Stefanyk Carpathian National University, Ivano-Frankivsk

The objective: to study changes in estrogen receptor alpha (ER α) expression in the ovaries of rats of different ages under conditions of diabetes mellitus (DM) and comorbidity and to determine their association with ovarian reproductive dysfunction.

Materials and methods. The study was conducted on 40 female white laboratory rats aged 2 and 6 months, which were divided into 4 groups: Group 1 – rats with streptozotocin-induced DM (SIDM) combined with immobilization stress (IS), Group 2 – rats with SIDM, Group 3 – rats with IS, and Group 4 – control animals.

Results. In the control group, ER α expression in 2-month-old rats was significantly lower compared to 6-month-old animals. Weakly positive ER α cells were detected in the interstitium and in the theca cells of secondary follicles, whereas in 6-month-old rats, theca cells of all follicle types demonstrated moderate and strong positive ER α expression.

Under SIDM conditions, a decrease and abnormal expression of ER α were observed in animals of different ages. In sexually mature individuals, this was manifested by a reduction in the pool of primordial follicles, Graafian follicles, and corpora lutea, along with an increased number of atretic follicles and the appearance of cystic follicles, indicating depletion of the ovarian reserve and a possible decline in fertility in this group. In 2-month-old rats, a decrease in the number of secondary and Graafian follicles and the appearance of cystic follicles were observed, which may indicate delayed sexual maturation. A single exposure to stress led to a decrease in ER α expression, which was particularly pronounced in peripubertal rats. In contrast, the combination of SIDM and IS resulted in increased aberrant ER α expression, accompanied by pronounced changes in folliculogenesis in both age groups.

Conclusions. SIDM leads to decreased and aberrant ER α expression and impaired folliculogenesis. Isolated stress reduces ER α expression without significant morphological changes, whereas the combination of SIDM and IS leads to enhanced ovarian reproductive dysfunction.

Keywords: estrogen receptors, diabetes mellitus, stress, polycystic ovary syndrome, female reproductive system, ovaries, gynecological pathology.

Зміни експресії ER α в яєчниках, асоційовані з цукровим діабетом, у пубертатному періоді та дорослому віці

Л. Б. Багайлук, І. С. Шпонька, О. Я. Жураківська, А. Я. Павляк, І. Й. Івасюк, І.-А. В. Кондрат

Мета дослідження: вивчення змін експресії рецептора естрогену альфа (estrogen receptor alpha – ER α) в яєчниках щурів різного віку за умов цукрового діабету (ЦД) й коморбідності та з'ясування зв'язку цих змін із репродуктивними дисфункціями яєчників.

Матеріали та методи. Дослідження проведено на 40 самках білих лабораторних щурів віком 2 і 6 міс., яких було розподілено на 4 групи: 1-ша група – щури зі стрептозотоциновим ЦД (СЦД) та іммобілізаційним стресом (ІС), 2-га – зі СЦД, 3-тя – з ІС, 4-та – контрольні тварини.

Результати. У контрольній групі 2-місячних щурів експресія ER α була значно нижчою порівняно з 6-місячними тваринами. ER α -слабкопозитивні клітини виявлялися в інтерстиції та теці вторинних фолікулів, тоді як у 6-місячних щурів текальні клітини всіх фолікулів демонстрували інтенсивну або помірну позитивну експресію ER α .

При СЦД у тварин різного віку спостерігалися зниження та аномальна експресія ER α . У статевозрілих особин це проявлялося зменшенням пулу примордіальних фолікулів, Граафових пухирців та жовтих тіл, збільшенням кількості атретичних фолікулів і появою кістозних фолікулів, що свідчить про виснаження оваріального резерву та можливе зниження фертильності у цій групі. У 2-місячних щурів відзначали зменшення кількості вторинних фолікулів і Граафових пухирців, а також появу кістозних фолікулів, що може вказувати на затримку статевого дозрівання. Одноразовий вплив стресу призводив до зниження експресії ER α , що було найбільш вираженим у щурів перипубертатного віку. Натомість поєднання СЦД та ІС зумовлювало підвищену аномальну експресію ER α , що супроводжувалося вираженими змінами фолікулогенезу в обох вікових групах.

Висновки. СЦД спричиняє зниження та аномальну експресію ER α , а також порушення фолікулогенезу. Стрес ізольовано знижує експресію рецептора ER α без суттєвих морфологічних змін, тоді як поєднання СЦД та ІС призводить до вираженої репродуктивної дисфункції яєчників.

Ключові слова: естрогенові рецептори, цукровий діабет, стрес, синдром полікістозних яєчників, репродуктивна система жінки, яєчники, гінекологічна патологія.

Both type 1 and type 2 diabetes mellitus (DM) represent a global medical and social problem, as they are associated with an increased risk of cardiovascular complications, disability, mortality, and a financial burden on the healthcare systems of many countries [1–4]. Furthermore, DM is associated with menstrual irregularities in women of reproductive age, including polycystic ovary syndrome (PCOS) [5, 6], menstrual cycle disorders [7–9], infertility [1, 8] and early menopause [10, 11].

DM is one of the most common chronic endocrine conditions in children and adolescents [12, 13]. According to the International Diabetes Federation, nearly 1.8 million individuals under the age of 20 are living with type 1 DM, with approximately 150,000 new cases being recorded annually [12]. In adolescents with type 1 diabetes, menstrual cycle disorders are observed significantly more frequently than in healthy girls [10, 14]. This usually manifests as a delay in the onset of menarche, the development of oligomenorrhea, and a prolongation of the menstrual cycle [7, 11]. Furthermore, it has been established that poor metabolic control, manifested by a 1% increase in HbA1c levels, is associated with a significant increase in the likelihood of oligomenorrhea and an increase in the average duration of the menstrual cycle by approximately 5.1 days [14, 15].

Despite significant progress in the treatment of DM, excessive insulin administration can lead to impaired reproductive function, as insulin acts as a gonadotropin on the ovarian theca cells, resulting in the development of hyperandrogenism and suppression of normal ovulation [16, 17].

It has been demonstrated that glucose homeostasis is modulated by estrogen receptors alpha and beta (ER α and ER β) via the specificity protein 1 (Sp1), which encodes glucose transporter type 4 (GLUT4) [18, 19]. Researchers suggest that ER α increases GLUT4 expression via Sp1, while ER β has the opposite effect [20, 21]. However, the role of ER in changes to ovarian function in DM during puberty remains unclear.

The objective: to elucidate whether there are changes in ER α expression in the ovaries of rats of different ages with DM in the context of comorbidity, and whether these changes are associated with ovarian reproductive dysfunction.

MATERIALS AND METHODS

A total of 40 female albino laboratory rats, aged 2 and 6 months, were included in the experiment and evenly allocated into 4 groups (n = 5 per group). Group 1 consisted of animals with combined pathology, namely streptozotocin-induced DM (SIDM) together with immobilization stress (IS). Group 2 included rats with SIDM only, while Group 3 comprised animals exposed solely to IS. Group 4 served as the control and included healthy rats.

In Groups 1 and 2, DM was induced via a single intraperitoneal administration of streptozotocin “SIGMA” (USA). The dosage was 60 mg/kg for 6-month-old rats, prepared in 0.1 M citrate buffer, and 70 mg/kg for 2-month-old animals. In Groups 1 and 3, IS was induced by placing the rats in a confined plastic container for 5 hours daily [22]. In Group 1, DM was first established, and IS was introduced starting from day 14 of the study.

The experiment was conducted in the vivarium of the Ivano-Frankivsk National Medical University (IFNMU).

Samples of ovarian tissue and blood were obtained on day 14 from the start of the experiment in Groups 1, 2, and 4. For Group 3, sampling was carried out during the initial days following the onset of IS. All collections were conducted in the early morning hours (7:00–8:00 a.m.) prior to feeding. Glucose levels were measured daily in the fasting state using a drop of blood obtained from the tail vein and analyzed with a portable Accu-Chek glucometer (Roche Diabetes Care, Germany). In addition, at the end of the experiment, glucose concentration was determined using the glucose oxidase method at the Center of Bioelementology of IFNMU. The levels of glycated hemoglobin (HbA1c) and cortisol were determined in the clinical diagnostics laboratory “Medlux”. The concentration of HbA1c in the blood was determined using the “ACCENT-200 HbA1c DIRECT” diagnostic kit (PZ Cormay S.A., Poland). Serum cortisol levels were determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using the “EIA-1887, Cortisol ELISA” kit (DRG International, Germany).

Rat ovarian tissue samples were fixed in a 10% formalin solution (pH 7.4) for 24 hours. The tissues were then embedded in paraffin blocks using a standard technique with a HistoStar Embedding Station (Thermo Fisher Scientific, USA). Sections from each sample were prepared for general histological staining with hematoxylin and eosin (H & E) as well as for subsequent immunohistochemical analysis.

All animal experiments will be conducted comply with the requirements of the ethics committee of the IFNMU (Protocol No. 128/22 dated September 22, 2022), following the guidelines of the EU Directive 2010/63/EU for animal experiments, the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Research and Other Scientific Purposes (Strasbourg, 1986). The stage of the estrous cycle was identified using vaginal cytology [22].

We used histological methods (H & E). To evaluate ovarian architecture and follicle number, sections stained with H & E were examined. Ten fields from three randomly selected sections of each ovary were examined at original magnifications of $\times 100$ and $\times 200$ to determine the number of follicles at different stages of maturation [22]. For the detection of ER α , antibodies against ER α (clone E115, 1:200, Abcam, United Kingdom) were used according to the manufacturer’s instructions, allowing semi-quantitative assessment in tissue sections. ER α expression intensity in the ovary was evaluated using the histological score (HSCORE) method: 0 – no staining; 1 (+/-) – very weak staining (ER α expression may be heterogeneous, with both positive and negative cells present within the same tissue section); 2 (+) – weak staining; 3 (++) – moderate staining; 4 (+++) – intense staining [22].

All sections were evaluated with an optical microscope (Leica DM750) and monitored with attached digital camera (ToupCam 5.2M UHCCD C-Mount Sony sensor, ToupTek Photonics, China). Statistical analysis was performed using the statistical package Statistica 12 (StatSoft Inc., Tulsa, OK, USA). To assess differences between groups, the Mann–Whitney U test was used. The sample parameters presented in the text are denoted as $M \pm SD$, where M represents the sample mean, SD the standard deviation, and p the achieved level of statistical significance.

RESULTS AND DISCUSSION

The results of the biochemical analyses demonstrated the development of DM in rats of Groups 1 and 2 (Table 1). In animals from Group 3, elevated cortisol levels reflected a stress response induced by immobilization (Table 1). It should be noted that in 2-month-old rats, cortisol

concentrations in Groups 1–3 were higher compared to 6-month-old animals (Table 1), which may indicate age-related differences in the stress response within this age category. Furthermore, rats with comorbid pathology exhibited the highest levels of glucose, HbA1c, and cortisol in comparison with all other experimental groups.

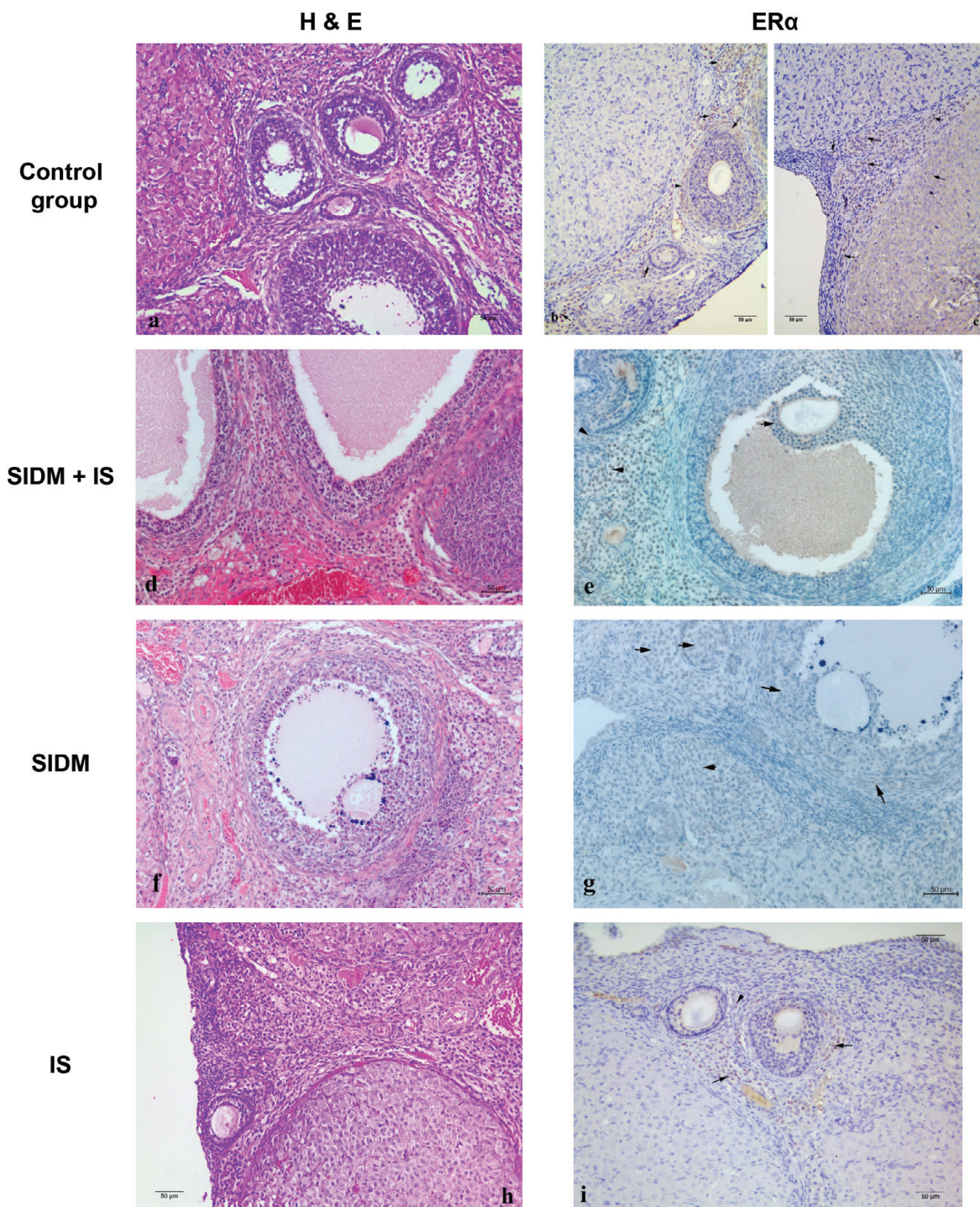


Fig. 1. Features of ovarian histoarchitecture in the control group (a) and abnormalities in folliculogenesis in the experimental groups (d, f, h) are shown. The pattern of ERα expression (arrow) in the control group (b, c) and its altered expression in the ovarian cortex of experimental groups of 6-month-old rats (e, g, i) are also presented

Notes: H & E – hematoxylin and eosin; ERα – estrogen receptor alpha; SIDM – streptozotocin-induced diabetes mellitus; IS – immobilization stress.

As early as the 14th day of SIDM development, a quantitative restructuring of the ovarian cortical cytoarchitectonics is observed in Groups 1 and 2 of 6-month-old rats. Cystic follicles appear (Fig. 1d), and the number of primordial and primary follicles decreases compared with control values (Fig. 2). At the same time, there is no significant difference in the number of secondary and atretic follicles. In secondary and tertiary follicles, edema and detachment of granulosa cells into the follicular antrum can be observed (Fig. 1f, g). Such changes are evidently linked not only to metabolic changes in the animals' bodies but also to impaired microcirculation in the ovaries. Of particular note is the marked hyperemia of both the ovarian parenchyma and the cortex, resulting from erythrocyte sludge in the microvessels (Fig. 1d, f). In rats of Group 3, which were subjected to a single stressor, no significant morphometric changes in the ovarian cortex were observed (Fig. 2).

In the control group of animals, ERα expression is most pronounced in the interstitial cells and theca interna cells of all follicles (Fig. 1b, c). In the corpus luteum, ERα expression clearly depends on its stage of development and ranges from weak to moderate (Table 2). No marker was detected in oocytes or granulosa cells. In rats with comorbid pathology (Group 1), ERα expression was more pronounced in primary and atretic follicles compared to the control group. Furthermore, weak ERα expression was detected in the granulosa cells of the cumulus oophorus of Graafian follicles (Fig. 1e). In contrast, in rats with SIDM and IS, ERα expression in ovarian tissue was reduced (Fig. 1g, i). Furthermore, abnormal ERα expression was observed in individual granulosa cells of primary and secondary follicles in stressed rats.

An examination of the histological structure of the ovaries in peripubertal rats reveals a marked difference in the morphology of folliculogenesis (Fig. 2). This is primarily

Table 1

Biochemical parameters in experimental rats

Age, months	Group	Glucose, mmol/L	HbA1c, %	Cortisol, ng/mL
6	1	15.61 ± 2.23*	7.21 ± 0.72*	30.07 ± 2.93*
	2	13.53 ± 2.13**	6.12 ± 0.48**	18.21 ± 2.09**
	3	5.45 ± 0.73#	2.18 ± 0.32#	28.49 ± 2.34*
	4	4.35 ± 0.52	2.03 ± 0.17	10.08 ± 1.13
2	1	15.37 ± 1.48*	6.78 ± 0.29*	47.61 ± 2.17*
	2	14.26 ± 1.12*	6.57 ± 0.53*	41.13 ± 3.17**
	3	4.07 ± 0.26#	2.79 ± 0.15#	30.56 ± 20.25**
	4	3.78 ± 0.23	2.34 ± 0.15	9.37 ± 1.08

Notes: * – significant in compare with Group 4 (p < 0.05); # – significant in compare with Group 1 (p < 0.05).

Table 2

Immunohistochemical evaluation of ERα in the ovary of mature rats

Follicular development	Cell type	Research groups			
		Control	SIDM + IS	SIDM	IS
Primordial	Oocyte	–	–	–	–
	Follicular cells	+	+	+	–
Primary	Oocyte	–	–	–	–
	Granulosa cells	–	–	–	+/-
	Theca cells	+	++	+/-	+
Secondary	Oocyte	–	–	–	–
	Granulosa cells	–	–	–	+/-
	Theca interna	++	+	+	++
	Theca externa	+	++	+	–
Graafian	Oocyte	–	–	–	–
	Granulosa cells	–	+/-	–	–
	Theca interna	++	++	+	+
	Theca externa	+	+	+	–
Atretic	Oocyte	–	–	–	–
	Granulosa cells	+	+	+	–
	Fibrous theca	+	++	+	+
Corpus luteum	Luteal cells	+	+	–	–
Interstitial		+++	+++	++	+

Notes: ERα expression levels in individual structures are presented as follows: 0 – no staining; 1 (+/-) – very weak staining; 2 (+) – weak staining; 3 (++) – moderate staining; 4 (+++) – intense staining; SIDM – streptozotocin-induced diabetes mellitus; IS – immobilization stress.

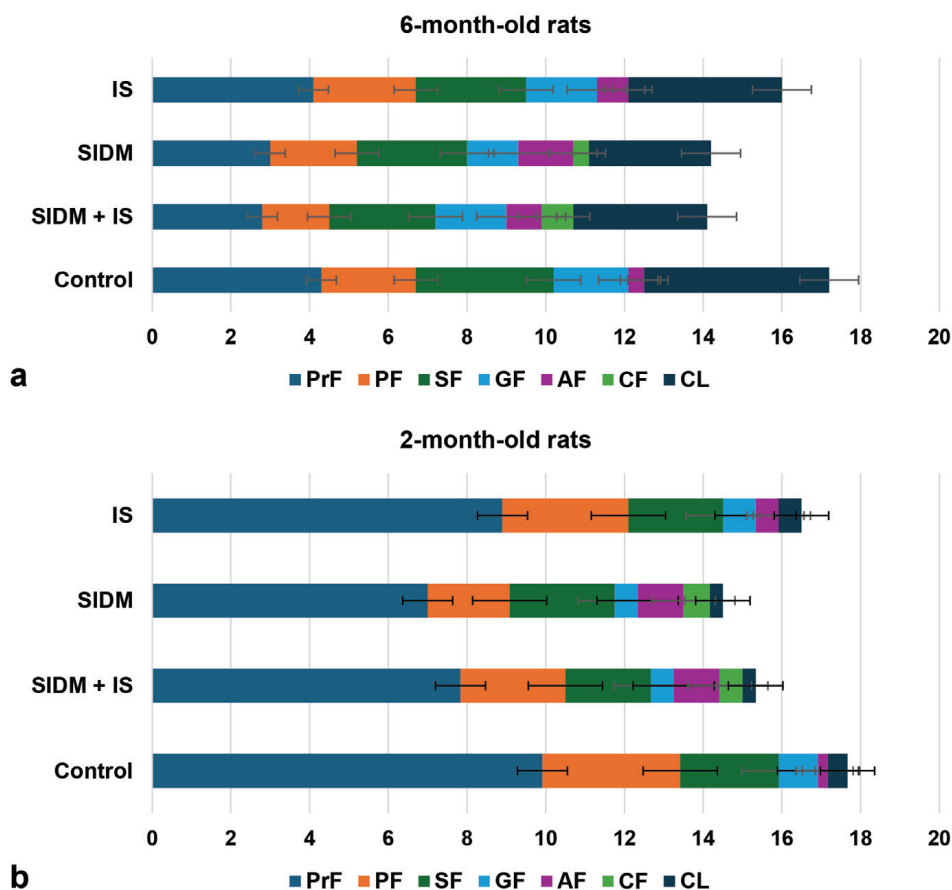


Fig. 2. Quantitative characteristics of the ovaries of mature (a) and peripubertal (b) rats

Notes: PrF – primordial follicles; PF – primary follicles; SF – secondary follicles; GF – Graafian follicles; AF – atretic follicles; CF – cystic follicles; CL – corpus luteum.

reflected in a larger pool of primordial and primary follicles and the near absence of corpus luteum. Modelling of SIDM in this age group of rats, as in sexually mature rats, led to a reduction in the number of primordial and primary follicles compared with control values (Fig. 2). We detected isolated cystic follicles in 3 animals: in 2 with comorbid pathology and in 1 with SIDM. In rats exposed to a single stressor, no significant quantitative changes in the ovarian cortex were observed (Fig. 2). The number of Graafian follicles and corpus luteum in all study groups remained at control levels, indicating that the ovulation process was preserved.

In the control group of 2-month-old rats, ER α expression showed a marked difference compared with 6-month-old animals (Fig. 1a, 3a), namely, isolated interstitial cells exhibited weakly positive expression. In rats with SIDM, weakly positive ER α expression was detected in interstitial cells and theca cells (Fig. 3f, Table 3). In rats of Group 1, ER α expression was more pronounced and was detected in theca cells of primary, secondary and atretic follicles, as well as in Graafian follicles (Fig. 3d). In rats from Group 3, ER α expression could not be detected in ovarian tissue (Fig. 3h, Table 3).

ER mediate the physiological effects of the hormone estrogen on various target organs [23–25]. There are 2 types of ER based on their location: nuclear (nER) and membrane (mER). The nER subtypes are ER α and ER β [26]. ER α is predominantly localised in the target tissues of estradiol – the uterus, vagina, ovaries, fallopian tubes, pitui-

tary gland and mammary gland – and may also be found in other organs such as the hypothalamus, liver, and components of the cardiovascular system [18, 26, 27]. ER β , in contrast, is present in a broader range of tissues, including the prostate, salivary glands, testes, ovaries, vascular endothelium, smooth muscle, immune cells, as well as specific neurons within both the central and peripheral nervous systems [26, 28–30]. Both forms of ER α and ER β are expressed in the mammalian ovary but are localised in different functional compartments. In the human ovary, ER β expression is particularly pronounced in granulosa cells across all stages of follicular development [31]. ER α is predominantly localised in the interstitium, theca cells and germinal epithelium cells [32]. In the ovary, ER α and ER β perform distinct but complementary functions in the regulation of folliculogenesis. ER α plays an important role in stimulating granulosa cell proliferation and regulating pituitary gonadotropin secretion, thereby supporting follicular growth and the ovulation process. The activity of this receptor may be enhanced by exogenous gonadotropic stimulation, which is important for the correction of ovulatory disorders.

In contrast, ER β is regarded as one of the key transcriptional regulators in granulosa cells, as it promotes their differentiation, maintains follicular homeostasis and the normal course of ovulation, and exerts anti-proliferative and anti-inflammatory effects. Furthermore, ER β is involved in regulating the expression of steroidogenesis genes via sig-

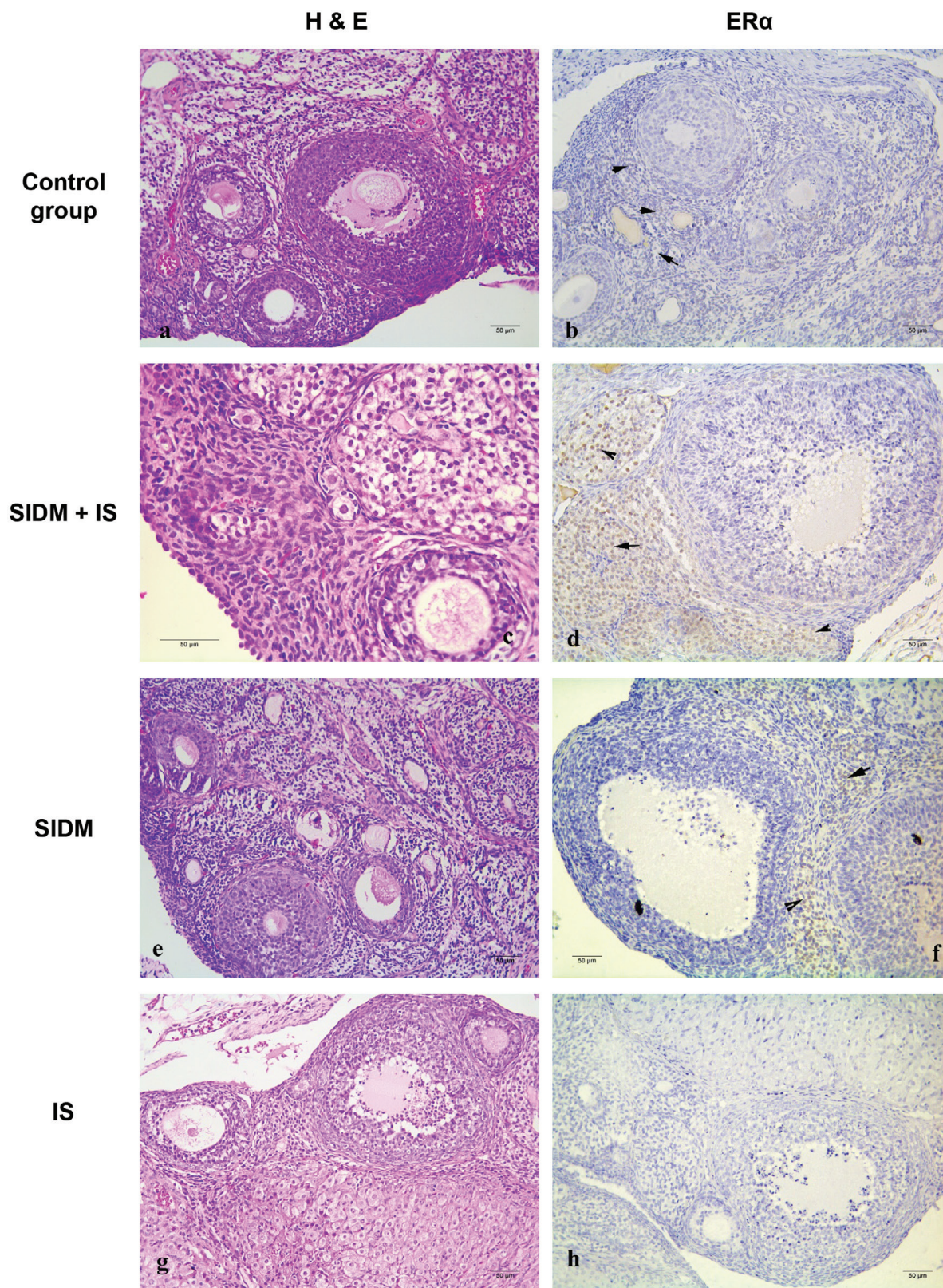


Fig. 3. Ovarian nests and follicles at different stages of maturation in the ovaries of 2-month-old rats (a). Features of ER α expression (arrow) in the ovaries of 2-month-old rats (b). A reduced pool of primordial follicles (c) and aberrant ER α expression (arrow) (d) in Group 1. Impaired folliculogenesis (e) accompanied by decreased ER α (arrow) expression (f) in Group 2 rats. Preservation of ovarian histoarchitecture (g) with a marked reduction in ER α expression (arrow) (h) in Group 3 rats

Notes: H & E – hematoxylin and eosin; ER α – estrogen receptor alpha; SIDM – streptozotocin-induced diabetes mellitus; IS – immobilization stress.

Immunohistochemical evaluation of ER α in the ovary of peripubertal rats

Follicular development	Cell type	Research groups			
		Control	SIDM + IS	SIDM	IS
Primordial	Oocyte	-	-	-	-
	Follicular cells	-	-	-	-
Primary	Oocyte	-	-	-	-
	Granulosa cells	-	-	-	-
	Theca cells	-	+	+	+/-
Secondary	Oocyte	-	-	-	-
	Granulosa cells	-	-	-	-
	Theca interna	+	++	+	-
	Theca externa	+	+	-	-
Graafian	Oocyte	-	-	-	-
	Granulosa cells	-	-	-	-
	Theca interna	+	++	+	-
	Theca externa	-	++	-	-
Atretic	Oocyte	-	-	-	-
	Granulosa cells	-	+	+	-
	Fibrous theca	-	++	+	-
Corpus luteum	Luteal cells	-	-	-	-
Interstitium		+	+++	++	-

Notes: ER α expression levels in individual structures are presented as follows: 0 – no staining; 1 (+/-) – very weak staining; 2 (+) – weak staining; 3 (++) – moderate staining; 4 (+++) – intense staining; H & E – hematoxylin and eosin; ER α – estrogen receptor alpha; SIDM – streptozotocin-induced diabetes mellitus; IS – immobilization stress.

naling mechanisms associated with protein phosphorylation, and also influences ovarian sensitivity to gonadotropins, in particular through the modification of the expression of the c-Fos transcription factor [33–35]. Despite the accumulation of scientific data, the precise mechanisms of action of estrogens in the human ovary and their role in the regulation of folliculogenesis remain the subject of further research.

According to our studies in peripubertal rats, ER α expression is significantly lower in ovarian tissues compared with 6-month-old rats. This difference can evidently be explained by the sexual immaturity of the ovaries, since in peripubertal rats the processes of ovulation and corpus luteum maturation are only just beginning to develop; incidentally, the corpus luteum was detected in only 2 of the 5 animals studied. Our findings are also supported by data from other researchers, who report that adult females with ER α knockout (α ERKO) are anovulatory, possess pre- and small antral follicles, but lack a corpus luteum, leading to infertility [20, 36, 37].

The findings regarding the increased expression of ER α in 6-month-old rats with SIDM and IS compared to the control group, as well as its abnormal localization (granulosa cells of the cumulus oophorus of Graafian follicles), proved to be of interest. We found no confirmation or refutation of our findings in the literature. However, scientific studies indicate that in PCOS, ER is characterised by ER α dominance and reduced expression of ER β and GPER1 (G protein-coupled estrogen receptor 1) in the ovaries, hypothalamus and endometrium. The dominance of ER α may underlie key features of the pathophysiology of PCOS, including impaired gonadotropin regulation, anovulation, endometrial hyperplasia

and impaired folliculogenesis [33, 38, 39]. Indeed, in this group of rats and in rats with SIDM, the histological picture of the ovaries resembled that seen in PCOS; however, in rats with SIDM, ER α expression was lower than in the first and control groups. However, in rats with SIDM, as in the first experimental group, abnormal localisation of ER α was observed. Some authors point to increased secretion of androstenedione in follicles with ER α deficiency *in vitro* [40]. According to their studies, ER α may reduce androgen production in theca cells by inhibiting CYP17A1. When ER signaling within follicles is disturbed, the responsiveness of theca cells to estrogens may change, which can lead to ovarian hyperandrogenism. Such dysregulation is considered an important factor in the pathogenesis of PCOS [41].

In DM, there is an impairment in the expression of ERs and their signaling pathways. Metabolic disorders, hyperglycemia and oxidative stress can alter the transcription of the *ESR1* (estrogen receptor 1) gene, leading to reduced levels of ER α in tissues. ER α is also involved in the regulation of glucose metabolism and insulin signaling (via the stabilisation of IRS-1 (insulin receptor substrate 1) and the activation of AKT (Protein kinase B)). Disruption of this pathway in diabetes leads to dysfunction of cellular signaling cascades and may alter the response of tissues to estrogens [42]. We also observed a reduction in ER α levels in 6-month-old rats with SIDM in our studies; however, in rats with SIDM exposed to a single dose of IS, increased and abnormal ER α expression was noted in ovarian tissue. It is evident that stress leads to cellular signaling cascades and may alter the response of granulosa and theca cells to estrogens [43]. Moreover, in both prepubertal and sexually mature rats, a single exposure to IS

led to a significant reduction in ER α expression in ovarian tissue and to abnormal ER α expression in rats with comorbid pathology. Consequently, we observed impaired folliculogenesis with a reduction in the pool of Graafian follicles and corpus luteum, and the appearance of cystic follicles.

A slight increase in ER α expression in 2-month-old rats with DM may lead to ovarian androgenisation. This endocrine imbalance can disrupt follicular development by inhibiting the selection of dominant follicles, ultimately resulting in anovulation and disturbances of the estrous cycle [44]. According to our studies, in Group 2, a decrease in the number of primary and secondary follicles and Graafian follicles was observed, which may indicate delayed sexual maturation.

CONCLUSIONS

In healthy 2-month-old rats, ER α expression was significantly lower compared with that in 6-month-old animals. Weakly ER α -positive cells were detected in the interstitium and theca cells of secondary follicles, whereas in

6-month-old rats, theca cells of all follicles demonstrated intense and moderate positive expression of ER α .

In SIDM, there is a reduction in and abnormal expression of ER α in animals of various ages, accompanied by disturbances in folliculogenesis. In sexually mature individuals, this manifests as a reduction in the pool of primordial follicles, Graafian follicles and corpus luteum, an increase in the number of atretic follicles and the appearance of cystic follicles, indicating depletion of the ovarian reserve and a possible reduction in fertility in this group. In 2-month-old rats, we observed a reduction in the number of secondary follicles and Graafian follicles and the appearance of cystic follicles, which may indicate delayed sexual maturation.

A single exposure to stress leads to a reduction in ER α expression, which is particularly pronounced in peripubertal rats. However, no quantitative changes in ovarian cytoarchitectonics are observed. In contrast, the combination of SIDM and IS leads to increased abnormal ER α expression, accompanied by marked changes in folliculogenesis in both age groups.

Information about the authors

Bagaylyuk Lesya B. – Ivano-Frankivsk National Medical University; tel.: (063) 549-38-38. *E-mail:* bagaukki@ukr.net
ORCID: 0009-0006-3252-2913

Shponka Ihor S. – Dnipro State Medical University; tel.: (050) 511-76-33. *E-mail:* igor.shponka@gmail.com
ORCID: 0000-0002-7561-6489

Zhurakivska Oksana Ya. – Ivano-Frankivsk National Medical University; tel.: (050) 373-84-96. *E-mail:* zhurakivska.o.ya@gmail.com
ORCID: 0000-0002-1041-4237

Pavliak Andrii Ya. – Ivano-Frankivsk National Medical University; tel.: (068) 591-21-57. *E-mail:* apavliak@ifnmu.edu.ua
ORCID: 0000-0001-6948-8778

Ivasiuk Iryna Y. – Vasyl Stefanyk Carpathian National University, Ivano-Frankivsk
ORCID: 0000-0002-8583-6872

Kondrat Ivan-Andriy V. – Ivano-Frankivsk National Medical University; tel.: (067) 887-31-40
ORCID: 0000-0003-3284-7057

Відомості про авторів

Багайлук Леся Богданівна – Івано-Франківський національний медичний університет; тел.: (063) 549-38-38. *E-mail:* bagaukki@ukr.net
ORCID: 0009-0006-3252-2913

Шпонька Ігор Станіславович – Дніпровський державний медичний університет; тел.: (050) 511-76-33. *E-mail:* igor.shponka@gmail.com
ORCID: 0000-0002-7561-6489

Жураківська Оксана Ярославівна – Івано-Франківський національний медичний університет; тел.: (050) 373-84-96. *E-mail:* zhurakivska.o.ya@gmail.com
ORCID: 0000-0002-1041-4237

Павляк Андрій Ярославович – Івано-Франківський національний медичний університет; тел.: (068) 591-21-57. *E-mail:* apavliak@ifnmu.edu.ua
ORCID: 0000-0001-6948-8778

Івасюк Ірина Йосипівна – Карпатський національний університет імені Василя Стефаника, м. Івано-Франківськ
ORCID: 0000-0002-8583-6872

Кондрат Іван-Андрій Володимирович – Івано-Франківський національний медичний університет; тел.: (067) 887-31-40
ORCID: 0000-0003-3284-7057

REFERENCES

1. Antar SA, Ashour NA, Sharaky M, Khattab M, Ashour NA, Zaid RT, et al. Diabetes mellitus: Classification, mediators, and complications; A gate to identify potential targets for the development of new effective treatments. *Biomed Pharmacother.* 2023;168:115734. doi: 10.1016/j.biopha.2023.115734.
2. Mishriky BM, Cummings DM, Powell JR. Diabetes-related microvascular complications – A practical approach. *Prim Care.* 2022;49(2):239-54. doi: 10.1016/j.pop.2021.11.008.
3. Xu H, Chen Q. The bidirectional influence between type 2 diabetes mellitus and the state of depression and anxiety. *J Affect Disord.* 2025;386:119467. doi: 10.1016/j.jad.2025.119467.
4. Wang J, Cui C, Hou F, Wu Z, Peng Y, Jin H. Metabolic profiling and early prediction models for gestational diabetes mellitus in PCOS and non-PCOS pregnant women. *Eur J Med Res.* 2025;30(1):245. doi: 10.1186/s40001-025-02526-2.
5. Pakharensko LV, Zhylyk NY, Shcherbinska OS, Kravchuk IV, Lasytchuk OM, Zhurakivskiy VM, et al. The modern pathogenetic challenges of polycystic ovary syndrome. *Reprod Health Woman.* 2024;(2):75-80. doi: 10.30841/2708-8731.2.2024.304662.
6. Escobar-Morreale HF, Roldán-Martín MB. Type 1 diabetes and polycystic ovary syndrome: Systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care.* 2016;39(4):639-48. doi: 10.2337/dc15-2577.

7. Greco C, Cacciani M, Corleo R, Simoni M, Spaggiari G, Santi D. Alterations in the menstrual cycle as a peculiar sign of type 1 diabetes mellitus: A meta-analytic approach. *Can J Diabetes*. 2024;48(2):133-40.e2. doi: 10.1016/j.cjcd.2023.07.009.
8. Lascar N, Brown J, Pattison H, Barnett AH, Bailey CJ, Bellary S. Type 2 diabetes in adolescents and young adults. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(1):69-80. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30186-9.
9. Pakhareno L, Vorobii V, Kurtash N, Basiuha I. Association of ace gene polymorphism with the development of premenstrual syndrome. *Georgian Med News*. 2019;(294):37-41.10. Andlib N, Sajad M, Thakur SC. Association of diabetes mellitus with risk of reproductive impairment in females: A comprehensive review. *Acta Histochem*. 2024;126(5-7):152173. doi: 10.1016/j.acthis.2024.152173.
11. Thong EP, Codner E, Laven JSE, Teede H. Diabetes: a metabolic and reproductive disorder in women. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(2):134-49. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30345-6.
12. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas [Internet]. International Diabetes Federation; 2024. Available from: <https://diabetesatlas.org/data-by-indicator/type-1-diabetes-estimates/people-with-type-1-diabetes-0-19-y/>.
13. Patterson CC, Karuranga S, Salpea P, Saeedi P, Dahlquist G, Soltesz G, et al. Worldwide estimates of incidence, prevalence and mortality of type 1 diabetes in children and adolescents: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019;157:107842. doi: 10.1016/j.diabres.2019.107842.
14. Łebkowska A, Adamska A, Krentowska A, Uruska A, Rogowicz-Frontczak A, Araszkiewicz A, et al. The Influence of prepubertal onset of type 1 diabetes and age of menarche on polycystic ovary syndrome diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(6):1811-20. doi: 10.1210/clinem/dgab062.
15. Gaete X, Vivanco M, Eyzaguirre FC, López P, Rhumie HK, Unanue N, et al. Menstrual cycle irregularities and their relationship with HbA1c and insulin dose in adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Fertil Steril*. 2010;94(5):1822-6. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.08.039.
16. Escobar-Morreale HF, Bayona A, Nattero-Chávez L, Luque-Ramírez M. Type 1 diabetes mellitus and polycystic ovary syndrome. *Nat Rev Endocrinol*. 2021;17(12):701-2. doi: 10.1038/s41574-021-00576-0.
17. Codner E, Escobar-Morreale HF. Clinical review: Hyperandrogenism and polycystic ovary syndrome in women with type 1 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(4):1209-16. doi: 10.1210/jc.2006-2641.
18. Salvatori L, Pallante P, Ravenna L, Chinzari P, Frati L, Russo MA, et al. Oestrogens and selective oestrogen receptor (ER) modulators regulate EGF receptor gene expression through human ER alpha and beta subtypes via an Sp1 site. *Oncogene*. 2003;22(31):4875-81. doi: 10.1038/sj.onc.1206784.
19. Bryzgalova G, Gao H, Ahren B, Zierath JR, Galuska D, Steiler TL, et al. Evidence that oestrogen receptor-alpha plays an important role in the regulation of glucose homeostasis in mice: Insulin sensitivity in the liver. *Diabetologia*. 2006;49(3):588-97. doi: 10.1007/s00125-005-0105-3.
20. Naaz A, Zakroczyński M, Heine P, Taylor J, Saunders P, Lubahn D, et al. Effect of ovariectomy on adipose tissue of mice in the absence of estrogen receptor alpha (ERalpha): A potential role for estrogen receptor beta (ERbeta). *Horm Metab Res Horm Stoffwechselforschung Horm Metab*. 2002;34(11-12):758-63. doi: 10.1055/s-2002-38259.
21. Barros RPA, Machado UF, Warner M, Gustafsson JA. Muscle GLUT4 regulation by estrogen receptors ERbeta and ERalpha. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006;103(5):1605-8. doi: 10.1073/pnas.0510391103.
22. Zhurakivska O, Bagaylyuk L, Kostitska I, Miskiv V, Zhurakivskiy V, Diachuk O, et al. The role of galectine-3 in disruption of ovarian during diabetes mellitus and stress. *Reprod Health Woman*. 2025;(5):58-64. doi: 10.30841/2708-8731.5.2025.337950.
23. Hamilton KJ, Hewitt SC, Arao Y, Korach KS. Estrogen hormone biology. *Curr Top Dev Biol*. 2017;125:109-46. doi: 10.1016/bs.ctdb.2016.12.005.
24. Pakhareno L. Effect of estrogen receptor gene ESR1 polymorphism on development of premenstrual syndrome. *Georgian Med News*. 2014;(235):37-41.
25. Pakhareno LV, Vdovichenko YP, Kurtash NY, Basiuha IO, Kravchuk IV, Vorobii VD, et al. Estradiol blood level and esr1 gene polymorphism in women with premenstrual syndrome. *Wiad Lek*. 2020;73(12 cz 1):2581-5.
26. Liu X, Matsuyama Y, Shimohigashi M, Shimohigashi Y. ERα-agonist and ERβ-antagonist bifunctional next-generation bisphenols with no halogens: BPAP, BPB, and BPZ. *Toxicol Lett*. 2021;345:24-33. doi: 10.1016/j.toxlet.2021.04.001.
27. Tang ZR, Zhang R, Lian ZX, Deng SL, Yu K. Estrogen-receptor expression and function in female reproductive disease. *Cells*. 2019;8(10):1123. doi: 10.3390/cells8101123.
28. Georgiou P, Postle AF, Mou TCM, Potter LE, An X, Zanos P, et al. Estradiol, via estrogen receptor β signaling, mediates stress-susceptibility in the male brain. *Mol Psychiatry*. 2025;30(10):4445-59. doi: 10.1038/s41380-025-03027-8.
29. Haldosén LA, Zhao C, Dahlman-Wright K. Estrogen receptor beta in breast cancer. *Mol Cell Endocrinol*. 2014;382(1):665-72. doi: 10.1016/j.mce.2013.08.005.
30. Bansal S, Chopra K. Selective ER-β agonists alleviate neuronal deficits in insulin-resistant estrogen-deficient rats. *Climacteric J Int Menopause Soc*. 2021;24(4):415-20. doi: 10.1080/13697137.2020.1857353.
31. Enmark E, Peltö-Huikko M, Grandien K, Lagercrantz S, Lagercrantz J, Fried G, et al. Human estrogen receptor beta-gene structure, chromosomal localization, and expression pattern. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82(12):4258-65. doi: 10.1210/jcem.82.12.4470.
32. Pelletier G, El-Alfy M. Immunocytochemical localization of estrogen receptors alpha and beta in the human reproductive organs. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(12):4835-40. doi: 10.1210/jcem.85.12.7029.
33. Xu XL, Huang ZY, Yu K, Li J, Fu XW, Deng SL. Estrogen biosynthesis and signal transduction in ovarian disease. *Front Endocrinol*. 2022;13:827032. doi: 10.3389/fendo.2022.827032.
34. Liu W, Xin Q, Wang X, Wang S, Wang H, Zhang W, et al. Estrogen receptors in granulosa cells govern meiotic resumption of pre-ovulatory oocytes in mammals. *Cell Death Dis*. 2017;8(3):e2662. doi: 10.1038/cddis.2017.82.
35. Chen X, Shen X, Guan S, Liu Y, Song N, Song W, et al. Mechanisms of c-Fos regulation of mTOR signaling via ERα/β in abnormal lipid metabolism of granulosa cells in PCOS. *Front Endocrinol*. 2025;16:1587595. doi: 10.3389/fendo.2025.1587595.
36. Pierre A, Mayeur A, Marie C, Cluzet V, Chauvin J, Frydman N, et al. Estradiol Regulates mRNA Levels of Estrogen Receptor Beta 4 and Beta 5 Isoforms and Modulates Human Granulosa Cell Apoptosis. *Int J Mol Sci*. 2021;22(9):5046. doi: 10.3390/ijms22095046.
37. Contoreggi NH, Mazid S, Goldstein LB, Park J, Ovalles AC, Waters EM, et al. Sex and age influence gonadal steroid hormone receptor distributions relative to estrogen receptor β-containing neurons in the mouse hypothalamic paraventricular nucleus. *J Comp Neurol*. 2021;529(9):2283-310. doi: 10.1002/cne.25093.
38. Aflatounian A, Edwards MC, Rodriguez Paris V, Bertoldo MJ, Desai R, Gilchrist RB, et al. Androgen signaling pathways driving reproductive and metabolic phenotypes in a PCOS mouse model. *J Endocrinol*. 2020;245(3):381-95. doi: 10.1530/JOE-19-0530.
39. Mokhnii V, Makarchuk O, Pavlushynskiy Y, Rymarchuk M, Kyshakewych I, Perkhulyon O. Follicular ovarian cysts, lactose persistence and microbiome: is there a connection? *Reprod Health Woman*. 2025;(5):50-7. doi: 10.30841/2708-8731.5.2025.337949.
40. Guo X, Zhong Y, Liu Y, Wu R, Huang L, Huang C, et al. Oocyte-derived growth differentiation factor 9 suppresses the expression of CYP17A1 and androgen production in human theca cells. *F S Sci*. 2024;5(1):16-23. doi: 10.1016/j.xfss.2023.10.005.
41. Xu Y, Zhang Z, Wang R, Xue S, Ying Q, Jin L. Roles of estrogen and its receptors in polycystic ovary syndrome. *Front Cell Dev Biol*. 2024;12:1395331. doi: 10.3389/fcell.2024.1395331.
42. Yang W, Jiang W, Liao W, Yan H, Ai W, Pan Q, et al. An estrogen receptor α-derived peptide improves glucose homeostasis during obesity. *Nat Commun*. 2024;15(1):3410. doi: 10.1038/s41467-024-47687-6.
43. Kim SM, Hwang KA, Go RE, Sung JH, Choi DW, Choi KC. Exposure to cigarette smoke via respiratory system may induce abnormal alterations of reproductive organs in female diabetic rats. *Environ Toxicol*. 2019;34(1):13-21. doi: 10.1002/tox.22652.
44. Jensterle M, Janez A, Fliers E, DeVries JH, Vrtacnik-Bokal E, Siegelar SE. The role of glucagon-like peptide-1 in reproduction: from physiology to therapeutic perspective. *Hum Reprod Update*. 2019;25(4):504-17. doi: 10.1093/humupd/dmz019.

Стаття надійшла до редакції 16.03.2026. – Дата першого рішення 19.03.2026. – Стаття подана до друку 28.04.2026

Порушення метаболізму в жінок на тлі соматичних травм і опосередкованих наслідків війни

Л. О. Борисова¹, Н. В. Косей², Т. М. Тутченко¹, Т. Ф. Татарчук¹, Е. Ф. Чайківська³, Р. О. Мневель¹, Т. Е. Крисенко¹

¹ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», м. Київ

²ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», м. Київ

³ДНТ «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького»

Наслідки війни в Україні, зокрема вимушене переміщення, хронічний психологічний стрес та соматичні травми, стають причиною системних змін в організмі. Проблема їхнього впливу на метаболічне здоров'я жінок потребує глибокого вивчення.

Мета дослідження: вивчити вплив соматичної травми, отриманої внаслідок бойових дій, на показники вуглеводного та ліпідного метаболізму в жінок.

Матеріали та методи. Проведено дослідження за участю 220 жінок репродуктивного віку: групу I (n = 70) становили пацієнтки із соматичними травмами внаслідок бойових дій; групу II (n = 100) – внутрішньо переміщені особи; групу III (контрольну) (n = 50) – жінки з тилкових регіонів, які не змінювали місце проживання після початку повномасштабної війни. Визначали показники вуглеводного та ліпідного обміну, рівні вітаміну D і феритину, а також психоемоційний стан та якість сну.

Результати. Встановлено ознаки формування інсулінорезистентності й атерогенної перебудови ліпідного профілю у пацієнток I та II груп. Супутній синдром полікістозних яєчників був обтяжливим фактором, який асоціювався з більш вираженою інсулінорезистентністю, порушенням ліпідного обміну та дефіцитом вітаміну D. Зміни метаболізму розвивалися на тлі погіршення психоемоційного стану та якості сну.

Висновки. Військова агресія та її наслідки призводять до дезорганізації метаболічного гомеостазу в жінок. Як соматичні травми, так і психологічний стрес однаковою мірою супроводжуються розвитком інсулінорезистентності та тенденцією до порушення обміну ліпідів, що перебігають на тлі вираженого психоемоційного виснаження. Наявність синдрому полікістозних яєчників підвищує вразливість організму до стресових факторів, що обґрунтовує доцільність персоналізованих стратегій довготривалого відновлення жінок.

Ключові слова: війна, репродуктивне здоров'я, соматична травма, психоемоційний стрес, інсулінорезистентність, синдром полікістозних яєчників, розлади метаболізму, внутрішньо переміщені особи.

Metabolic disturbances in women associated with somatic trauma and the indirect effects of war

L. O. Borysova, N. V. Kosei, T. M. Tutchenko, T. F. Tatarchuk, E. F. Chaikivska, R. O. Mnevets, T. E. Krysenko

The consequences of the war in Ukraine, particularly forced displacement, chronic psychological stress, and somatic injuries are the reasons for systemic changes in the body. The issue of their impact on women's metabolic health requires in-depth study.

The objective: to study the impact of somatic trauma resulting from combat operations on carbohydrate and lipid metabolism parameters in women.

Materials and methods. A study was conducted involving 220 women of reproductive age: group I (n = 70) consisted of patients with somatic injuries due to combat operations; group II (n = 100) – internally displaced persons; group III (control) (n = 50) – women from relatively safe regions who did not change their place of residence after the start of the full-scale war. Indicators of carbohydrate and lipid metabolism, vitamin D and ferritin levels, as well as psycho-emotional state and sleep quality were studied.

Results. The study revealed signs of developing insulin resistance and atherogenic remodeling of the lipid profile in patients of I and II groups. Comorbid polycystic ovary syndrome acted as an aggravating factor associated with more pronounced insulin resistance, dyslipidemia, and vitamin D deficiency. Metabolic changes developed on the background of deteriorating psycho-emotional state and sleep quality.

Conclusions. Military aggression and its consequences lead to disruption of metabolic homeostasis in women. Both physical trauma and psychological stress are equally associated with the development of insulin resistance and a tendency toward lipid metabolism disorders, which occur against a backdrop of severe psycho-emotional exhaustion. The presence of polycystic ovary syndrome increases the body's vulnerability to stress factors, substantiating the need for personalized long-term recovery strategies for women.

Keywords: war, reproductive health, somatic trauma, psycho-emotional stress, insulin resistance, polycystic ovary syndrome, metabolic disorders, internally displaced persons.

Бойові дії в Україні призвели до стрімкого збільшення кількості випадків тяжкої поєднаної травми серед цивільного населення, де особливу категорію становлять жінки. У зв'язку з масовою медичною евакуацією в перші місяці й роки повномасштабної війни надання спеціалізованої допомоги таким пацієнткам було сконцентровано в закладах тилових регіонів. Оскільки характер соматичних ушкоджень часто супроводжується масивним руйнуванням тканин та крововтратою, успішність лікування вимагає глибокого розуміння системних змін в організмі.

Відомо, що пряма соматична травма викликає негайну інтенсивну метаболічну відповідь, що розвивається стадійно. Протягом перших 3 діб спостерігається зниження загальної швидкості обміну речовин, виражена гіпоперфузія тканин і пригнічення функцій більшості внутрішніх органів. Однак згодом розвивається стан стійкого гіперметаболізму, підвищеного споживання кисню клітинами та масивного викиду прозапальних цитокінів [1, 2]. Гостра крововтрата й супутнє ендотеліальне пошкодження одночасно сприяють розвитку коагулопатії, метаболічного ацидозу, гіпотермії та гіпокальціємії [3]. Крім того, гіперпродукція цитокінів прискорює деструктивні процеси перекисного окиснення ліпідів клітинних мембран і накопичення малонового діальдегіду, що зумовлює розвиток гострої інсулінорезистентності (ІР) у перші години після травми [1, 4].

Гіперметаболічний стан провокує високу потребу в енергії, що змушує виснажений організм одночасно активувати глікогеноліз, глюконеогенез, ліполіз та протеоліз [2]. Унаслідок цього у пацієнтів із масивними травмами концентрація глюкози в крові різко зростає, формуючи так звані «діабет критичних станів» [4]. При цьому високий рівень стресових катехоламінів додатково пригнічує секрецію нового інсуліну підшлунковою залозою, водночас погіршуючи утилізацію наявної глюкози на периферії навіть у пацієнтів з ізольованими черепно-мозковими травмами. Водночас ІР після травми не лише підтримує гіперглікемічний стан, а й затримує загоєння ран і подальшу реабілітацію через активацію катаболічних процесів [2, 5].

Також на тлі травматичних пошкоджень у сироватці крові знижується концентрація антиатерогенних ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), поряд із цим збільшується рівень тригліцеридів (ТГ) і ліпопротеїдів дуже низької щільності [6], що формує дисліпідемічний стан.

Є свідчення того, що посттравматична перебудова метаболізму здатна тривати роками, тому жінки, які отримали соматичні травми внаслідок бойових дій, потребують ретельного й тривалого ендокринного моніторингу не лише в гострому періоді, а й на більш пізніх етапах відновлення [2, 3].

Крім того, безпрецедентна гуманітарна криза, спричинена триваючою військовою агресією, супроводжується масштабним вимушеним переміщенням населення та чинить значний вплив на систему громадського здоров'я. Наслідки війни роблять жіноче населення вразливим до нових соціальних і медичних викликів. Близько 1,8 млн жінок і дівчат набули статусу внутрішньо переміщених осіб (ВПО), становлячи 57% від загальної кількості таких громадян в Україні [7]. Такі умови сприяють хронізації психологічного стресу, зна-

чно змінюють звичний спосіб життя й обмежують доступ до своєчасної медичної допомоги.

Водночас навіть серед жінок, які не залишали місце проживання та перебувають у відносно тилових регіонах, постійна загроза ракетних ударів і загальна нестабільність безпекової ситуації асоціюються з підвищеним рівнем психологічного дистресу. Дослідження демонструють, що травматичні події, особливо пов'язані з міжособистісним, сексуальним чи фізичним насильством, мають значно сильніший зв'язок із розвитком посттравматичного стресового розладу (ПТСР), ніж винятково опосередкований вплив бойових дій [7, 8].

Глобальний аналіз психічного здоров'я підтверджує, що українці сьогодні демонструють найнижчі показники ментального благополуччя з критично високими рівнями тривоги, депресії та стресу порівняно з мешканцями інших європейських країн. Постійна загроза життю або фактична втрата матеріальних і соціальних ресурсів активують функціональні стресові реакції, що призводить до швидкого виснаження компенсаторних систем організму [9]. При цьому хронічний стрес, спричинений війною, виступає не лише важким психологічним тягарем, а й самостійним тригером системних гормональних і метаболічних змін.

Так, в умовах воєнного дистресу відбувається стійке підвищення концентрації гормонів стрес-реалізувальної системи порівняно з мирними роками. Зокрема, рівень сироваткового адреналіну, норадреналіну та пролактину в жінок за час війни зріс в 1,16–1,41 раза в загальній популяції та в 1,28–2,05 раза серед ВПО [10]. Водночас у разі тривалого психоемоційного навантаження також може спостерігатися специфічне пригнічення активності гіпоталамо-гіпофізарно-наднирикової осі, коли базальні рівні кортизолу та адренкортикотропного гормону залишаються в межах умовної норми, але їх фізіологічне динамічне співвідношення порушується [11].

Хронічна гіперкортизолемія в поєднанні з постійно підвищеним тонусом симпатичної нервової системи виступають безпосередніми тригерами розвитку тканинної ІР. У нових дослідженнях жінки-ВПО демонструють достовірно підвищення індексу оцінювання гомеостатичної моделі інсулінорезистентності (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance – HOMA-IR) майже на 15%, що є маркером зниження чутливості периферичних тканин до інсуліну [10].

Дезорганізація обмінних процесів спостерігається й у цивільних жінок в Україні з підтвердженим ПТСР, в яких різниця між метаболічним і біологічним віком сягає $8,5 \pm 1,8$ року. Частота виявлення переддіабетичних станів серед молодих жінок віком від 30 до 44 років із ПТСР зростає до 18,2%. У старших вікових групах поширеність переддіабету на тлі ПТСР збільшується до 60% і супроводжується порушеннями обміну ліпідів [6].

Жіноча популяція загалом розглядається як більш схильна до розвитку системного запалення у відповідь на будь-який стрес [1, 12]. Окрім зазначених фізіологічних змін, хронічний стрес у жінок може компенсаторно провокувати розлади харчової поведінки, що надалі асоціюється зі значним збільшенням окружності талії та розвитком вісцерального типу абдомінального ожиріння [8]. Своєю чергою, жирова тканина як ендो-

Поширеність травм у жінок групи I

Тип травми	Кількість випадків (n = 70)	Частка серед пацієнок, %
Вогнепальні поранення, вибухові травми (уламки, міни)	28	40,0
Черепно-мозкові травми	26	37,1
Травми кінцівок	24	34,3
Опіки II–III ступеня	21	30,0
Травми грудної клітки	18	25,7
Травми хребта	15	21,4
Травми черевної порожнини	14	20,0

Примітка: сума часток перевищує 100%, оскільки у частини пацієнок діагностовано поєднані ушкодження.

кринний орган секретує прозапальні адипокіни, що підтримують та посилюють стан IP [11, 12].

У пацієнок, які мають полікістозний морфотип яєчників, такий патогенез стресу формує фенотип, що за своїми ендокринними характеристиками більше нагадує функціональну гіпоталамічну аменорею, ніж класичний синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) [11]. Якість повсякденного життя таких пацієнок стрімко погіршується на тлі клінічно значущої фонові тривоги, схильності до депресії та вираженої фізичної астенії [10].

З огляду на вищенаведене, попри наявність переконливих даних щодо впливу гострого та хронічного воєнного стресу на обмінні процеси, комплексний порівняльний аналіз метаболічних порушень у жінок залежно від характеру пережитого досвіду й наявності соматичних травм залишається недостатньо вивченим. На особливу увагу заслуговує вивчення цих патофізіологічних змін у пацієнок із СПКЯ, для яких характерна фенотипова схильність до стресу, IP та дисліпідемії. Виявлення таких закономірностей є необхідним кроком для розробки персоналізованих стратегій реабілітації жінок, які постраждали від військової агресії.

Мета дослідження: вивчити вплив соматичної травми, отриманої внаслідок бойових дій, на показники вуглеводного та ліпідного метаболізму в жінок.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для реалізації поставленої мети було проведено обсерваційне аналітичне крос-секційне дослідження, до якого було залучено 220 жінок репродуктивного віку (від 18 до 45 років).

У дослідження було включено три групи жінок:

- група I (n = 70) – цивільні жінки, які отримали травму внаслідок бойових дій (поширеність окремих видів травм наведена в табл. 1);
- група II (n = 100) – ВПО з регіонів, в яких велись бойові дії, які не були травмовані внаслідок бойових дій;
- група III (контрольна) (n = 50) – жінки, які не змінювали місце проживання у зв'язку з війною та перебувають у регіонах, в яких не велись бойові дії.

Критеріями включення були підписання інформованої згоди, вік від 18 до 45 років, наявність задокументованої соматичної травми внаслідок військової агресії, отриманої за 3–6 міс. до моменту обстеження (для групи I), або статусу ВПО з регіонів проведення бойових дій (для групи II). З дослідження виключали жінок у період вагітності або лактації, пацієнок з онкологічними захворюваннями в анамнезі, цукровим діабетом 1-го або 2-го типу. Враховуючи наведені вище дані щодо більшої схильності до стресу та метаболічних розладів серед жінок із СПКЯ, окремо проводили додатковий субгруповий аналіз з урахуванням наявності у пацієнок цього діагнозу за Роттердамськими критеріями [13]. Кількість жінок із СПКЯ становила 12 у групі I, 19 – у групі II, 10 – у групі III.

Вибірки груп не мали статистично значущих відмінностей за віком і початковою масою тіла на етапі включення у дослідження.

Дослідження було проведено на базі Муніципального некомерційного підприємства (КНП) «Перше територі-

альне медичне об'єднання м. Львова», набір пацієнок до дослідження тривав із вересня 2022 до травня 2024 року.

Стан вуглеводного обміну оцінювали за концентрацією глюкози плазми натщесерце, розрахунком індексу НОМА-IR, а також рівнем глікованого гемоглобіну (HbA1c). Ліпідний профіль вивчали шляхом визначення концентрації загального холестерину, ТГ, ЛПВЩ, ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ). Додатково визначали концентрацію 25-гідроксивітаміну D (25(OH)D) та феритину сироватки крові як маркера насиченості організму залізом. Вказані дослідження проводили на автоматичній аналітичній платформі Cobas Pure (Roche Diagnostics, Швейцарія) з використанням оригінальних тест-систем і реагентів виробника на базі лабораторного відділення КНП «Перше територіальне медичне об'єднання м. Львова».

Психодіагностичне тестування здійснювали з використанням валідизованих шкал: загальну якість життя та функціонування оцінювали за опитувальником SF-36 [14], рівень тривоги та депресії визначали за Госпітальною шкалою тривоги та депресії (Hospital Anxiety and Depression Scale – HADS) [15], а характер сну – за Піттсбурзьким індексом якості сну (Pittsburgh Sleep Quality Index – PSQI) [16].

Статистичну обробку отриманих результатів виконували з використанням спеціалізованого програмного забезпечення. Для перевірки розподілу кількісних змінних на нормальність застосовували критерій Шапіро – Уїлка. Безперервні змінні виражали як середнє значення (M) ± стандартне відхилення (SD) і порівнювали за допомогою однофакторного дисперсійного аналізу (Analysis of variance – ANOVA). Коли ANOVA вказував на значущі відмінності, для парних порівнянь post-hoc застосовували тест Тьюкі. У разі відхилення від нормального розподілу використовували критерій Крускала – Уолліса. Загальний рівень статистичної значущості встановлювали при $p < 0,05$ із відповідним коригуванням для множинних порівнянь.

Перед проведенням дослідження було отримано схвальний висновок Етичного комітету КНП «Перше територіальне медичне об'єднання м. Львова» (протокол № 14 від 21.09.2022).

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ
ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

Аналіз отриманих результатів підтвердив наявність відмінностей у метаболічному та психоемоційному профілі залежно від характеру пережитого досвіду під час війни.

Оцінювання стану вуглеводного обміну продемонструвало ознаки формування ІР у пацієток основних груп. Так, у пацієток групи I індекс НОМА-ІР достовірно перевищував показники контрольної групи. Окрім цього, у цій когорті спостерігалася тенденція до збільшення концентрації глюкози натщесерце, однак вона не мала статистичної значущості. Натомість у групі II статистично значущі зміни стосувалися винятково індексу НОМА-ІР, тоді як рівень глюкози натще залишався в межах значень контрольної вибірки. При цьому показники HbA1c не мали статистично значущих відмінностей між досліджуваними групами, що пояснюється ретроспективним характером цього показника (табл. 2).

Хронічний стрес і наслідки соматичної травми спричинили також перебудову ліпідного профілю. Так, у пацієток групи I концентрації загального холестерину, ТГ та ЛПНЩ на рівні статистичної значущості перевищували показники контрольної групи на тлі статистично значущого зниження рівня ЛПВЩ. Водночас у групі II достовірні зміни стосувалися винятково загального холестерину. Статистично значущих відмінностей між групами I та II за жодним із досліджуваних показників не спостерігалася (табл. 3).

Враховуючи дані літератури щодо впливу вітаміну D та нутритивної насиченості на метаболічні показники, ми проаналізували концентрацію 25(OH)D і феритину сироватки крові в обстежених пацієток. За результатами оцінювання забезпеченості вітаміном D виявлено статистично значущі відмінності між основними та контрольною групою, при цьому в усіх групах спостерігався дефіцит 25(OH)D. У пацієток досліджуваних груп концентрації феритину були низькими, причому серед жінок групи I та групи II ці показники були на достовірному рівні нижчими, ніж у групі III (табл. 4).

Окремо слід зазначити, що у пацієток із супутнім СПКЯ, які входили до груп I і II, концентрація 25(OH)D була найнижчою (у середньому $14,24 \pm 2,38$ нг/мл), що підтверджує кумулятивний негативний ефект воєнного стресу на тлі наявної ендокринопатії. Крім того, показник індексу НОМА-ІР у жінок із СПКЯ, які зазнали соматичних травм, сягав $4,12 \pm 0,56$, що супроводжувалося найбільш вираженим зниженням концентрації ЛПВЩ до $0,94 \pm 0,12$ ммоль/л. У підгрупі ВПО із супутнім СПКЯ ці показники становили $3,45 \pm 0,42$ ммоль/л та $1,05 \pm 0,11$ ммоль/л відповідно, що свідчить про значне поглиблення ІР та дисліпідемії під впливом обтяжливих факторів війни.

Привертає увагу той факт, що метаболічні порушення найчастіше спостерігалися у випадках, коли у пацієток були наявні розлади менструального циклу у вигляді олігоменореї та вторинної аменореї тривалістю до 6 міс. Ця когорта жінок була відібрана для

Таблиця 2

Показники вуглеводного обміну в обстежених пацієток (M ± SD)

Показники	Група I (травма)	Група II (ВПО)	Група III (контроль)	p
Глюкоза натще, ммоль/л	$5,09 \pm 0,38$	$4,96 \pm 0,34$	$4,95 \pm 0,53$	$> 0,05$
Індекс НОМА-ІР	$1,90 \pm 0,14^a$	$1,88 \pm 0,13^a$	$1,78 \pm 0,19^b$	$< 0,01$
HbA1c, %	$5,15 \pm 0,28$	$5,14 \pm 0,14$	$5,09 \pm 0,28$	$> 0,25$

Примітки: M ± SD – середнє значення ± стандартне відхилення; p – загальний рівень статистичної значущості відмінностей між усіма трьома групами; ^{a, b} – групи, що не мають спільних позначок, статистично відрізняються між собою; ВПО – внутрішньо переміщені особи; HbA1c – глікований гемоглобін; НОМА-ІР – Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance.

Таблиця 3

Показники ліпідного профілю обстежених пацієток (M ± SD)

Показники	Група I (травма)	Група II (ВПО)	Група III (контроль)	p
Загальний холестерин, ммоль/л	$4,32 \pm 0,30^a$	$4,25 \pm 0,25^a$	$4,13 \pm 0,21^b$	$< 0,001$
ТГ, ммоль/л	$1,14 \pm 0,15^a$	$1,10 \pm 0,14^{ab}$	$1,07 \pm 0,11^b$	$< 0,05$
ЛПВЩ, ммоль/л	$1,49 \pm 0,14^a$	$1,65 \pm 0,14^{ab}$	$1,68 \pm 0,13^b$	$< 0,001$
ЛПНЩ, ммоль/л	$2,87 \pm 0,26^a$	$2,78 \pm 0,19^{ab}$	$2,74 \pm 0,18^b$	$< 0,05$

Примітки: M ± SD – середнє значення ± стандартне відхилення; ТГ – тригліцериди; ЛПВЩ – ліпопротеїди високої щільності; ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності; p – загальний рівень статистичної значущості відмінностей між усіма трьома групами; ^{a, b} – групи, що не мають спільних позначок, статистично відрізняються між собою; ВПО – внутрішньо переміщені особи.

Таблиця 4

Показники 25(OH)D та феритину сироватки крові (M ± SD)

Показники	Група I (травма)	Група II (ВПО)	Група III (контроль)	p
25(OH)D, нг/мл	$16,43 \pm 3,40^a$	$18,26 \pm 3,62^a$	$19,70 \pm 5,30^b$	$< 0,001$
Феритин, мкг/л	$17,52 \pm 3,95^a$	$16,38 \pm 3,17^{ab}$	$22,45 \pm 5,59^c$	$< 0,001$

Примітки: M ± SD – середнє значення ± стандартне відхилення; p – загальний рівень статистичної значущості відмінностей між усіма трьома групами; ^{a, b, c} – групи, що не мають спільних позначок, статистично відрізняються між собою; ВПО – внутрішньо переміщені особи.

Показники психоемоційного стану та якості сну (M ± SD)

Показники	Група I (травма)	Група II (ВПО)	Група III (контроль)	p
Тривога (HADS-A), бали	10,64 ± 2,22 ^a	10,42 ± 1,40 ^a	6,18 ± 0,72 ^b	< 0,001
Депресія (HADS-D), бали	10,19 ± 2,67 ^a	11,15 ± 1,08 ^b	4,78 ± 0,62 ^c	< 0,001
Індекс якості сну PSQI, бали	9,91 ± 1,43 ^a	9,83 ± 1,02 ^a	7,20 ± 1,36 ^b	< 0,001

Примітки: M ± SD – середнє значення ± стандартне відхилення; ВПО – внутрішньо переміщені особи; p – загальний рівень статистичної значущості відмінностей між усіма трьома групами; ^{a, b, c} – групи, що не мають спільних позначок, статистично відрізняються між собою; HADS-A та HADS-D – Hospital Anxiety and Depression Scale (Anxiety та Depression subscale відповідно); PSQI – Pittsburgh Sleep Quality Index.

Таблиця 6

Показники якості життя за шкалами опитувальника SF-36, бали (M ± SD)

Показники	Група I (травма)	Група II (ВПО)	Група III (контроль)	p
Фізичне функціонування	43,21 ± 5,39 ^a	82,05 ± 2,66 ^b	86,42 ± 3,18 ^c	< 0,001
Рольове функціонування	36,09 ± 5,39 ^a	55,38 ± 3,81 ^b	82,40 ± 3,65 ^c	< 0,001
Інтенсивність болю	38,44 ± 6,16 ^a	81,62 ± 2,95 ^b	87,18 ± 3,85 ^c	< 0,001
Загальне сприйняття здоров'я	48,51 ± 3,17 ^a	54,24 ± 3,87 ^b	78,48 ± 5,25 ^c	< 0,001
Життєва активність	40,54 ± 4,18 ^a	38,42 ± 4,66 ^b	58,48 ± 3,05 ^c	< 0,001
Соціальне функціонування	50,61 ± 4,47 ^a	46,24 ± 3,17 ^b	82,12 ± 3,80 ^c	< 0,001
Емоційно-рольове функціонування	62,41 ± 4,47 ^a	58,84 ± 3,99 ^b	71,48 ± 5,94 ^c	< 0,001
Психічне здоров'я	46,49 ± 4,51 ^a	51,62 ± 3,18 ^b	72,38 ± 5,06 ^c	< 0,001

Примітки: M ± SD – середнє значення ± стандартне відхилення; ВПО – внутрішньо переміщені особи; p – загальний рівень статистичної значущості відмінностей між усіма трьома групами; ^{a, b, c} – групи, що не мають спільних позначок, статистично відрізняються між собою.

подальшого поглибленого дослідження з метою комплексного оцінювання їхнього репродуктивного, метаболічного та психологічного статусу.

Аналіз психоемоційного стану продемонстрував, що серед пацієнток обох основних груп рівні тривоги (за HADS-A) та депресії (за HADS-D) достовірно перевищували показники контрольної вибірки. Статистично значущих відмінностей між групами I та II за цими параметрами не спостерігалось. Під час оцінювання індексу якості сну виявлено, що у жінок групи I не було достовірних відмінностей від групи контролю (хоча спостерігалася тенденція до погіршення якості сну), тоді як у групі II реєструвалося статистично значуще погіршення якості сну порівняно з контрольною вибіркою. При цьому достовірної різниці за індексом PSQI між основними групами виявлено не було (табл. 5).

Під час оцінювання показників якості життя за шкалами опитувальника SF-36 виявлено суттєве погіршення параметрів у пацієнток основних груп. Так, у жінок групи I спостерігалось достовірне зниження майже всіх показників порівняно з контрольною вибіркою, за винятком емоційно-рольового функціонування, яке було знижено й у жінок групи контролю. У пацієнток групи II також реєструвалося статистично значуще зниження більшості параметрів: рольового й соціального функціонування, загального сприйняття здоров'я, життєвої активності, емоційно-рольового функціонування та психічного здоров'я порівняно з контролем. При цьому показники фізичного функціонування та інтенсивності болю в цій когорті не мали достовірних відмінностей від значень жінок, що не залишали місце проживання після початку війни та перебували у тилкових регіонах. Порівняльний аналіз між основними групами продемонстрував, що у пацієнток

із соматичними травмами показники фізичного та рольового функціонування, а також інтенсивності болю були достовірно нижчими, ніж у жінок, переселених із регіонів ведення бойових дій (табл. 6).

Через недостатню для забезпечення статистичної значущості кількість жінок із СПКЯ у групах, окреме оцінювання їхнього психоемоційного стану, якості сну та життя за шкалами HADS, PSQI та SF-36 не було включено до поточного аналізу – ці дані потребують подальшого накопичення та будуть висвітлені згодом після розширення вибірки.

Отримані результати свідчать про глибоку дезорганізацію метаболічних процесів у жінок репродуктивного віку під впливом воєнного стресу й соматичних травм. Розвиток ІР, тенденції до дисліпідемії та виснаження нутритивних резервів тісно корелюють із погіршенням психоемоційного стану. Ці дані логічно доповнюють результати дослідження, яке ми провели раніше [17] та яке продемонструвало вплив соматичних травм, отриманих під час війни, на розлади менструального циклу, зниження лібідо та інші репродуктивні порушення. Зміни нейроендокринного контролю на тлі системного стресу та больового синдрому дестабілюють не лише репродуктивну ланку, а й метаболічний гомеостаз загалом.

Наведене цілком узгоджується з даними світової літератури. Так, масштабне дослідження з використанням методу менделівської рандомізації встановило, що наявність ПТСТР зумовлює вищу схильність до цукрового діабету 2-го типу [18].

Привертає увагу той факт, що за більшістю досліджуваних показників не було виявлено статистично значущих відмінностей між групою пацієнток із соматичними травмами та жінками, що були переміщені з регіонів

ведення бойових дій. Водночас обидві ці когорти достовірно відрізнялися від групи жінок із тилкових регіонів, які не змінювали місце проживання з початком війни.

Патогенетичною основою виявлених нами змін може виступати системне запалення. Як зазначають K. Patas et al. [19], хронічний психологічний стрес і ПТСР супроводжуються системним запаленням низької інтенсивності та змінами клітинного імунітету. Запальна реакція у відповідь на психологічну або фізичну травму розглядається як спроба адаптації організму для відновлення гомеостазу. Проте в умовах тривалого дистресу цей механізм виснажується, перетворюючись із захисного фактора на тригер хронічних метаболічних розладів.

На окрему увагу заслуговує встановлена нами тенденція до розвитку порушень ліпідного профілю в жінок основних груп. Аналізуючи ці дані, важливо враховувати стадійність метаболічної відповіді на стрес. Як вказують S. Lauwers et al. [20], у гострій фазі критичних станів (політравма, сепсис) концентрація загального холестерину та ЛПВЩ зазвичай стрімко падає, оскільки холестерин як субстрат активно витрачається на синтез кортизолу та нейтралізацію запальних токсинів. За даними S. Sanaie et al. [21], низькі концентрації загального холестерину у ранньому післяопераційному періоді або після тяжких травм є незалежними предикторами поліорганної недостатності та вищої летальності, тоді як збережені рівні ЛПВЩ відіграють протективну роль.

Водночас S. Tanaka et al. [22] у своєму дослідженні продемонстрували, що у ранньому посттравматичному періоді концентрація ЛПВЩ може не зазнавати змін. У нашому дослідженні жінки обстежувалися у віддаленому періоді (3–6 міс. після травмування), де первинна гостра реакція вже трансформувалася у хронічний процес зі стійким атерогенним профілем. Подібні довготривалі зміни описали Y. Feng et al. [23] у пацієнтів із переломами, в яких системна запальна відповідь та подальша зміна рухового режиму після травми стійко асоціювалася з підвищенням загального холестерину, ТГ та ЛПНЩ.

Додатковим обтяжливим фактором стало виявлене нами зниження рівня вітаміну D та феритину в жінок усіх груп, що вказує на глибоке виснаження нутритивних резервів організму, особливо у когорті ВПО із регіонів ведення бойових дій.

Жінки із супутнім СПКЯ продемонстрували найвищу вразливість до воєнного дистресу, оскільки наявність фонової ендокринопатії в комбінації зі стресом зумовила найвищі показники ІР та тривожності серед усіх обстежених.

Отже, соматична травма та опосередкований вплив війни (внутрішнє переміщення) утворюють хибне коло, коли хронічний стрес індукує системне запалення та гормональний дисбаланс, які формують передумови для розвитку ІР й дисліпідемії, що, зі свого боку, знижує якість життя та суттєво гальмує процеси повноцінної медичної й психологічної реабілітації пацієнток. Зважаючи на критичну демографічну ситуацію в Україні, розірвання цього кола та збереження здоров'я жінок репродуктивного віку виходить за межі суто медичної проблеми [24–26] і набуває статусу питання національної безпеки.

ВИСНОВКИ

Військова агресія та спричинені нею наслідки як у формі прямої соматичної травми, так і опосередкованого впливу (стрес і вимушене внутрішнє переміщення), призводять до глибокої дезорганізації метаболічного гомеостазу на тлі психоемоційних розладів і погіршення якості сну в жінок репродуктивного віку.

Як пряме соматичне ушкодження, так і психологічний стрес, пов'язаний із війною, супроводжуються формуванням ІР, при цьому такі зміни розвиваються без появи клінічно значущих відхилень рівня глюкози крові натщесерце.

Стрес, пов'язаний із переселенням із зони ведення бойових дій, так само як і наявність соматичних травм унаслідок війни, призводять до розладів ліпідного профілю.

Наявність супутнього СПКЯ виступає обтяжливим фактором, що зумовлює додаткове зростання ІР і більш виражене порушення обміну ліпідів та зниження концентрації вітаміну D порівняно з пацієнтками без цієї патології.

Метаболічні розлади здебільшого спостерігаються на тлі вираженого психоемоційного виснаження. Це доводить патогенетичну єдність психологічної травми та метаболічної дисфункції й обґрунтовує доцільність інтеграції психологічної та нутритивної підтримки у персоналізовані стратегії тривалої медичної реабілітації жінок після отримання як соматичної, так і психологічної травми внаслідок війни.

Відомості про авторів

Борисова Лідія Олегівна – ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», м. Київ. *E-mail:* lidiaborisova@gmail.com

ORCID: 0009-0004-5873-1372

Косей Наталія Василівна – ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», м. Київ

ORCID: 0000-0003-3085-3285

Тутченко Тетяна Миколаївна – ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», м. Київ

ORCID: 0000-0002-3003-3650

Татарчук Тетяна Феофанівна – ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», м. Київ

ORCID: 0000-0002-5498-4143

Чайківська Еліна Флавіанівна – ДНТ «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького»

ORCID: 0000-0002-9150-1497

Мневель Руслан Олександрович – ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», м. Київ

ORCID: 0000-0001-9614-5762

Крисенко Таїсія Едуардівна – ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», м. Київ

ORCID: 0009-0003-1934-3687

Information about the authors

Borysova Lidiia O. – SI “Ukrainian Center of Maternity and Childhood of NAMS of Ukraine”, Kyiv. *E-mail:* lidijaborysova@gmail.com

ORCID: 0009-0004-5873-1372

Kosei Nataliia V. – SSI “Center for Innovative Medical Technologies of the NAS of Ukraine”, Kyiv

ORCID: 0000-0003-3085-3285

Tutchenko Tetiana M. – SI “Ukrainian Center of Maternity and Childhood of NAMS of Ukraine”, Kyiv

ORCID: 0000-0002-3003-3650

Tatarchuk Tetiana F. – SI “Ukrainian Center of Maternity and Childhood of NAMS of Ukraine”, Kyiv

ORCID: 0000-0002-5498-4143

Chaikivska Elina F. – SNPC “Danylo Halytsky Lviv National Medical University”

ORCID: 0000-0002-9150-1497

Mnevets Ruslan O. – SI “Ukrainian Center of Maternity and Childhood of NAMS of Ukraine”, Kyiv

ORCID: 0000-0001-9614-5762

Krysenko Taisiia E. – SI “Ukrainian Center of Maternity and Childhood of NAMS of Ukraine”, Kyiv

ORCID: 0009-0003-1934-3687

ПОСИЛАННЯ

- Ryabushko R, Kostenko H, Akimov O, Kostenko V. Modulating role of resveratrol in metabolic and inflammatory dysregulation caused by surgical and psychosocial stress in rats. *Pathophysiology*. 2025;32(4):67. doi: 10.3390/pathophysiology32040067.
- Çinar MA, Erkilic A, Bayramlar K, Güneş A, Yakut Y. Investigation of glucose, serum insulin levels, and insulin resistance in patients with major burn: A retrospective cross-sectional study. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2023;29(9):1019-25. doi: 10.14744/tjtes.2023.76062.
- Dunn C, McGuire A. The metabolic and endocrine response to trauma. *Anaesthesia Intensive Care Med*. 2026;27(4):222-6. doi: 10.1016/j.mpaic.2026.02.017.
- Li L, Messina JL. Acute insulin resistance following injury. *Trends Endocrinol Metab*. 2009;20(9):429-35. doi: 10.1016/j.tem.2009.06.004.
- Cao C, Wang H, Gao H, Wu W. Insulin resistance is associated with an unfavorable outcome among non-diabetic patients with isolated moderate-to-severe traumatic brain injury – A propensity score-matched study. *Front Neurol*. 2022;13:949091. doi: 10.3389/fneur.2022.949091.
- Shatylo VB, Naskalova SS, Asanov EO, Pysaruk AV, Bondarenko OV. The impact of post-traumatic stress disorder on indicators of carbohydrate and lipid metabolism, metabolic age of civilian women during war. *Endokrynologia*. 2025;30(1):39-44. doi: 10.31793/1680-1466.2025.30-1.39.
- UN Women. Ukrainian women at the front lines of resistance and recovery [Internet]. UN Women; 2025. Available from: <https://ukraine.unwomen.org/en/stories/u-fokusi/2025/07/ukrayinski-zhinky-na-peredoviy-sprotyvu-ta-vidnovlennya>.
- Serdiuk O, Burlaka V, Markovska A, Smith C, Panok V, Klochkov V, et al. Trauma exposure and risk of post-traumatic stress disorder among youth and young adults during the Russia-Ukraine war. *J Affect Disord*. 2025;391:119944. doi: 10.1016/j.jad.2025.119944.
- Kalaizaki A, Goodwin R, Kurapov A, Vintila M, Lazarescu G, Lytvyn S, et al. The mental health toll of the Russian-Ukraine war across 11 countries: Cross-sectional data on war-related stressors, PTSD and CPTSD symptoms. *Psychiatry Res*. 2024;342:116248. doi: 10.1016/j.psychres.2024.116248.
- Reznychenko Khl, Smiyan SA, Reznychenko YuG, Kabachenko OV, Gordiychuk OO, Gyrya OM. The state of the neuroendocrine system, mental health and quality of life in women of reproductive age in conditions of military service. *Int Endocrinol J*. 2025;21(6):607-13. doi: 10.22141/2224-0721.21.6.2025.1620.
- Silva V, Soares S, Miguelote R. Psychological stress and functional ovarian suppression in women with PCOM: An observational study of FHA-like neuroendocrine phenotypes. *Arch Womens Ment Health*. 2026;29(1):10. doi: 10.1007/s00737-025-01657-z.
- Stojek MM, Łukowska M, Różycka J, Sokółowska M, Zielińska J, Nowacki A, et al. Systemic inflammation and metabolic syndrome components in threshold/subthreshold posttraumatic stress disorder and food addiction in a Polish community sample. *Eur J Psychotraumatol*. 2025;16(1):2478792. doi: 10.1080/20008066.2025.2478792.
- Teede HJ, Tay CT, Laven J, Dokras A, Moran LJ, Piltonen TT, et al. Recommendations from the 2023 International Evidence-Based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome. *Hum Reprod*. 2023;38(9):1655-79. doi: 10.1093/humrep/dead156.
- Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Medical Care*. 1992;30(6):473-83.
- Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983;67(6):361-70. doi: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x.
- Buysse DJ, Reynolds CF 3rd, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res*. 1989;28(2):193-213. doi: 10.1016/0165-1781(89)90047-4.
- Tatarchuk TF, Borysova LO, Tutchenko TM, Mnevets RO, Mamchyt OM, Naumova AV. The impact of war-related somatic traumas on women's reproductive health and psychological status. *Reprod Endocrinol*. 2025;(77):8-13. doi: 10.18370/2309-4117.2025.77.8-13.
- Yu Y, Hu G, Yang X, Bai S, Wu J, Tong K, et al. Effect of post-traumatic stress disorder on type 2 diabetes and the mediated effect of obesity: A Mendelian randomization study. *Front Endocrinol*. 2024;15:1375068. doi: 10.3389/fendo.2024.1375068.
- Patas K, Baker DG, Chrousos GP, Agorastos A. Inflammation in posttraumatic stress disorder: Dysregulation or recalibration? *Curr Neuropharmacol*. 2024;22(4):524-42. doi: 10.2174/1570159X21666230807152051.
- Lauwers C, De Bruyn L, Langouche L. Impact of critical illness on cholesterol and fatty acids: insights into pathophysiology and therapeutic targets. *Intensive Care Med Exp*. 2023;11(1):84. doi: 10.1186/s40635-023-00570-y.
- Sanaie S, Dolati S, Montazer M, Ranjbari S, Fathalizadeh A, Shadvad K, et al. Lipid profile as a predictive marker for organ dysfunction after thoracoabdominal surgery: A cross-sectional study. *Iran J Med Sci*. 2023;48(5):465-73. doi: 10.30476/IJMS.2022.95364.2672.
- Tanaka S, Labreuche J, Drumez E, Harrois A, Hamada S, Vigué B, et al. Low HDL levels in sepsis versus trauma patients in intensive care unit. *Ann Intensive Care*. 2017;7(1):60. doi: 10.1186/s13613-017-0284-3.
- Feng Y, Tang Q, Li S, Yang L, Yang M, Yang J, et al. Characterizing the lipid profile in patients with vertebral or hip fragility fractures: A hospital-based descriptive study. *J Clin Med*. 2025;14(19):7029. doi: 10.3390/jcm14197029.
- Antipkin YuG, Lapshin VF, Marushko RV, Dudina OO, Bondarenko NY. Current state of reproductive potential of Ukrainian women. *Reprod Endocrinol*. 2020;(53):9-18. doi: 10.18370/2309-4117.2020.53.9-18.
- Podolskiy V, Podolskiy V, Emir-Useinova D. The impact of environmental factors including COVID-19 on the reproductive health of refugee women and internally displaced women due to the war in Ukraine. *Reprod Endocrinol*. 2025;(80):8-12. doi: 10.18370/2309-4117.2025.80.8-12.
- Fedosiuk KV, Pakharenko LV, Chaika KV, Zhurakivskiy VM, Lasytchuk OM, Kusa OM. The causes of abnormal uterine bleeding in women with chronic psychogenic stress. *Zaporozhye Med J*. 2023;25(1):30-4. doi: 10.14739/2310-1210.2023.1.265556.

Стаття надійшла до редакції 09.04.2026. – Дата першого рішення 14.04.2026. – Стаття подана до друку 21.05.2026

Клінічна ефективність різних методів терапії рефрактерних атонічних післяпологових кровотеч

Р. М. Ворона¹, О. В. Голяновський¹, Р. М. Міцода², К. С. Островець¹, Л. О. Турова³

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

²ДВНЗ «Ужгородський національний університет»

³Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

Післяпологова кровотеча (ППК) залишається однією з основних причин тяжкої материнської захворюваності та смертності. Провідним етіологічним фактором ранньої ППК є атонія матки, яка може набувати рефрактерного характеру, коли міометрій не чутливий до утеротоніків, транексамової кислоти й механічної стимуляції.

Мета дослідження: оцінити клінічну ефективність застосування модифікованої вакуумної системи низького тиску (ВСНТ) для терапії рефрактерної атонічної ППК після вагінальних порівняно з балонною тампонадою матки (БТМ) щодо основних клінічних показників досягнення гемостазу.

Матеріали та методи. Дослідження проведено на клінічних базах кафедри акушерства і гінекології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика у 2023–2025 рр. У дослідження включено 64 породіллі з ранньою атонічною ППК після пологів через природні шляхи. Породіллі були розподілені на дві групи: I група (n = 31) отримала терапію рефрактерної атонічної кровотечі за допомогою ВСНТ (70–80 мм рт. ст.) внутрішньоматково; II група (n = 33) з цією ж метою застосовували БТМ.

Результати. Вагітні обох груп були репрезентативними за загальними характеристиками й факторами ризику (p > 0,05). Основні клінічні результати в групах дослідження підтвердили високу ефективність використання ВСНТ в I групі порівняно з II групою щодо часу зупинення кровотечі та об'єму загальної крововтрати (p < 0,001). Крім того, у I групі порівняно з II відзначалася менша потреба в проведенні гемотрансфузій, додатковому введенні утеротоніків, хірургічному гемостазі, хоча різниця не досягла статистичної значущості.

Висновки. Запропоновану методику встановлення ВСНТ у порожнину матки в разі пологів через природні шляхи можна розглядати як високоефективну, доступну і недороговартісну альтернативу БТМ й хірургічним методам терапії рефрактерних атонічних ППК.

Ключові слова: післяпологова кровотеча, рефрактерна атонія матки, вакуумна система низького тиску, балонна тампонада матки.

Clinical efficacy of different methods of treatment of refractory atonic postpartum hemorrhage

R. M. Vorona, O. V. Golyanovskiy, R. M. Mitsoda, K. S. Ostrovets, L. O. Turova

Postpartum hemorrhage (PPH) remains one of the main causes of severe maternal morbidity and mortality. The leading etiological factor of early PPH is uterine atony, which can be refractory when the myometrium is insensitive to uterotonic drugs, tranexamic acid, and palpatory irritation.

The objective: to evaluate the comparative effectiveness of the use of a modified low-pressure vacuum system (LPVS) for the treatment of refractory atonic PPH after vaginal delivery in comparison with uterine balloon tamponade (UBT) in terms of the main clinical indicators of achieving hemostasis.

Materials and methods. The study was conducted at the clinical bases of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Shupyk National Healthcare University of Ukraine in 2023–2025. The study included 64 women with early atonic PPH after vaginal delivery. The parturient women were divided into two groups by simple randomization: group I (n = 31) received the therapy of refractory atonic bleeding using LPVS (70–80 mmHg); group II (n = 33) used UBT for the same purpose.

Results. Pregnant women of both groups were representative in terms of general characteristics and risk factors (p > 0.05). The main clinical results in the study groups confirmed the high effectiveness of the use of LPVS in group I compared to group II in terms of the time to stop bleeding and the volume of total blood loss (p < 0.001). In addition, in group I compared to group II there was a lower need for blood transfusions, additional use of uterotonics, and surgical hemostasis, although the difference did not reach statistical significance.

Conclusions. The proposed method of LPVS placement into the uterine cavity during vaginal delivery can be considered as a highly effective, affordable, and inexpensive alternative method to UBT and surgical methods of treating refractory atonic bleeding.

Keywords: postpartum hemorrhage, refractory uterine atony, low-pressure vacuum system, uterine balloon tamponade.

Післяпологова кровотеча (ППК) залишається однією з провідних причин материнської смертності та тяжкої материнської морбідності у світі [1]. За сучасними даними Міжнародної федерації гінекології та акушерства (International Federation of Gynaecology and Obstetrics – FIGO) та Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), ППК становить до 25–30% усіх випадків материнської смертності, а в країнах із низьким і середнім рівнем доходу є провідною причиною летальних наслідків [2–5]. Окрім смертності, ППК асоціюється з розвитком геморагічного шоку, коагулопатії, масивних трансфузій, поліорганної недостатності

рени здоров'я (ВООЗ), ППК становить до 25–30% усіх випадків материнської смертності, а в країнах із низьким і середнім рівнем доходу є провідною причиною летальних наслідків [2–5]. Окрім смертності, ППК асоціюється з розвитком геморагічного шоку, коагулопатії, масивних трансфузій, поліорганної недостатності

та зростанням частоти радикальних хірургічних втручань, зокрема гістеректомії [6, 7].

Провідною причиною ранньої ППК є атонія матки – функціональна неспроможність міометрія забезпечити фізіологічний гемостаз у ділянці плацентарного ложа [4]. Фізіологічний механізм післяпологового гемостазу ґрунтується на скороченні міометрія, що створює ефект «живих лігатур»: м'язові волокна механічно стискають спіральні артерії, різко зменшуючи матковий кровотік [8]. Порушення цього механізму призводить до неконтрольованої кровотечі та прогресуючої гемодинамічної нестабільності [8].

Згідно із сучасними настановами FIGO, Американського коледжу акушерів і гінекологів (American College of Obstetricians and Gynecologists – ACOG) та Королівського коледжу акушерів і гінекологів (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists – RCOG), ведення ППК має здійснюватися за чітким покроковим алгоритмом із раннім відновленням тону мати та своєчасною ескалацією лікування в разі неефективності фармакологічної терапії [4, 6, 9]. Перша лінія лікування атонічної кровотечі включає утеротоніки (окситоцин, простагландини), бімануальну компресію та транексамову кислоту, ефективність якої доведена у великому міжнародному дослідженні застосування антифібринолітиків у вагітних (World Maternal Antifibrinolytic Trial – WOMAN) [10]. За відсутності адекватної відповіді атонічну кровотечу слід розглядати як рефрактерну, і необхідне застосування механічних методів другої лінії [4, 11, 12].

Серед механічних методів другої лінії терапії ППК найпоширенішою методикою є балонна тампонада матки (БТМ) [13]. За результатами рандомізованих досліджень, ефективність БТМ щодо зупинення атонічних ППК становить у середньому 80–85%, однак результати залежать від часу застосування, тяжкості кровотечі та рівня медичної допомоги [14, 15]. Додатково в систематичному огляді V. Pingray та співавт. наголошено, що доказова база щодо порівняльної ефективності тампонадних пристроїв залишається неоднорідною, а результати можуть варіювати залежно від клінічного контексту [16]. БТМ реалізує механізм пасивної компресії стінок матки шляхом підвищення внутрішньоматкового тиску, що сприяє механічному притисненню судин плацентарного ложа [17].

Упродовж останнього десятиліття з метою контролю кровотечі з'явилися вакуумні системи низького тиску (ВСНТ), які реалізують інший механізм дії – створення контрольованого негативного тиску в порожнині матки. Такий підхід сприяє зближенню стінок матки, зменшенню об'єму порожнини, евакуації згустків крові та стимуляції скоротливої активності міометрія, що потенційно відтворює природний механізм «живих лігатур» [18–20]. Результати мультицентрового проспективного дослідження «Контроль післяпологової кровотечі за допомогою внутрішньоматкової балонної тампонади: ефективність і реальний клінічний досвід» (Postpartum Hemorrhage Control by Uterine Balloon Tamponade: Effectiveness and Real-Life Experience – PEARLE) продемонстрували, що застосування методу дає змогу досягти контролю ППК приблизно у 94% випадків. Медіанний

інтервал часу до встановлення гемостатичного ефекту становив близько 3 хв, тоді як повне припинення кровотрати зазвичай спостерігалось протягом 15–20 хв [21]. Аналогічні показники ефективності були отримані й у Реєстрі використання внутрішньоматкової балонної тампонади при післяпологовій кровотечі (Registry of Uterine Balloon Tamponade for Postpartum Hemorrhage – RUBY) (близько 800 пацієнток): успішність використання методу становила 92,5% після вагінальних пологів та 83,7% після кесаревого розтину. У підгрупі пацієнток з ізольованою атонією матки ці значення були ще вищими – 95,8% та 88,2% відповідно [22]. Отримані результати свідчать як про високу клінічну результативність технології, так і про патофізіологічну обґрунтованість її дії, яка ґрунтується на створенні негативного внутрішньоматкового тиску, що індукує скорочення міометрія та забезпечує механічну компресію спіральних артерій, сприяючи досягненню гемостазу [19–24].

Ранній контроль джерела крововтрати є ключовим чинником профілактики геморагічного шоку та пов'язаних із ним ускладнень, що узгоджується із загальними принципами ведення геморагічного шоку [7]. Водночас у настановах ВООЗ наголошується, що застосування балонної тампонади має здійснюватися лише за умов доступності стандартних протоколів лікування ППК та можливості негайної хірургічної ескалації [5].

Попри наявність даних щодо ефективності як балонної, так і вакуум-індукованої технологій, прямих порівняльних клінічних досліджень між цими методами за рефрактерної атонічної ППК залишається обмежена кількість. Це зумовлює актуальність проведення порівняльних досліджень, спрямованих на оцінювання швидкості досягнення гемостазу, обсягу крововтрати, потреби в трансфузійній терапії та частоти хірургічного гемостазу в разі застосування різних механічних методів другої лінії терапії атонічних ППК.

Мета дослідження: оцінити клінічну ефективність застосування модифікованої ВСНТ для терапії рефрактерної атонічної ППК після вагінальних пологів порівняно з БТМ щодо основних клінічних показників досягнення гемостазу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проведено на клінічних базах кафедри акушерства і гінекології Національного університету охорони здоров'я (НУОЗ) України імені П. Л. Шупика у 2022–2025 рр. (Київський обласний перинатальний центр, Вишгородська центральна районна лікарня, Боярський пологовий будинок, Ніжинський пологовий будинок).

Дослідження відповідало вимогам Гельсінської декларації ВООЗ (1964 р., з поправками 2013 р.) і затверджено Комісією з біоетики НУОЗ України імені П. Л. Шупика (протокол № 8 від 07.11.2022 р.).

У дослідження включено 64 породіллі з ранньою атонічною ППК, що виникла протягом перших 2 год після пологів через природні пологові шляхи. Атонічну кровотечу визначали як крововтрату ≥ 500 мл за наявності зниженого тону матки та відсутності травматичних ушкоджень пологових шляхів або затримки частин плаценти.

Критеріями включення були: гестаційний термін 37–40 тиж., вагінальні пологи, розвиток рефрактерної атонічної ППК після активного ведення третього періоду пологів, застосування внутрішньовенного введення утеротонічних препаратів і транексамової кислоти [4], відносно стабільна гемодинаміка на момент прийняття рішення про застосування механічних засобів другої лінії та письмова інформована згода.

Критерії виключення: кровотеча, пов'язана з травматичними ушкодженнями пологових шляхів, дефектами відділення плаценти, аномально інвазивна плацента, коагулопатичні порушення, септичні стани та тяжка соматична патологія.

Породіллі з рефрактерною атонічною ППК методом простої рандомізації були розподілені на дві групи:

- I група – застосування ВСНТ для зупинення кровотечі – 31 породіллі;
- II група – застосування БТМ для зупинення кровотечі – 33 породіллі.

Об'єм крововтрати визначали гравіметричним методом: патологічною вважали крововтрату, що становила понад 500 мл. До основних факторів ризику розвитку атонічних ППК відносили ті, які призводили до перерозтягнення міометрія (за таблицею мнемонічних послідовностей "4Т" – tissue, trauma, thrombin, time) з порушенням тономоторної функції матки під час та після кесаревого розтину [4].

Групи дослідження були зіставні за віком, індексом маси тіла, гестаційним терміном, паритетом, частотою макросомії, багатоплідної вагітності, полігідрамніону, наявністю ППК в анамнезі, початковим об'ємом крововтрати, показниками гемодинаміки та рівнем гемоглобіну до початку кровотечі.

Статистичний аналіз здійснювали за допомогою програм MedCalc та Microsoft Excel Office 365. Перевірку нормальності розподілу проводили за тестом Шапіро – Уїлка. У разі нормального розподілу застосовували t-критерій Стьюдента для незалежних вибірок; при відхиленні від нормальності – непараметричний критерій Манна – Уїтні. Для порівняння якісних ознак використовували χ^2 -критерій або точний тест Фішера. Різницю вважали статистично значущою при значенні $p < 0,05$.

Спосіб застосування модифікованої ВСНТ. У разі розвитку атонічної кровотечі в ранньому післяпологовому періоді стерильну ВСНТ у зборі встановлювали в асептичних умовах після попередньої обробки зовнішніх статевих органів і піхви 0,001% розчином октенідину дигідрохлориду.

Система складалася із силіконової трубки діаметром 1,5–2,0 см з 5 боковими отворами діаметром до 0,5 см і довжиною 50 см (для зручності фіксації трубки лейкопластиром до стегна породіллі) та гумового песарія для створення герметичності між шийкою матки й порожниною матки (рис. 1) [25].

Проксимальний відділ силіконової трубки вводили через піхву в порожнину матки до дна на глибину близько 10 см. Після цього гумовий песарій просували через дистальний відділ трубки в піхву до рівня шийки матки для створення герметичності між шийкою і порожниною матки [25].

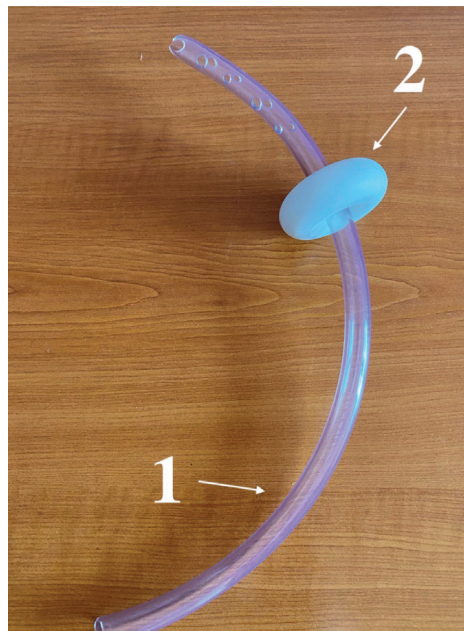


Рис. 1. Складові компоненти модифікованої ВСНТ

Примітки: ВСНТ – вакуумна система низького тиску; 1 – силіконова трубка діаметром 1,5–2,0 см з 5 боковими отворами до 0,5 см; 2 – гумовий песарій.



Рис. 2. Вакуумний апарат 7A-23D (створює вакуумний тиск до 100 мм рт. ст.) [25]

Дистальний відділ силіконової трубки фіксували до стегна породіллі та під'єднували до медичного електричного відсмоктувача («Біомед», модель 7A-23D), що забезпечує створення вакуумного тиску до 100 мм рт. ст. (рис. 2). Створювали негативний тиск у межах 70–80 мм рт. ст. Після досягнення стабільного вакууму апарат відключали [25].

Внаслідок герметичності на рівні шийки матки негативний тиск зберігався в порожнині матки, що сприяло евакуації згустків крові, механічному подразненню

Таблиця 1

Загальна характеристика породіль у досліджуваних групах

Показники	I група (n = 31)	II група (n = 33)
Вік, роки	28,1 ± 4,2	27,6 ± 4,5
ІМТ, кг/м ²	24,3 ± 2,1	24,6 ± 2,3
Гестаційний термін, тиж.	38,9 ± 1,1	39,1 ± 1,0
Перші пологи, n (%)	12 (38,7)	13 (40,6)
Повторні пологи, n (%)	19 (61,3)	19 (59,4)
Макросомія, n (%)	9 (29,0)	8 (25,0)
Багатоплідна вагітність, n (%)	2 (6,5)	2 (6,3)
Полігідрamnіон, n (%)	5 (16,1)	4 (12,5)
ППК в анамнезі, n (%)	6 (19,4)	5 (15,6)
Початкова крововтрата, мл	770 ± 150	805 ± 165
Гемоглобін до кровотечі, г/л	116 ± 9	118 ± 8
Шоковий індекс на момент застосування ВСНТ та балонної тампонади	0,88 ± 0,07	0,91 ± 0,09

Примітки: ІМТ – індекс маси тіла; ППК – післяпологова кровотеча; ВСНТ – вакуумна система низького тиску.

інтерорецепторів, зближенню передньої та задньої стінки матки, зменшенню її порожнини й відновленню скоротливої функції міометрія. У разі зниження тиску до 50–60 мм рт. ст. проводили перевірку герметичності системи та повторне створення вакууму до рівня не вище ніж 80 мм рт. ст. [25].

Тривалість застосування ВСНТ становила від 15 хв до 1,0 год залежно від величини крововтрати й динаміки скорочення матки. Контроль здійснювали пальпаторно за станом тону мати та шляхом оцінювання об'єму крові, що відводилася через вакуумну трубку у мірний посуд [25].

Після відключення вакуумного апарата силіконову трубку не видаляли одразу. Її залишали в порожнині матки до досягнення стійкого гемостазу та стабільного тону мати. У разі періодичного зниження тону або рецидиву кровотечі вакуум повторно підключали [25].

За неефективності методу та розвитку гемодинамічної нестабільності проводили термінову лапаротомію з поетапним хірургічним гемостазом (перев'язування маткових судин, внутрішніх клубових артерій, за потреби – гістеректомію з матковими трубами).

Первинною кінцевою точкою дослідження вважали успішний контроль кровотечі без необхідності переходу до хірургічної ескалації (лапаротомія, перев'язування магістральних судин матки, гістеректомія). Вторинними кінцевими точками були: час до досягнення гемостазу, сумарний об'єм крововтрати, потреба у додатковому введенні утеротонічних препаратів, потреба в гемотрансфузії, частота рецидиву кровотечі, частота інвазивних втручань та інфекційних ускладнень, тривалість перебування у стаціонарі. Методика проведення різних варіантів БТМ за розвитку атонічних кровотеч ретельно описана в численних публікаціях і керівництвах [13, 14]. У нашому дослідженні ми застосовували балон Вакрі.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Дані щодо загальної характеристики породіль у досліджуваних групах наведено в табл. 1.

Початковий об'єм крововтрати на момент прийняття рішення про застосування механічних засобів становив у середньому 770 ± 150 мл у групі ВСНТ та 805 ± 165 мл у групі БТМ (p > 0,05), що підтверджувало порівнянність тяжкості стану на початку лікування.

Рівень гемоглобіну до початку кровотечі становив 116 ± 9 г/л у групі ВСНТ та 118 ± 8 г/л у групі БТМ (p > 0,05). Шоковий індекс досягав 0,88 ± 0,07 та 0,91 ± 0,09 відповідно (p > 0,05), що свідчило про відсутність статистично значущих відмінностей у гемодинамічному статусі пацієнток обох груп на момент початку лікування.

Отже, обидві групи були репрезентативними та статистично однорідними за основними клініко-демографічними й акушерськими характеристиками, що давало

Таблиця 2

Порівняльний аналіз клінічної ефективності ВСНТ і БТМ терапії рефрактерної атонічної ППК

Показники	I група (n = 31)	II група (n = 33)	p
Успішний гемостаз без хірургічної ескалації, n (%)	30 (96,8)	28 (84,8)	0,118
Час гемостазу, хв (M ± SD)	8,4 ± 3,1	15,7 ± 4,6	< 0,001
Крововтрата після застосування методу, мл (M ± SD)	110,0 ± 85,0	435,0 ± 120,0	< 0,001
Сумарна крововтрата, мл (M ± SD)	850,0 ± 110,0	1240,0 ± 150,0	< 0,001
Додаткові утеротоніки / транексамова кислота, n (%)	6 (19,4)	12 (37,5)	0,092
Гемотрансфузія, n (%)	5 (16,1)	10 (31,3)	0,168
Хірургічна ескалація, n (%):	1 (3,2)	5 (15,2)	0,099
– органозберігальні операції	1 (3,2)	3 (9,1)	–
– гістеректомія	0 (0)	2 (6,1)	–
Рецидив кровотечі, n (%)	1 (3,2)	4 (12,5)	0,177
Інфекційні ускладнення, n (%)	0 (0)	2 (6,3)	0,15

Примітки: ВСНТ – вакуумна система низького тиску; БТМ – балонна тампонада матки; ППК – післяпологова кровотеча; M ± SD – середнє арифметичне значення ± стандартне відхилення.

зможу коректно оцінювати ефективність застосованих механічних методів лікування атонічної ППК.

У табл. 2 подано результати порівняльного аналізу клінічної ефективності двох досліджуваних методик терапії рефрактерних атонічних ППК.

За даними табл. 2, час настання гемостазу, крововтрата після застосування двох різних механічних засобів, загальна крововтрата в I групі були достовірно нижчими, ніж у II групі ($p < 0,001$), що ми пов'язували зі швидкою дією ВСНТ і клінічною ефективністю у скороченні матки та евакуацією з порожнини матки згустків крові, а також швидким досягненням стійкого гемостазу у випадках, коли використання сучасних утеротонічних препаратів і транексамової кислоти було неефективним, а атонічна ППК зберігалася. Крім того, у I групі кількість гемотрансфузій, додаткового введення утеротоніків і транексамової кислоти, рецидиви кровотечі й необхідність у проведенні лапаротомії та хірургічного гемостазу були нижчими, ніж у II групі, але не досягали статистичної достовірності ($p > 0,05$). У II групі у зв'язку з неефективністю БТМ і подальшою терапією рефрактерної атонічної ППК була проведена радикальна операція – гістеректомія без додатків матки – у 2 випадках.

Отримані результати підтверджують, що модифікована ВСНТ є ефективною органозберігальною технологією для лікування рефрактерної атонічної ППК та демонструє клінічні переваги порівняно з БТМ, насамперед щодо швидкості досягнення гемостазу, обсягу додаткової крововтрати після встановлення пристрою та меншої потреби в медикаментозній і трансфузійній підтримці. Патогенетично це узгоджується з положеннями сучасних настанов, відповідно до яких переважна частка ранньої ППК зумовлена атонією матки, а лікувальна тактика має ґрунтуватися на швидкому відновленні тонуусу й ранньому контролі кровотечі за покроковим алгоритмом [4].

З позиції фізіології післяпологовий гемостаз значною мірою визначається механізмом «живих лігатур» міометрія: скорочення м'язових волокон спричиняє компресію судин плацентарного ложа та різке зменшення маткового кровотоку. Саме тому перша лінія терапії атонічної кровотечі включає утеротоніки, бімануальну компресію та раннє введення транексамової кислоти, ефективність якої доведена у дослідженні WOMAN [10]. У разі неефективності фармакологічної терапії настанови експертних груп FIGO, ACOG та RCOG передбачають своєчасний перехід до механічних методів другої лінії та, за потреби, до хірургічної ескалації [4, 6, 9].

Ключова відмінність між ВСНТ і БТМ полягає в механізмі дії. Балонна тампонада реалізує принцип пасивної компресії шляхом підвищення внутрішньоматкового тиску та механічного притиснення судин плацентарного ложа [17]. Вакуумна технологія, навпаки, створює контрольований негативний тиск у порожнині матки, що сприяє зближенню її стінок, зменшенню об'єму порожнини, евакуації згустків крові й стимуляції скоротливої активності міометрія як активного компонента гемостазу [26]. Механізм і клінічні ефекти ВСНТ описані та підтверджені в дослідженні

PEARLE, де продемонстровано швидкий контроль кровотечі й зменшення потреби в подальшій ескалації лікування [19, 21]. Огляд щодо системи Jada® також наголошує на фізіологічності вакуум-індукованого механізму та його потенціалі для швидкого досягнення гемостазу [20, 22, 27].

У нашому дослідженні «фізіологічний» характер вакуумної технології клінічно проявився у вигляді достовірно коротшого часу до припинення активної кровотечі та меншої додаткової крововтрати після встановлення системи. Це має принципове значення, оскільки затримка в контролі джерела кровотечі збільшує ризик геморагічного шоку та потреби в масивних трансфузіях. Критичність раннього контролю кровотечі узгоджується із загальними принципами ведення геморагічного шоку [7].

Порівняння з доказовою базою щодо балонної тампонади також пояснює отримані відмінності. Систематичний огляд і метааналіз S. Suarez та співавт. демонструють високі показники ефективності БТМ, проте наголошують на гетерогенності досліджень і залежності результатів від клінічного контексту [15]. У систематичному огляді V. Pingray та співавт. показано обмеженість порівняльних даних і варіабельність результатів залежно від організаційних умов та алгоритмів ескалації [16]. Таким чином, хоча БТМ є ефективним методом другої лінії, її дія має переважно компресійний характер і не стимулює активну скоротливість міометрія.

На окрему увагу заслуговує аспект дренажу та потенційної інфекційної безпеки. Вакуум-підхід сприяє евакуації крові та згустків через систему, що потенційно зменшує застій у порожнині матки. Балонна тампонада може частково перешкоджати відтоку й ускладнювати оцінювання триваючої крововтрати. Хоча в нашому дослідженні статистично значущої різниці щодо інфекційних ускладнень не виявлено, відсутність інфекцій у групі ВСНТ є клінічно значущим спостереженням. Водночас рекомендація ВООЗ щодо БТМ наголошує, що метод має застосовуватися лише в умовах наявності стандартних протоколів лікування ППК та можливості негайної хірургічної ескалації [5].

З клінічного погляду особливо важливим є зменшення частоти переходу до хірургічних втручань. ACOG та RCOG наголошують, що гістеректомія залишається крайнім заходом для порятунку життя при неконтрольованій кровотечі, однак будь-які технології, що дозволяють знизити потребу в радикальних втручаннях, мають високу клінічну цінність для жінок репродуктивного віку [6, 9]. У цьому контексті вакуум-індуковані системи можуть розглядатися як перспективний інструмент швидкого контролю кровотечі та зменшення інтенсивності ескалації лікування [19–21].

Обмеженням дослідження є відносно невеликий розмір вибірки та невисока частота «жорстких» кінцевих точок, що може знижувати статистичну потужність для рідкісних подій. Проте узгодженість напрямку ефекту з опублікованими даними щодо вакуум-індукованих підходів у дослідженні PEARLE підтверджує патофізіологічну обґрунтованість отриманих результатів [20, 21]. Подальші багатоцентрові рандомізовані дослідження мають уточнити критерії

вибору між вакуумним і балонним методом відповідно до алгоритмів FIGO, ACOG, RCOG [4, 6, 9].

Запропонована нами ВСНТ відрізняється простою введенням, доступністю і малою вартістю її складових, що має значні переваги перед закордонними аналогами (наприклад, система Jada®) у разі її використання за розвитку рефрактерної атонічної ППК у післяпологовому періоді в разі пологів через природні пологові шляхи.

Майбутній розвиток алгоритмів лікування ППК, подальше проведення рандомізованих досліджень, імовірно, будуть пов'язані не з протиставленням балона та вакууму, а зі стратифікацією їх застосування залежно від патофізіологічного механізму кровотечі, клінічної ситуації та ресурсних можливостей закладу охорони здоров'я.

ВИСНОВКИ

Отже, порівняння балонної тампонади та ВСНТ виходить за межі простого зіставлення ефективності двох механічних методів. Йдеться про різні концепції впливу на патофізіологію атонічної ППК.

ВСНТ відтворює та посилює природний механізм післяпологового гемостазу, сприяючи зближенню стінок матки, зменшенню її об'єму та стимуляції скоротливої активності міометрія. Отже, вакуумний підхід є не лише інструментом механічної зупинки кровотечі, а й методом функціональної активації матки, що підтверджує його переваги перед БТМ і вищу клінічну ефективність за розвитку рефрактерної атонічної кровотечі в ранньому післяпологовому періоді в разі пологів через природні пологові шляхи.

Відомості про авторів

Ворона Роман Миколайович – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (044) 489-35-64. *E-mail: valap@ukr.net*

ORCID: 0009-0003-2807-9785

Голановський Олег Володимирович – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (044) 489-35-64. *E-mail: golyanovskiyoleg@yahoo.com*

ORCID: 0000-0002-5524-4411

Міцода Роман Миронович – ДВНЗ «Ужгородський національний університет»; тел.: (050) 529-13-36

ORCID: 0000-0001-7904-9533

Островець Катерина Сергіївна – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (044) 489-35-64. *E-mail: katyastrovets@gmail.com*

ORCID: 0009-0008-1873-0251

Турова Людмила Олександрівна – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (050) 590-62-71. *E-mail: Turova_mila@ukr.net*

ORCID: 0000-0002-4481-3009

Information about the authors

Vorona Roman M. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (044) 489-35-64. *E-mail: valap@ukr.net*

ORCID: 0009-0003-2807-9785

Golyanovskiy Oleg V. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (044) 489-35-64. *E-mail: golyanovskiyoleg@yahoo.com*

ORCID: 0000-0002-5524-4411

Mitsoda Roman M. – SU “Uzhhorod National University”; tel.: (050) 529-13-36

ORCID: 0000-0001-7904-9533

Ostrovets Kateryna S. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (044) 489-35-64. *E-mail: katyastrovets@gmail.com*

ORCID: 0009-0008-1873-0251

Turova Liudmyla O. – Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (050) 590-62-71. *E-mail: Turova_mila@ukr.net*

ORCID: 0000-0002-4481-3009

ПОСИЛАННЯ

- World Health Organization. A roadmap to combat postpartum haemorrhage between 2023 and 2030 [Internet]. Geneva: WHO; 2023. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240081802>.
- Consolidated guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of postpartum haemorrhage [Internet]. Geneva: WHO; 2025. Executive summary. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK619236/>.
- Ueda A, Nakakita B, Chigusa Y, Mogami H, Ohtera S, Kato G, et al. Impact of efforts to prevent maternal deaths due to obstetric hemorrhage on trends in epidemiology and management of severe postpartum hemorrhage in Japan: a nationwide retrospective study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2022;22(1):496. doi: 10.1186/s12884-022-04824-7.
- Escobar MF, Nassar AH, Theron G, Barnea ER, Nicholson W, Ramasauskaite D, et al. FIGO recommendations on the management of postpartum hemorrhage 2022. *Int J Gynaecol Obstet*. 2022;157(1):3-50. doi: 10.1002/ijgo.14116.
- World Health Organization. WHO recommendation on uterine balloon tamponade for the treatment of postpartum haemorrhage [Internet]. Geneva: WHO; 2021. 82 p. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240013841>.
- Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. Practice Bulletin No. 183: Postpartum hemorrhage. *Obstet Gynecol*. 2017;130(4):e168-e186. doi: 10.1097/AOG.0000000000002351.
- Cannon JW. Hemorrhagic Shock. *N Engl J Med*. 2018;378(4):370-9. doi: 10.1056/NEJMr1705649.
- Okuyama A, Hasegawa J, Seo K, Izdebski T, Goto M, Sekizawa A, et al. Assessment of uterine contraction and atonic bleeding during the third stage of labor using shear wave elastography. *Diagnostics (Basel)*. 2024;14(14):1490. doi: 10.3390/diagnostics14141490.
- Prevention and Management of Postpartum Haemorrhage: Green-top Guideline No. 52. *BJOG*. 2017;124(5):106-49. doi: 10.1111/1471-0528.14178.
- WOMAN Trial Collaborators. Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in women with post-partum haemorrhage (WOMAN): An international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2017;389(10084):2105-2116. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30638-4.
- Leighton E, Chandrachan E. Management of postpartum haemorrhage. In: *EBCOG postgraduate textbook of obstetrics & gynaecology*. Cambridge: Cambridge University Press; 2021, p. 452-61.
- Cunningham C, Watt P, Aifaifal N, Collins S, Lambert D, Porter J, et al. PPH Butterfly: A novel device to treat postpartum haemorrhage through uterine compression. *BMJ Innov*. 2017;3(1):45-54. doi: 10.1136/bmjinnov-2016-000144.

13. Rozenberg P, Sentilhes L, Goffinet F, Vayssiere C, Senat MV, Haddad B, et al. Efficacy of early intrauterine balloon tamponade for immediate postpartum hemorrhage after vaginal delivery: A randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2023;229(5):542.e1-14. doi: 10.1016/j.ajog.2023.05.014.
14. Wang Y, Xiao C, Zhang N, Sun G. Performance of Bakri balloon tamponade in controlling postpartum hemorrhage. *Am J Transl Res.* 2023;15(3):2268-79.
15. Suarez S, Conde-Agudelo A, Borovac-Pinheiro A, Suarez-Rebling D, Eckardt M, Theron G, et al. Uterine balloon tamponade for the treatment of postpartum hemorrhage: A systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;222(4):293.e1-e52. doi: 10.1016/j.ajog.2019.11.1287.
16. Pingray V, Widmer M, Ciapponi A, Hofmeyr GJ, Deneux C, Gülmezoglu M, et al. Effectiveness of uterine tamponade devices for refractory postpartum haemorrhage after vaginal birth: A systematic review. *BJOG.* 2021;128(11):1732-43. doi: 10.1111/1471-0528.16819.
17. Phillips JM, Eppes C, Rodriguez M, Sakamoto S. Traditional uterine tamponade and vacuum-induced uterine tamponade devices in obstetrical hemorrhage management. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2023;5(2S):100739. doi: 10.1016/j.ajogmf.2022.100739.
18. Shields LE, Klein C, Torti J, Foster M, Cook C. Effectiveness of the intrauterine balloon tamponade compared with an intrauterine, vacuum-induced, hemorrhage-control device for postpartum hemorrhage. *Obstet Gynecol.* 2025;145(1):65-71. doi: 10.1097/AOG.0000000000005770.
19. D'Alton M, Rood K, Simhan H, Goffman D. Profile of the Jada® System: The vacuum-induced hemorrhage control device for treating abnormal postpartum uterine bleeding and postpartum hemorrhage. *Expert Rev Med Devices.* 2021;18(9):849-53. doi: 10.1080/17434440.2021.1962288.
20. Haslinger C, Weber K, Zimmermann R. Vacuum-induced tamponade for treatment of postpartum hemorrhage. *Obstet Gynecol.* 2021;138(3):361-5. doi: 10.1097/AOG.0000000000004510.
21. D'Alton ME, Rood KM, Smid MC, Simhan HN, Skupski DW, Subramaniam A, et al. Intrauterine vacuum-induced hemorrhage-control device for rapid treatment of postpartum hemorrhage. *Obstet Gynecol.* 2020;136(5):882-91. doi: 10.1097/AOG.0000000000004138.
22. Goffman D, Rood KM, Bianco A, Biggio JR, Dietz P, Drake K, et al. Real-world utilization of an intrauterine, vacuum-induced, hemorrhage-control device. *Obstet Gynecol.* 2023;142(5):1006-16. doi: 10.1097/AOG.0000000000005366.
23. Siefen AC, Kurte MS, Kron F. Economic effects of treating postpartum hemorrhage with vacuum-induced hemorrhage control devices – A budget impact analysis of the Jada® System in the German obstetrics setting. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2024;294:222-30. doi: 10.1016/j.ejogrb.2024.01.024.
24. Rood KM, Bianco A, Biggio JR, Smid MC, Simhan HN, Li J, et al. Real-world use of a vacuum-induced hemorrhage-control device in births < 34 weeks gestational age. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2025;38(1):2451658. doi: 10.1080/14767058.2025.2451658.
25. Golyanovskiy O, Vorona R, Ostrovets K. Prevention of atonic bleeding during and after cesarean section in pregnant women at high predicted risk of hemorrhagic complications. *Reprod Health Woman.* 2026;(1):71-7. doi: 10.30841/2708-8731.1.2026.354636.
26. Jackson TL, Tuuli MG. Intrauterine postpartum hemorrhage-control devices. *Obstet Gynecol.* 2023;142(5):1000-05. doi: 10.1097/AOG.0000000000005403.
27. Lee D, Stuart S, Franco-Marx Y. Intrauterine vacuum-induced hemorrhage-control device for hemorrhage after myomectomy: a case report and review of the literature. *Gynecol Pelvic Med.* 2024;(7):14. doi: 10.21037/gpm-23-55.

Стаття надійшла до редакції 13.03.2026. – Дата першого рішення 18.03.2026. – Стаття подана до друку 01.05.2026

Оцінювання впливу порушень функції щитоподібної залози на жіночу фертильність

Ю. В. Лук'янченко¹, І. В. Малишева¹, А. В. Камінський¹, М. Н. Шалько¹, Р. М. Богачев²

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

²Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського»

Жіноче безпліддя залишається однією з провідних проблем сучасної репродуктивної медицини. Важливу роль у його формуванні відіграють захворювання та дисфункція щитоподібної залози, які впливають на оваріальний резерв, менструальний цикл, процеси імплантації та перебіг вагітності.

Мета дослідження: провести ретроспективне оцінювання впливу функціональних і структурних порушень щитоподібної залози на показники фертильності в жінок репродуктивного віку.

Матеріали та методи. У ретроспективному обсерваційному дослідженні взяли участь 400 жінок із безпліддям. І група становили пацієнтки з тиреоїдною дисфункцією (n = 150), II – зі структурними змінами щитоподібної залози при еутиреозі (n = 220), III (контрольну) – жінки без патології щитоподібної залози (n = 30). Усім жінкам у сироватці крові визначали рівні тиреотропного гормону (ТТГ), вільного тироксину (Т₄), фолікулостимулювального гормону, антитіл до тиреопероксидази й тиреотропного глобуліну, проводили ультразвукове дослідження органів малого таза та щитоподібної залози, оцінювали оваріальний резерв і товщину ендометрія. Проаналізовано також ускладнення перебігу вагітності.

Результати. У жінок із тиреоїдною дисфункцією частіше реєстрували ановуляцію, зниження оваріального резерву, підвищений ТТГ, знижений Т₄ та наявність антитіл до тканин щитоподібної залози. Частота настання вагітності протягом 1 року в цій групі була найнижчою. Водночас достовірно частіше спостерігалися анемія, загроза переривання вагітності, плацентарна дисфункція, затримка внутрішньоутробного розвитку плода та загроза передчасних пологів.

Висновки. Тиреоїдна дисфункція у жінок із безпліддям асоційована зі зниженням фертильності та зростанням частоти акушерських ускладнень, що обґрунтовує необхідність обов'язкового скринінгу функції щитоподібної залози на етапі прегравідарної підготовки.

Ключові слова: безпліддя, щитоподібна залоза, тиреоїдна дисфункція, еутиреоз, оваріальний резерв, ановуляція, ускладнення вагітності.

Assessing of influence of thyroid functional disorders on female fertility

Yu. V. Lukianchenko, I. V. Malysheva, A. V. Kaminskyi, M. N. Shalko, R. M. Bogachev

Female infertility remains a major challenge in contemporary reproductive medicine. Thyroid pathology and dysfunction significantly contribute to its development, affecting ovarian reserve, menstrual cycle, implantation processes, and the pregnancy course.

The objective: to evaluate retrospective assessment of the impact of functional and structural thyroid disorders on fertility indicators in women of reproductive age.

Materials and methods. A retrospective observational study was performed involving 400 women with infertility. Group I included women with thyroid dysfunction (n = 150), group II comprised women with structural thyroid changes and preserved euthyroid status (n = 220), and group III (control) consisted of women without thyroid pathology (n = 30). Serum concentrations of thyroid-stimulating hormone (TSH), free thyroxine (T₄), follicle-stimulating hormone, thyroid peroxidase antibodies, and thyroglobulin antibodies were measured. All participants underwent ultrasound examination of the thyroid gland and pelvic organs to evaluate ovarian reserve and endometrial thickness. Pregnancy complications were analyzed.

Results. In women with thyroid dysfunction the highest prevalence of anovulation, reduced ovarian reserve, elevated TSH, decreased free T₄, and presence of thyroid autoantibodies were found. The pregnancy rate within 1 year in this group was the lowest. Moreover, anemia, threatened miscarriage, placental dysfunction, intrauterine growth restriction, and threatened preterm birth were significantly more common.

Conclusions. Thyroid dysfunction in infertile women is associated with reduced fertility and an increased rate of obstetric complications, emphasizing the need for comprehensive thyroid screening in preconception care.

Keywords: infertility, thyroid gland, thyroid dysfunction, euthyroidism, ovarian reserve, anovulation, pregnancy complications.

Офіційні епідеміологічні дані демонструють, що на території України порушення тиреоїдної функції займають провідне місце серед ендокринних захворювань, що пов'язано з ендемічними зонами йододефіциту, а також радіаційними наслідками минулих років [11]. Згідно з даними Київського міського інформаційно-аналітичного центру медичної статистики (2023–2024), серед патології щитоподібної залози й надалі зберігаються

тенденції зростання рівня захворюваності. Серед захворювань переважно діагностують гіпотиреоз із тиреотоксикозом, вузлові форми та аутоімунний тиреоїдит [11].

Водночас в Україні спостерігається значна тенденція до зростання частоти безпліддя серед населення. Так, у 2024 р. до Програми медичних гарантій додано новий пакет – «Лікування безпліддя за допомогою допоміжних репродуктивних технологій (запліднення in vitro)».

який вже охоплює широку групу пацієнток та формує актуальний реєстр репродуктивних порушень. Перші звіти програми свідчать про зростання кількості звернень та циклів допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), що наголошує на актуальності оцінювання супутніх ендокринних патологій, які можуть впливати на результативність лікування безпліддя [16].

Серед жінок репродуктивного віку однією з найпоширеніших ендокринних патологій є захворювання щитоподібної залози. Згідно з епідеміологічними дослідженнями, гіпотиреоз діагностують у 4–10% жінок, субклінічні форми відзначають ще частіше [2–4, 7]. Тому варто розглянути вплив змін тиреоїдних гормонів, які можуть призводити до овуляторних порушень, нерегулярного менструального циклу, а також впливати на процес імплантації ембріона та подальший перебіг вагітності [2, 3, 23]. За результатами аналізу доступних клінічних робіт, частота аутоімунного тиреоїдиту серед пацієнток із безпліддям коливається в межах 13–19%, а наявність антитіл до тиреоїдної пероксидази й тиреоглобуліну може супроводжуватися зниженням оваріального резерву, порушеннями овуляції та меншою ефективністю ДРТ [5, 9, 17].

Аутоімунний тиреоїдит, як одна з провідних причин гіпотиреозу, часто асоціюється з безпліддям, невиношуванням вагітності та зниженням ефективності ДРТ [5, 9]. Водночас навіть мінімальні зміни тиреоїдного статусу можуть суттєво впливати на фертильність, що зумовлює необхідність своєчасної діагностики й корекції тиреоїдної дисфункції в жінок, які планують вагітність [5, 23, 24].

Попри численні дослідження, питання взаємозв'язку між порушеннями функції щитоподібної залози та репродуктивним потенціалом жінки залишається дискусійним. Ретроспективний аналіз клінічних випадків дає змогу поглибити розуміння цього зв'язку й оцінити практичну значущість тиреоїдного фактора у структурі практичного безпліддя [2, 8, 20–25].

Мета дослідження: провести ретроспективне оцінювання впливу порушень функції щитоподібної залози на показники фертильності у жінок репродуктивного віку.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проведено на кафедрі репродуктивної та пренатальної медицини Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, на базі відокремленого підрозділу – Університетської клініки «Клініка репродуктивних технологій» цього університету. За дизайном дослідження є ретроспективним і охоплює період 2023–2024 рр.

У ретроспективний аналіз включено 400 історій хвороб жінок репродуктивного віку, які проходили обстеження й лікування з приводу порушень репродуктивної функції та в яких були визначені показники щодо функціонального стану щитоподібної залози. Пацієнток було стратифіковано на три групи залежно від стану тиреоїдної функції: I група (n = 150) – жінки з встановленими порушеннями функції щитоподібної залози (гіпо-, гіпертиреоз, субклінічні форми, аутоімунна тиреопатія), II група (n = 220) – жінки зі збереженою еутиреїдною функцією, III група (n = 30) – контрольна.

До дослідження були включені жінки репродуктивного віку від 18 до 40 років із діагностованим первинним або вторинним безпліддям (ендокринним, трубно-перитонеальним, матковим, цервікальним, поєднаним або ідіопатичним). Усі пацієнтки проходили лабораторне дослідження відповідно до чинних наказів Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України [13–15]. На 2–3-й день менструального циклу оцінювали рівні тиреоїдного гормону (ТТГ), вільного тироксину ($T_{в4}$), антитіла до тиреоїдної пероксидази (АТПО) та тиреоглобуліну (АТТГ), а також рівень антимюлерового (АМГ) та фолікулоstimулювального гормонів (ФСГ) у сироватці крові. Визначення рівнів ТТГ, $T_{в4}$, ФСГ, АМГ, а також АТПО та АТТГ проводили методом електрохемілюмінесцентного імуноаналізу (ECLIA) на автоматичному імунохімічному аналізаторі cobas e-series (e411/e601) із використанням оригінальних реагентів Elecsys® (Roche Diagnostics GmbH, Німеччина).

Гінекологічне обстеження включало 2D та 3D трансвагінальну і трансабдомінальну ультразвукову діагностику на 5–7-й день менструального циклу з використанням апарату Toshiba Aplio MX (Toshiba Medical Systems, Японія). Вивчали морфометричні показники ендометрія, яєчників, оцінювали оваріальний резерв за антральним фолікулярним підрахунком (АФП).

До I групи (n = 150) були включені пацієнтки з безпліддям, в яких виявлено лабораторно підтвержені порушення функціонального стану щитоподібної залози (гіпотиреоз або гіпертиреоз), незалежно від наявності або відсутності структурних змін за даними ультразвукового дослідження.

До II групи (n = 220) увійшли жінки з безпліддям, в яких діагностовано структурні зміни щитоподібної залози (дифузні або вузлові зміни), але при цьому збережена еутиреїдна функція (рівні ТТГ та $T_{в4}$ у межах референтних значень).

До III групи (n = 30) – пацієнтки з безпліддям, в яких при проведенні гормонального та ультразвукового дослідження не було виявлено жодних функціональних або структурних патологічних змін щитоподібної залози.

З дослідження виключалися жінки в пери- та постменопаузальному періодах, у період вагітності та лактації; пацієнтки з тяжкою соматичною патологією в стадії декомпенсації (серцево-судинної, печінкової, ниркової), онкологічними захворюваннями в анамнезі, а також з іншими клінічно значущими ендокринопатіями (зокрема цукровим діабетом 1-го типу або декомпенсованим цукровим діабетом 2-го типу, гіпролактинемією, патологією наднирників). Також до дослідження не включали пацієнток, які приймали гормональні препарати (за винятком замісної або супресивної терапії щитоподібної залози) менш ніж за 3 міс. до обстеження, а також жінок із гострими запальними захворюваннями органів малого таза або загостренням хронічних інфекційних процесів.

Оцінювали репродуктивні показники, зокрема менструальну функцію, наявність ановуляторних циклів, анамнез безпліддя, випадки невиношування, результати проведених циклів ДРТ та факт настання вагітності. Надалі було проведено зіставлення отриманої інформації з клініко-анамнестичними даними, що включали аналіз

соматичного, гінекологічного, репродуктивного та інфекційного анамнезу. Усі жінки проходили антропометричні вимірювання: визначення зросту й маси тіла (МТ) з подальшим розрахунком індексу МТ (ІМТ), за результатами якого проводили розподіл за категоріями: дефіцит МТ, нормальна МТ, надмірна МТ та ожиріння.

Статистичну обробку здійснювали за допомогою Microsoft Excel і методів варіаційної статистики. Статистичний аналіз проводили з використанням параметричних і непараметричних методів. Кількісні показники, наведені у вигляді середнього значення та стандартного відхилення ($M \pm SD$), порівнювали між трьома незалежними групами за допомогою дисперсійного аналізу (ANOVA). Якісні показники, подані у вигляді абсолютних і відносних частот (n, %), порівнювали з використанням χ^2 -критерію Пірсона, а в разі малих очікуваних частот – точного критерію Фішера. Рівень статистичної значущості вважали достовірним при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати дослідження базуються на комплексному аналізі клінічних, лабораторних та інструментальних даних, отриманих у процесі обстеження пацієнок. У розділі наведено характеристику досліджуваної вибірки, результати оцінювання функціонального стану щитоподібної залози, а також їхній зв'язок із показниками репродуктивного здоров'я й ефективністю лікування безпліддя.

З метою виявлення можливих соматичних факторів, що можуть впливати на перебіг ендокринної патології та фертильність, окрему увагу було приділено аналізу антропометричних показників, зокрема ІМТ. Оцінювання ІМТ дало змогу визначити характерні особливості фізичної конституції обстежених жінок у різних клінічних групах, а також встановити ймовірні асоціації між порушеннями МТ та функціональним станом щитоподібної залози (табл. 1).

У більшості обстежених I групи спостерігалися відхилення показників ІМТ. У частини з них відзначалась тенденція до зниження МТ, що може бути пов'язано з

гіпертиреїдними станами, тоді як в інших, навпаки, переважали ознаки надлишкової МТ або ожиріння, характерні для гіпотиреозу. Це зумовлювало значну варіабельність антропометричних показників у межах групи та її неоднорідність за соматотипом.

У II групі переважали жінки з нормальною МТ. Відхилення в бік як дефіциту, так і надлишку МТ траплялися значно рідше й мали переважно незначний характер. Ожиріння у цій групі було поодиноким. Антропометричні показники загалом свідчили про переважання нормостенічного типу конституції.

Контрольна (III) група характеризувалася найбільшою стабільністю: практично всі учасниці мали нормальний ІМТ. Були зареєстровані лише поодинокі випадки дефіциту або надлишку МТ. Це дозволяє вважати цю групу еталонною для порівняння з іншими вибірками, оскільки її представниці демонстрували типовий нормостенічний соматотип без виражених відхилень.

Згідно з даними, наведеними в табл. 2, у жінок із тиреїдною дисфункцією спостерігалось поєднання найвищої частоти ановуляторних циклів і зниженого оваріального резерву, що відрізняло цю групу від еутиреїдної та контрольної. Зменшення кількості антральних фолікулів у пацієнок із порушеннями функції щитоподібної залози відображало зниження функціональних резервів яєчників і свідчило про менш сприятливий репродуктивний потенціал порівняно з жінками без тиреїдної патології.

Таблиця 1

Розподіл жінок за показниками ІМТ, n (%)

Категорія ІМТ (кг/м ²)	I група (n = 150)	II група (n = 220)	III група (n = 30)
Дефіцит МТ (< 18,5)	46 (30,7)	30 (13,6)	2 (6,7)
Нормальна МТ (18,5–24,9)	59 (39,3)*	159 (72,3)	26 (86,7)
Надмірна МТ (25,0–29,9)	30 (20,0)	26 (11,8)	2 (6,7)
Ожиріння (≥ 30,0)	15 (10,0)	5 (2,3)	0 (0,0)

Примітки: МТ – маса тіла; ІМТ – індекс МТ; * – різниця статистично значуща відносно III групи ($p < 0,05$).

Таблиця 2

Клініко-лабораторні показники у жінок із безпліддям залежно від функціонального стану щитоподібної залози

Показники	I група (n = 150)	II група (n = 220)	III група (n = 30)
Частота ановуляції, n (%)	68 (45,3)	52 (23,6)	9 (30,0)
Середній оваріальний резерв (кількість антральних фолікулів, n)	7,0 ± 2,0*	11,0 ± 3,0	14,0 ± 2,0
АМГ, нг/мл	1,1 ± 0,6*	2,3 ± 1,1	3,5 ± 1,7
ФСГ, мМЕ/мл	11,0 ± 2,0	8,0 ± 1,0	6,0 ± 1,0
ТТГ, мМО/л	7,0 ± 2,0	3,0 ± 1,0	2,0 ± 1,0
T _{в4} , пмоль/л	11,0 ± 2,0*	15,0 ± 2,0	17,0 ± 2,0
АТПО, n (%)	73 (48,7)	38 (17,3)	2 (6,7)
АТТГ, n (%)	46 (30,7)	48 (21,8)	2 (6,7)
Настання вагітності протягом року, n (%)	41 (27,3)	98 (44,5)	11 (36,7)
Товщина ендометрія, мм	7,0 ± 1,0	9,0 ± 1,5	11,0 ± 1,2
Ускладнення вагітності, n (%)	37 (24,7)	49 (22,3)	6 (20,0)

Примітки: * – різниця статистично значуща відносно III групи ($p < 0,05$); АМГ – антимюлерів гормон; ФСГ – фолікулостимулювальний гормон; ТТГ – тиреотропний гормон; T_{в4} – вільний тироксин; АТПО – антитіла до тиреїдної пероксидази; АТТГ – антитіла до тиреоглобуліну.

Частота акушерських ускладнень у жінок із безпліддям залежно від тиреоїдного статусу, n (%)

Ускладнення вагітності	I група (n = 150)	II група (n = 220)	III група (n = 30)
Анемія	66 (44,0)*	85 (38,5)	6 (20,0)
Загроза переривання вагітності в терміні до 22 тиж.	65 (43,0)*	85 (38,5)	5 (16,7)
Плацентарна дисфункція	37 (24,4)*	46 (21,0)	3 (10,0)
Затримка внутрішньоутробного росту плода	13 (8,9)*	17 (7,5)	1 (3,3)
Загроза передчасних пологів, у терміні від 22 до 36 тиж. + 6 днів	37 (24,4)*	46 (21,0)	3 (10,0)

Примітка: * – різниця статистично значуща відносно III групи ($p < 0,05$).

Виявлені особливості репродуктивної функції супроводжувалися характерними змінами гормонального профілю. У жінок із тиреоїдною дисфункцією відзначалися підвищені рівні ФСГ, що узгоджувалося зі зниженням оваріального резерву, а також підвищення концентрації ТТГ на тлі знижених значень $T_{в4}$. Така комбінація змін свідчила про порушення взаємодії між гіпоталамо-гіпофізарно-яєчниковою та тиреоїдною осями, що могло впливати на процеси фолікулогенезу та овуляції.

Окрему увагу привертала висока частота тиреоїдної аутоімунності у жінок із порушеннями функції щитоподібної залози. Підвищений рівень тиреоїдних антитіл відносно рефрактерних значень (АТПО > 35 МО/мл, АТТГ $\geq 4,0$ МО/мл) набагато частіше виявляли саме в цій групі, тоді як у пацієнок з еутиреоїдною функцією та в контрольній групі їх поширеність була суттєво нижчою. Наявність аутоімунних змін супроводжувалася менш сприятливими показниками репродуктивного потенціалу, що наголошує на можливій ролі імунних механізмів у формуванні порушень фертильності.

Частота настання вагітності протягом 12 міс. спостереження у жінок із тиреоїдною дисфункцією становила 27,3%, що було нижче порівняно з еутиреоїдною (44,5%) та контрольною групами (36,7%). У цій групі також зареєстровано меншу товщину ендометрія ($7,0 \pm 1,0$ мм проти $9,0 \pm 1,5$ мм та $11,0 \pm 1,2$ мм відповідно). Зниження показників ендометріальної рецептивності може мати клінічне значення, зважаючи на її роль у процесах імплантації, і частково пояснювати менш сприятливі репродуктивні результати в цій когорті пацієнок.

У тій самій групі частіше реєструвалися ускладнення перебігу вагітності, тоді як у жінок з еутиреоїдною функцією та в контрольній групі перебіг гестації характеризувався більш сприятливими клінічними показниками. Сукупність виявлених змін свідчить про системний характер впливу тиреоїдної дисфункції як на етапи реалізації фертильності, так і на подальший перебіг вагітності.

Зважаючи на отримані відмінності у клініко-лабораторних показниках і гормональному профілі у жінок досліджуваних груп (див. табл. 2), наступним етапом було проаналізовано особливості перебігу вагітності та структуру основних акушерських ускладнень у цих пацієнок залежно від функціонального стану щитоподібної залози (табл. 3).

Найпоширенішим ускладненням перебігу вагітності в усіх досліджуваних групах була анемія, однак її

частіше реєстрували в жінок із тиреоїдною дисфункцією порівняно з еутиреоїдною та контрольною групами. Отримані результати свідчать про наявність суттєвих міжгрупових відмінностей щодо поширеності цього ускладнення.

Під час аналізу загрози переривання вагітності в терміні до 22 тиж., що супроводжувалося кров'янистими виділеннями, тягнучим болем у попереку та/або в животі, підвищеним тонусом тіла матки, закритою шийкою, та зі збереженим серцебиттям плода, встановлено: це ускладнення найчастіше спостерігалось у пацієнок із порушеннями функції щитоподібної залози, тоді як у жінок без тиреоїдної патології воно реєструвалося значно рідше. Таким чином, найсприятливіші показники за цим критерієм відзначалися саме в контрольній групі.

Оцінювання стану плацентарної функції показало, що ознаки плацентарної дисфункції частіше діагностувалися у жінок із тиреоїдною дисфункцією порівняно з еутиреоїдною та контрольною групами, що вказує на негативний вплив тиреоїдної патології на процеси плацентации.

Аналіз частоти затримки внутрішньоутробного росту плода продемонстрував аналогічну тенденцію: це ускладнення частіше спостерігалось у пацієнок із порушеннями функції щитоподібної залози, тоді як у контрольній групі реєструвалося найрідше.

Під час порівняння частоти загрози передчасних пологів (пологи зі спонтанним початком, прогресуванням пологової діяльності та народженням плода з масою більше ніж 500 г у терміні вагітності з 22 до 36 тиж. + 6 днів) встановлено, що вона була найбільш характерною для жінок із тиреоїдною дисфункцією, рідше – для еутиреоїдної групи та найменш вираженою – у жінок без патології щитоподібної залози. Виявлені відмінності підтверджують вплив тиреоїдних порушень на перебіг вагітності та ризик розвитку акушерських ускладнень.

Узагальнюючи наведені дані, можна констатувати, що у жінок із порушеннями функції щитоподібної залози відзначається виражена тенденція до збільшення частоти основних ускладнень перебігу вагітності, що наголошує на необхідності своєчасної діагностики та корекції тиреоїдних порушень у пацієнок із безпліддям на етапі планування вагітності.

Отримані в ході дослідження дані підтверджують суттєву роль тиреоїдної патології у формуванні порушень репродуктивної функції та ускладнень перебігу вагітності у жінок із безпліддям [10]. Виявлені нами

відмінності в клініко-лабораторних показниках між досліджуваними групами узгоджуються із сучасними уявленнями про взаємозв'язок функції щитоподібної залози з процесами фолікулогенезу, овуляції, імплантації та плацентації [6, 7].

У групі жінок із тиреоїдною дисфункцією (I група) було зареєстровано значно вищу частоту ановуляції (45,3%) та знижений оваріальний резерв ($7,0 \pm 2,0$ антральних фолікулів) порівняно з еутиреоїдною та контрольною групами. Подібні результати описані в роботах С. Dosiou, А. Antonelli, Н. Y. Ahn (у співавт. з J. H. Chung) та інших авторів, які вказують, що як гіпотиреоз, так і гіпертиреоз асоціюються зі зниженням відповіді яєчників, порушенням секреції гонадотропнів і зменшенням оваріального резерву, особливо у жінок із супутньою аутоімунною тиреоїдною патологією [1, 3–7, 17, 23].

Підвищений рівень ТТГ у жінок I групи ($7,0 \pm 2,0$ мМО/л) та знижений рівень T_{v4} корелювали зі зниженням частоти настання вагітності протягом року (27,3%), що підтверджує положення настанов Американської тиреоїдної асоціації (American Thyroid Association) та Європейської тиреоїдної асоціації (European Thyroid Association) щодо негативного впливу субклінічного й маніфестного гіпотиреозу на фертильність і результати ДРТ [2, 17, 20].

Особливу увагу привертає частка пацієнок із підвищеним рівнем тиреоїдних аутоантитіл відносно референтних значень (АТПО > 35,0 МО/мл, АТТГ $\geq 4,0$ МО/мл): АТПО виявлялися у 48,7% жінок, а АТТГ – у 30,7%. Це є клінічно значущим, оскільки наявність аутоімунного процесу в щитоподібній залозі навіть за відсутності виражених клінічних проявів тиреоїдної дисфункції може негативно впливати на репродуктивну функцію та перебіг вагітності.

Висока частота виявлення АТПО та АТТГ у досліджуваній когорті свідчить про поширеність аутоімунної тиреоїдної патології серед жінок репродуктивного віку та підтверджує її роль як незалежного чинника ризику порушень овуляції, зниження оваріального резерву, зменшення рецептивності ендометрія, а також підвищення частоти безпліддя й акушерських ускладнень. Крім того, підвищені рівні тиреоїдних аутоантитіл мають важливе прогностичне значення, оскільки асоціюються з підвищеним ризиком прогресування тиреоїдної дисфункції під час вагітності та в післяпологовому періоді, що обґрунтовує необхідність ретельного моніторингу таких пацієнок на етапі прегравідарної підготовки й гестації.

Подібні дані наведені в систематичних оглядах і метааналізах, які демонструють значно вищу поширеність аутоімунної тиреоїдної патології серед жінок із безпліддям порівняно із загальною популяцією [3–5, 9, 21–23]. Згідно з результатами цих досліджень, наявність антитіл до тканин щитоподібної залози може негативно впливати на процеси імплантації ембріона та ранні етапи ембріогенезу навіть за умови збереженої еутиреоїдної функції [5, 17–20, 23–25].

Окремої уваги заслуговує той факт, що у жінок зі структурними змінами щитоподібної залози на тлі еутиреозу (II група) спостерігалось зниження репродуктив-

ної здатності та частоти настання вагітності порівняно з контрольною групою. Це узгоджується з даними клінічних рекомендацій Європейського товариства з репродукції людини та ембріології (European Society of Human Reproduction and Embryology) і публікацій К. Порре та співавт., Y. Huang та співавт. й інших авторів, в яких зазначено, що структурні та аутоімунні зміни щитоподібної залози можуть справляти самостійний негативний вплив на фертильність, незалежно від рівня тиреоїдних гормонів [5–9, 20, 21].

Аналіз ускладнень перебігу вагітності (див. табл. 3) також підтвердив дані світової літератури. У жінок із тиреоїдною дисфункцією значно частіше реєструвалися анемія (44,0%), загроза переривання вагітності (43,0%), плацентарна дисфункція (24,4%), затримка внутрішньоутробного росту плода (8,9%) та загроза передчасних пологів (24,4%). Згідно із систематичним оглядом і метааналізом 2025 р., у жінок із підвищеним рівнем АТПО відзначається значно вищий ризик передчасних пологів; проспективні когортні дослідження показали, що навіть у жінок з еутиреоїдною дисфункцією наявність антитіл пов'язана з підвищеним ризиком невиношування та інших несприятливих наслідків вагітності. Крім того, велике проспективне когортне дослідження 2024 р. продемонструвало, що порушення функції щитоподібної залози асоціюється з підвищеним ризиком передчасних пологів, преєклампсії та інших перинатальних ускладнень, що також було згадано і в низці інших публікацій [6, 10, 12, 21, 25].

В українських джерелах, зокрема в нормативних документах МОЗ України, клінічних настановах щодо ведення пацієнок із безпліддям і патологією щитоподібної залози, а також у звітах державних інформаційно-аналітичних центрів, наголошується, що тиреоїдна патологія є важливим чинником ризику порушень репродуктивної функції та несприятливого перебігу вагітності, а своєчасна діагностика й корекція тиреоїдних порушень сприяють покращенню репродуктивних результатів [11, 13–16].

Отже, отримані нами результати не лише узгоджуються із сучасними міжнародними та національними даними, а й доповнюють їх, надаючи нові докази ролі тиреоїдних порушень у формуванні репродуктивної дисфункції та ускладненого перебігу вагітності у жінок із безпліддям в умовах української популяції [2–5, 8, 11, 15, 16].

ВИСНОВКИ

Наше дослідження підтверджує значний негативний вплив тиреоїдної дисфункції на жіночу фертильність. За результатами проведеного аналізу встановлено, що наявність тиреоїдної дисфункції асоціюється з менш сприятливими показниками фертильності та перебігу вагітності.

У групі жінок із тиреоїдною дисфункцією, порівняно з еутиреоїдною та контрольною групами, відзначено вищу частоту ановуляції (45,3% проти 23,6% та 30,0%), зниження оваріального резерву, оціненого за кількістю антральних фолікулів ($7,0 \pm 2,0$ проти $11,0 \pm 3,0$ та $14,0 \pm 2,0$), а також менш сприятливі

показники гонадотропної регуляції, що свідчить про порушення фолікулогенезу. Частота виявлення аутоімунних маркерів у цієї категорії пацієнток була найвищою серед усіх досліджуваних груп.

У жінок із тиреоїдною дисфункцією встановлено зниження частоти настання вагітності, що супроводжувалося зменшенням товщини ендометрія та може свідчити про порушення його рецептивності. Крім того, у вагітних із тиреоїдною дисфункцією достовірно час-

тіше реєструвалися основні акушерські ускладнення, зокрема анемія, загроза переривання вагітності, плацентарна дисфункція, затримка внутрішньоутробного росту плода та загроза передчасних пологів порівняно з іншими досліджуваними групами.

Оцінювання та, за потреби, корекція тиреоїдного статусу мають бути невід'ємною складовою комплексного обстеження жінок репродуктивного віку з метою визначення їхньої фертильної здатності.

Відомості про авторів

Лук'янченко Юлія Володимирівна – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (097) 898-40-22. *E-mail: Yuliia.lukianchenko97@gmail.com*

ORCID: 0009-0003-1647-9087

Малишева Ірина Володимирівна – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ. *E-mail: IraMalysheva2017@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-5193-6974

Камінський Анатолій В'ячеславович – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ. *E-mail: 2017kamanat@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-4341-249X

Шалько Мирослава Назарівна – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (044) 411-87-26. *E-mail: shalko2012@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-0302-9699

Богачев Роман Михайлович – Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського»

ORCID: 0000-0003-1926-608X

Information about the authors

Lukianchenko Yuliia V. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (097) 898-40-22. *E-mail: Yuliia.lukianchenko97@gmail.com*

ORCID: 0009-0003-1647-9087

Malysheva Iryna V. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv. *E-mail: IraMalysheva2017@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-5193-6974

Kaminskyi Anatolii V. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv. *E-mail: 2017kamanat@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-4341-249X

Shalko Myroslava N. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (044) 411-87-26. *E-mail: shalko2012@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-0302-9699

Bogachev Roman M. – National Technical University of Ukraine “Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute”

ORCID: 0000-0003-1926-608X

ПОСИЛАННЯ

- Ahn HY, Yi KH. Diagnosis and Management of Thyroid Disease during Pregnancy and Postpartum: 2023 Revised Korean Thyroid Association Guidelines. *Endocrinol Metab* (Seoul). 2023;38(3):289-94. doi: 10.3803/EnM.2023.1696.
- Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. *Thyroid*. 2017;27(3):315-89. doi: 10.1089/thy.2016.0457.
- Antonelli A, Ferrari SM, Ragusa F, Elia G, Paparo SR, Ruffilli I, et al. Graves' disease: Epidemiology, genetic and environmental risk factors and viruses. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2020;34(1):101387. doi: 10.1016/j.beem.2020.101387.
- Bogović CT, Ćurko-Cofek B, Batičić L, Giroto N, Tomaš MI, Kršek A, et al. Autoimmune thyroid disease and pregnancy: The interaction between genetics, epigenetics and environmental factors. *J Clin Med*. 2024;14(1):190. doi: 10.3390/jcm14010190.
- Bucci I, Giuliani C, Di Dalmazi G, Formoso G, Napolitano G. Thyroid autoimmunity in female infertility and assisted reproductive technology outcome. *Front Endocrinol* (Lausanne). 2022;13:768363. doi: 10.3389/fendo.2022.768363.
- Roa Dueñas OH, Hofman A, Luik AI, Medici M, Peeters RP, Chaker L. The cross-sectional and longitudinal association between thyroid function and depression: A Population-based study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2024;109(5):1389-99. doi: 10.1210/clinem/dgad620.
- Dosiou C. Thyroid and fertility: Recent advances. *Thyroid*. 2020;30(4):479-86. doi: 10.1089/thy.2019.0382.
- Guideline Group on Unexplained Infertility, Romualdi D, Ata B, Bhattacharya S, Bosch E, Costello M, et al. Evidence-based guideline: unexplained infertility [Internet]. Monash University led NHMRC Centre of Research Excellence in Women's Health in Reproductive Life; 2023. Available from: <https://www.eshre.eu/guideline/UI>.
- Huang Y, Xie B, Li J, Hang F, Hu Q, Jin Y, et al. Prevalence of thyroid autoantibody positivity in women with infertility: A systematic review and meta-analysis. *BMC Womens Health*. 2024;24(1):630. doi: 10.1186/s12905-024-03473-6.
- Korevaar TIM, Medici M, Visser TJ, Peeters RP. Thyroid disease in pregnancy: New insights in diagnosis and clinical management. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13(10):610-22. doi: 10.1038/nrendo.2017.93.
- Kyiv City Information and Analytical Centre of Medical Statistics. World Thyroid Day: Analysis of thyroid disease morbidity in Kyiv 2024 [Internet]. Kyiv: Kyiv City Information and Analytical Centre of Medical Statistics; 2025. Available from: <https://medstat.kiev.ua/vsesvitnij-den-shhitovidno%D1%97-zalozi/>.
- Liu H, Shan Z, Li C, Mao J, Xie X, Wang W, et al. Maternal subclinical hypothyroidism, thyroid autoimmunity, and the risk of miscarriage: a prospective cohort study. *Thyroid*. 2014;24(11):1642-9. doi: 10.1089/thy.2014.0029.
- Ministry of Health of Ukraine. On approval of the procedure for the use of assisted reproductive technologies in Ukraine [Internet]. Order No. 787. 2013 Sep 09. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1697-13#Text>.
- Duodecim Medical Publications Ltd; Schalin-Jääntti C. Clinical guideline 00513: Hyperthyroidism [Internet]. Helsinki: Duodecim Medical Publications Ltd; 2017. Available from: <http://guidelines.moz.gov.ua/documents/2918?id=ebm00513&format=pdf>.
- Duodecim Medical Publications Ltd; Tiitinen A. Clinical guideline 00567: Infertility [Internet]. Helsinki: Duodecim Medical Publications Ltd; 2017. Available from: <http://guidelines.moz.gov.ua/documents/2918?id=ebm00567&format=pdf>.

16. Ministry of Health of Ukraine. Ensuring infertility treatment under the 2024 Medical Guarantees Program: introduction of the assisted reproductive technologies (in vitro fertilisation) package [Internet]. MHU; 2023. Available from: <https://www.kmu.gov.ua/news/likuvannia-bezpliddia-u-pmh>.
17. Negro R, Formoso G, Coppola L, Presicce G, Mangieri T, Pezzarossa A, et al. Euthyroid women with autoimmune disease undergoing assisted reproduction technologies: the role of autoimmunity and thyroid function. *J Endocrinol Invest.* 2007;30(1):3-8. doi: 10.1007/BF03347388.
18. Perkhulyn OM, Pakharenko LV. Cervical elastography in patients with cervical insufficiency and a history of anovulatory infertility. *Reprod Health Woman.* 2021;48(3):34-6. doi: 10.30841/2708-8731.3.2021.234240.
19. Perkhulyn OM, Pakharenko LV, Sukhin VS, Saltovskiy OV, Kovalchuk VM, Hranovska HI, et al. Evaluation of hormonal function in women with cervical insufficiency and infertility in the history. *Wiad Lek.* 2021;74(10):2412-16.
20. Poppe K, Bisschop P, Fugazzola L, Minziori G, Unuane D, Weghofer A. 2021 European Thyroid Association Guideline on Thyroid Disorders prior to and during Assisted Reproduction. *Eur Thyroid J.* 2021;9(6):281-95. doi: 10.1159/000512790.
21. Langouche L, Téblick A, Gunst J, Van den Berghe G. The Hypothalamus-pituitary-adrenocortical Response to Critical Illness: A Concept in Need of Revision. *Endocrine Revi.* 2023;44(6):1096-106. doi: 10.1210/endrev/bnad021.
22. Sayed AA, Abdulaal MM, Emam EM, Daftardar LM, Kurdi RE, Alahmadi YB, et al. Effect of autoimmune thyroid disease on pregnancy outcomes: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Med.* 2025;14(23):8520. doi: 10.3390/jcm14238520.
23. Unuane D, Tourmaye H, Velkeniers B, Poppe K. Endocrine disorders & female infertility. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011;25(6):861-73. doi: 10.1016/j.beem.2011.08.001.
24. Wang R, Liu L, Zhang W, Zhang J, Wang K, Wang F. Association of thyroid autoimmunity and pregnancy outcomes in unexplained recurrent pregnancy loss women: A prospective cohort study. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2025;16:1711369. doi: 10.3389/fendo.2025.1711369.
25. Beneventi F, De Maggio I, Bellingeri C, Cavagnoli C, Spada C, Boschetti A, et al. Thyroid autoimmunity and adverse pregnancy outcomes: a prospective cohort study. *Endocrine.* 2022;76:198-207. doi: 10.1007/s12020-021-02958-w.

Стаття надійшла до редакції 04.12.2025. – Дата першого рішення 09.12.2025. – Стаття подана до друку 19.01.2026

Вплив комплексної фітонутрієнтної підтримки на психоемоційний та соматичний стан жінок при тривалому використанні оральних контрацептивів на тлі синдрому полікістозних яєчників

Т. Ф. Татарчук¹, Л. В. Калугіна¹, Т. М. Тутченко¹, Е. Ф. Чайківська², Т. І. Юско²

¹ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», м. Київ

²ДНТ «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького»

Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) потребує пожиттєвого менеджменту. Тривале вживання комбінованих оральних контрацептивів (КОК; перша лінія терапії) часто спричиняє побічні ефекти, що знижують прихильність пацієнток до лікування.

Мета дослідження: вивчити вплив дієтичної добавки «Елефтерія Акцепт» на якість життя та ступінь контролю поширених симптомів, асоційованих із вживанням КОК, у жінок із СПКЯ.

Матеріали та методи. У 90-денному спостереженні взяли участь 63 пацієнтки (віком 18–35 років) із СПКЯ, які приймали КОК. Основна група (n = 32) додатково отримувала «Елефтерія Акцепт» (1 капсулу на добу), контрольна (n = 31) – лише КОК. Стан оцінювали за опитувальником HRQOL-4 та 5-бальною шкалою інтенсивності 11 симптомів.

Результати. На етапі включення групи були статистично порівнюваними (p > 0,10). В основній групі до 90-го дня кількість «здорових днів» (Healthy Days) зросла з 15,52 ± 3,61 до 22,52 ± 2,36 (p < 0,001), тоді як у групі контролю показник залишався стабільним (14,50 ± 5,15 проти 14,47 ± 4,73; p = 0,984). В основній групі зафіксовано значущу редукцію 8 з 11 симптомів, зокрема коливань настрою (Δ = -0,87; p < 0,001), мастодинії (Δ = -1,03; p < 0,001) та важкості в ногах (Δ = -1,03; p < 0,001). У групі контролю вираженість важкості в ногах достовірно зросла (Δ = +0,25 ± 0,51; p = 0,011).

Висновки. Використання багатокомпонентної дієтичної підтримки є патогенетично обґрунтованим допоміжним елементом менеджменту СПКЯ, що сприяє підвищенню прихильності до терапії КОК шляхом покращення фізичної та емоційної толерантності до лікування.

Ключові слова: репродуктивне здоров'я, комбіновані оральні контрацептиви, побічні ефекти, якість життя, ановуляція, гіперандрогенія.

Impact of comprehensive phytonutrient support on the psycho-emotional and somatic condition of women with polycystic ovary syndrome during long-term use of oral contraceptives

T. F. Tatarchuk, L. V. Kalugina, T. M. Tutchenko, E. F. Chaykivska, T. I. Yusko

Polycystic ovary syndrome (PCOS) requires lifelong management. Prolonged use of combined oral contraceptives (COCs, the first-line therapy) frequently induces side effects that diminish patient adherence to treatment.

The objective: to investigate the effect of the “Elefteria Accept” dietary supplement on the quality of life and the management of common COC-associated symptoms in women with PCOS.

Materials and methods. This 90-day observation included 63 patients (aged 18–35 years) with PCOS who took COC therapy. The main group (n = 32) received “Elefteria Accept” (1 capsule daily) adjunctive to COCs, while the control group (n = 31) continued with COCs alone. Patient status was evaluated using the HRQOL-4 questionnaire and a 5-point scale assessing the severity of 11 distinct symptoms.

Results. Groups were statistically comparable at baseline (p > 0.10). In the main group, Healthy Days increased from 15.52 ± 3.61 to 22.52 ± 2.36 by day 90 (p < 0.001), while remaining stable in the control group (14.50 ± 5.15 vs 14.47 ± 4.73; p = 0.984). In the main group, a significant reduction in 8 out of 11 symptoms, notably mood swings (Δ = -0.87; p < 0.001), mastodynia (Δ = -1.03; p < 0.001), and leg heaviness (Δ = -1.03; p < 0.001) was found. In the control group, leg heaviness significantly increased (Δ = +0.25 ± 0.51; p = 0.011).

Conclusions. Multi-component dietary support is a pathogenetically justified adjunctive element in PCOS management, enhancing COC adherence by improving physical and emotional tolerance to treatment.

Keywords: reproductive health, combined oral contraceptives, side effects, quality of life, anovulation, hyperandrogenism.

Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ; поліендокринний метаболічний оваріальний синдром) є найпоширенішим (до 18% жінок репродуктивного віку) складним ендокринно-метаболічним розладом, що розвивається у цьому контингенті та вимагає пожиттєвого персоналізованого менеджменту [1–3]. Одним із про-

відних компонентів менеджменту СПКЯ є застосування комбінованих оральних контрацептивів (КОК), що дають змогу ефективно регулювати менструальний цикл, запобігати гіперплазії ендометрія на тлі хронічної ановуляції та контролювати симптоми гіперандрогенії (акне, гірсутизм) [1]. Вчасне усунення яєчкової гіперсекреції

тестостерону є потужним фактором запобігання метаболічно-асоційованій стеатотичній хворобі печінки та іншим кардіометаболічним ускладненням [4–6]. Крім того, КОК забезпечують надійну контрацепцію для жінок із СПКЯ, чия фертильність хоч і знижена, проте є непередбачуваною через труднощі у визначенні «фертильного вікна». Як наслідок, пацієнтки цієї групи потребують тривалого приймання гормональних препаратів, що часто значно перевищує тривалість їх застосування у жінок без цієї патології [7, 8].

Попри високу клінічну ефективність, тривале вживання КОК асоціюється з низкою небажаних ефектів, що негативно впливають на прихильність до лікування та якість життя пацієнток. Згідно з даними літератури, близько 64,6% жінок припиняють приймання оральних контрацептивів саме через виникнення побічних реакцій, що не є небезпечними для життя, але знижують його якість [9]. Більшості таких випадків відмови від застосування контрацепції можна запобігти завдяки належному консультуванню. Проте в окремих ситуаціях виникає потреба в додатковому менеджменті або зміні препарату / виду контрацепції [10, 11]. Пацієнтки із СПКЯ, для яких властивий специфічний нейроендокринний профіль, що характеризується зміненним сигналінгом інсуліну, обміну нейротрансмітерів та функції вегетативної нервової системи, можуть бути особливо вразливими до певних соматичних і психоемоційних феноменів [12, 13].

Одним із найпоширеніших небажаних ефектів є затримка рідини, що клінічно проявляється набряками нижніх кінцівок, мастодінезією та збільшенням маси тіла. Патогенез цього стану зумовлений здатністю естрогенів активувати ренін-ангіотензин-альдостеронову систему, що стимулює синтез ангіотензиногену та призводить до затримки натрію і води. Хоча прогестагени чинять антагоністичну дію щодо альдостерону, їхньої концентрації в сучасних КОК часто недостатньо для повного нівелювання естроген-індукованого впливу [14, 15]. Окрім того, порушення мікроциркуляції та зміни еластичності судинної стінки на тлі тривалої затримки рідини можуть сприяти розвитку хронічної венозної недостатності, особливо в генетично схильних осіб. Слід зазначити, що уявлення, зокрема в українському суспільстві, про вплив естроген-гестагенних препаратів на ризик розвитку варикозного розширення вен є значно перебільшеними та створюють ефект необґрунтованої тривожності.

Зміни психоемоційного стану часто є необґрунтованими причинами відмови від застосування комбінованої естроген-гестагенної контрацепції. Вірогідно, у багатьох випадках патогенетичною основою цих явищ є дефіцит ключових мікронутрієнтів (вітамінів В6, В12, фолатів, магнію, цинку та селену), що є універсально поширеним в умовах «західного» стилю харчування й сучасних сільськогосподарських практик [16, 17]. Приймання КОК може справляти додатковий вплив на засвоєння та метаболізм зазначених мікронутрієнтів [18].

Частота епізодів головного болю на тлі вживання КОК корелює з порушенням мітохондріального метаболізму й дефіцитом вітаміну В2 (рибофлавіну), необхідного для синтезу аденозинтрифосфату у дихальному ланцюгу. До додаткових факторів належать виснажен-

ня запасів магнію, що призводить до гіперзбудливості іонотропних рецепторів глутамату, та зниження рівня вітаміну В12, який бере участь у регуляції оксиду азоту (NO) [19].

Нудота та абдомінальний дискомфорт часто спостерігаються на початкових етапах приймання КОК, але у частини пацієнток ці симптоми тривають довше або рецидивують без об'єктивних причин. Це може бути пов'язано як із безпосереднім впливом гормонів на моторику шлунково-кишкового тракту, так і зі змінами нутрієнтного статусу, зокрема вітаміну С, обмін якого прискорюється під впливом КОК, що впливає на синтез колагену та стан слизових оболонок. Окрім безпосереднього впливу на моторику шлунково-кишкового тракту, сучасні дані вказують на роль КОК у зміні нормального складу кишкового мікробіому та підвищенні проникності слизової оболонки. Естроболом – сукупність кишкових бактерій – відіграє значну роль у регуляції рівня циркулювальних естрогенів через фермент бета-глюкуронідазу. Є попередні дані про зв'язок як КОК, так і СПКЯ зі зниженням видового різноманіття та альфа-різноманіття кишкової мікробіоти [20].

Враховуючи, що пацієнтки із СПКЯ часто змушені адаптуватися до цих симптомів для досягнення терапевтичного ефекту, актуальним стає пошук засобів супутньої підтримки. Використання специфічних мікронутрієнтів (вітамінів групи В, С, Е, магнію, цинку, селену) та рослинних екстрактів з ангіопротекторною та анксиолітичною дією (пасифлора, імбир, діосмін) може стати ефективною стратегією для нівелювання побічних ефектів КОК та збереження високої якості життя пацієнток.

Мета дослідження: вивчити вплив дієтичної добавки «Елефтерія Акцепт» на якість життя та ступінь контролю поширених симптомів, асоційованих із прийманням КОК, у жінок із СПКЯ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У межах роботи проведено постмаркетингове відкрите контрольоване клінічне спостереження тривалістю 90 днів. У дослідження було включено 63 пацієнтки репродуктивного віку (18–35 років) із встановленим відповідно до Роттердамських критеріїв діагнозом СПКЯ, які на момент включення приймали монофазні КОК протягом щонайменше 3 міс. та звернулись на позапланову консультацію гінеколога через певні симптоми, асоційовані з прийманням КОК. Пацієнтки були рандомно (з використанням таблиці випадкових чисел) розподілені на дві групи:

- 1) група контролю (n = 31) – жінки, які продовжували приймання КОК у стандартному режимі;
- 2) основна група (n = 32) – жінки, які додатково до КОК отримували дієтичну добавку «Елефтерія Акцепт».

Дослідження проводили у відділенні ендокринної гінекології Державної установи (ДУ) «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України» та відділі Репродуктивного здоров'я державної наукової установи «Центр інноваційних медичних технологій НАН України».

Досліджуваний засіб «Елефтерія Акцент» є багатокомпонентним комплексом, до складу якого входять екстракт квітів пасифлори інкарнатної *Passiflora incarnata* L. (100 мг), екстракт кореневища імбиру лікарського *Zingiber officinale Roscoe* (50 мг), екстракт фукуса пухирчастого *Fucus vesiculosus* L. (50 мг) та діосмін із гесперидином (80 мг) в 1 капсулі. Пацієнтки основної групи приймали по 1 капсулі на добу протягом усього періоду спостереження.

Перед включенням пацієнток у дослідження в кожному випадку проводили обстеження щодо інших можливих причин наявних симптомів, а також переоцінку відповідності критеріям прийнятності Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) і доцільності подальшого застосування цього виду гормональної контрацепції.

Критеріями виключення були: стани, що відповідають критеріям 3 або 4 прийнятності ВООЗ (2025) для КОК; індекс маси тіла (ІМТ) < 18,5 кг/м² або ≥ 30 кг/м²; супутня ендокринна, соматична чи психічна патологія або супутня терапія, що може вплинути на об'єктивність оцінювання симптомів, асоційованих із прийманням КОК (анемія та латентний дефіцит заліза, дефіцити вітаміну D3, B12, некомпенсована дисфункція щитоподібної залози, цукровий діабет тощо); вік менше ніж 18 або понад 35 років; вагітність і період лактації; застосування будь-якої медикаментозної терапії (окрім базового КОК) протягом останніх 4 тиж.; відома індивідуальна гіперчутливість до компонентів КОК або інгредієнтів дієтичної добавки (зокрема пасифлори, імбиру, фукуса пухирчастого чи флавоноїдів); участь у клінічних випробуваннях на момент спостереження; неможливість дотримання графіка візитів або вживання препаратів.

Усім учасницям були повторно надані рекомендації щодо способу життя відповідно до доказових настанов щодо СПКЯ [1].

Критерії оцінювання. Оцінювання стану пацієнток проводили під час візитів у 1, 30, 60 та 90-й дні спостереження.

Первинним критерієм була динаміка показників якості життя за опитувальником Health-related quality of life 4 (HRQOL-4), що включає оцінювання фізичного та психічного здоров'я за останні 30 дів.

Вторинним критерієм було оцінювання вираженості 11 поширених симптомів, пов'язаних із вживанням КОК (коливання настрою, головний біль, втома, порушення сну, нудота, здуття живота, зміна маси тіла, мастодія, зниження лібідо, вагінальна сухість, набряки нижніх кінцівок), за 5-бальною шкалою динаміки проявів, яку заповнювали під час візитів у ході структурованого опитування лікаря. Використовували такі значення балів: 5 – максимально виражений симптом (дуже сильно турбує); 4 – виражений симптом (сильно турбує); 3 – помірно виражений симптом (турбує); 2 – незначно виражений симптом (трохи турбує); 1 – симптом відсутній (зовсім не турбує). Також у ході структурованого опитування з'ясували появу нових симптомів, які могли бути асоційовані з лікуванням і свідчити про необхідність припинення участі в дослідженні.

Стандартизований опитувальник якості життя, пов'язаної зі станом здоров'я – HRQOL-4, розроблений

Центром із контролю та профілактики захворювань США (методика Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Healthy Days), дає змогу кількісно оцінити самосприйняття фізичного та психічного стану за попередні 30 дів спостереження. Анкета включає 4 основні показники: загальну самооцінку здоров'я (за 5-бальною шкалою від «відмінно» до «погано»), кількість днів незадовільного фізичного стану, кількість днів незадовільного психічного здоров'я (зокрема стрес, депресію та емоційні проблеми) та кількість днів обмеження звичної діяльності через стан здоров'я. На основі отриманих відповідей розраховували інтегральні індекси за алгоритмом CDC: індекс «нездорових днів» (Unhealthy Days Index – UHI) як суму днів фізичного та психічного нездужання (з обмеженням максимуму у 30 днів) та підсумковий показник «здорових днів» (Healthy Days – HD), що дорівнює різниці між 30 та значенням UHI [21].

Усі пацієнтки надали інформовану згоду. Дослідження схвалено Комісією з біоетики ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України» (протокол № 2 від 15.03.2024 р.) в рамках науково-дослідної роботи «Вивчити особливості перебігу синдрому полікістозних яєчників та розробити комплекс заходів для корекції медико-соціальних наслідків у жінок, які постраждали від війни».

Статистичну обробку даних проводили за допомогою пакету програм Stata 12.1 (StataCorp LP, США). Для перевірки нормальності розподілу використовували критерій Шапіро – Уїлка. Кількісні показники з нормальним розподілом подані у вигляді середнього значення та стандартного відхилення ($M \pm SD$), з ненормальним розподілом – медіани та інтерквартильного розмаху ($M [Q1; Q3]$). Для порівняння незалежних груп застосовували U-критерій Манна – Уїтні, для аналізу динаміки показників усередині груп – критерій Вілксона. Категоріальні дані аналізували за допомогою критерію хі-квадрат Пірсона та точного критерію Фішера. Різницю вважали статистично значущою при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

На момент включення в дослідження середній вік пацієнток основної групи становив $25,6 \pm 3,6$ року, тоді як у групі контролю цей показник досягав $25,5 \pm 3,7$ року. Антропометричні характеристики пацієнток основної групи та групи контролю включали: середній зріст ($165,5 \pm 5,3$ см та $167,5 \pm 7,4$ см відповідно; $p = 0,195$); масу тіла ($65,0 \pm 5,2$ кг в основній групі та $68,9 \pm 7,2$ кг у групі контролю; $p = 0,004$). ІМТ в основній групі становив $23,7 \pm 1,8$ кг/м² (медіана – 23,6 [22,6; 24,8], розмах – 21–28), у групі контролю – $24,5 \pm 1,8$ кг/м² (медіана – 24,4 [23,3; 25,9], розмах – 21–28; $p = 0,065$). Тривалість застосування монофазних КОК до моменту включення в спостереження сягала 7,5 [5,0; 10,2] міс. в основній групі та 7,5 [4,8; 12,0] міс. у групі контролю ($p = 0,923$). Таким чином, побічні явища на тлі приймання КОК не були транзиторними.

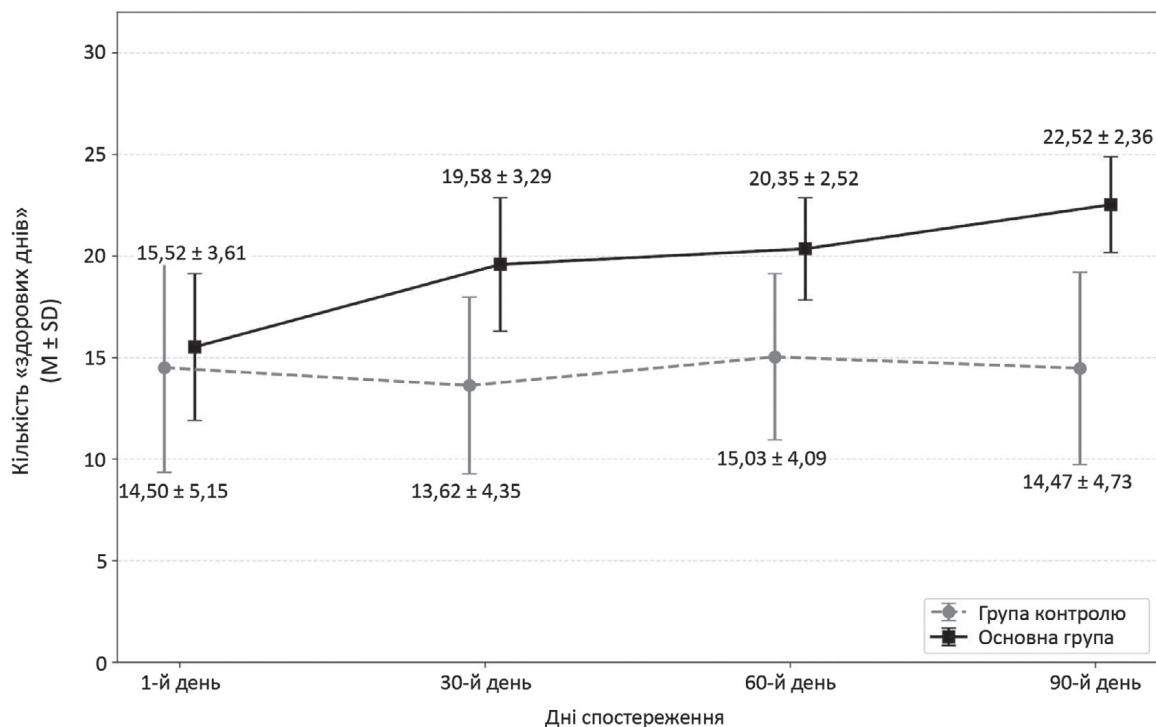


Рис. 1. Динаміка кількості «здорових днів» у досліджуваних групах, $M \pm SD$, $p < 0,001$

Примітка: $M \pm SD$ – середнє значення та стандартне відхилення.

На етапі включення в дослідження (1-й день) показники якості життя, пов'язаної зі станом здоров'я (HRQOL-4), у пацієток обох груп статистично не відрізнялися ($p > 0,10$), що підтверджує коректність рандомізації та однорідність вибірки. Отже, групи були порівнювані за віком, тривалістю приймання КОК та симптомами, асоційованими з прийманням КОК.

Починаючи з 30-го дня спостереження, в основній групі (приймання КОК у поєднанні з дієтичною добавкою «Елефтерія Акцепт», $n = 32$) було зафіксовано статистично значуще покращення всіх компонентів HRQOL-4 порівняно з контрольною групою (приймання лише КОК, $n = 31$) ($p < 0,001$ для всіх вимірювань на 30, 60 та 90-й дні) (табл. 1).

Найбільш показову динаміку продемонстрував підсумковий індекс «здорових днів» (HD) (рис. 1). До 90-го дня кількість «здорових днів» за останні 30 днів в основній групі зросла з $15,52 \pm 3,61$ до $22,52 \pm 2,36$ (приріст становив $+7,00 \pm 2,92$ днів; $p < 0,001$ за критерієм Вілкоксона). У контрольній групі цей показник залишався стабільним протягом усього періоду спостереження: $14,50 \pm 5,15$ на початку та $14,47 \pm 4,73$ наприкінці (внутрішньогрупова різниця – $0,03 \pm 3,64$; $p = 0,984$).

Аналогічна позитивна тенденція в основній групі спостерігалася за показниками загального стану здоров'я (GH), де бал суб'єктивної оцінки знизився з $3,35 \pm 0,66$ до $2,23 \pm 0,62$ ($p < 0,001$), а також за кількістю днів фізичного (Physical Health Unhealthy Days – PHUD) та психічного (Mental Health Unhealthy Days – MHUD) нездужання (табл. 1).

Аналіз вторинних критеріїв оцінювання в 1-й день також не виявив значущих відмінностей між групами

за жодним з 11 досліджуваних симптомів ($p > 0,10$), що підтверджує порівнюваність груп.

Як видно з табл. 2, на 30-й день спостереження в основній групі, яка додатково отримувала комплексну дієтичну підтримку, було зафіксовано перші статистично значущі ознаки розходження клінічних траєкторій порівняно з контролем. Зокрема, достовірно знизилася вираженість коливань настрою ($2,13 \pm 0,81$ бала проти $2,66 \pm 0,79$ бала у контролі, $p = 0,013$), порушень сну ($p = 0,011$) та важкості у ногах ($p = 0,009$). На 60-й день терапевтичний ефект поглибився й розширився на інші домени: до попередніх показників додалося статистично значуще зменшення відчуття втоми/слабкості ($p = 0,004$), болочості молочних залоз ($p = 0,017$) та зниження лібідо ($p = 0,002$). До 90-го дня в основній групі було досягнуто статистично значущого зменшення вираженості 8 з 11 симптомів порівняно з групою контролю: коливання настрою / тривога / зниження настрою, порушення сну, мастодинія/масталгія, важкість у ногах / набряки, втоми/слабкість, зниження лібідо, здуття живота / спазми, вагінальна сухість.

Три симптоми (головний біль, нудота та зміна маси тіла), на які компонентний склад добавки впливає переважно опосередковано через покращення загального метаболізму й детоксикації, продемонстрували стійку позитивну тенденцію до зниження балів, проте на 90-й день ці зміни не досягли рівня міжгрупової статистичної значущості ($p > 0,05$). Більшість показників групи контролю, яка приймала лише КОК, залишалися на стабільно високому рівні протягом усіх 3 міс., що підтверджує персистенцію побічних ефектів. Ба більше, вираженість скарг на «важкість у ногах / набряки

Динаміка показників якості життя за шкалою HRQOL-4

Показники	Дні спостереження	Група контролю (n = 31)	Основна група (n = 32)	p
GH – загальний стан здоров'я (бал; нижчий бал відповідає кращому самопочуттю)	1-й	3,44 ± 0,62	3,35 ± 0,66	0,782
	30-й	3,59 ± 0,67	3,00 ± 0,63	< 0,001
	60-й	3,47 ± 0,76	2,58 ± 0,56	< 0,001
	90-й	3,47 ± 0,62	2,23 ± 0,62	< 0,001
PHUD – днів фізичного нездужання за 30 діб	1-й	8,44 ± 2,97	8,32 ± 2,14	0,906
	30-й	8,91 ± 2,29	6,00 ± 1,71	< 0,001
	60-й	8,16 ± 2,22	5,52 ± 1,50	< 0,001
	90-й	8,41 ± 2,66	4,26 ± 1,37	< 0,001
MHUD – днів психічного нездужання за 30 діб	1-й	7,06 ± 2,49	6,16 ± 2,08	0,110
	30-й	7,47 ± 2,41	4,42 ± 1,93	< 0,001
	60-й	6,81 ± 2,18	4,13 ± 1,36	< 0,001
	90-й	7,12 ± 2,42	3,23 ± 1,28	< 0,001
ALD – днів обмеження активності за 30 діб	1-й	4,19 ± 1,96	3,74 ± 1,44	0,111
	30-й	4,44 ± 1,72	2,55 ± 1,23	< 0,001
	60-й	3,94 ± 1,61	2,35 ± 0,80	< 0,001
	90-й	4,06 ± 1,79	2,00 ± 0,86	< 0,001
UHD = min (PHUD + MHUD; 30)	1-й	15,50 ± 5,15	14,48 ± 3,61	0,362
	30-й	16,38 ± 4,35	10,42 ± 3,29	< 0,001
	60-й	14,97 ± 4,09	9,65 ± 2,52	< 0,001
	90-й	15,53 ± 4,73	7,48 ± 2,36	< 0,001
HD = 30 – UHD (вищий бал відповідає кращій якості життя)	1-й	14,50 ± 5,15	15,52 ± 3,61	0,362
	30-й	13,62 ± 4,35	19,58 ± 3,29	< 0,001
	60-й	15,03 ± 4,09	20,35 ± 2,52	< 0,001
	90-й	14,47 ± 4,73	22,52 ± 2,36	< 0,001

Примітки: HRQOL-4 – Health-related quality of life 4; GH (General Health) – загальний стан здоров'я; HD (Healthy Days) – кількість «здорових днів»; PHUD (Physical Health Unhealthy Days) – кількість днів незадовільного фізичного здоров'я за останні 30 діб; MHUD (Mental Health Unhealthy Days) – кількість днів незадовільного психічного здоров'я за останні 30 діб; ALD (Activity Limitation Days) – кількість днів обмеження звичної діяльності через незадовільний стан здоров'я за останні 30 діб; UHD (Unhealthy Days Index) – індекс «нездорових днів» (сумарний показник днів фізичного та психічного нездужання за останні 30 діб).

нижніх кінцівок» на 90-й день (3,25 ± 1,32 бала) навіть перевищила вихідні показники (3,00 ± 1,34 бала).

Табл. 3 відображає абсолютну різницю між кінцевими (90-й день) та вихідними (1-й день) даними для кожної пацієнтки. Найвищий ступінь регресу зафіксовано для симптомів, пов'язаних із судинно-лімфатичними порушеннями та затримкою рідини. Зокрема, вираженість важкості у ногах та болючості молочних залоз знизилася в середньому на 1,03 бала. Зафіксовано суттєве пом'якшення коливань настрою та тривожності ($\Delta = -0,87$), а також нормалізацію патернів сну ($\Delta = -0,77$). На противагу основній групі, у пацієнток групи контролю більшість показників демонстрували стагнацію. Коливання настрою ($\Delta = -0,03$) та порушень сну ($\Delta = 0,00$) були статистично незначущими, що підтверджує персистенцію побічних ефектів КОК протягом усього періоду спостереження, зростає вираженість симптому важкості в ногах ($\Delta = +0,25 \pm 0,51$; $p = 0,011$). Це клінічно підтверджує факт, що у схильних до цього розладу жінок затримка рідини й порушення стану мікроциркуляторного русла на тлі засто-

сування синтетичних естроген-гестагенних оральних контрацептивів мають тенденцію до акумуляції та прогресування з часом, якщо не застосовується відповідна компліментарна терапія.

Графік на рис. 2 переконливо демонструє загальну тенденцію: наприкінці періоду спостереження (90-й день) пацієнтки основної групи мають достовірно нижчі середні бали вираженості досліджуваних симптомів порівняно з групою контролю. Найбільший контраст клінічної картини візуалізується щодо таких побічних явищ, як коливання настрою, порушення сну, мастодинія/масталгія та важкість у ногах – саме тих скарг, на які безпосередньо впливають активні компоненти дієтичної підтримки. Менший розкид даних (відображений коротшими планками стандартного відхилення) в основній групі свідчить про більш стабільну, однорідну та передбачувану позитивну відповідь пацієнток на комплексну терапію. Натомість у групі ізольованого приймання КОК зберігається не лише висока інтенсивність, а й значна індивідуальна варіабельність побічних реакцій (рис. 2).

Динаміка показників симптомів, асоційованих із КОК, за 5-бальною оцінкою в досліджуваних групах

Симптоми	Дні спостереження	Група контролю (n = 31)	Основна група (n = 32)	p*
Коливання настрою / тривога / знижений настрій	1-й	2,56 ± 0,84	2,39 ± 0,62	0,293
	30-й	2,66 ± 0,79	2,13 ± 0,81	0,013
	60-й	2,50 ± 0,80	1,81 ± 0,79	0,002
	90-й	2,53 ± 0,92	1,52 ± 0,63	< 0,001
Головний біль / запаморочення	1-й	3,03 ± 1,33	3,32 ± 1,42	0,379
	30-й	3,12 ± 1,39	3,00 ± 1,37	0,761
	60-й	3,03 ± 1,36	2,71 ± 1,37	0,348
	90-й	2,84 ± 1,22	2,39 ± 1,20	0,139
Втома/слабкість	1-й	2,94 ± 1,34	2,84 ± 1,59	0,677
	30-й	2,88 ± 1,43	2,45 ± 1,29	0,189
	60-й	3,19 ± 1,55	2,10 ± 1,14	0,004
	90-й	2,91 ± 1,35	1,97 ± 1,11	0,004
Порушення сну (безсоння/сонливість)	1-й	3,09 ± 1,42	2,55 ± 1,36	0,132
	30-й	3,16 ± 1,35	2,29 ± 1,19	0,011
	60-й	3,12 ± 1,45	1,84 ± 0,93	< 0,001
	90-й	3,09 ± 1,44	1,77 ± 0,96	< 0,001
Нудота	1-й	2,56 ± 1,32	2,71 ± 1,53	0,864
	30-й	2,62 ± 1,34	2,26 ± 1,29	0,251
	60-й	2,56 ± 1,48	1,87 ± 1,18	0,039
	90-й	2,50 ± 1,39	1,90 ± 1,11	0,062
Здуття / біль у животі / спазми	1-й	2,72 ± 1,20	3,00 ± 1,46	0,495
	30-й	2,62 ± 1,29	2,52 ± 1,36	0,671
	60-й	2,59 ± 1,32	2,16 ± 1,24	0,164
	90-й	2,72 ± 1,28	2,03 ± 1,14	0,034
Зміна маси тіла / затримка рідини	1-й	2,91 ± 1,53	3,26 ± 1,48	0,295
	30-й	3,00 ± 1,44	2,81 ± 1,30	0,603
	60-й	3,06 ± 1,52	2,48 ± 1,29	0,114
	90-й	3,00 ± 1,59	2,42 ± 1,23	0,187
Болючість/нагрубання молочних залоз	1-й	3,00 ± 1,19	2,81 ± 1,25	0,547
	30-й	2,88 ± 1,21	2,45 ± 1,18	0,193
	60-й	2,97 ± 1,23	2,19 ± 1,11	0,017
	90-й	2,88 ± 1,21	1,77 ± 0,99	< 0,001
Зниження лібідо	1-й	2,19 ± 0,64	2,03 ± 0,60	0,317
	30-й	2,22 ± 0,71	2,10 ± 0,70	0,485
	60-й	2,19 ± 0,64	1,65 ± 0,61	0,002
	90-й	2,25 ± 0,72	1,61 ± 0,67	< 0,001
Вагінальна сухість	1-й	1,38 ± 0,49	1,39 ± 0,50	0,928
	30-й	1,44 ± 0,50	1,35 ± 0,49	0,511
	60-й	1,38 ± 0,49	1,26 ± 0,44	0,327
	90-й	1,28 ± 0,46	1,03 ± 0,18	0,008
Важкість у ногах / набряки нижніх кінцівок	1-й	3,00 ± 1,34	2,65 ± 1,05	0,303
	30-й	3,16 ± 1,48	2,19 ± 0,91	0,009
	60-й	3,03 ± 1,51	2,00 ± 0,89	0,008
	90-й	3,25 ± 1,32	1,61 ± 0,72	< 0,001

Примітки: КОК – комбіновані оральні контрацептиви; *p – критерій Манна – Уїтні для порівняння груп на відповідному візиті. Жирним виділено статистично значущі результати (p < 0,05).

Внутрішньогрупова динаміка вираженості симптомів від 1-го до 90-го дня

Симптоми	Група контролю (n = 31), $\Delta \pm SD$	p	Основна група (n = 32), $\Delta \pm SD$	p (критерій Вілкоксона)
Коливання настрою / тривога/депресія	-0,03 \pm 0,69	0,796	-0,87 \pm 0,62	< 0,001
Головний біль / запаморочення	-0,19 \pm 0,54	0,058	-0,94 \pm 0,77	< 0,001
Втома/слабкість	-0,03 \pm 0,47	0,705	-0,87 \pm 0,81	< 0,001
Порушення сну (безсоння/сонливість)	+0,00 \pm 0,62	1,000	-0,77 \pm 0,80	< 0,001
Нудота/блювання	-0,06 \pm 0,56	0,527	-0,81 \pm 0,83	< 0,001
Здуття / біль у животі / спазми	+0,00 \pm 0,62	1,000	-0,97 \pm 0,60	< 0,001
Зміна маси тіла / затримка рідини	+0,09 \pm 0,53	0,317	-0,84 \pm 0,73	< 0,001
Болючість/нагубання молочних залоз	-0,12 \pm 0,66	0,285	-1,03 \pm 0,71	< 0,001
Зниження лібідо (max 3 бали)	+0,06 \pm 0,56	0,527	-0,42 \pm 0,62	0,002
Вагінальна сухість (max 2 бали)	-0,09 \pm 0,53	0,317	-0,35 \pm 0,49	< 0,001
Важкість у ногах / набряки нижніх кінцівок	+0,25 \pm 0,51	0,011	-1,03 \pm 0,80	< 0,001

Примітки: Δ – різниця між значеннями на 90-й та 1-й день спостереження; SD – стандартне відхилення.

Абсолютна більшість хворих в обох групах відзначила дуже добру й добру переносимість лікування. Протягом усього періоду лікування практично не спостерігалось побічних ефектів, окрім 3 випадків транзиторної сонливості наприкінці спостереження (1 – у контрольній групі та 2 – в основній), що загалом свідчить про високий профіль безпеки засобів комплексної терапії та додаткового застосування «Елефтерія Акцепт». За 90-денний період спостереження не було зареєстровано появи нових симптомів, пов'язаних із застосовуваними препаратами, і таких, які слугували показаннями для їх відміни, що свідчить про добру переносимість, відсутність непрофільної дії медикаментозного лікування та додаткового застосування «Елефтерія Акцепт».

Н. J. T. Coelingh Bennink та співавт. ідентифікували 21 об'єктивну та суб'єктивну переваги КОК [22]. Симптоми, обумовлені затримкою рідини й іншими комплексними механізмами, створюють значний психологічний та соціальний тиск, особливо за відсутності ефективної клінічної відповіді [10, 23]. Можливість корекції та профілактики цих симптомів у поєднанні з належним інформуванням жінок дозволяють не лише забезпечити прихильність до ефективної контрацепції, а й запобігти наслідкам мікроелементних дефіцитів та стрес-індукованих розладів. Для жінок із СПКЯ це ще більш актуально як з огляду на важливість вчасної корекції гіперандрогенії для запобігання кардіометаболічним ускладненням, так і враховуючи

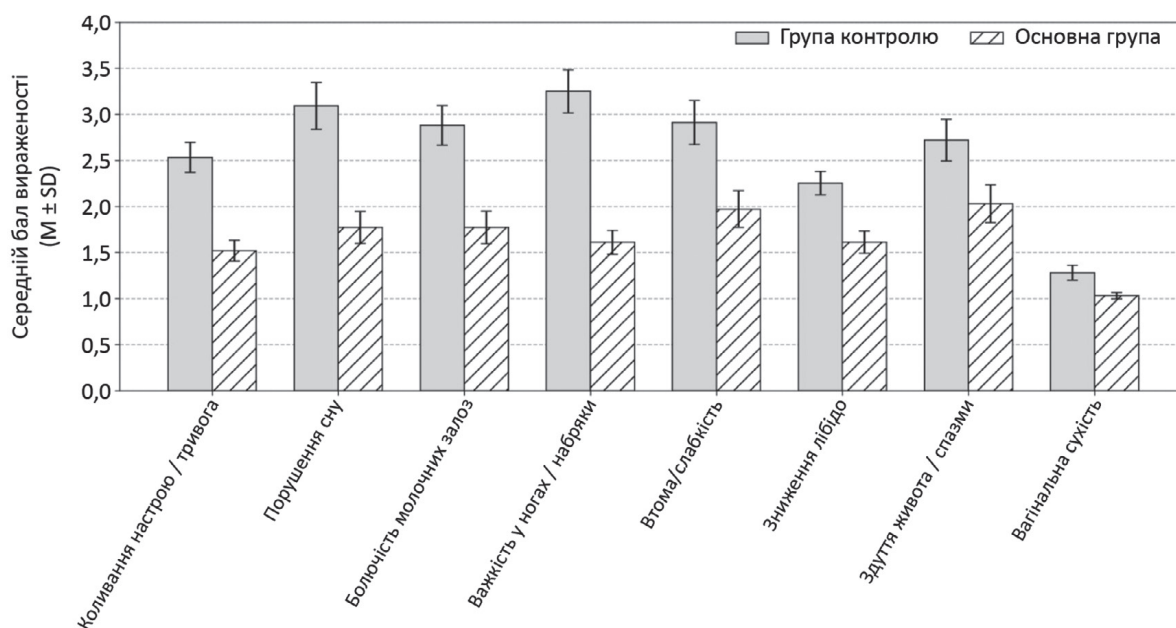


Рис. 2. Порівняння бальної оцінки симптомів, асоційованих із КОК наприкінці дослідження (90-й день)

Примітки: для всіх наведених симптомів різниця між групами є статистично значущою ($p < 0,05$; критерій Манна – Уїтні); $M \pm SD$ – середнє значення та стандартне відхилення.

роль дефіцитів вітамінів і мікроелементів у патогенезі самого синдрому [24].

Сьогодні в Україні гормональна контрацепція, як провідна складова планування сім'ї та терапевтична опція аномальних маткових кровотеч, є важливим аспектом збереження жіночого здоров'я й демографічної політики, що обґрунтовує необхідність удосконалення її супроводу [25].

Результати проведеного спостереження дають підстави припустити наявність потенційного позитивного впливу комплексної дієтичної підтримки на якість життя та соматичний статус жінок із СПКЯ, які отримують терапію КОК. Статистично значуща динаміка індексу «здорових днів» (HD), що зросла з $15,52 \pm 3,61$ до $22,52 \pm 2,36$ за 90 дів ($p < 0,001$), може розглядатися як показник клінічно вагомого покращення суб'єктивного благополуччя пацієнток.

На тлі приймання комплексу «Елефтерія Акцепт» найбільш виражену позитивну динаміку продемонстрували симптоми судинно-лімфатичної затримки рідини та психоемоційної лабільності. Зокрема, зафіксовано суттєве зменшення мастодинії, абдомінального здуття, втоми, порушень сну й настрою, а також важкості в ногах.

Спостережувана редукція симптомів тривожності та порушень сну в основній групі ($p < 0,001$), імовірно, обумовлена мультимодальною дією компонентів засобу «Елефтерія Акцепт». Анксиолітичний ефект може бути пов'язаний із властивостями екстракту *Passiflora incarnata*, біологічно активні речовини якої потенційно модулюють ГАМК-ергічну нейротрансмісію. Це узгоджується з теоретичними даними про здатність фітокомплексів пом'якшувати психоемоційну лабільність, асоційовану з гормональними коливаннями [26, 27].

Крім того, вираженість ефекту може пояснюватися компенсацією мікронутрієнтного дефіциту. Літературні дані вказують на те, що тривале вживання КОК корелює зі зниженням рівнів вітамінів групи В, магнію та цинку, що є критичними для синтезу моноамінів [18, 28]. Включення до складу засобу екстракту морських водоростей як джерела широкого спектра мінералів і вітамінів сприяє підтримці ферментативних систем метаболізму нейромедіаторів. Теоретично такий підхід може нівелювати негативний вплив екзогенних стероїдів на вісь «статеві стероїди – кишечник – мозок», де зміна мікробіоти та підвищення кишкової про-

никності розглядаються як можливі ланки патогенезу афективних розладів при застосуванні КОК [20].

Найбільш виражена негативна дельта ($\Delta = -1,03$) зафіксована для симптомів важкості в ногах та мастодинії. Це може свідчити про ефективність ангіопротекторної підтримки (діосмін та гесперидин) у протидії естроген-індукованій активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Можна припустити, що в умовах приймання КОК, коли ендогенні механізми контролю водно-солевого обміну можуть бути дестабілізовані, флавоноїди сприяють покращенню венозного тону та лімфатичного дренажу. На особливу увагу заслуговує тенденція до погіршення показника важкості в ногах у групі контролю, що, ймовірно, відображає кумулятивний характер водно-електролітних та мікроциркуляторних змін за відсутності супутньої корекції [29, 30].

Редукція абдомінального дискомфорту пов'язана зі спазмолітичними властивостями компонентів імбиру й детоксикаційним впливом альгінатів морських водоростей. З огляду на специфіку пацієнток із СПКЯ, в яких часто наявні компоненти метаболічного синдрому, така нутрієнтна підтримка може мати додаткове значення для загальної гомеостатичної рівноваги [31].

Попри статистично значущі результати, це спостереження має певні обмеження, властиві відкритим дослідженням, зокрема неможливість повного виключення ефекту плацебо щодо суб'єктивних шкал якості життя. Проте виявлені закономірності узгоджуються з наявним науковим базисом щодо ролі мікронутрієнтів у зниженні побічних ефектів гормональної терапії [28].

ВИСНОВКИ

Результати проведеного спостереження дають підстави розглядати застосування досліджуваного багатокомпонентного засобу «Елефтерія Акцепт» як патогенетично обґрунтований допоміжний елемент у стратегії комплексного менеджменту жінок із СПКЯ.

Інтеграція нутрієнтної підтримки в протоколи тривалого застосування КОК має потенціал для підвищення прихильності до лікування завдяки покращенню фізичної та психоемоційної толерантності до гормональної терапії. Водночас виявлені закономірності відкривають перспективи для подальших досліджень, спрямованих на глибшу верифікацію механізмів виникнення КОК-асоційованих симптомів і оптимізацію методів їх превентивної корекції.

Відомості про авторів

Татарчук Тетяна Феофанівна – ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», м. Київ.

E-mail: prof.tatarchuk@gmail.com

ORCID: 0000-0002-5498-4143

Калугіна Людмила Вадимівна – ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», м. Київ.

E-mail: drkaluginaliudmyla@gmail.com

ORCID: 0000-0003-2263-6627

Тутченко Тетяна Миколаївна – ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», м. Київ;

тел.: (067) 319-95-21. E-mail: ttutchenko@gmail.com

ORCID: 0000-0002-3003-3650

Чайківська Ельвіра Федорівна – ДНТ «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького».

E-mail: elinachaykivska@gmail.com

ORCID: 0009-0002-4633-1625

Юско Тетяна Іллівна – ДНТ «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького». E-mail:

yuskotetyana@gmail.com

ORCID: 0000-0001-8516-6007

Information about the authors

Tatarchuk Tetiana F. – SI “Ukrainian Center of Maternity and Childhood of NAMS of Ukraine”, Kyiv. *E-mail:* prof.tatarchuk@gmail.com

ORCID: 0000-0002-5498-4143

Kalugina Liudmyla V. – SI “Ukrainian Center of Maternity and Childhood of NAMS of Ukraine”, Kyiv. *E-mail:* drkaluginaliudmyla@gmail.com

ORCID: 0000-0003-2263-6627

Tutchenko Tetiana M. – SI “Ukrainian Center of Maternity and Childhood of NAMS of Ukraine”, Kyiv; tel.: (067) 319-95-21. *E-mail:* ttutchenko@gmail.com

ORCID: 0000-0002-3003-3650

Chaykivska Elvira F. – SNPC “Danylo Halytsky Lviv National Medical University”. *E-mail:* elinachaykivska@gmail.com

ORCID: 0009-0002-4633-1625

Yusko Tetiana I. – SNPC “Danylo Halytsky Lviv National Medical University”. *E-mail:* yuskotetyana@gmail.com

ORCID: 0000-0001-8516-6007

ПОСИЛАННЯ

- Teede HJ, Tay CT, Laven JJE, Dokras A, Moran LJ, Piltonen TT, et al. Recommendations from the 2023 international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2023;189(2):G43-64. doi: 10.1093/EJENDO/LVAD096.
- Deswal R, Narwal V, Dang A, Pundir CS. The prevalence of polycystic ovary syndrome: a brief systematic review. *J Hum Reprod Sci.* 2020;13(4):261-71. doi: 10.4103/JHRS.JHRS_95_18.
- Oguz SH, Yildiz BO. An update on contraception in polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metabol.* 2021;36(2):296-311. doi: 10.3803/ENM.2021.958.
- Arvanitakis K, Chatzikali E, Kalopitas G, Patoulidas D, Popovic DS, Metallidis S, et al. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and polycystic ovary syndrome: A complex interplay. *J Clin Med.* 2024;13(14):4243. doi: 10.3390/JCM13144243.
- Hong S Hyeon, Sung YA, Hong YS, Song DK, Jung H, Jeong K, et al. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with hyperandrogenism in women with polycystic ovary syndrome. *Sci Rep.* 2023;13(1):13397. doi: 10.1038/s41598-023-39428-4.
- Manzhalii EH, Tatarchuk TF, Tutchenko TM, Kosei NV, Mnevets RO. Relationships between nonalcoholic fatty liver disease and polycystic ovary syndrome. *Reprod Endocrinol.* 2023;7(70):40-5. doi: 10.18370/2309-4117.2023.70.40-45.
- Forslund M, Melin J, Alesi S, Piltonen T, Romualdi D, Tay CT, et al. Combined oral contraceptive pill compared with no medical treatment in the management of polycystic ovary syndrome: A systematic review. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2023;99(1):79-91. doi: 10.1111/CEN.14913.
- Forslund M, Melin J, Loxton D, Teede H, Joham A, Thien TC. Use of combined oral contraceptive pills in women with and without PCOS: A longitudinal population-based cohort study. *Endocrine Abstracts.* 2024;99. doi: 10.1530/ENDOABS.99.P148.
- Ali MM, Cleland J, Shah IH. Causes and consequences of contraceptive discontinuation: evidence from 60 demographic and health surveys [Internet]. Geneva: Sexual and Reproductive Health and Research (SRH); 2012. 197 p. Available from: <https://www.who.int/publications/item/9789241504058>.
- Armund G, Grandahl M, Volgsten H, Stern J. Characteristics of good contraceptive counselling – An interview study. *Sexual Reprod Health-care.* 2024;39:100948. doi: 10.1016/J.SRHC.2024.100948.
- Martell S, Marini C, Kondas CA, Deutch AB. Psychological side effects of hormonal contraception: a disconnect between patients and providers. *Contracept Reprod Med.* 2023;8(1):9. doi: 10.1186/s40834-022-00204-w.
- Spritzer PM. Contraception for Women with Polycystic Ovary Syndrome: Dealing with a Complex Condition. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2022;44(4):325-6. doi: 10.1055/s-0042-1748036.
- Hampson E. Oral contraceptives in the central nervous system: Basic pharmacology, methodological considerations, and current state of the field. *Front Neuroendocrinol.* 2023;68:101040. doi: 10.1016/J.YFRNE.2022.101040.
- Yosef T, Wondimu W, Hailu M, Shifera N, Abebe GF, Alie MS, et al. The effects of hormonal contraceptives on serum electrolytes, blood pressure, and body mass index: a comparative cross-sectional study in southwest ETHIOPIA. *Ethiopian J Reprod Health.* 2025;17(2):47-57. doi: 10.69614/EJRH.V17I2.895.
- Giersch GEW, Charkoudian N, Morrissey MC, Butler CR, Colburn AT, Caldwell AR, et al. Estrogen to progesterone ratio and fluid regulatory responses to varying degrees and methods of dehydration. *Front Sports Act Living.* 2021;3:722305. doi: 10.3389/fspor.2021.722305.
- Biao G, Chenqi L, Yicui Q, Mengyu C, Qicheng Z, Yinyin Z, et al. Progress and trends of research on mineral elements for depression. *Heliyon.* 2024;10(15):e35469. doi: 10.1016/J.HELIYON.2024.E35469.
- Wang J, Um P, Dickerman BA, Liu J. Zinc, magnesium, selenium and depression: A review of the evidence, potential mechanisms and implications. *Nutrients.* 2018;10(5):584. doi: 10.3390/NU10050584.
- Mohn ES, Kern HJ, Saltzman E, Mitmesser SH, McKay DL. Evidence of drug-nutrient interactions with chronic use of commonly prescribed medications: An update. *Pharmaceutics.* 2018;10(1):36. doi: 10.3390/PHARMA-CEUTICS10010036.
- Nappi RE, Tiranini L, Sacco S, De Matteis E, De Icco R, Tassorelli C. Role of estrogens in menstrual migraine. *Cells.* 2022;11(8):1355. doi: 10.3390/CELLS11081355.
- Zim A, Bommareddy A. Estrogen-gut-brain axis: Examining the role of combined oral contraceptives on mental health through their impact on the gut microbiome. *Cureus.* 2025;17(3):e81354. doi: 10.7759/cureus.81354.
- Moriarty DG, Zack MM, Kobau R. The Centers for Disease Control and Prevention’s Healthy Days Measures – Population tracking of perceived physical and mental health over time. *Health Qual Life Outcomes.* 2003;1:37. doi: 10.1186/1477-7525-1-37.
- Coeligh Bennis HJT, van Genip FAM, Gerrits MGF, Egberts JFM, Gemzell-Danielsson K, Kopp-Kallner H. Health benefits of combined oral contraceptives – a narrative review. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2024;29(2):40-52. doi: 10.1080/13625187.2024.2317295.
- McGuinness A, Foley S. “Is it doing something to me?”: A qualitative study of the embodied experience of Irish women using the oral contraceptive pill. *HRB Open Res.* 2025;8:75. doi: 10.12688/hrbopenres.14017.1.
- Saei Ghare Naz M, Jahanfar S, Ramezani Tehrani F. An overview on effects of micronutrients and macronutrients interventions in management of polycystic ovary syndrome. *Clin Nutr ESPEN.* 2022;52:218-28. doi: 10.1016/J.CLNESP.2022.11.007.
- Zharovska IM, Blikhar MM, Matkivska RM, Malikov OV, Cherkasova LA. Current global threats to the reproductive health of the nation. *Reprod Endocrinol.* 2024;7(2):8-16. doi: 10.18370/2309-4117.2024.72.8-16.
- Janda K, Wojtkowska K, Jakubczyk K, Antoniewicz J, Skonieczna-Żydecka K. *Passiflora incarnata* in neuropsychiatric disorders – a systematic review. *Nutrients.* 2020;12(12):3894. doi: 10.3390/NU12123894.
- Każmierczyk I, Bychowski M, Kwaśna J, Załęska A, Lenart K, Górski M, et al. *Passiflora incarnata* as an Adjunctive Treatment for Anxiety and Sleep Disorders. *Quality in Sport.* 2024;35:56361. doi: 10.12775/QS.2024.35.56361.
- Basciani S, Porcaro G. Counteracting side effects of combined oral contraceptives through the administration of specific micronutrients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2022;26(13):4846-62. doi: 10.26355/EURREV.202207.29210.
- Zheng Y, Zhang R, Shi W, Li L, Liu H, Chen Z, et al. Metabolism and pharmacological activities of the natural health-benefiting compound diosmin. *Food Funct.* 2020;11(10):8472-92. doi: 10.1039/D0FO01598A.
- Donia T, Dabbour NM, Loutfy SA. Hesperidin: advances on resources, biosynthesis pathway, bioavailability, bioactivity, and pharmacology. In: Xiao J, editors. *Handbook of Dietary Flavonoids.* Cham: Springer; 2023. p. 1-55. doi: 10.1007/978-3-030-94753-8_28-1.
- Marx W, Ried K, McCarthy AL, Vitetta L, Sali A, McKavanagh D, et al. Ginger – Mechanism of action in chemotherapy-induced nausea and vomiting: A review. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2017;57(1):141-6. doi: 10.1080/10408398.2013.865590.

Стаття надійшла до редакції 13.04.2026. – Дата першого рішення 16.04.2026. – Стаття подана до друку 25.05.2026

РЕКОМЕНДАЦІЙ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯ ШІ

Видавництво «Професіонал-Івент», видавець журналу «Репродуктивне здоров'я жінки» прагне відповідати сучасним підходам та враховувати у своїй діяльності новітні тренди та інноваційні технології. Зростання популярності інструментів генеративного штучного інтелекту та технологій на основі штучного інтелекту (ШІ), які, як очікується, дедалі частіше використовуватимуть творці контенту (автори, науковці), потребує чіткої політики та правил їхнього використання. З цією метою видавництво впроваджує політику ШІ для своїх журналів.

Ця політика базується на засадах загальної політики Elsevier та пропонує дотримання наступних правил, спрямованих на забезпечення більшої прозорості та надання відповідних рекомендацій авторам, рецензентам, редакторам та читачам.

Видавництво «Професіонал-Івент» підтримує принципи відповідального використання штучного інтелекту RELX. Зверніть увагу, що ця політика стосується лише процесу написання, а не використання інструментів ШІ для аналізу та отримання висновків з даних як частини дослідницького процесу.

ДЛЯ АВТОРІВ

1. Автори можуть використовувати ШІ в процесі написання статей, що подаються до журналів Видавництва, з метою покращення читабельності та якості мови.

2. Автори повинні ретельно переглядати та остаточно редагувати результат, отриманий після використання ШІ, оскільки він може містити помилки, включно з упередженістю. Автори несуть остаточною відповідальність за зміст роботи.

3. Автори повинні розкрити у своїх рукописах факт використання технологій ШІ, і відповідна заява має бути розміщена в опублікованій роботі. Заява про використання цих технологій сприяє прозорості та довірі між авторами, читачами, рецензентами та редакторами, а також забезпечує дотримання умов використання відповідних інструментів чи технологій.

4. Автори не повинні вказувати технології ШІ в якості авторів чи співавторів, а також посилатися на ШІ, як на автора. Кожен (спів) автор несе відповідальність за належне інформування редакції журналів Видавництва.

5. Автори також несуть відповідальність за те, що робота є оригінальною та не порушує прав третіх осіб. Вони повинні ознайомитися політикою щодо етики публікацій перед поданням.

6. Автори не повинні використовувати ШІ для створення або зміни зображень у поданих рукописах. Єдиним винятком є випадок, коли використання ШІ є частиною дизайну дослідження або методів дослідження (наприклад, у підходах до візуалізації за допомогою ШІ для створення або інтерпретації основних дослідницьких даних, наприклад, у галузі біомедичної візуалізації). Таке використання має бути описано відповідним чином у розділі методів. Це повинно включати пояснення того, як інструменти ШІ використовувалися в процесі створення або зміни зображення, а також назву моделі або інструменту, номер версії та розширення, а також виробника.

7. Автори повинні дотримуватися конкретних правил використання програмного забезпечення ШІ та забезпечувати правильну атрибуцію контенту. Де це можливо, редакція може запросити у автора/авторів надати попередньо скориговані за допомогою ШІ версії зображень та/або необроблені зображення, використані для створення остаточних поданих версій, для редакційної оцінки.

ДЛЯ РЕЦЕНЗЕНТІВ

Видавництво «Професіонал-Івент» рекомендує редколегіям своїх журналів дотримуватися наступних правил щодо використання ШІ, у процесі рецензування.

1. Рецензенти мають дотримуватися конфіденційності. Рецензенти не повинні завантажувати поданий рукопис або будь-яку його частину в інструменти ШІ, оскільки це може порушити конфіденційність авторів та авторське право, а якщо стаття містить особисту інформацію, може порушити

права на конфіденційність даних. Ця вимога конфіденційності поширюється і на звіт рецензента, оскільки він може містити конфіденційну інформацію про рукопис та/або авторів. З цієї причини рецензенти не повинні завантажувати свій звіт рецензента в інструмент ШІ, навіть якщо це зроблено лише з метою покращення мови та читабельності.

2. Рецензування наукового рукопису передбачає відповідальність, яку можна покласти лише на людей. Інструменти ШІ не повинні використовуватися для наукового рецензування статті, оскільки критичне мислення та оригінальна оцінка, необхідні для рецензування, виходять за рамки цієї технології, і існує ризик того, що ця технологія призведе до неправильних, неповних або упереджених висновків щодо рукопису.

3. Автори повинні розкрити у своїх рукописах використання технологій ШІ, і відповідна заява має бути розміщена в опублікованій роботі.

4. Рецензент несе повну відповідальність за зміст звіту про рецензування.

ДЛЯ РЕДАКТОРІВ

Видавництво «Професіонал-Івент» рекомендує редколегіям своїх журналів дотримуватися наступних правил щодо використання ШІ у редакційному процесі.

1. Поданий рукопис має розглядатися як конфіденційний документ. Редактори не повинні завантажувати поданий рукопис або будь-яку його частину в інструменти ШІ, оскільки це може порушити конфіденційність авторів та авторське право, а також, якщо стаття містить особисту інформацію, може порушити права на конфіденційність даних.

2. Ця вимога конфіденційності поширюється на всі повідомлення щодо рукопису, включаючи будь-які листи з повідомленнями або рішеннями, оскільки вони можуть містити конфіденційну інформацію про рукопис та/або авторів. З цієї причини редактори не повинні завантажувати свої листи в інструмент ШІ, навіть якщо це зроблено лише з метою покращення мови та читабельності.

3. Управління редакційною оцінкою наукового рукопису передбачає відповідальність, яку можна покласти лише на людей. Інструменти ШІ не повинні використовуватися редакторами для допомоги в процесі оцінювання або ухвалення рішень щодо рукопису, оскільки критичне мислення та оригінальна оцінка, необхідні для цієї роботи, виходять за рамки цієї технології, і існує ризик того, що ця технологія призведе до неправильних, неповних або упереджених висновків щодо рукопису. Редактор несе відповідальність за редакційний процес, остаточне рішення та його повідомлення авторам.

4. Автори повинні розкрити у своїх рукописах використання технологій, що підтримуються ШІ, і відповідна заява має бути розміщена в опублікованій роботі. Якщо редактор підозрює, що автор або рецензент порушив наші політики щодо ШІ, він повинен повідомити про це видавця.

Роль ендокринних руйнівників у передчасному виснаженні оваріального резерву

Ю. С. Мудра

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

У статті узагальнено наукові дані щодо впливу ендокринних руйнівників (endocrine-disrupting chemicals – EDCs) на оваріальний резерв як ключовий показник репродуктивного потенціалу жінки. Проаналізовано клітинні та молекулярні механізми передчасного виснаження фолікулярного апарату яєчників під дією екзогенних хімічних агентів. У роботі застосовано бібліографічний, аналітичний, порівняльний і системний методи, а також методи узагальнення та синтезу; пошук джерел за останні 10 років здійснено в базах даних PubMed, Scopus та Web of Science.

Показано, що вплив EDCs асоціюється зі зниженням рівня антимюллерового гормону, зменшенням кількості антральних фолікулів, порушенням фолікулогенезу, погіршенням якості ооцитів і пригніченням оваріальної відповіді. Провідними механізмами патогенної дії є оксидативний стрес, апоптоз клітин гранульози, дисрегуляція стероїдогенезу, зміна чутливості рецепторів, активація арилуглеводного рецептора та епігенетичні модифікації. EDCs слід розглядати як модифікований фактор ризику передчасного виснаження оваріального резерву.

Отже, EDCs є важливим чинником ризику передчасного виснаження оваріального резерву. Їхня дія має багатофакторний характер і реалізується через комплекс взаємопов'язаних молекулярних, клітинних і тканинних механізмів, що призводять до порушення функціональної та структурної цілісності яєчничкової тканини. Зменшення експозиції до EDCs, раннє виявлення змін оваріального резерву та поглиблене вивчення біомаркерів репродуктивної токсичності є перспективними напрямками профілактики порушень фертильності у жінок, особливо в групах підвищеного екологічного, професійного та репродуктивного ризику, а також серед жінок молодого віку в загальній популяції.

Ключові слова: ендокринні руйнівники, оваріальний резерв, безпліддя, бисфенол А, фталати, передчасна недостатність яєчників, репродуктивне здоров'я.

The role of endocrine disruptors in premature failure of the ovarian reserve

Yu. S. Mudra

This article summarizes current scientific data on the impact of endocrine-disrupting chemicals (EDCs) on ovarian reserve as a key indicator of women's reproductive potential. The cellular and molecular mechanisms of premature failure of the ovarian follicular apparatus under the influence of exogenous chemical agents were analyzed. Bibliographic, analytical, comparative, and systematic methods, as well as generalization and synthesis, were used; the literature search was conducted in PubMed, Scopus, and Web of Science databases over the last 10 years.

It was shown that exposure to EDCs is associated with decreased anti-Müllerian hormone level, a reduced number of antral follicles, impaired folliculogenesis, deterioration of oocyte quality, and diminished ovarian response. The leading mechanisms of pathogenic action are oxidative stress, granulosa cell apoptosis, dysregulation of steroidogenesis, altered receptor sensitivity, activation of the aryl hydrocarbon receptor, and epigenetic modifications. EDCs should be considered a modifiable risk factor for premature failure of the ovarian reserve.

Thus, EDCs are an important modifiable risk factor for premature depletion of the ovarian reserve. Their effects are multifactorial and are mediated through a complex of interrelated molecular, cellular, and tissue mechanisms that lead to disruption of the functional and structural integrity of ovarian tissue. Reducing exposure to EDCs, early detection of changes in ovarian reserve, and in-depth study of biomarkers of reproductive toxicity are promising areas for the prevention of fertility disorders in women, especially in groups at increased environmental, occupational, and reproductive risk, as well as among young women in the population.

Keywords: endocrine disruptors, ovarian reserve, infertility, bisphenol A, phthalates, premature ovarian insufficiency, reproductive health.

Репродуктивне здоров'я жінки є складною багаторівневою системою, функціонування якої визначається узгодженою взаємодією центральних і периферичних ланок ендокринної регуляції, генетичних факторів, метаболічного статусу та умов зовнішнього середовища. Упродовж останніх десятиліть проблема зниження фертильності набула виразного медико-соціального значення, що пов'язано не лише зі зміною репродуктивної поведінки населення й тенденцією до відтермінування вагітності на пізніший вік, але й зі зростанням поширеності факторів довкілля, здатних негативно впливати на репродуктивну систему [1–3]. Особливу тривогу викли-

кає підвищення частоти порушень оваріальної функції у жінок репродуктивного віку, включно зі зниженням оваріального резерву, субфертильністю, безпліддям і передчасною недостатністю яєчників.

Серед екзогенних чинників, що можуть модифікувати репродуктивний потенціал жінки, дедалі більшої уваги набувають ендокринні руйнівники, або хімічні речовини, що порушують роботу ендокринної системи (endocrine-disrupting chemicals – EDCs). Цим терміном позначають широкий клас природних та синтетичних сполук, здатних змінювати функціонування ендокринної системи шляхом впливу на синтез, секрецію,

транспорт, рецепцію, метаболізм і біологічну дію гормонів [2, 4, 5]. До EDCs належать компоненти пластмас, пестициди, побутові та промислові хімікати, стійкі органічні забруднювачі, а також окремі речовини природного походження. Їхньою загальною характеристикою є здатність чинити вплив навіть у низьких концентраціях, реалізовувати ефекти у критичні періоди розвитку та спричиняти довготривалі функціональні зміни.

Особлива вразливість жіночої репродуктивної системи до дії EDCs зумовлена тим, що яєчники є високочутливою гормонозалежною структурою, в якій безперервно відбуваються складні процеси рекрутингу, росту, селекції, дозрівання та атрезії фолікулів. В основі репродуктивного потенціалу жінки лежить оваріальний резерв, який визначається кількістю та якістю фолікулів, що зберігаються в яєчниках. Примордіальний пул фолікулів формується ще в антенатальний період і надалі не поповнюється, тому будь-які чинники, здатні прискорювати втрату фолікулів або погіршувати якість ооцитів, мають істотне значення для темпів репродуктивного старіння [6–9].

У клінічній практиці оцінку оваріального резерву здійснюють на підставі визначення рівня антимюллерового гормону (АМГ), кількості антральних фолікулів, базального рівня фолікулостимулювального гормону, а також непрямих показників оваріальної відповіді на стимуляцію. Зниження оваріального резерву розглядають не лише як маркер зменшення шансів на спонтанне настання вагітності, але й як прогностично несприятливий фактор у програмах допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) [9, 10]. Саме тому питання впливу EDCs на яєчники є важливим не лише з теоретичного, але й із практичного погляду.

Механізми, через які EDCs впливають на яєчники, характеризуються значною різноманітністю. Одні сполуки діють переважно через естрогенові рецептори, інші реалізують ефекти через арилуглеводневий рецептор, модифікують активність ферментів стероїдогенезу, підвищують утворення реактивних форм кисню, порушують функціональний стан мітохондрій або змінюють експресію генів, залучених до процесів проліферації, апоптозу, диференціювання та дозрівання фолікулів [11–13]. При цьому наслідком може бути як безпосереднє ушкодження клітин гранулози й ооцитів, так і більш повільне, але не менш значуще порушення регуляції фолікулогенезу [14, 15].

У статті здійснено аналіз сучасних наукових публікацій, присвячених впливу EDCs на оваріальний резерв як ключовий показник репродуктивного потенціалу жінок, а також на фолікулогенез, функціональний стан яєчників та розвиток передчасної недостатності яєчників. У роботі застосовано такі методи: бібліографічний – для добору й опрацювання наукових джерел; аналітичний – для вивчення сучасних уявлень про механізми впливу EDCs на репродуктивну систему жінки; системний аналіз – для узагальнення даних щодо молекулярних, клітинних і тканинних механізмів ушкодження оваріальної тканини; порівняльний – для зіставлення результатів експериментальних, клінічних та оглядових досліджень; метод

узагальнення і синтезу – для формування цілісного уявлення про роль EDCs у передчасному виснаженні оваріального резерву.

Пошук наукових робіт проведено в наукометричних базах даних PubMed, Scopus, Web of Science за останні 10 років. Науковий пошук здійснено за такими ключовими словами: «ендокринні руйнівники», «оваріальний резерв», «безпліддя», «бісфенол А», «фталати», «передчасна недостатність яєчників», «репродуктивне здоров'я».

Аналіз літературних джерел свідчить, що EDCs чинять суттєвий негативний вплив на жіночу репродуктивну систему, а яєчники є однією з найбільш чутливих мішеней їхньої дії. На відміну від багатьох інших органів, функціонування яєчників забезпечується надзвичайно точною регуляцією на рівні гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної осі, локальних факторів росту, стероїдних гормонів і внутрішньоклітинних сигнальних каскадів. Порушення навіть однієї з цих ланок може змінити баланс між ростом та атрезією фолікулів, що зрештою позначається на стані оваріального резерву [2, 15–17].

Одним із найважливіших клінічних проявів впливу EDCs є зниження рівня АМГ. Цей гормон синтезується гранульозними клітинами преантральних і малих антральних фолікулів та вважається одним із найчутливіших лабораторних маркерів оваріального резерву. У низці досліджень продемонстровано, що експозиція до синтетичної хімічної сполуки бісфенолу А асоціюється зі зниженням рівня АМГ, що може свідчити про зменшення функціонального пулу фолікулів [9, 18]. Завдяки структурній подібності до ендогенних естрогенів бісфенол А здатний зв'язуватися з естрогеновими рецепторами та впливати на процеси стероїдогенезу, диференціювання і проліферації клітин яєчників [4, 19]. У деяких дослідженнях його дія асоціювалася зі зниженням рівня АМГ, порушенням росту фолікулів, погіршенням якості ооцитів та нижчою ефективністю програм екстракорпорального запліднення [9, 10, 20, 21].

Подібні зміни описано також для фталатів, хоча ступінь вираженості ефекту може залежати від виду сполуки, тривалості експозиції та особливостей досліджуваної популяції [22–24]. Фталати розглядають як окрему групу через їх значне поширення в побуті та промисловості, а також доведений негативний вплив на яєчники. Ці речовини використовують як пластифікатори, і вони надходять в організм із водою, їжею, повітрям і через шкіру [23, 25, 26]. У літературі найчастіше описують токсичний вплив ді-(2-етилгексил)-фталату та його метаболітів, які здатні пригнічувати стероїдогенез, індукувати оксидативний стрес і порушувати нормальний ріст фолікулів [13, 24, 27].

Одночасно зі зниженням АМГ часто відзначається зменшення кількості антральних фолікулів, що має важливе клінічне значення, оскільки саме цей показник корелює з відповіддю яєчників на стимуляцію в програмах ДРТ. В експериментальних моделях під впливом бісфенолу А та деяких інших EDCs спостерігалися порушення росту фолікулів, зміна морфологічної структури яєчкової тканини та прискорення фолікулярної атрезії [20, 21]. Ці дані підтверджують, що вплив EDCs реалізується не лише через системні

гормональні ефекти, а й шляхом прямого локального ушкодження тканини яєчників.

Особливе місце серед EDCs посідає бісфенол А. Його репродуктивна токсичність зумовлена здатністю зв'язуватися з естрогеновими рецепторами та модифікувати експресію генів, пов'язаних із проліферацією, диференціюванням і гормональною регуляцією в яєчниках [4, 6, 9, 18]. Встановлено, що бісфенол А може знижувати синтез естрадіолу, впливати на активність ароматази та інших ферментів стероїдогенезу, що призводить до порушення гормонального мікросередовища фолікула [19]. Для ооцита й клітин гранульози така зміна є критичною, оскільки нормальне дозрівання фолікула залежить від чіткої скоординованої локальної стероїдної регуляції.

Клінічне значення впливу бісфенолу А підтверджується дослідженнями, в яких продемонстровано його зв'язок із гіршими репродуктивними результатами. Зокрема, вищі рівні бісфенолу А асоціювалися зі зменшенням кількості отриманих ооцитів, погіршенням якості ембріонів і нижчою ймовірністю досягнення успішного репродуктивного результату [10]. Крім того, підвищені концентрації бісфенолу А виявляли у жінок із синдромом полікістозних яєчників (СПКЯ), що може свідчити про участь цієї речовини у формуванні ширшого спектра гормональних порушень [8]. Хоча СПКЯ не є синонімом зниженого оваріального резерву, наявність такого зв'язку вказує на потенційну здатність бісфенолу А впливати на різні ланки репродуктивної дисфункції.

Оксидативний стрес розглядають як одну з центральних ланок патогенезу ушкодження яєчників під впливом EDCs. Надмірне утворення реактивних форм

кисню призводить до переокисного окиснення ліпідів, пошкодження білків, порушення структури нуклеїнових кислот і дисфункції мітохондрій. Оскільки ооцити є клітинами з високими метаболічними потребами, мітохондріальна дисфункція має для них особливо несприятливі наслідки. Порушення енергетичного обміну погіршує дозрівання ооцитів, знижує їх запліднювальну здатність і потенціал раннього ембріонального розвитку. Паралельно оксидативний стрес активує сигнальні шляхи, що ведуть до запуску апоптозу, тим самим прискорюючи атрезію фолікулів [12, 13].

Апоптоз клітин гранульози є ще одним важливим механізмом, який безпосередньо призводить до виснаження оваріального резерву [15, 19, 22]. Клітини гранульози забезпечують ооцит трофічною підтримкою, беруть участь у синтезі гормонів, формуванні фолікулярного мікросередовища та регуляції росту фолікула [28–30]. Ушкодження або загибель цих клітин призводять до втрати функціональної цілісності фолікула і його атрезії [31–33]. Доведено здатність бісфенолу А індукувати апоптоз клітин гранульози, що є одним із ключових механізмів його токсичної дії на яєчники. Подібні зміни описано також для діоксинів і деяких пестицидів [30].

Для систематизації кількісних доказів, наведених у сучасних експериментальних і клінічних дослідженнях, доцільно узагальнити в таблиці найбільш репрезентативні показники впливу окремих EDCs на маркери оваріального резерву, фолікулогенез і стероїдогенез.

Аналіз наведених у таблиці даних переконливо засвідчує, що вплив EDCs на яєчникову тканину має багаторівневий і патогенетично взаємопов'язаний характер. Незалежно від хімічного класу сполуки, найбільш

Кількісні показники впливу окремих EDCs на маркери оваріального резерву, фолікулогенез і стероїдогенез

EDCs / джерело	Дизайн дослідження	Кількісні результати
Клінічні маркери POI як орієнтир для інтерпретації EDC-асоційованих змін	Ретроспективне дослідження 1998 жінок віком до 40 років: NOR n = 987; pre-POI n = 410; early POI n = 147; POF n = 454	Для pre-POI: порогове значення AMH – 1,211 нг/мл, AUC – 0,932, чутливість – 79,74%, специфічність – 99,80%; порогове значення AFC – 5, AUC – 0,868. Для POI: порогове значення AMH – 0,250 нг/мл, AUC – 0,944, чутливість – 92,46%, специфічність – 90,0% [10]
Бісфенол А / бісфенол S	Дослідження <i>in vitro</i> на клітинах гранульози вівці	Бісфенол А / бісфенол S при 10 μM підвищували секрецію естрадіолу у 2 рази; лише 100 μM бісфенолу А знижували експресію генів стероїдогенезу, пов'язаних із синтезом прогестерону; бісфенол А також знижував фосфорилування MAPK3/1 та експресію <i>ESR1 / ESR2</i> [21]
DEHP (фталат)	Експериментальне багатопокілінне дослідження на мишах	У F1 на 21-й постнатальний день доза 200 мг/кг/добу достовірно зменшувала кількість примордіальних, первинних фолікулів і їх загальну кількість; доза 500 мг/кг/добу знижувала частку примордіальних фолікулів. На 60-й постнатальний день у F1 доза 500 мг/кг/добу підвищувала рівень 17β-естрадіолу. У F2 на 60-й постнатальний день дози 200, 500 і 750 мг/кг/добу знижували рівень прогестерону [27]
TCDD (діоксин)	Експериментальне трансгенераційне дослідження на щурах	У F3 при дозі 500 нг/кг маси тіла/добу знижувалися ovarian coefficient, рівень LH у сироватці крові та кількість первинних фолікулів; водночас достовірно посилювався апоптоз клітин гранульози [29]

Примітки: EDCs – ендокринні руйнівники; AMH – антимюллерів гормон; AFC – кількість антральних фолікулів; AUC – площа під ROC-кривою; POI – передчасна недостатність яєчників; pre-POI – доклінічна стадія передчасної недостатності яєчників; POF – передчасне виснаження функції яєчників; DEHP – ді-(2-етилгексил)-фталат; TCDD – 2,3,7,8-тетрахлордibenзо-р-діоксин; NOR – нормальний оваріальний резерв; LH – лютеїнізувальний гормон; ovarian coefficient – яєчниковий коефіцієнт; MAPK – мітоген-активована протеїнкіназа; ESR – рецептор естрогену; F1, F2, F3 – 1-ше, 2-ге, 3-тє покоління нащадків відповідно.

відтворюваними кількісними ефектами є зниження рівня АМГ, зменшення числа антральних і примордіальних фолікулів, порушення стероїдогенної функції гранульозних клітин, а також посилення апоптозу, що в комплексі створює морфофункціональну основу для прискореного виснаження оваріального резерву. Принципово важливо, що ці зміни не обмежуються окремими лабораторними відхиленнями, а узгоджуються з клінічно значущими предикторами, зокрема зі зниженням рівня АМГ до порогових значень, асоційованих із раннім пригніченням репродуктивної функції. Отже, узагальнені кількісні показники підтверджують, що EDCs слід розглядати не лише як фоновий екзогенний чинник, а як один із потенційно значущих тригерів передчасного старіння яєчників, який реалізує свій ефект через поєднане порушення фолікулогенезу, гормонального гомеостазу та внутрішньоклітинних механізмів виживання оваріальних клітин.

Окреме місце серед механізмів дії EDCs займає порушення рецепторної та сигнальної регуляції. Частина EDCs взаємодіє з естрогеновими рецепторами, імітуючи або блокуючи дію ендогенних естрогенів; інші модифікують чутливість до гонадотропінів або змінюють активність внутрішньоклітинних каскадів, що регулюють проліферацію та диференціювання клітин [5, 15]. Діоксини й споріднені сполуки реалізують свій вплив переважно через арилуглеводневий рецептор, активація якого призводить до зміни експресії значної кількості генів, зокрема тих, що відповідають за детоксикацію, стероїдогенез, проліферацію та апоптоз [14]. Таке втручання в системи клітинної регуляції створює передумови для довготривалих змін в яєчниковій тканині.

Аналіз наведених у таблиці даних свідчить, що кількісні ефекти дії EDCs мають спільну патогенетичну спрямованість і відображають поступове виснаження оваріального резерву [34]. Попри різну хімічну природу досліджуваних сполук, їхній вплив супроводжується зниженням рівня АМГ, зменшенням кількості антральних, примордіальних і первинних фолікулів, порушенням стероїдогенезу, а також посиленням апоптозу клітин гранулози. Сукупність цих змін вказує на те, що EDCs чинять вплив на окремий маркер не ізольовано, а порушують основні механізми підтримання фолікулярного пулу та гормональної функції яєчників. Саме тому наведені кількісні показники слід розглядати як експериментальне й клінічне підтвердження ролі EDCs у передчасному зниженні репродуктивного потенціалу жінки.

Дані експериментальних досліджень свідчать, що діоксини здатні пригнічувати овуляторну функцію, знижувати продукцію стероїдних гормонів і стимулювати апоптоз в яєчниках [29, 31]. З огляду на високу стабільність цих речовин у довкіллі та їхню здатність накопичуватися в організмі, навіть відносно низький рівень хронічної експозиції може мати значні довгострокові наслідки для репродуктивного здоров'я. Особливо несприятливою є їхня дія у випадках, коли експозиція відбувається в критичні періоди формування або функціонування репродуктивної системи.

Пестициди, зокрема метоксихлор, також чинять виражений негативний вплив на яєчники. Їхні естрогено-

подібні властивості поєднуються зі здатністю порушувати фолікулогенез, змінювати активність стероїдогенних ферментів і знижувати синтез естрадіолу [30, 32, 33]. У структурному плані це проявляється порушенням розвитку фолікулів на різних стадіях і зростанням частоти фолікулярної атрезії. З огляду на можливість біоаккумуляції таких сполук, їхній вплив має особливе значення для жінок, які проживають у регіонах із високим агрохімічним навантаженням або мають професійний контакт із пестицидами.

Фітоестрогени посідають особливе місце серед речовин з ендокринною активністю. Їхній вплив є більш неоднозначним, оскільки визначається концентрацією, тривалістю експозиції, віком жінки, станом гормонального гомеостазу та особливостями метаболізму [33, 34]. У низьких концентраціях окремі фітоестрогени можуть виявляти помірні антиоксидантні або модуляторні властивості, однак за високих доз або за несприятливих умов вони також здатні порушувати функцію яєчників і впливати на фолікулогенез [35]. Така подвійність ефекту свідчить про необхідність обережної інтерпретації результатів, особливо в контексті клінічних рекомендацій.

Важливим аспектом проблеми є те, що дія EDCs не обмежується прямим токсичним ефектом на наявні фолікули. Значна частина досліджень вказує на їхню здатність впливати на регуляцію рекрутингу примордіальних фолікулів. За умов нормального функціонування більшість примордіальних фолікулів залишається у стані спокою, що забезпечує поступове і тривале використання оваріального резерву [17, 19, 24]. Порушення механізмів цього стану може призводити до передчасної активації примордіальних фолікулів, тобто до прискореного «витрачання» фолікулярного пулу. Такий механізм є особливо важливим у контексті передчасного виснаження оваріального резерву, оскільки клінічні прояви можуть з'являтися лише тоді, коли значна частина пулу вже втрачена [36, 37].

Не менш суттєвим є епігенетичний компонент дії EDCs. Зміни метилювання дезоксирибонуклеїнової кислоти, модифікації гістонів і зміни експресії мікрорибонуклеїнової кислоти можуть суттєво впливати на експресію генів, пов'язаних із проліферацією, диференціюванням, апоптозом та гормональною регуляцією [11, 13, 36]. На відміну від гострих токсичних ефектів, епігенетичні зміни можуть тривалий час зберігатися навіть після припинення контакту зі шкідливою речовиною, а в окремих випадках – проявлятися через значний проміжок часу. Це дозволяє розглядати EDCs не лише як чинники безпосереднього ушкодження яєчників, але і як тригери довготривалого перепрограмування репродуктивної функції [37, 38].

Клінічні наслідки впливу EDCs на оваріальний резерв мають важливе практичне значення. Зниження оваріального резерву асоціюється зі зменшенням імовірності спонтанного настання вагітності, погіршенням відповіді на контрольовану оваріальну стимуляцію, меншою кількістю отриманих ооцитів і зниженням ефективності програм екстракорпорального запліднення [9, 10, 39, 40]. За умови інтенсивнішого та тривалішого ушкодження можливий розвиток передчасної

недостатності яєчників, яка характеризується припиненням їхньої нормальної функції у віці до 40 років і супроводжується безпліддям, гіпоестрогенізмом та суттєвим погіршенням якості життя жінки.

Особливу небезпеку становить хронічний вплив низьких доз EDCs. На відміну від класичних токсикантів, для EDCs не завжди характерна пряма лінійна залежність між дозою і біологічним ефектом. Навіть невеликі концентрації, за умови тривалої дії та поєднання з іншими сполуками, можуть спричинити виражені порушення гормонального гомеостазу і функції яєчників [1, 2]. Це ускладнює ідентифікацію ризикових рівнів експозиції та підкреслює необхідність запобіжного підходу в оцінці потенційного впливу таких речовин на жіночу репродуктивну систему.

Слід також враховувати, що результати клінічних і епідеміологічних досліджень не завжди є однорідними. Це може бути пов'язано з відмінностями у способах визначення експозиції, віковими характеристиками обстежених жінок, різною тривалістю контакту з EDCs, а також впливом супутніх чинників, як-от паління, жи-

ріння, харчування, професійних шкідливих факторів та соматичної патології [12, 14, 19, 20]. Водночас навіть за наявності певної варіабельності даних загальна тенденція свідчить про те, що EDCs є клінічно значущим чинником зниження оваріального резерву і погіршення репродуктивної функції жінки.

ВИСНОВКИ

Отримані дані дозволяють розглядати EDCs як один із важливих екзогенних факторів, що спричиняють передчасне виснаження оваріального резерву. Їхня дія реалізується через поєднання прямого цитотоксичного впливу на клітини яєчників, порушення стероїдогенезу, оксидативного стресу, активації апоптозу, епігенетичних змін і дисрегуляції фолікулогенезу. У практичному аспекті це підкреслює необхідність подальшого вивчення цієї проблеми, удосконалення методів раннього виявлення репродуктивної токсичності та розроблення профілактичних заходів, спрямованих на мінімізацію контакту жінок із потенційно небезпечними хімічними агентами.

Відомості про автора

Мудра Юлія Сергіївна – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (093) 154-76-36. E-mail: jmudra.ag@gmail.com
ORCID: 0009-0003-4066-1479

Information about the author

Mudra Yuliia S. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (093) 154-76-36. E-mail: jmudra.ag@gmail.com
ORCID: 0009-0003-4066-1479

ПОСИЛАННЯ

- Canipari R, De Santis L, Cecconi S. Female fertility and environmental pollution. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(23):8802. doi: 10.3390/ijerph17238802.
- Rattan S, Zhou C, Chiang C, Mahalingam S, Brehm E, Flaws JA. Exposure to endocrine disruptors during adulthood: Consequences for female fertility. *J Endocrinol*. 2017;233(3):109-29. doi: 10.1530/JOE-17-0023.
- Yan W. Reproductive health. *Elife*. 2025;14:e102432. doi: 10.7554/eLife.102432.
- Nourian A, Soleimanzadeh A, Shalirang Jalali A, Najafi G. Bisphenol-A analogue (bisphenol-S) exposure alters female reproductive tract and apoptosis/oxidative gene expression in blastocyst-derived cells. *Iran J Basic Med Sci*. 2020;23(5):576-85. doi: 10.22038/IJBMS.2020.40893.9664.
- Houeis L, Donnez J, Dolmans MM. Premature ovarian insufficiency and diminished ovarian reserve: From diagnosis to current management and treatment. *J Clin Med*. 2025;14(21):7473. doi: 10.3390/jcm14217473.
- Trela-Kobędza E, Ajduk A. The impact of bisphenol A and its analogs on female reproductive health. *Reprod Biol*. 2025;25(3):101028. doi: 10.1016/j.repbio.2025.101028.
- Zhang J, Yu X, Li W, Jiang Y, Zhang L, Wang S. Bisphenol S impairs oocyte quality by inducing gut microbiota dysbiosis. *mSystems*. 2025;10(1):e0091224. doi: 10.1128/mSystems.00912-24.
- Akash MSH, Sabir S, Rehman K. Bisphenol A-induced metabolic disorders: From exposure to mechanism of action. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2020;77:103373. doi: 10.1016/j.etap.2020.103373.
- Hill CE, Sapouckey SA, Suvorov A, Vandenberg LN. Developmental exposures to bisphenol S, a BPA replacement, alter estrogen-responsiveness of the female reproductive tract: A pilot study. *Cogent Med*. 2017;4(1):1317690.
- Jiao X, Meng T, Zhai Y, Zhao L, Luo W, Liu P, et al. Ovarian reserve markers in premature ovarian insufficiency: Within different clinical stages and different etiologies. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:601752. doi: 10.3389/fendo.2021.601752.
- Shulhai AM, Bianco V, Donini V, Esposito S, Street ME. Which is the current knowledge on man-made endocrine-disrupting chemicals in follicular fluid? An overview of effects on ovarian function and reproductive health. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;15:1435121. doi: 10.3389/fendo.2024.1435121.
- Huang Y, Liu Z, Geng Y, Li F, Hu R, Song Y, et al. The risk factors, pathogenesis and treatment of premature ovarian insufficiency. *J Ovarian Res*. 2025;18(1):134. doi: 10.1186/s13048-025-01714-2.
- França MM, Mendonça BB. Genetics of ovarian insufficiency and defects of folliculogenesis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2022;36(1):101594. doi: 10.1016/j.beem.2021.101594.
- Wang YF, Zhao LN, Geng Y, Yuan HF, Hou CY, Zhang HH, et al. Aspirin modulates succinylation of PGAM1/K99 to restrict the glycolysis through NF-κB/HAT1/PGAM1 signaling in liver cancer. *Acta Pharmacol Sin*. 2023;44(1):211-20. doi: 10.1038/s41401-022-00945-z.
- Man L, Lustgarten Guahmich N, Vyas N, Tsai S, Arazi L, Lienthal D, et al. Ovarian reserve disorders, can we prevent them? A review. *Int J Mol Sci*. 2022;23(23):15426. doi: 10.3390/ijms232315426.
- Karwacka A, Zamkowska D, Radwan M, Jurewicz J. Exposure to modern, widespread environmental endocrine disrupting chemicals and their effect on the reproductive potential of women: An overview of current epidemiological evidence. *Hum Fertil (Camb)*. 2019;22(1):2-25. doi: 10.1080/14647273.2017.1358828.
- Yilmaz B, Terekci H, Sandal S, Kelestimur F. Endocrine disrupting chemicals: exposure, effects on human health, mechanism of action, models for testing and strategies for prevention. *Rev Endocrinol Metab Disord*. 2020;21(1):127-47. doi: 10.1007/s11154-019-09521-z.
- Ticiani E, Pu Y, Gingrich J, Veiga-Lopez A. Bisphenol S impairs invasion and proliferation of extravillous trophoblasts cells by interfering with epidermal growth factor receptor signaling. *Int J Mol Sci*. 2022;23(2):671. doi: 10.3390/ijms23020671.
- Abujaber R, Henry-Smith C, Sharma S. From genes to lives: Integrating the complexities of primary ovarian insufficiency. *Int J Mol Sci*. 2026;27(3):1353. doi: 10.3390/ijms27031353.
- Tomza-Marciniak A, Stępkowska P, Kuba J, Pilarczyk B. Effect of bisphenol A on reproductive processes: A review of in vitro, in vivo and epidemiological studies. *J Appl Toxicol*. 2018;38(1):51-80. doi: 10.1002/jat.3480.
- Téteau O, Vitorino Carvalho A, Pappillier P, Mandon-Pépin B, Jouneau L, Jarrier-Gaillard P, et al. Bisphenol A and bisphenol S both disrupt ovine granulosa cell steroidogenesis but through different molecular pathways. *J Ovarian Res*. 2023;16(1):30. doi: 10.1186/s13048-023-01114-4.
- Panay N, Anderson RA, Bennie A, Cedars M, Davies M, Ee C, et al. Evidence-based guideline: Premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod Open*. 2024;2024(4):hoae065. doi: 10.1093/hropen/hoae065.

23. Fletcher EJ, Santacruz-Márquez R, Mourikes VE, Neff AM, Laws MJ, Flaws JA. Effects of phthalate mixtures on ovarian folliculogenesis and steroidogenesis. *Toxics*. 2022;10(5):251. doi: 10.3390/toxics10050251.
24. Li Y, Yao Y, Xiao N, Liu Y, Du Y, Liu M, et al. The association of serum phthalate metabolites with biomarkers of ovarian reserve in women of child-bearing age. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2022;242:113909. doi: 10.1016/j.ecoenv.2022.113909.
25. Basso CG, de Araújo-Ramos AT, Martino-Andrade AJ. Exposure to phthalates and female reproductive health: A literature review. *Reprod Toxicol*. 2022;109:61-79. doi: 10.1016/j.reprotox.2022.02.006.
26. Weng X, Zhu Q, Liao C, Jiang G. Cumulative exposure to phthalates and their alternatives and associated female reproductive health: Body burdens, adverse outcomes, and underlying mechanisms. *Environ Sci Technol*. 2023;57(22):8189-212. doi: 10.1021/acs.est.3c00823.
27. Rattan S, Brehm E, Gao L, Niermann S, Flaws JA. Prenatal exposure to di(2-ethylhexyl) phthalate disrupts ovarian function in a transgenerational manner in female mice. *Biol Reprod*. 2018;98(1):130-45. doi: 10.1093/biolre/iox154.
28. Lopez-Rodriguez D, Franssen D, Heger S, Parent AS. Endocrine-disrupting chemicals and their effects on puberty. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2021;35(5):101579. doi: 10.1016/j.beem.2021.101579.
29. Yu K, Zhang X, Tan X, Ji M, Chen Y, Tao Y, et al. Transgenerational impairment of ovarian induced by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) associated with Igf2 and H19 in adult female rat. *Toxicology*. 2019;428:152311. doi: 10.1016/j.tox.2019.152311.
30. Wang L, Ma X, Liu J. Adverse effects of pesticides on the ovary: evidence from epidemiological and toxicological studies. *Environ Health (Wash)*. 2025;3(6):575-95. doi: 10.1021/envhealth.4c00243.
31. An L, Huang Y, Wang Y, Shen S, Luo X, Liang X, et al. Assessment of ovarian dysfunction induced by environmental toxins: A systematic review. *Front Public Health*. 2025;13:1575418. doi: 10.3389/fpubh.2025.1575418.
32. Witek P, Grzesiak M, Kozirowski M, Slomczynska M, Knapczyk-Stwora K. Long-term changes in ovarian follicles of gilts exposed neonatally to methoxychlor: Effects on oocyte-derived factors, anti-Müllerian hormone, follicle-stimulating hormone, and cognate receptors. *Int J Mol Sci*. 2022;23(5):2780. doi: 10.3390/ijms23052780.
33. Rahman R, Panay N. Diagnosis and management of premature ovarian insufficiency. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2021;35(6):101600. doi: 10.1016/j.beem.2021.101600.
34. Ishizuka B. Current understanding of the etiology, symptomatology, and treatment options in premature ovarian insufficiency (POI). *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:626924. doi: 10.3389/fendo.2021.626924.
35. Lu C, Qin C, Fu Z, Wang L, Yi Y, Xin M, et al. Metabolic dysregulation in patients with premature ovarian insufficiency revealed by integrated transcriptomic, methylomic and metabolomic analyses. *Clin Transl Med*. 2022;12(10):e1006. doi: 10.1002/ctm2.1006.
36. Rebuzzini P, Fabozzi G, Cimadomo D, Ubaldi FM, Rienzi L, Zuccotti M, et al. Multi- and transgenerational effects of environmental toxicants on mammalian reproduction. *Cells*. 2022;11(19):3163. doi: 10.3390/cells11193163.
37. Xu Q, Ding H, Liu Y, Han D, Xia X, Li Y, et al. Genetic variants in diminished ovarian reserve and premature ovarian insufficiency: Implications for assisted reproductive outcomes. *J Assist Reprod Genet*. 2025;42(11):3791-807. doi: 10.1007/s10815-025-03663-7.
38. Amir S, Shah STA, Mamoulakis C, Docea AO, Kalantzi OI, Zachariou A, et al. Endocrine disruptors acting on estrogen and androgen pathways cause reproductive disorders through multiple mechanisms: A review. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(4):1464. doi: 10.3390/ijerph18041464.
39. Li XT, Li PY, Liu Y, Yang HS, He LY, Fang YG, et al. Health-related quality-of-life among patients with premature ovarian insufficiency: A systematic review and meta-analysis. *Qual Life Res*. 2020;29(1):19-36. doi: 10.1007/s11136-019-02326-2.
40. Laws MJ, Neff AM, Brehm E, Warner GR, Flaws JA. Endocrine disrupting chemicals and reproductive disorders in women, men, and animal models. *Adv Pharmacol*. 2021;92:151-90. doi: 10.1016/bs.apha.2021.03.008.

Стаття надійшла до редакції 24.03.2026. – Дата першого рішення 27.03.2026. – Стаття подана до друку 07.05.2026

Кишечний ендометріоз у клінічній практиці: аналіз локалізацій та поєднань з іншими формами та субтипами ендометріозу за #ENZIAN (2021)

Ю. С. Очеретна, О. І. Шевченко, Г. В. Шитова, І. З. Гладчук
Одеський національний медичний університет

Кишечний ендометріоз (КЕ) є однією з найтяжчих форм глибокого ендометріозу. У сучасній літературі наявні обмежені дані щодо частоти його виявлення, анатомічних локалізацій та поєднання з іншими формами ендометріозу. Аналіз цих особливостей є важливим для покращення діагностики й планування лікування.

Мета дослідження: аналіз частоти, анатомічних локалізацій та форм КЕ, а також його поєднання з іншими формами й субтипами ендометріозу відповідно до класифікації #ENZIAN (2021).

Матеріали та методи. Проведено ретроспективний аналіз 420 історій хвороб пацієнок, які пройшли лапароскопічне лікування з приводу ендометріозу на базі університетської клініки Одеського національного медичного університету у 2019–2023 рр. Для подальшого аналізу відібрано 135 пацієнок із КЕ. Оцінювали анатомічні характеристики уражень та їх поєднання з іншими формами ендометріозу за класифікацією #ENZIAN (2021).

Результати. КЕ встановлено у 135 (32,1%) прооперованих пацієнок. Найчастіше уражався ректосигмоїдний відділ (45,9%) та пряма кишка (37,8%) – компартмент С #ENZIAN. Ураження компартменту FI #ENZIAN виявлено у 24,4% пацієнок: ураження сигмоподібної кишки – у 14,1%, апендикса і сліпої кишки – по 3,7%, ободової кишки – у 2,2%, тонкої кишки – у 0,7%. Мультифокальні ураження виявлено у 30,4% випадків, мультицентричні – у 8,1%. Найчастіше КЕ поєднувався з перитонеальним ендометріозом (компартмент Р) – 90,4%, ураженнями крижово-маткових зв'язок і латеральних стінок таза (компартмент В) – 80,0%, а також оваріальним ендометріозом (компартмент О) – 79,2%. Ізольований КЕ встановлено у 3,7% випадків. У 94,8% пацієнок відзначено злукковий процес.

Висновки. КЕ виявляється у третини пацієнок із лапароскопічно підтвердженим ендометріозом і найчастіше локалізується у ректосигмоїдному відділі та прямій кишці (компартмент С #ENZIAN). У більшості випадків він поєднується з іншими формами ендометріозу й супроводжується вираженим злукковим процесом.

Ключові слова: ендометріоз, глибокий ендометріоз, кишечний ендометріоз, класифікація #ENZIAN, лапароскопічна хірургія.

Bowel endometriosis in clinical practice: analysis of localizations and associations with other forms and subtypes of endometriosis according to #ENZIAN (2021)

Yu. S. Ocheretna, O. I. Shevchenko, H. V. Shytova, I. Z. Hladchuk

Bowel endometriosis (BE) is one of the most severe manifestations of deep infiltrating endometriosis. The current literature provides limited data regarding its prevalence, anatomical localization, and associations with other forms of endometriosis. Understanding these features is important for improving diagnosis and treatment planning.

The objective: to analyze the frequency, anatomical localizations, and forms of BE, as well as its associations with other forms and subtypes of endometriosis according to the #ENZIAN (2021) classification.

Materials and methods. A retrospective analysis of 420 medical records of patients who underwent laparoscopic surgery for endometriosis at the University Clinic of Odesa National Medical University in 2019–2023 was conducted. 135 patients with BE were selected for further analysis. The anatomical characteristics of lesions and their associations with other forms of endometriosis were evaluated according to the #ENZIAN (2021) classification.

Results. BE was identified in 135 (32.1%) patients who underwent surgery for endometriosis. The most common localizations were the rectosigmoid junction (45.9%) and the rectum (37.8%) – compartment C #ENZIAN. Involvement of compartment FI #ENZIAN was observed in 24.4% of patients: the sigmoid colon – in 14.1%, appendix and cecum – 3.7% each, colon – 2.2%, small intestine – 0.7%. Multifocal lesions were detected in 30.4% of cases, multicentric lesions – in 8.1%. BE most frequently coexisted with peritoneal endometriosis (compartment P) – 90.4%, involvement of the uterosacral ligaments and lateral pelvic wall (compartment B) – 80.0%, and ovarian endometriosis (compartment O) – 79.2%. Isolated BE was found in 3.7% of cases. Adhesions were present in 94.8% of patients.

Conclusions. BE is present in one-third of patients with laparoscopically confirmed endometriosis and most commonly involves the rectosigmoid segment and rectum (compartment C #ENZIAN). In the majority of cases, it is associated with other forms of endometriosis and accompanied by significant adhesions.

Keywords: endometriosis, deep endometriosis, bowel endometriosis, #ENZIAN classification, laparoscopic surgery.

Ендометріоз – це хронічне естрогензалежне захворювання, яке характеризується наявністю залоз і стромы, подібних до ендометрія, за межами порожнини матки та міометрія і супроводжується асептичним запальним процесом [1]. Ендометріоз чинить негативний вплив на якість життя жінок, може спричинити хронічний тазовий біль, дисменорею, диспареунію, безпліддя, а також функціональні порушення суміжних органів [2]. Найскладнішою клінічною формою ендометріозу вважається глибокий ендометріоз. Це форма, за якої патологічні тканини, подібні до ендометрія, уражують структури на поверхні очеревини або субперитонеально та, як правило, мають вузлову форму. Цей процес супроводжується фіброзом і порушенням нормальної тазової анатомії [1]. Згідно з оновленою термінологією, наведеною у звітах робочої групи Американської асоціації гінекологічних лапароскопістів (American Association of Gynecologic Laparoscopists), Європейського товариства гінекологічної ендоскопії (European Society for Gynaecological Endoscopy), Європейського товариства репродукції людини та ембріології (European Society of Human Reproduction and Embryology) та Всесвітнього товариства з вивчення ендометріозу (World Endometriosis Society), кишечний ендометріоз (КЕ) – це ендометріоз, розташований усередині стінки кишечника. Ураження перитонеальної поверхні кишечника вважається перитонеальним ендометріозом [1]. КЕ є однією з найпоширеніших екстрагенітальних локалізацій глибокого ендометріозу. На сьогодні в наукових джерелах немає чіткого розуміння частоти ураження кишечника у пацієнток з ендометріозом, а наявні дані коливаються в межах від 3,8 до 37%, що свідчить про значну розбіжність показників [2–6]. У літературі дані щодо аналізу локалізацій КЕ, поєднання його з іншими формами та субтипами ендометріозу на основі оновленої класифікації #ENZIAN (2021), яка рекомендована експертами для опису діагностичних та хірургічних звітів у пацієнток із глибоким ендометріозом, обмежені. Описи на основі класифікації #ENZIAN дають змогу не лише констатувати наявність ендометріодних уражень різних локалізацій, а й у певних компартментах розподіляти ці ураження за розмірами та, відповідно, надавати інформацію щодо ступеня тяжкості захворювання [7].

Категорія пацієнток із КЕ може потребувати технічно складних хірургічних втручань, які вимагають ретельної підготовки до операції та спеціальних навичок у хірурга та хірургічної бригади. Втручання такого типу асоційовані з ризиком ускладнень різного ступеня [8–13]. Для підбору оптимальної тактики лікувальних заходів і мінімізації ризиків ускладнень під час хірургічних втручань у таких пацієнток важливо якомога точніше визначити локалізацію кишечних уражень та їхні розміри [3, 5, 8, 11, 14, 15], а також враховувати часті поєднання з іншими формами та субтипами ендометріозу, які можуть потребувати спеціальних процедур [16]. Отже, дослідження, спрямоване на такий аналіз із зіставленням даних із класифікацією #ENZIAN, з урахуванням актуальних змін у термінології та визначеннях, є актуальним та обґрунтованим для підвищення ефективності ведення пацієнток із КЕ.

Мета дослідження: аналіз частоти, анатомічних локалізацій та форм КЕ, а також варіантів його поєднан-

ня з іншими формами й субтипами ендометріозу відповідно до класифікації #ENZIAN (2021).

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Одноцентрове ретроспективне дослідження за період із січня 2019 р. до грудня 2023 р. проведено на базі університетської клініки Одеського національного медичного університету (ОНМУ). Зібрано 420 історій хвороб пацієнток, прооперованих лапароскопічно з приводу ендометріозу у гінекологічному відділенні Багато-профільного медичного центру ОНМУ, з яких відібрано 135 історій хвороб пацієнток із КЕ. Інформацію для ретроспективного аналізу отримано з медичної документації, що містила анамнез, діагностичні та операційні звіти, а також заповнені анкети. Обстеження проводили відповідно до клінічних рекомендацій Європейської асоціації репродукції та ембріології людини (2014, 2022) [17, 18], нормативних документів Міністерства охорони здоров'я України [19] та локальних протоколів закладу.

У дослідженні проаналізовано частоту виявлення КЕ, його форми й локалізації, а також варіанти поєднання з іншими формами ендометріозу та субтипами глибокого ендометріозу відповідно до класифікації #ENZIAN (2021) з метою підвищення ефективності ведення пацієнток. Статистичну обробку результатів дослідження здійснювали за допомогою програмного забезпечення R (версія 4.4.3, R Foundation for Statistical Computing, Австрія) та Microsoft Excel (version 365, Microsoft Corporation, Redmond, WA, США).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

КЕ виявлено у 135 жінок із 420 лапароскопічно прооперованих пацієнток із приводу ендометріозу, що становить 32,1%. Подальший аналіз проведено саме в цій підгрупі. Вихідні характеристики пацієнток наведено в табл. 1.

Найчастішими гінекологічними скаргами були больові симптоми, зокрема дисменорея (89,6%), хронічний тазовий біль (74,1%) та диспареунія (72,6%). Порушення з боку шлунково-кишкового тракту відзначалися у більшості пацієнток; найчастіше реєстрували метеоризм (75,6%), закрепи (56,3%) та дисхезію (55,6%). Попередні операції були зафіксовані в медичній документації у 25,2% жінок. Усі оперативні втручання (n = 135) виконані лапароскопічно одним експертним хірургом. За потреби залучали суміжних спеціалістів: загального (колонректального) хірурга та/або уролога. Показаннями до оперативного лікування були безпліддя, виражена симптоматика (больовий синдром, субоклюзивні стани, ректальні кровотечі та інші порушення функцій органів і систем) за неефективності або неможливості гормональної терапії.

Для топографічного аналізу ендометріозу використано класифікацію #ENZIAN 2021 р. [7]. Відповідно до цієї класифікації КЕ визначається компартментами С (Rectum) та F1 (Intestinum). Компартмент С включає такі анатомічні ділянки: нижні та середні відділи прямої кишки, верхньоампулярну частину прямої кишки й ректосигмоїдний відділ (до 16 см від анального отвору). Ураження, розташовані вище ректосигмоїдного відділу, належать до компартменту F1.

Загальні дані пацієток із KE (n = 135)

Показники	Характеристика показника
Вік пацієток, роки	34,2 ± 6,5
Середній індекс маси тіла, кг/м ²	22,4 ± 2,9
Симптоми:	n (%)
Дисменорея	121 (89,6)
Диспареунія	98 (72,6)
Синдром хронічного тазового болю	100 (74,1)
Дискезія	75 (55,6)
Кров у калі	12 (8,9)
Кишечний біль	33 (24,4)
Метеоризм	102 (75,6)
Неконтрольоване випорожнення	20 (14,8)
Закрепи	76 (56,3)
Діарея	41 (30,4)
Гормональне лікування з приводу ендометріозу	44 (32,6)
Попередні операції з приводу ендометріозу	34 (25,2)
К-сть вагітностей в анамнезі:	
0	83 (61,5)
≥ 1	52 (38,5)
Паритет:	
Нульпаритет	103 (76,3)
Паритет ≥ 1	32 (23,7)

Основні процедури при оперативних втручаннях із приводу ендометріозу включали адгезіолізис, оваріальну хірургію (енуклеацію кіст яєчника/яєчників, абляцію кіст, оваріо- чи аднексектомію), перитонеальну хірургію (вогнищеву ексцизію, часткову/повну перитонектомію), видалення вузлів глибокого ендометріозу (згідно з компартаментами А, В, FU, FB #ENZIAN), а також гістеректомію (табл. 2). Для видалення вузлів KE застосовували техніку “shaving” (парціальна дискоїдна ексцизія, згідно з оновленою термінологією [1]), коло-ректальну резекцію, а у випадках ураження апендикса – апендектомію (табл. 2). Основними показаннями до виконання оперативної техніки “shaving” були: вузол менш як 3 см у діаметрі, інфільтрація стінки кишечника менше ніж 50% її окружності, локалізація у середньо- та верхньоампулярному відділах прямої кишки, включно з ректосигмоїдним відділом (компаратмент С #ENZIAN). Показаннями до сегментарної резекції були мультифокальні ураження із залученням понад 50% окружності стінки кишечника, тяжкі порушення функції кишечника (субоклюзивні стани, ректальні кровотечі, зумовлені ендометріозом), а також ураження кишечника проксимальніше ректосигмоїдного відділу.

У разі супутніх уражень органів сечовидільної системи виконували уретеролізис, уретероцистостомію, резекцію стінки сечового міхура тощо. Вибір і обсяг хірургічних технік ґрунтувалися на скаргах, анамнестичних даних, результатах об'єктивного обстеження та передопераційних діагностичних процедур, а також з урахуванням репродуктивних планів, згоди й бажання пацієток і даних, отриманих під час операції. У складних випадках проводили консилиум лікарів до та під час операції. Усі оперативні втручання виконано лапароскопічно, конверсії до лапаротомії не було. Дані гістологічного дослідження отримували на рутинній основі.

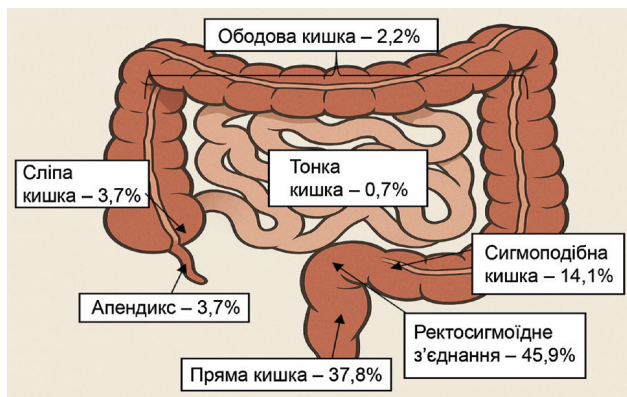
У цьому дослідженні анатомічні локалізації було розподілено відповідно до компартиментів класифікації #ENZIAN (табл. 3, рисунок).

Найчастіше ураження спостерігалися у ректосигмоїдному відділі та прямій кишці – 83,7% (компаратмент С #ENZIAN). Розподіл ендометріюїдних уражень компартименту С за розмірами наведено в табл. 4. Згідно з класифікацією #ENZIAN (2021), розподіл ендометріюїдних вузлів за розмірами для уражень компартименту FI #ENZIAN не передбачений.

Таблиця 2

Частота хірургічних процедур при лапароскопічному лікуванні ендометріозу (n = 135)

Хірургічні процедури (втручання)	К-сть хворих	
	Абс. к-сть	%
Адгезіолізис	128	94,8
Оваріальна хірургія (енуклеація ендометріюїдних кіст яєчника(ів), абляція кіст яєчників, резекція яєчника(ів), оваріоектомія)	107	79,2
Перитонеальна хірургія (зокрема повна/часткова перитонектомія, абляція вогнищ ендометріозу)	122	90,4
Резекція вогнищ глибокого ендометріозу:		
Компаратмент А (ректовагінальна ділянка, піхва, ретроцервікальний простір)	94	69,6
Компаратмент В (крижово-маткові зв'язки, кардинальні зв'язки, латеральні стінки таза)	108	80,0
Уретеролізис	8	5,9
Резекція сечоводу з анастомозом	2	1,5
“Shaving” сечового міхура	12	8,9
Резекція сечового міхура	3	2,2
Ректальний “shaving”	105	77,8
Сегментарна резекція кишечника	25	18,5
Апендектомія	5	3,7
Гістеректомія	26	19,3



Схематичне зображення кишечника з візуалізацією частоти уражень сегментів

Примітка: рисунок створено авторами на основі власних клінічних даних.

У 11 жінок (8,1%) зі 135 фіксували мультицентричні ураження кишечника – ураження, локалізовані в різних сегментах кишечника. У 41 жінки (30,4%) виявлено мультифокальні ураження – наявність кількох ендометріюїдних вузлів у межах одного анатомічного сегмента кишечника (≥ 2 вузлів). У компартменті С мультифокальні ураження відзначено у 37 жінок (27,4%), у компартменті FI – у 4 жінок (3,0%) (табл. 5).

Ізольовані форми KE (коли ураження кишечника не поєднувалися з іншими виявленими ендометріюїдними ураженнями) спостерігалися у 3,7% випадків (табл. 6). Найчастіше ізольовані форми відзначалися при вузлах розміром 1–3 см у компартменті С #ENZIAN.

Поєднання кишечних уражень з іншими формами ендометріозу було переважаючим (96,3%).

Перитонеальний ендометріоз (компартмент Р) виявлено у 90,4% пацієток із KE ($n = 122$). Частота уражень за ступенем вираженості перитонеального ендометріозу становила: P1 – 25,2% ($n = 34$), P2 – 38,5% ($n = 52$) та P3 – 26,7% ($n = 36$).

Ендометріюїдні кісти (компартмент О) відмічалися у 79,2% ($n = 107$) пацієток. Ураження цього компартменту також класифікували за розмірами: O1 – 22,2% ($n = 30$), O2 – 36,3% ($n = 49$), O3 – 20,7% ($n = 28$). Двобічні ендометріюїди виявлено у 36,3% ($n = 49$), однібічні – у 43% ($n = 58$) жінок.

Перитубарні та периаднексальні злуки, описані як компартмент Т (“tubo-ovarian condition”), спостерігалися у 85,1% ($n = 115$) пацієток. За ступенем тяжкості злукового процесу розподіл був таким: T1 – 8,1% ($n = 11$), T2 – 22,2% ($n = 30$), T3 – 54,8% ($n = 74$).

Ураження ректовагінального простору, піхви та ретроцервікальної ділянки (компартмент А) відзначалося у 69,6% ($n = 94$) пацієток. За розмірами уражень розподіл був таким: A1 – 16,3% ($n = 22$), A2 – 33,3% ($n = 45$), A3 – 20% ($n = 27$).

Ураження крижово-маткових і кардинальних зв'язок та стінок таза (компартмент В) виявлено у 80,0% ($n = 108$) пацієток; за розмірами ураження вони розподілилися таким чином: B1 – 10,4% ($n = 14$), B2 – 28,1% ($n = 38$) та B3 – 41,5% ($n = 56$). Двобічні ураження спостерігались у 23,7% ($n = 32$) пацієток, однібічні – у 56,3% ($n = 76$).

Таблиця 3

Локалізації кишечних уражень у пацієток із KE за анатомічним розподілом і компартментами С та FI #ENZIAN ($n = 135$)

Локалізація уражень кишечника	К-сть пацієток	
	Абс. к-сть	%
Компартмент С:	113	83,7
Пряма кишка	51	37,8
Ректосигмоїдний відділ	62	45,9
Компартмент FI:	33	24,4
Сигмоподібна кишка	19	14,1
Сліпа кишка	5	3,7
Апендикс	5	3,7
Ободова кишка	3	2,2
Тонкий кишечник	1	0,7

Таблиця 4

Компартмент С #ENZIAN за розмірами ($n = 113$)

Розмір ендометріюїдного вузла на прямій кишці	К-сть пацієток	
	Абс. к-сть	%
C1	28	24,8
C2	61	54,0
C3	24	21,2
Усього	113	100,0

Таблиця 5

Форми кишечних уражень у пацієток згідно з #ENZIAN ($n = 135$)

Компартменти #ENZIAN	К-сть хворих	
	Абс. к-сть	%
Мультицентричні ураження	11	8,1
C1 + FI	2	1,5
C2 + FI	6	4,4
C3 + FI	3	2,2
Мультифокальні ураження	41	30,4
Компартмент С, вузлів	37	27,4
2	20	14,8
> 2	17	12,6
Компартмент FI, вузлів	4	3,0
2	3	2,2
> 2	1	0,7

Таблиця 6

Частота ізольованих та поєднаних форм KE за #ENZIAN ($n = 135$)

Форми KE	К-сть пацієток	
	Абс. к-сть	%
Ізольовані форми:	5	3,7
Компартмент С:	4	3,0
C1	0	0
C2	3	2,2
C3	1	0,7
Компартмент FI	1	0,7
Поєднані форми	130	96,3
Усього	135	100,0

Аденоміоз (компаратмент FA) виявлено у 40,0% (n = 54) жінок. Ендометріодне ураження сечового міхура (компаратмент FB) спостерігалось у 11,8% (n = 16) хворих. Ураження сечовода (компаратмент FU) – у 7,4% (n = 10) пацієнток.

На сьогодні у науковій літературі існує суттєвий дефіцит даних щодо частоти та локалізаційної структури KE, а також його асоціацій з іншими формами й субтипамі ендометріозу. За даними літератури, частота KE коливається від 3,8 до 37% [5, 8, 20], за іншими даними – від 8 до 12% [10, 21].

Недостатність даних щодо частоти KE та його поєднань може суттєво впливати на формування діагностичних і лікувальних алгоритмів й оцінку хірургічних ризиків. KE виявлено у 32,1% жінок, що становить понад третину випадків лапароскопічно верифікованого ендометріозу. Найчастіше ураження локалізувалися у ректосигмоїдному відділі (45,9%), прямій (37,8%) та сигмоподібній кишці (14,1%); проксимальні ураження товстого кишечника становили до 3,4%. Найрідше відзначали ураження тонкого кишечника – 0,7%.

Дані літератури щодо локалізаційної структури KE підтверджують, що найчастіше уражуються пряма та сигмоподібна кишка (до 90%), тоді як ураження інших сегментів трапляються рідше, хоча також можливі [2, 16, 22]. У цьому дослідженні сегменти кишечника було виокремлено, а ректосигмоїдний згин розглянуто як окрему анатомічну ділянку. Саме такий поділ є корисним для подальшого аналізу ефективності діагностичних заходів і може сприяти оптимізації стратегій ведення пацієнток.

Детальне вивчення локалізаційної структури KE важливе в контексті класифікації #ENZIAN, яка вважається валідною та рекомендованою для опису глибокого ендометріозу в діагностичних і хірургічних звітах [7, 23]. Ця класифікація дозволяє картувати ураження для повного розуміння поширеності глибокого ендометріозу й ухвалення клінічних рішень. У класифікації #ENZIAN KE описується компартментами C (Rectum) та FI (Intestinum). У літературі щодо анатомічних меж цих компартментів існують певні розбіжності. Зокрема, у низці досліджень сигмоподібна кишка включена до компартменту C [24, 25]. Згідно з консенсусом експертів, компартмент FI охоплює ураження вище ректосигмоїдного з'єднання (на рівні ≥ 16 см від анального отвору) – тобто ураження проксимальної частини сигмоподібної кишки, ободової, сліпої кишки, апендикса та тонкого кишечника [7]. У цьому дослідженні при описі компартментів використано саме положення, наведені в зазначеному вище консенсусі. Відповідно, до компартменту C включено відділи прямої кишки й ректосигмоїдний згин, а компартмент FI охоплював сигмоподібну кишку та інші проксимальні відділи товстого кишечника й тонкий кишечник. Такий розподіл анатомічних сегментів на компартменти є коректним і для визначення тактики хірургічного втручання. Класифікація #ENZIAN також дає змогу оцінювати розміри кишечних вузлів компартменту C. Водночас важливим обмеженням є відсутність такої можливості для компартменту FI та значні розбіжності у визначенні розмірів, що відповідають категорії C2 (1–3 см).

KE може мати мультифокальний (наявність множинних (≥ 2 вузлів) уражень одного сегмента) або мультицентричний характер (ураження кількох сегментів), а також проявлятися одиничними вузлами [26, 27]. Мультифокальні ураження виявлено у 41 (30,4%) пацієнтки. У таких випадках враховували найбільший розмір вузла та класифікували згідно з #ENZIAN; при злитті вузлів їхні розміри оцінювали сумарно. Мультицентричні ураження виявлено в 11 (8,1%) пацієнток; дані аналізу комбінацій наведені відповідно до компартментів класифікації. Наявність мультифокальних і мультицентричних форм уражень, а також розміри та локалізація вузлів мають важливе значення для планування діагностичних і лікувальних підходів [2]. У деяких випадках мультифокальні ураження можуть потребувати більш радикальних оперативних втручань.

KE часто поєднується з іншими формами та субтипамі ендометріозу й рідко є ізольованим, хоча такі випадки також описані [10, 28]. У поточному дослідженні ізольований KE виявлено у 3,7% пацієнток. Враховувалися не лише поєднання з глибокими ураженнями, а й з ураженнями яєчників, перитонеальним ендометріозом та ураженнями інших органів і структур відповідно до класифікації #ENZIAN. Відносно рідкісні ізольовані форми уражень, неспецифічна симптоматика в комбінації з недовідками діагностичних заходів можуть знижувати рівень настороженості хірурга щодо KE і призводити до діагностичних помилок, зокрема під час диференційної діагностики з іншою колоректальною патологією, включно з онкологічними захворюваннями.

Найчастіше KE поєднується з ураженнями компартментів P (90,4%), B (80%) та O (79,2%), а також їх комбінаціями. Деяко рідше відзначали поєднання KE з компартментами A (69,6%) та FA (40,0%). Найбільш рідкісними були ураження компартментів FB (11,8%) та FU (7,4%) #ENZIAN. У 94,8% випадків виконано адгезіолізис, при цьому тяжкий злуковий процес зі значно спотвореною анатомією (“frozen pelvis”) спостерігався у значної частини пацієнток (54,8 %). Поєднаний ендометріоз часто фіксували у жінок із KE, однак повного аналізу на основі розширеної шкали #ENZIAN у літературі не спостерігається. Розуміння таких поєднань є важливим для лікувальних стратегій, оскільки такі пацієнтки потребують застосування спеціальних хірургічних технік [16].

Обмежені можливості візуалізаційних (ультразвукове дослідження, магнітно-резонансна томографія) та інструментальних (колоноскопія) методів дослідження впливають на точність доопераційної діагностики кишечних уражень [27]. У багатьох літературних джерелах наголошується, що різноманіття локалізацій KE, складність асоціацій, недостатня точність передопераційних діагностичних заходів створюють складні умови для ведення пацієнток, а певні ураження можуть бути виявлені лише під час оперативних процедур [29–31]. Значна частина пацієнток із KE потребує експансивних тазових втручань, включно з резекцією кишечника з накладанням анастомозу та, за потреби, ілеостоми. Такі складні оперативні техніки обов'язково потребують детального обговорення та отримання згоди пацієнтки на їх проведення на доопераційному етапі, ретельної

підготовки до операції, залучення суміжних спеціалістів (хірургів, урологів), оскільки вони пов'язані з високим ризиком інтра- та післяопераційних ускладнень і мають виконуватися у спеціалізованих експертних центрах [5, 11, 12, 32, 33].

ВИСНОВКИ

У дослідженні проаналізовано частоту та різноманітність анатомічних локалізацій і форм КЕ, а також вперше вивчено його поєднання з іншими формами й субтипами ендометріозу на основі класифікації #ENZIAN (2021). КЕ діагностовано у 32,1% пацієток із лапароскопічно

верифікованим ендометріозом. Найчастіше ураження локалізувалися у ректосигмоїдному відділі (45,9%) та прямій кишці (37,8%), що відповідає компартменту С за #ENZIAN. Одиначні вузли виявлялися у 69,6% пацієток, мультифокальні ураження – у 30,4%, а мультицентричні – у 8,1%. У 96,3% випадків КЕ поєднувався з іншими формами та субтипами ендометріозу, а у 94,8% пацієток супроводжувався злуковим процесом.

У клінічному аспекті ці дані є корисними для лікарів гінекологічних та загальних хірургічних спеціальностей і дають змогу підвищити ефективність ведення цієї складної категорії пацієток.

Відомості про авторів

Очеретна Юлія Сергіївна – Одеський національний медичний університет; тел.: (098) 737-37-37. *E-mail: ocheretnaya2048@gmail.com*

ORCID: 0009-0005-1063-8424

Шевченко Ольга Іванівна – Одеський національний медичний університет. *E-mail: oishevchenko2011@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-1715-1222

Шитова Ганна Валентинівна – Одеський національний медичний університет. *E-mail: shytovaonmu@gmail.com*

ORCID: 0009-0003-4732-3587

Гладчук Ігор Зіновійович – Одеський національний медичний університет. *E-mail: igor.gladchuk@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-2926-4125

Information about the authors

Ocheretna Yuliia S. – Odesa National Medical University; tel.: (098) 737-37-37. *E-mail: ocheretnaya2048@gmail.com*

ORCID: 0009-0005-1063-8424

Shevchenko Olga I. – Odesa National Medical University. *E-mail: oishevchenko2011@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-1715-1222

Shytova Hanna V. – Odesa National Medical University. *E-mail: shytovaonmu@gmail.com*

ORCID: 0009-0003-4732-3587

Hladchuk Igor Z. – Odesa National Medical University. *E-mail: igor.gladchuk@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-2926-4125

ПОСИЛАННЯ

- International working group of AAGL, ESGE, ESHRE and WES; Tomassetti C, Johnson NP, Petrozza J, Abrao MS, Einarsson JI, et al. An International Terminology for Endometriosis, 2021. *J Minim Invasive Gynecol.* 2021;28(11):1849-59. doi: 10.1016/j.jmig.2021.08.032.
- Habib N, Centini G, Lazzeri L, Amoroso N, El Khoury L, Zupi E, et al. Bowel endometriosis: Current perspectives on diagnosis and treatment. *Int J Womens Health.* 2020;12:35-47. doi: 10.2147/IJWH.S190326.
- Nezhat C, Li A, Falik R, Copeland D, Razavi G, Shakib A, et al. Bowel endometriosis: diagnosis and management. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(6):549-59. doi: 10.1016/j.ajog.2017.09.023.
- Yong PJ, Bedaiwy MA, Alotaibi F, Anglesio MS. Pathogenesis of bowel endometriosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2021;71:2-13. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2020.05.009.
- Ferrero S, Stabilini C, Barra F, Clarizia R, Roviglione G, Ceccaroni M. Bowel resection for intestinal endometriosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2021;71:114-128. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2020.05.008.
- Guadagno A, Grillo F, Vellone VG, Ferrero S, Fasoli A, Fiocca R, et al. Intestinal endometriosis: Mimicker of inflammatory bowel disease? *Digestion.* 2015;92(1):14-21. doi: 10.1159/000430908.
- Keckstein J, Saridogan E, Ulrich UA, Sillem 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.
- Tsuei A, Nezhat F, Amiratif N, Najmi Z, Nezhat A, Nezhat C. Comprehensive management of bowel endometriosis: Surgical techniques, outcomes, and best practices. *J Clin Med.* 2025;14(3):977. doi: 10.3390/jcm14030977.
- Ceccaroni M, Clarizia R, Mussi EA, Stepniowska AK, De Mitri P, Ceccarello M, et al. "The Sword in the Stone": radical excision of deep infiltrating endometriosis with bowel shaving – a single-centre experience on 703 consecutive patients. *Surg Endosc.* 2022;36(5):3418-31. doi: 10.1007/s00464-021-08663-z.
- Ceccaroni M, Baggio S, Capezuoli T, Albanese M, Mainardi P, Zorzi C, et al. Conservative management of bowel endometriosis: Cross-sectional analysis for assessing clinical outcomes and quality-of-life. *J Clin Med.* 2024;13(21):6574. doi: 10.3390/jcm13216574.
- Limbachiya D, Tiwari R, Kumari R, Agrawal M. Bowel endometriosis management by colorectal resection: Laparoscopic surgical technique & outcome. *JSLs.* 2023;27(1):e2022.00075. doi: 10.4293/JSLs.2022.00075.
- Abo C, Moatassim S, Marty N, Saint Ghislain M, Huet E, Bridoux V, et al. Postoperative complications after bowel endometriosis surgery by shaving, disc excision, or segmental resection: A three-arm comparative analysis of 364 consecutive cases. *Fertil Steril.* 2018;109(1):172-8.e1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.10.001.
- Bong JW, Yu CS, Lee JL, Kim CW, Yoon YS, Park IJ, et al. Intestinal endometriosis: Diagnostic ambiguities and surgical outcomes. *World J Clin Cases.* 2019;7(4):441-51. doi: 10.12998/wjcc.v7.i4.441.
- Afors K, Centini G, Fernandes R, Murtada R, Zupi E, Akladios C, et al. Segmental and discoid resection are preferential to bowel shaving for medium-term symptomatic relief in patients with bowel endometriosis. *J Minim Invasive Gynecol.* 2016;23(7):1123-29. doi: 10.1016/j.jmig.2016.08.813.
- Abrao MS, Andres MP, da Cunha Vieira M, Borrelli GM, Neto JS. Clinical and sonographic progression of bowel endometriosis: 3-Year follow-up. *Reprod Sci.* 2021;28(3):675-82. doi: 10.1007/s43032-020-00346-9.
- Chapron C, Chopin N, Borghese B, Foulot H, Dousset B, Vacher-Lavenu MC, et al. Deeply infiltrating endometriosis: pathogenetic implications of the anatomical distribution. *Hum Reprod.* 2006;21(7):1839-45. doi: 10.1093/humrep/del079.
- Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D'Hooghe T, De Bie B, et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod.* 2014;29(3):400-12. doi: 10.1093/humrep/det457.
- 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.
- Ministry of Health of Ukraine. Unified clinical protocol for primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care tactics for managing patients with genital endometriosis. 2022. Order No. 151; 2022 Jan 24. 56 p.
- Wolthuis AM, Meuleman C, Tomassetti C, D'Hooghe T, de Buck van Overstraeten A, D'Hoore A. Bowel endometriosis: colorectal surgeon's perspective in a multidisciplinary surgical team. *World J Gastroenterol.* 2014;20(42):15616-23. doi: 10.3748/wjg.v20.i42.15616.

21. Abrão MS, Petraglia F, Falcone T, Keckstein J, Osuga Y, Chapron C. Deep endometriosis infiltrating the recto-sigmoid: critical factors to consider before management. *Hum Reprod Update*. 2015;21(3):329-39. doi: 10.1093/humupd/dmv003.
22. Roman H, Ness J, Suci N, Bridoux V, Gourcerol G, Leroi AM, et al. Are digestive symptoms in women presenting with pelvic endometriosis specific to lesion localizations? A preliminary prospective study. *Hum Reprod*. 2012;27(12):3440-9. doi: 10.1093/humrep/des322.
23. Condous G, Gerges B, Thomasin-Naggara I, Becker C, Tomassetti C, Krentel H, et al. Non-invasive imaging techniques for diagnosis of pelvic deep endometriosis and endometriosis classification systems: an International Consensus Statement. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2024;64(1):129-44. doi: 10.1002/uog.27560.
24. Lee SY, Koo YJ, Lee DH. Classification of endometriosis. *Yeungnam Univ J Med*. 2021;38(1):10-8. doi: 10.12701/yujm.2020.00444.
25. Montanari E, Keckstein J, Hudelest G. Pain symptoms and disease extent in deep infiltrating endometriosis (DIE): how to score: rASRM, ENZIAN? *Global Reprod Health*. 2020;5(2):e37. doi: 10.1097/GRH.000000000000037.
26. Piketty M, Chopin N, Dousset B, Millischer-Bellaische AE, Roseau G, Leconte M, et al. Preoperative work-up for patients with deeply infiltrating endometriosis: transvaginal ultrasonography must definitely be the first-line imaging examination. *Hum Reprod*. 2009;24(3):602-7. doi: 10.1093/humrep/den405.
27. Guerriero S, Condous G, van den Bosch T, Valentin L, Leone FP, Van Schoubroeck D, et al. Systematic approach to sonographic evaluation of the pelvis in women with suspected endometriosis, including terms, definitions and measurements: a consensus opinion from the International Deep Endometriosis Analysis (IDEA) group. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016;48(3):318-32. doi: 10.1002/uog.15955.
28. Knez J, Bean E, Nijjar S, Tellum T, Chaggar P, Jurkovic D. Natural progression of deep pelvic endometriosis in women who opt for expectant management. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2023;102(10):1298-305. doi: 10.1111/aogs.14491.
29. Pascoal E, Wessels JM, Aas-Eng MK, Abrao MS, Condous G, Jurkovic D, et al. Strengths and limitations of diagnostic tools for endometriosis and relevance in diagnostic test accuracy research. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2022;60(3):309-27. doi: 10.1002/uog.24892.
30. Ferrero S, Barra F, Scala C, Condous G. Ultrasonography for bowel endometriosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2021;71:38-50. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2020.05.010.
31. Bazot M, Kermarrec E, Bendifallah S, Daraï E. MRI of intestinal endometriosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2021;71:51-63. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2020.05.013.
32. Klebanoff JS, Barnes WA, Denny K, Mangini MG, Kazma J, Laganà AS, et al. Rates of anastomotic leak and fistula following surgical management of bowel endometriosis: a comparison of shaving, discoid excision, and segmental resection. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2021;43(2):145-50. doi: 10.1515/hmbci-2020-0065.
33. Vercellini P, Sergenti G, Buggio L, Frattaruolo MP, Dridi D, Berlanda N. Advances in the medical management of bowel endometriosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2021;71:78-99. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2020.06.004.

Стаття надійшла до редакції 26.08.2026. – Дата першого рішення 29.08.2026. – Стаття подана до друку 14.10.2026

Роль вітаміну D як опосередкованого маркера оваріального резерву в жінок із рецидивними функціональними кістами яєчників

В. В. Мохній¹, О. М. Макарчук¹, М. І. Римарчук¹, О. М. Перхулін¹, О. І. Боднарюк²

¹Івано-Франківський національний медичний університет

²Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Зв'язок між D-статусом та фолікулярним резервом яєчників у пацієнок із функціональними кістами є недостатньо вивчений.

Мета дослідження: оцінити зміни окремих параметрів оваріального резерву в пацієнок із рецидивними функціональними кістами яєчників з урахуванням статусу вітаміну D.

Матеріали та методи. Проведено проспективне дослідження 130 жінок репродуктивного віку з безпліддям та функціональними кістами яєчників, які сформувавши три досліджувані групи: 1) основна група – 70 пацієнок із безпліддям та рецидивними функціональними кістами яєчників – розділена на дві підгрупи: підгрупа А – 30 пацієнок із дефіцитом 25(OH)D, підгрупа В – 40 осіб із недостатністю 25(OH)D; 2) група порівняння – 30 жінок із нормальними параметрами цього біотрансмітера у сироватці крові; 3) контрольна група – 30 умовно здорових пацієнок із нормальним рівнем 25(OH)D без порушення менструального циклу. Оваріальний резерв оцінювали за такими параметрами: концентрація фолікулостимулювального гормону (ФСГ), антимюллерового гормону (АМГ), ультразвукове сканування органів малого таза з визначенням об'єму яєчників та кількості антральних фолікулів.

Результати. Критично низьке значення АМГ (< 0,3 нг/мл) не виявили, в основній групі відмітили знижений рівень у 28,6%, у групі порівняння відповідно у 6,7%. Концентрація рівня ФСГ у 33 осіб основної групи (47,1%) була статистично вищою проти даних у групі контролю ($p < 0,05$). У 20 пацієнок із низьким фолікулярним резервом дефіцит 25(OH)D відзначався в усіх зразках, у 30,0% параметри були близькі до критичних.

Висновки. Потенційно бідний фолікулярний резерв пов'язаний із дефіцитом 25(OH)D, хірургічними втручаннями на органах малого таза в анамнезі, спайковим процесом, метаболічними порушеннями, ендометріозом, соматичними захворюваннями, при цьому переважає первинна форма інфертильності.

Ключові слова: кісти яєчників, безпліддя, оваріальний резерв, вітамін D, ожиріння, інфекція.

The role of vitamin D as an indirect marker of ovarian reserve in women with recurrent functional ovarian cysts

V. V. Mokhnii, O. M. Makarchuk, M. I. Rymarchuk, O. M. Perkhulyn, O. I. Bodnariuk

The relationship between D status and ovarian follicular reserve in patients with functional cysts is insufficiently studied.

The objective: to evaluate changes in certain parameters of ovarian reserve in patients with recurrent functional ovarian cysts, taking into account vitamin D status.

Materials and methods. A prospective study of 130 women of reproductive age with infertility and functional ovarian cysts was conducted. The participants formed three study groups: 1) the main group – 70 patients with infertility and recurrent functional ovarian cysts – was divided into two subgroups: subgroup A – 30 patients with 25(OH)D deficiency, subgroup B – 40 patients with 25(OH)D insufficiency; 2) a comparison group – 30 women with normal levels of this biotransmitter in their blood serum; 3) control group – 30 healthy patients with normal levels of 25(OH)D without menstrual cycle disorders. Ovarian reserve was assessed based on the following parameters: concentration of follicle-stimulating hormone (FSH), anti-Müllerian hormone (AMH), ultrasound scanning of the pelvic organs to determine ovarian volume and the number of antral follicles.

Results. Critically low AMH value (< 0.3 ng/mL) was not detected, in the main group 28.6% of patients had reduced level, in the comparison group – 6.7%, respectively. The FSH concentration in 33 patients in the main group (47.1%) was statistically higher compared to the control group ($p < 0.05$). In 20 women with low follicular reserve, 25(OH)D deficiency was found in all samples, and in one third (30.0%) the parameters were close to critical levels.

Conclusions. Potentially poor follicular reserve is associated with 25(OH)D deficiency, a history of pelvic surgery, adhesions, metabolic disorders, endometriosis, and somatic diseases, with primary infertility predominating.

Keywords: ovarian cysts, infertility, ovarian reserve, vitamin D, obesity, infection.

Частина кіст у структурі доброякісних пухлинних утворень яєчників, за даними різних авторів, становить від 17 до 30%, де найчастіше зустрічаються фолікулярні кісти (ФКЯ) (близько 90%) та кісти жовтого тіла (5%) [1, 2]. Функціональні кісти яєчників вини-

кають переважно у репродуктивному віці (до 60%). Серед оперативних втручань ця патологія досягає 25–30% і за останні десятиліття демонструє зростання від 12 до 25% [1], подібні дані наводяться в численних публікаціях [3–5].

За даними В. І. Пирогової та співавт., відсутність активного менеджменту при ФКЯ на користь пасивного спостереження супроводжується високим рівнем рецидивів ФКЯ (до 36,9%), а також ризиком ургентної госпіталізації (30,0%) й необхідністю оперативних втручань (54,5%) [6]. Слід відзначити, що частота рецидивів після лапароскопічної фенестрації (розкриття) ФКЯ становить близько 8% протягом 20 міс. спостереження, де найвищий ризик досягається при аспірації кісти (до 30–50%) [7].

Як демонструють опрацьовані в наукометричних базах Scopus та Web of Science за останні 10 років літературні джерела, реальна статистика поширеності кіст яєчників досі не встановлена, оскільки вважається, що у багатьох пацієнток ця патологія є безсимптомною і не діагностованою, а також залежною від досліджуваної популяції [1, 8–12]. Приблизно у 4% жінок автори виявляли кісти в постменопаузі, а у вибірці з 335 безсимптомних жінок віком від 24 до 40 років частота доброякісних утворень яєчників сягала 7,8% [8]. Інше дослідження показало, що поширеність простої однокамірної кісти яєчників у жінок у постменопаузі становить 2,5% [9], а при опитуванні 33 739 жінок у 46,7% була виявлена кіста яєчників під час виконання трансвагінального ультразвукового дослідження, причому у 63,2% випадках аномалія зникла при наступних ультразвукових дослідженнях [10–12].

На думку В. І. Пирогової та співавт., безсимптомні ФКЯ виявляють у 17,3% жінок, у 39,1% пацієнток – із порушеною фертильністю, у 28,2% – із розладами менструального циклу (МЦ) та у 15,5% – із хронічним тазовим болем, рецидиви ФКЯ мали місце в 36,9% пацієнток, кісти жовтого тіла – у 38,0% [1].

Вітчизняні наукові дослідження демонструють значну поширеність ФКЯ (до 80%), причому у пізньому репродуктивному віці з більшим відсотком (до 98,4% проти 45–50% у категорії пацієнток віком до 30 років), 34,5% вказували на олігоменорею та аменорею, 65,8% – на аномальні маткові кровотечі [1, 2, 5]. При цьому рівень антимюллерового гормону (АМГ) мав тенденцію до низьких параметрів із віком, також негативну кореляцію з Е2 та позитивну кореляцію із загальним тестостероном [13]. Навіть у молодих жінок (< 40 років) із фолікулярними кістами та порушеннями МЦ відзначають низький рівень АМГ [13].

На сьогодні ФКЯ є поліетіологічною клінічною проблемою, де провідними патогенетичними механізмами є запальний, аутоімунний та гормональний компоненти. Важливу роль відіграють вік, прями хірургічні інтервенції як на яєчниках, так і в результаті оперативних втручань на органах малого таза (міомектомія, сальпінгектомія), що сприяє пошкодженню фолікулярного апарату внаслідок порушення кровопостачання й іннервації та вимагає пошуку методів корекції [14]. До кінця не з'ясованим і дискусійним залишаються уявлення, наведені в окремих публікаціях, про патогенетичні аспекти формування ФКЯ: провідними вважають гормональні та запальні чинники, а вплив на оваріальний резерв вимагає уточнення й конкретизації [15, 16]. Згідно з окремими даними, наявність ФКЯ сама по собі не впливає на оваріальний резерв, і рі-

вень АМГ у пацієнток із ФКЯ без операцій в анамнезі відповідає показникам контрольної групи. Натомість у жінок із рецидивами кіст або перенесеними хірургічними втручаннями на яєчниках спостерігається статистично значуще виснаження резерву, що підтверджується нижчими показниками АМГ ($2,2 \pm 0,3$ нг/мл та $3,1 \pm 0,2$ нг/мл відповідно) [16].

Останніми роками певну увагу приділяють метаболічним порушенням, передусім ролі кишкової мікробіоти та її впливу на інсулінорезистентність, що тісно пов'язано з виникненням синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ) [17]. Незаперечним залишається факт, що надлишкова вага й ожиріння впливають на жіночу репродуктивну функцію, порушуючи загальний метаболізм організму, гормональний метаболізм та фолікулярне середовище [18]. За даними опрацьованих публікацій, ФКЯ здійснюють складний патогенетичний вплив на репродуктивний потенціал пацієнток, погіршуючи результати допоміжних репродуктивних технологій [19, 20].

У поданих наукових дослідженнях останніх десятиліть досить широко розглядається оваріальний ефект вітаміну D при різних варіантах репродуктивних порушень, зокрема в разі СПКЯ, де важливими є підтримка адекватного метаболічного гомеостазу шляхом впливу на інсулінорезистентність, корекція гормонального дисбалансу та запальних процесів як вагомих компонентів репродуктивної патофізіології [21]. У багатьох тканинах організму людини є рецептори вітаміну D, зокрема в яєчниках, ендометрії, епітеліальних клітинах маткових труб, плаценті, децидуальних клітинах, гіпоталамусі й гіпофізі, що свідчить про беззаперечний вплив порушень метаболізму цього біомаркера на репродуктивне здоров'я жінки [22–24]. Адекватні дози вітаміну D опосередковано сприяють нормалізації синтезу стероїдних гормонів, дисбаланс та дефіцит яких здатні ініціювати рецидиви функціональних новоутворень, посилюють регуляторну дію через специфічні рецептори механізмів синтезу фолікулостимулювального гормону (ФСГ) та АМГ, що запобігає відтермінуванню розриву фолікула або передчасній його лютеїнізації. Ще одним важливим ефектом є зниження рівня системного запалення низької градації, здатного виснажувати оваріальний резерв і діяти як природний інгібітор надмірної проліферації [21, 25–29]. Дослідження останніх років чітко демонструють, що зміна оваріального резерву тісно пов'язана з дефіцитом цієї важливої гормоноактивної речовини в організмі жінки [30–32].

Автори у своїх наукових публікаціях широко обговорюють механізми дії вітаміну D₃ на розвиток фолікулів, виокремлюючи ключові моменти: насамперед це дія ферментів, які беруть участь у синтезі та метаболізмі вітаміну D₃, виявлені в яєчниковій тканині; крім того, у фолікулах виявляють рецептори вітаміну D₃, що забезпечує специфічний вплив під час розвитку фолікулів. Наукові роботи показують, що вітамін D₃ сприяє росту фолікулів, посилює розвиток гранульозних клітин та ооцитів, а також проліферацію гранульозних клітин, стимулюючи синтез стероїдних гормонів і регуляцію клітинного циклу [33].

Вітамін D₃ чинить протизапальну дію, зменшуючи оксидативний стрес та кінцеві продукти глікозування, пом'якшуючи негативний вплив запалення на розвиток фолікулів. Ці функції вітаміну D₃ демонструють й інші дослідження клінічного застосування у програмах лікування СПКЯ, покращення жіночої фертильності та результатів програм допоміжних репродуктивних технологій [33–36].

У дослідженнях В. Е. Tóth та співавт. вивчали вплив добавок вітаміну D на морфологію яєчників, тривалість циклу та овуляторну дисфункцію при СПКЯ [21]. Автори навели переконливі дані покращення морфології яєчників та регулярності МЦ у понад половини пацієнток, значного збільшення частоти овуляції, а також статистично значущого зниження середнього рівня тестостерону в пацієнток зі співвідношенням лютеїнізувального гормону (ЛГ)/ФСГ > 2 [21].

Вітчизняні спостережні дослідження також показують, що неадекватні рівні вітаміну D можуть негативно впливати на репродуктивну функцію у пацієнток із функціональними кістами, порушуючи гормональний баланс, розвиток фолікулів та процеси імплантації [37].

Загалом зв'язок між D-статусом і змінами маркерів оваріального резерву яєчників є недостатньо вивчений, а наукові положення суперечливі, та практично немає результатів досліджень у пацієнток із функціональними кістами яєчників.

Мета дослідження: оцінити зміни окремих параметрів оваріального резерву в пацієнток із рецидивними функціональними кістами яєчників з урахуванням статусу вітаміну D.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

В основу роботи покладено результати проспективного дослідження 130 жінок репродуктивного віку з безпліддям та функціональними кістами яєчників, що спостерігалися в закладах м. Івано-Франківська (Комерційне неприбуткове підприємство «Івано-Франківський обласний перинатальний центр Івано-Франківської обласної ради») за період 2022–2025 рр. При цьому було враховано основні принципи Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини як об'єкта дослідження» та Настанови з належної клінічної практики (Good Clinical Practice) Міжнародної ради з гармонізації технічних вимог до лікарських засобів для людини (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, 1996), із дотриманням принципів конфіденційності та етики (витяг із протоколу № 128/23 засідання комісії з питань біоетики від 29.11.2023 р. Івано-Франківського національного медичного університету (ІФНМУ)).

Було сформовано три досліджувані групи: 1) основна група, в яку увійшло 70 пацієнток із безпліддям та рецидивними ФКЯ, була розділена на дві підгрупи: підгрупа А – 30 пацієнток із дефіцитом вітаміну D, підгрупа В – 40 осіб із недостатністю вітаміну D; 2) група порівняння – 30 жінок із порушенням репродуктивного потенціалу, ФКЯ та нормальними

параметрами цього біотрансмітера у сироватці крові; 3) контрольна група, в яку увійшло 30 умовно здорових пацієнток із нормальним рівнем вітаміну D без порушення МЦ.

За нормальні значення 25(OH)D у сироватці венозної крові приймали параметри в діапазоні 30–60 нг/мл, недостатність – 21–29 нг/мл та дефіцит – < 20 нг/мл.

Середні параметри рівня вітаміну D у підгрупі А становили 15,24 ± 1,34 нг/мл (13,90–16,58 нг/мл), у підгрупі В – 22,38 ± 4,26 нг/мл (18,12–26,64 нг/мл), у групі порівняння – 44,12 ± 3,42 нг/мл (40,70–47,54 нг/мл), у контрольній групі – 66,42 ± 3,14 нг/мл (63,28–69,56 нг/мл).

Критеріями включення стали: репродуктивний вік жінки, безпліддя, наявність функціонального кістозного утворення протягом більше ніж 3 міс., повторні епізоди сонографічної візуалізації кістозного утворення протягом 2 років, інформована згода на участь у дослідженні. Критерії виключення: гострі запальні захворювання органів малого таза, резекція яєчника або одностороння оваріектомія, гістеректомія, пухлини яєчників нефункціонального характеру, тяжкі соматичні захворювання, онкопатологія, відмова від участі в дослідженні.

Аналіз анамнестичних даних проводили шляхом ретроспективного опрацювання медичної документації (виписок з амбулаторних карт, протоколів методів візуального дослідження, зокрема ультразвукової діагностики та, за наявності, магнітно-резонансної томографії). Візуальну діагностику здійснювали на ультразвуковій системі експертного класу Voluson E8 BT15 (General Electric, США) із застосуванням мультисекторного трансвагінального та конвексного (3,5 МГц) датчиків.

Оваріальний резерв оцінювали за такими параметрами: концентрація ФСГ, ЛГ, інгібіну В, АМГ у сироватці крові, ультразвукове сканування органів малого таза з визначенням об'єму яєчників, кількості антральних фолікулів при сонографії на 2–3-й день МЦ.

Для дослідження ФСГ, ЛГ, інгібіну В, АМГ використовували сироватку крові. Визначення рівня гормонів проводили імунофлюоресцентним методом за допомогою стандартних наборів “DELPIA” на флюоримунному аналізаторі 1420 VIKTOR фірми “Wallac Oy” (Фінляндія).

Основні показники гормонального статусу та рівень 25(OH)D у сироватці венозної крові визначали методом імуноферментного аналізу на аналізаторі Stat Fax 3200 (Awareness Technology Inc., США) з використанням реагентів 25-OH Vitamin D (total) ELISA (EUROIMMUN, Німеччина). Отримані результати оцінювали в межах референтних параметрів, які надавалися лабораторією закладу, де виконано дослідження.

Проведене наукове дослідження є фрагментом міжкафедральної науково-дослідної роботи кафедр акушерства та гінекології ім. І. Д. Ланового й акушерства та гінекології післядипломної освіти ІФНМУ «Розробка діагностичної тактики та патогенетичне обґрунтування ефективних методів збереження та відновлення репродуктивного потенціалу та покращення параметрів якості життя жінки при акушерській та гінекологічній патології» (№ державної реєстрації 0121U109269, терміни виконання 2021–2026 рр.), де авторка є співвиконавицею.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням програмного пакета STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc., США). Оцінювання вірогідності розбіжностей між середніми величинами здійснювали за допомогою t-критерію Стьюдента для кількісних даних, для категоріальних – критерій χ^2 Пірсона, для визначення сили зв'язку між незалежними змінними та досліджуваним станом розраховували відношення шансів (ВШ) із 95% довірчим інтервалом (ДІ). Статистично значущими вважали результати при рівні $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік пацієнок в основній групі становив $28,7 \pm 0,2$ року, у контрольній – $33,9 \pm 0,3$ року, у 90,8% випадків (118) – це були жінки раннього репродуктивного віку (18–35 років), у 9,2% випадках (12) – після 35 років.

За даними літератури, саме жінки раннього репродуктивного віку є найбільш чутливими до утворення ФКЯ [16].

Слід зазначити, що в обох досліджуваних групах у 55 осіб (55,0%) визначали фолікулярні кісти, у 45 (45,0%) – кісти жовтого тіла. Ускладнення перебігу ФКЯ, попри рецидивний характер, було зафіксовано у 36 спостереженнях (36,0%), з яких у 27 випадках (75,0%) це вимагало оперативного втручання. При цьому лапароскопічно виконано 24 операції (88,9%).

Характеристика клініко-анамнестичних особливостей у жінок досліджуваних груп подана в табл. 1.

Слід зазначити, що за основними досліджуваними показниками підгрупи основної групи не демонстрували статистичних відмінностей.

В основній групі та групі порівняння пологи в анамнезі відзначено у 25 жінок (25%), з них у 12 випадках (12,0%) були 1 пологи, у 13 (13,0%) – 2 та більше, позаматкова вагітність – у 12 осіб (12,0%), штучне переривання вагітності – у 21 випадку (21%).

В основній групі домінувало первинне безпліддя, у групі порівняння – форма вторинної інфертильності, спроби *in vitro* fertilisation були невдалими у 4,5 раза частіше у разі дефіциту/недостатності вітаміну D (21 випадок – 30%) проти даних у групі порівняння (2 випадки – 6,7%).

Слід вказати на високу частку нейрообмінних порушень, де серед 70 пацієнок основної групи у 29 осіб (41,4%) відзначено ожиріння та надлишкова вага, у 20 (28,6% випадків) – тиреоїдопатії (дифузний вузловий зоб, хронічний аутоімунний тиреоїдит, гіпотиреоз), у більше як половині спостережень (41 – 58,6%) – дисгормональну мастопатію.

Отримані дані зіставні з літературними публікаціями, де надлишкова вага, гестаційний діабет і стрес-індуковані метаболічні порушення лежать в основі овуляторної дисфункції [4, 16, 38].

Без статистичних відмінностей між основною групою та групою порівняння зафіксовано такі показники: хронічні запальні процеси органів малого таза (38 (54,3%) та 16 випадків (53,3%) відповідно, $\chi^2 = 0,23$, $p > 0,05$), запальні процеси сечовидільної системи (20 (28,6%) та

Таблиця 1

Клініко-анамнестичні особливості обстежених жінок, абс. ч. (%)

Показники	Основна група, n = 70		Група порівняння, n = 30	p	Контрольна група, n = 30
	Підгрупа А, n = 30	Підгрупа Б, n = 40			
Пологи в анамнезі	4 (13,3)	7 (17,5)	14 (46,7)	0,0043	30 (100,0)
Ранні/пізні аборти (мимовільні)	7 (23,3)	9 (22,5)	7 (23,3)	0,9953	0 (0,0)
Безпліддя:					
первинне	19 (63,3)	23 (57,5)	9 (30,0)	0,0202	0 (0,0)
вторинне	11 (36,7)	17 (42,5)	21 (70,0)	0,0202	0 (0,0)
Невдали спроби <i>in vitro</i> fertilisation	10 (33,3)	11 (27,5)	2 (6,7)	0,0336	0 (0,0)
Тиреоїдопатії	8 (26,7)	12 (30,0)	2 (6,7)	0,0308	0 (0,0)
Ожиріння	12 (40,0)	17 (42,5)	5 (16,7)	0,3034	1 (3,3)
Мастопатія	20 (66,7)	21 (52,5)	7 (23,3)	0,0027	1 (3,3)
Запальні процеси органів малого таза	17 (56,7)	21 (52,5)	16 (53,3)	0,9382	5 (16,7)
Патологія органів травлення	10 (33,3)	14 (35,0)	8 (26,7)	0,7474	1 (3,3)
Запальні процеси сечовидільної системи	9 (30,0)	11 (27,5)	3 (10,0)	0,1255	1 (3,3)
Дисбіоз слизової оболонки	19 (63,3)	21 (52,5)	7 (23,3)	0,0054	4 (13,3)
Патологія шийки матки	20 (66,7)	23 (57,5)	7 (23,3)	0,0016	0 (0,0)
СПКЯ	17 (56,7)	21 (52,5)	5 (16,7)	0,0021	0 (0,0)
Патологія ендометрія	9 (30,0)	12 (30,0)	2 (6,7)	0,0396	0 (0,0)
Ендометріоз	12 (40,0)	15 (37,5)	4 (13,3)	0,0427	0 (0,0)
Операції на органах малого таза	9 (30,0)	11 (27,5)	4 (13,3)	0,2551	0 (0,0)

Примітки: p – достовірність даних основної групи проти показників групи порівняння, $p < 0,05$; СПКЯ – синдром полікістозних яєчників.

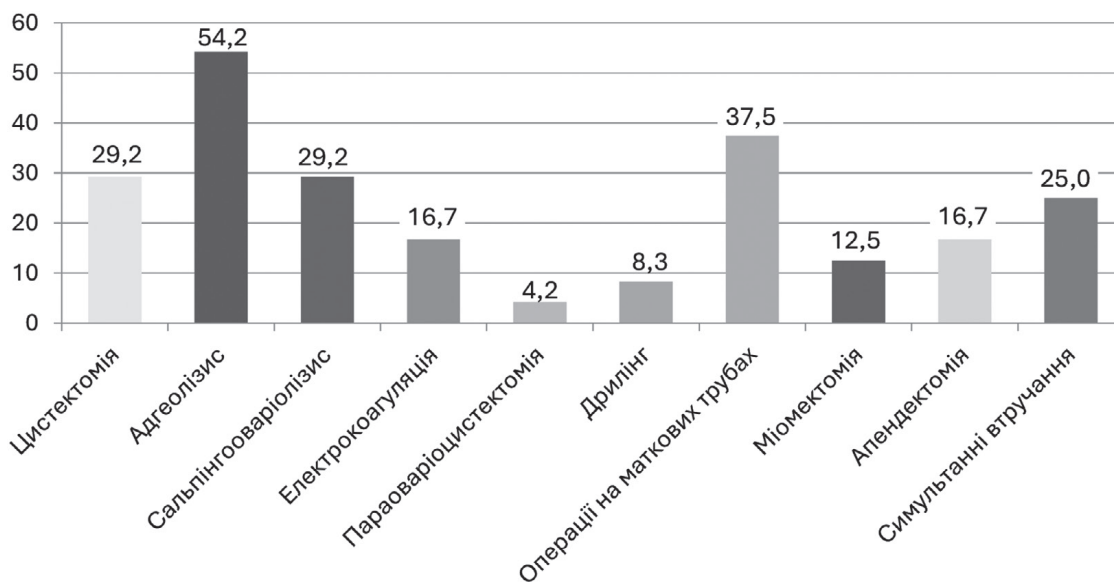


Рис. 1. Структура оперативних втручань на органах малого таза в основній та групі порівняння, % (n = 24)

3 (10,0%) відповідно, $\chi^2 = 3,11$, $p > 0,05$), захворювання шлунково-кишкового тракту, у тому числі синдром подразненого кишечника (24 (34,3%) та 8 (26,7%) відповідно, $\chi^2 = 0,26$, $p > 0,05$). Як демонструють дані літературних джерел, вказані стани також асоціюються з овуляторною дисфункцією та формуванням функціональних кіст яєчників [5, 39–43].

Значущою була частка супутньої гінекологічної патології в основній групі (n = 70), де домінували порушення мікробіому слизової оболонки репродуктивних шляхів (40 (57,1%) проти 7 випадків (23,3%) у групі порівняння, $\chi^2 = 8,33$, $p < 0,005$), патологія шийки матки (43 (61,4%) проти 7 (23,3%) у групі порівняння, $\chi^2 = 10,71$, $p < 0,005$), СПКЯ (або мультікістозна трансформація яєчників) (38 (54,3%) проти 5 (16,7%) у групі порівняння, $\chi^2 = 10,64$, $p < 0,005$), патологія ендометрія (гіперплазія або поліпи) (21 (30,0%) проти 2 (6,7%) у групі порівняння, $\chi^2 = 5,21$, $p < 0,05$), ендометріоз (27 (38,6%) проти 4 (13,3%) у групі порівняння, $\chi^2 = 5,13$, $p < 0,05$).

Високою була частка оперативних втручань на органах малого таза (24 випадки в основній та групі порівняння загалом), де цистектомія була виконана у 7 (29,2%), адгеолізис – у 13 (54,2%), сальпінгооваріолізис – у 7 (29,2%), електрокоагуляція тканини яєчника – у 4 (16,7%), параоваріоцистектомія – в 1 (4,2%), дрилінг – у 2 (8,3%), операції на маткових трубах – у 9 (37,5%), міомектомія – у 3 (12,5%), апендектомія – у 4 випадках (16,7%), симультанні втручання, де поряд з операцією на яєчниках проводили гістероскопію, хромогідротубацію, діатермоелектроексцизію тощо відзначено у 6 випадках (25,0%), у 4 пацієнок (16,7%) цистектомія була виконана з приводу рецидивного перебігу кіст (рис. 1).

Частота оперативних втручань в основній та групі порівняння не демонструвала статистичних відмінностей. Тобто фактор ятрогенного ураження яєчкової тканини та його вплив на оваріальний резерв є зрівняним за групами.

Показаннями до оперативного втручання стали позаматкова вагітність, розрив кісти з гемоперитонеумом, больовий синдром, наявність кістозного утворення розміром понад 6–8 см протягом 3 міс. моніторингу, персистенція кісти або зменшення її розмірів менше ніж у 2 рази протягом 3 міс., як компонент алгоритму діагностичного обстеження з приводу безпліддя за підозри на істинну пухлину та/або ендометріоз.

Основною скаргою у пацієнок на первинному огляді була відсутність вагітності за умови регулярного статевого життя, при цьому тривалість інфертильності у середньому становила $4,9 \pm 1,2$ року.

Водночас у разі функціональних кіст жінки обох груп вказували на аномальні маткові кровотечі (30 випадків – 30,0%), частіше за типом гіперполіменореї, дисменореї – у понад половині випадків (51 – 51,0%), а також у 58 спостереженнях (58,0%) – у вигляді міжменструальних кровомазань (табл. 2).

Оцінюючи характер МЦ в основній групі, слід вказати на статистично значуще подовження міжменструального інтервалу (27 випадків – 27,0%) у разі верифікації рецидивних ФКЯ та безпліддя на тлі дефіциту/недостатності вітаміну D, збільшення тривалості менструальних виділень (20 – 20,0%), відчуття дискомфорту в нижніх відділах живота (21 – 21,0%), хронічний тазовий біль (33 – 33,0%) та вказівки на спайковий процес у малому тазу (20 – 20,0%), діагностований інтраопераційно, у близько третині випадків – інфекція, що передається статевим шляхом (23 – 32,9%).

У разі дефіциту/недостатності вітаміну D у 70 осіб основної групи відносно групи порівняння статистично достовірно домінували такі симптоми: розлади МЦ (51 випадок – 72,9%; $\chi^2 = 6,72$, $p < 0,01$), дисменорея (42 – 60,0%; $\chi^2 = 6,41$, $p < 0,05$), олігоменорея (25 – 35,7%; $\chi^2 = 5,67$, $p < 0,05$), вторинна аменорея (13 – 18,6%; $\chi^2 = 4,87$, $p < 0,05$), міжменструальні кров'яністі виділення (47 – 67,1%; $\chi^2 = 6,80$, $p < 0,01$), хронічний

Структура скарг у пацієнток досліджуваних груп, абс. ч. (%)

Показники	Основна група, n = 70		Група порівняння, n = 30	p	Контрольна група, n = 30
	Підгрупа А, n = 30	Підгрупа В, n = 40			
Порушення МЦ	22 (73,3)	29 (72,5)	13 (43,3)	0,0096	3 (10,0)
Аномальні маткові кровотечі	11 (36,7)	14 (35,0)	5 (16,7)	0,0956	0 (0,0)
Збільшення інтервалу між циклами	10 (33,3)	13 (32,5)	4 (13,3)	0,0768	0 (0,0)
Збільшення тривалості виділень	8 (26,7)	9 (22,5)	3 (10,0)	0,1726	0 (0,0)
Олігоменорея	11 (36,7)	14 (35,0)	3 (10,0)	0,0172	0 (0,0)
Дисменорея	19 (63,3)	23 (57,5)	9 (30,0)	0,0114	3 (10,0)
Вторинна аменорея	6 (20,0)	7 (17,5)	0 (0,0)	0,0274	0 (0,0)
Міжменструальні кров'янисті виділення	20 (66,7)	27 (67,5)	11 (36,7)	0,0091	0 (0,0)
Больовий синдром	13 (43,3)	16 (40,0)	4 (13,3)	0,0122	0 (0,0)
Дискомфорт, здуття в гіпогастрії	8 (26,7)	11 (27,5)	2 (6,7)	0,0418	0 (0,0)
Спайковий процес у малому тазу	8 (26,7)	11 (27,5)	2 (6,7)	0,0418	0 (0,0)
Статеві інфекції	11 (36,7)	12 (30,0)	7 (23,3)	0,4751	0 (0,0)

Примітки: p – достовірність даних основної групи проти показників групи порівняння, p < 0,05; МЦ – менструальний цикл.

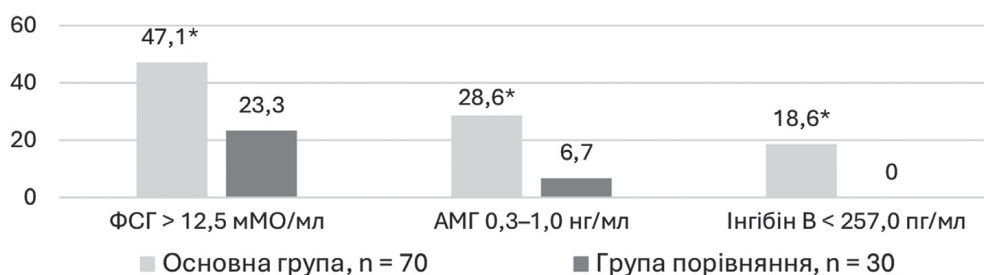


Рис. 2. Параметри оваріального резерву в досліджуваних групах, %

Примітки: * – статистична відмінність проти даних групи порівняння, p < 0,05; ФСГ – фолікулостимулювальний гормон; АМГ – антимюллерів гормон.

тазовий біль (29 – 41,4%; $\chi^2 = 6,28$, p < 0,05) та спайковий процес у малому тазу (19 – 27,1%; $\chi^2 = 4,14$, p < 0,05).

Важливим є симптом хронічного тазового болю, який, за словами багатьох авторів, частіше виникає при домінуванні запального фактора у виникненні ФКЯ, а також може генеруватися у процесі формування та росту кісти [44].

Рівень ФСГ (фолікулярна фаза) у жінок основної групи та групи порівняння зазвичай перебував у межах 3,5–12,5 мМО/мл, проте в основній групі у 33 випадках (47,1%) концентрація цього гормонального трансмітера була вищою – 12,5 мМО/мл (переважно на межовому рівні 12–14 мМО/мл), що демонструвало статистичні відмінності проти даних у зразках контрольної групи (p < 0,05).

Найбільш чутливим та показовим маркером оваріального резерву є АМГ. Критично низьке значення АМГ (< 0,3 нг/мл) не виявляли, вміст гормону у більшості жінок як в основних підгрупах, так і у групі порівняння перебував у референтних межах – 38 (54,3%) та 22 (73,3%) відповідно, у контрольній групі – 29 (96,7%), p < 0,05.

Знижений рівень АМГ мав місце у 20 пацієнток (28,6%) основної групи, підвищений рівень відзначи-

ли у 12 зразках (17,1%); у групі порівняння відповідно 2 (6,7%) та 6 (20,0%), тоді як у контрольній групі тільки в 1 пацієнтки зразки сироватки крові демонстрували дещо вищі параметри цього гормону. Підвищений рівень здебільшого відзначали у пацієнток із мультикістозною трансформацією яєчників та СПКЯ, а отримані дані АМГ відображали стан фолікулярного резерву та кількість антральних фолікулів (КАФ) в обстежених жінок (рис. 2).

В основній групі у 20 (28,6%) пацієнток із рівнем АМГ 0,3–1,0 нг/мл КАФ становила < 10, якщо АМГ перебував у межах 1,1–2,2 нг/мл – КАФ демонструвала дані від 11 до 15 (17 осіб – 24,3%), при рівні АМГ 2,3–4,5 нг/мл КАФ становила 16–25 (19 осіб – 27,1%), при показниках АМГ > 4,6 нг/мл КАФ була > 26 (14 осіб – 20,0%). Крім того, лабораторні параметри гормонального статусу демонстрували у 13 пацієнток (18,6%) основної групи помірне зменшення рівня інгібіну В, у 57 учасниць основної групи (81,4%), у всіх пацієнток групи порівняння та контрольної групи рівень інгібіну В перебував у референтних межах.

Слід зазначити, що у 20 пацієнток основної групи з низьким фолікулярним резервом зафіксовано дефіцит 25(OH)D у всіх зразках, де у 6 пацієнток (30,0%)

параметри були близькі до критичних ($< 10,0$ нг/мл), у всіх інших випадках ($n = 50$) недостатнього рівня 25(OH)D фолікулярний резерв перебував або в межах норми, або був дещо підвищеним. У контрольній групі пацієнток зі збереженою фертильністю і нормальним рівнем вітаміну D спостерігали нормальні параметри фолікулярного резерву.

Отже, в основній групі у 20 пацієнток із потенційно бідним оваріальним резервом порівняно з 50 учасницями основної групи без значущих відхилень у параметрах оваріального резерву домінував виражений дефіцит вітаміну D (ВШ = 5,44; 95% ДІ [1,41–21,05]; $\chi^2 = 4,90$, $p < 0,05$), вищою була частка оперативних втручань на маткових трубах, яєчниках і органах малого таза загалом (ВШ = 11,41; 95% ДІ [3,38–38,50]; $\chi^2 = 15,79$, $p < 0,005$), практично в усіх спостереженнях відзначили спайковий процес та запальні захворювання репродуктивного тракту (ВШ = 46,00; 95% ДІ [10,28–205,77]; $\chi^2 = 32,85$, $p < 0,001$), а також порушення функції органів травлення та сечовидільної системи, зокрема метаболічні стани (ожиріння/тиреодопатії) (ВШ = 17,94; 95% ДІ [4,48–71,93]; $\chi^2 = 19,46$, $p < 0,005$), що вказує на багатогранні інструменти взаємодії у формуванні бідного овуляторного резерву та дає змогу доповнити наявні наукові дані окремих опрацьованих літературних повідомлень [5, 44–46].

Аналітична систематизація параметрів анамнезу дозволила також виділити такі провідні фактори ризику бідного оваріального резерву: історія ургентного хірургічного лікування кіст; неефективні методи профілактики інфекцій, що передаються статевим шляхом; висока частота інфекційних і запальних захворювань, насамперед вірусної етіології; супутні запальні процеси органів малого таза, хронічний сальпінгіт, особливо епізоди ускладненого перебігу, зокрема геморагічні кісти, гемоперитонеум; соматичні порушення (патологія щитоподібної залози, аутоімунний тиреоїдит, ожиріння), а також ендометріоз. Слід також відзначити домінування первинного безпліддя.

ВИСНОВКИ

Супутня соматична патологія та структура гінекологічної нозології вказують на системний характер

метаболічних порушень, багатофакторність і поліетіологічність реалізованих механізмів із формуванням запального та дисгормонального аспектів патогенезу ФКЯ.

Відмічено асоціацію між клінічними проявами та вираженістю симптоматики у випадку ФКЯ при безплідді та рівнем у сироватці крові 25(OH)D, який є активним метаболітом вітаміну D. Прояви клінічних симптомів захворювання у жінок залежать від D-статусу з домінуванням олігоменореї, вторинної аменореї, дисменореї та хронічного тазового болю, що слід розцінити як результат відтермінування спаду гормонів першої фази та формування монофазного МЦ у процесі зворотної регресії ФКЯ. Безпліддя є основним симптомом у пацієнток із пухлиноподібними формаціями яєчників, при цьому характерною є низька ефективність лікування та невдалі спроби *in vitro* fertilisation.

Отримані результати вказують, що у жінок із рецидивними функціональними кістами виражений дефіцит 25(OH)D демонструє зв'язок із низькими параметрами фолікулярного резерву, що супроводжується поступовим підвищенням секреції ФСГ та зростанням гонадотропної стимуляції яєчників.

У групі жінок із потенційно бідним фолікулярним резервом встановлено дефіцит 25(OH)D. Для них частіше були характерні оперативні втручання на органах малого таза; спайковий процес; інфекції, що передаються статевим шляхом; хронічні запальні захворювання органів таза. В анамнезі нерідко відзначалося ургентне хірургічне лікування кіст. Також виявлено метаболічні порушення (ожиріння та тиреодопатії), ендометріоз, соматичні стани (захворювання шлунково-кишкового тракту та хронічні інфекції сечовидільної системи), переважала первинна форма інфертильності.

Перспектива подальших досліджень. Загалом зв'язок між рівнем вітаміну D і змінами маркерів оваріального резерву яєчників недостатньо досліджений, і практично немає повідомлень про схожі результати у пацієнток із функціональними формаціями яєчничкової тканини при безплідді, що є перспективним для розширення наукових пошуків.

Відомості про авторів

Мохній Вікторія Василівна – Івано-Франківський національний медичний університет; тел.: (095) 477-36-85.
E-mail: vs4825@gmail.com

ORCID: 0009-0007-5238-1852

Макарчук Оксана Михайлівна – Івано-Франківський національний медичний університет; тел.: (050) 521-01-92.
E-mail: o_makarчук@ukr.net

ORCID: 0000-0002-5423-4377

Римарчук Маріяна Іванівна – Івано-Франківський національний медичний університет; тел.: (067) 177-40-50.
E-mail: mariyana@meta.ua

ORCID: 0000-0002-4678-8193

Перхулін Оксана Мирославівна – Івано-Франківський національний медичний університет; тел.: (097) 647-18-55.
E-mail: operhulyn@gmail.com

ORCID: 0000-0002-0033-5156

Боднарюк Оксана Іванівна – Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці; тел.: (050) 678-57-08.
E-mail: oksana-bodnarjuk@bsmu.edu.ua

ORCID: 0000-0003-0310-6874

Information about the authors

Mokhnii Viktoriia V. – Ivano-Frankivsk National Medical University; tel.: (095) 477-36-85. E-mail: vs4825@gmail.com
ORCID: 0009-0007-5238-1852

Makarchuk Oksana M. – Ivano-Frankivsk National Medical University; tel.: (050) 521-01-92. E-mail: o_makarchuk@ukr.net
ORCID: 0000-0002-5423-4377

Rymarchuk Mariana I. – Ivano-Frankivsk National Medical University; tel.: (067) 177-40-50. E-mail: mariyana@meta.ua
ORCID: 0000-0002-4678-8193

Perkhuyn Oksana M. – Ivano-Frankivsk National Medical University; tel.: (097) 647-18-55. E-mail: operkhuyn@gmail.com
ORCID: 0000-0002-0033-5156

Bodnariuk Oksana I. – Bukovinian State Medical University, Chernivtsi; tel.: (050) 678-57-08. E-mail: okksana-bodnarjuk@bsmu.edu.ua
ORCID: 0000-0003-0310-6874

ПОСИЛАННЯ

- Pyrohova V, Ferents M. Clinical and anamnestic characteristics of patients with functional ovarian cysts (retrospective study). *Reprod Health Woman*. 2024;(7):60-4. doi: 10.30841/2708-8731.7.2024.315440.
- Stańczak NA, Grywalska E, Dudzińska E. The latest reports and treatment methods on polycystic ovary syndrome. *Ann Med*. 2024;56(1):2357737. doi: 10.1080/07853890.2024.2357737.
- Melnyk YuM, Kryvoruk MM. Optimisation of expectant management in functional cysts to reduce symptom severity, accelerate regression and prevent risks. *Ukr Med J*. 2025;171(5):17-23. doi: 10.32471/umj.1680-3051.269364.
- Mukta SA, Islam S, Akter S, Rikta SA. Prevalence and risk factors of ovarian cysts in women aged 18–45 years in Bangladesh: A prospective study on ovarian cyst development and carcinoma risk. *Asian Res J Gynaecol Obstet*. 2023;6(1):221-6.
- Mokhnii V, Makarchuk O, Pavlushynskiy Y, Rymarchuk M, Kyshakevych I, Perkhuyn O. Follicular ovarian cysts, lactose persistence and microbiome: Is there a connection? *Reprod Health Woman*. 2025;(5):50-7. doi: 10.30841/2708-8731.5.2025.337949.
- Pyrohova VI, Ferents MT. Assessment of the effectiveness of proactive management of women of reproductive age with functional ovarian cysts. *Reprod Health Woman*. 2025;85(6):92-5. doi: 10.30841/2708-8731.6.2025.341009.
- De Wilde R, Mohr B, Hesselting M, Aschoff J. Recurrent functional ovarian cysts following laparoscopy fenestration. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 1989;49(12):1085-6.
- Eisenberg N, Volodarsky-Perel A, Brochu I, Tremblay C, Gorak E, Hudon E, et al. Short- and Long-Term Complications of Intraoperative Benign Ovarian Cyst Spillage: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol*. 2021;28(5):957-70. doi: 10.1016/j.jmig.2020.11.025.
- Borgfeldt C, Andolf E. Transvaginal sonographic ovarian findings in a random sample of women 25–40 years old. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1999;13(5):345-50. doi: 10.1046/j.1469-0705.1999.13050345.x.
- Zarei F, Khatamzadeh N, Zeinali-Rafsanjani B. Assessment of the adherence of radiologists in reporting the ovarian cysts to the 2010 society of radiologists in ultrasound guidelines. *J Med Ultrasound*. 2022;31(2):107-11. doi: 10.4103/jmu.jmu_137_21.
- Gorski JW, Dietrich CS 3rd, Davis C, Erol L, Dietrich H, Per NJ, et al. Significance of pelvic fluid observed during ovarian cancer screening with transvaginal sonogram. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(1):144. doi: 10.3390/diagnostics12010144.
- American College of Obstetricians, Gynecologists' Committee on Practice Bulletins – Gynecology. Practice Bulletin No. 174: Evaluation and management of adnexal masses. *Obstet Gynecol*. 2016;128(5):210-26. doi: 10.1097/AOG.0000000000001768.
- Jin J, Ruan X, Hua L, Mueck AO. Prevalence of diminished ovarian reserve in Chinese women with follicular cysts and menstrual disorders. *Gynecol Endocrinol*. 2023;39(1):2250004. doi: 10.1080/09513590.2023.2250004.
- Lipovac M, Aschauer J, Imhof H, Herrmann C, Sima M, Weiß P, et al. The effect of micronutrient supplementation on serum anti-Müllerian hormone levels: a retrospective pilot study. *Gynecol Endocrinol*. 2022;38(4):310-3. doi: 10.1080/09513590.2022.2028770.
- Bareghamyan H, Chopikyan A, Petrosyan M, Shahverdyan N, Harutyunyan A. Influence of ovarian cysts on ovarian reserve and fertility: A case-control study. *Int J Gynaecol Obstet*. 2024;165(2):424-30. doi: 10.1002/ijgo.15284.
- Pyrohova V, Ferents M. Features of hormonal and metabolic homeostasis in women of reproductive age with functional ovarian cysts. *Reprod Health Woman*. 2025;(3):77-82. doi: 10.30841/2708-8731.3.2025.331534.
- He FF, Li YM. Role of gut microbiota in the development of insulin resistance and the mechanism underlying polycystic ovary syndrome: A review. *J Ovarian Res*. 2020;13(1):73. doi: 10.1186/s13048-020-00670-3.
- Micic DD, Toplak H, Micic DD, Polovina SP. Reproductive outcomes after bariatric surgery in women. *Wien Klin Wochenschr*. 2022;134(1-2):56-62. doi: 10.1007/s00508-021-01986-w.
- Ertan B, Atlihan U, Posaci C. Evaluating the effect of simple follicular cysts on clinical pregnancy outcomes in in-vitro fertilization cycles. *Arch Gynecol Obstet*. 2025;312(4):1267-76. doi: 10.1007/s00404-025-08132-1.
- Vale-Fernandes E, Moreira MV, Bernardino RL, Sousa D, Brandão R, Leal C, et al. Polycystic ovary syndrome and excessive body weight impact independently and synergically on fertility treatment outcomes. *Reprod Biol Endocrinol*. 2025;23:97. doi: 10.1186/s12958-025-01434-8.
- Tóth BE, Takács I, Valkusz Z, Jakab A, Fülöp Z, Kádár K, et al. Effects of vitamin D3 treatment on polycystic ovary symptoms: A prospective double-blind two-phase randomized controlled clinical trial. *Nutrients*. 2025;17(7):1246. doi: 10.3390/nu17071246.
- Mejia-Montilla J, Reyna-Villasmil N, Reyna-Villasmil E. Vitamin D deficiency and gynecologic pathologies in women of reproductive age. *Rev Peru Ginecol Obstet*. 2022;68(1). doi: 10.31403/rpgo.v68i2387.
- Grzesiak M. Vitamin D3 action within the ovary – an updated review. *Physiol Res*. 2020;69(3):371-8. doi: 10.33549/physiolres.934266.
- Mohan A, Haider R, Fakhor H, Hina F, Kumar V, Jawed A, et al. Vitamin D and polycystic ovary syndrome (PCOS): a review. *Ann Med Surg (Lond)*. 2023;85(7):3506-11. doi: 10.1097/MS9.0000000000000879.
- Lundqvist J. Vitamin D as a regulator of steroidogenic enzymes. *F1000Research*. 2014;(3):155. doi: 10.12688/f1000research.4714.1.
- Cheng M, Song Z, Guo Y, Luo X, Li X, Wu X, et al. 1α,25-Dihydroxyvitamin D3 improves follicular development and steroid hormone biosynthesis by regulating Vitamin D receptor in the layers model. *Curr Issues Mol Biol*. 2023;45(5):4017-34. doi: 10.3390/cimb45050256.
- Bakhshalizadeh S, Amidi F, Alleyassan A, Soleimani M, Shirazi R, Shabani Nashtaei M. Modulation of steroidogenesis by vitamin D3 in granulosa cells of the mouse model of polycystic ovarian syndrome. *Syst Biol Reprod Med*. 2017;63(3):150-61. doi: 10.1080/19396368.2017.1296046.
- Tan Secil, Abban Mete G, Tan S, Çil N, Secme M, Dodurga Y, et al. The impact of vitamin D on follicular development and inflammatory markers in experimental PCOS. *Mid Blac Sea J Health Sci*. 2025;11(3):160-78. doi: 10.19127/mbsjohs.1632988.
- Van Tienhoven XA, Ruiz de Chávez Gascón J, Cano-Herrera G, Sarkis Nehme JA, Souroujon Torun AA, Bautista Gonzalez MF, et al. Vitamin D in reproductive health disorders: A narrative review focusing on infertility, endometriosis, and polycystic ovarian syndrome. *Int J Mol Sci*. 2025;26(5):2256. doi: 10.3390/ijms26052256.
- Delamuta LC, Fassolas G, Dias Júnior JA, Henrique LFO, Izzo FPM, Izzo CR. Antimüllerian hormone levels and IVF outcomes in polycystic ovary syndrome women: A scoping review. *JBRA Assist Reprod*. 2024;28(2):299-305. doi: 10.5935/1518-0557.20230059.
- Drakopoulos P, van De Vijver A, Schutyser V. The effect of serum vitamin D levels on ovarian reserve markers: A prospective cross-sectional study. *Hum Reprod*. 2017;32(1):208-14. doi: 10.1093/humrep/dew304.
- Farhangnia P, Noormohammadi M, Delbandi AA. Vitamin D and reproductive disorders: a comprehensive review with a focus on endometriosis. *Reprod Health*. 2024;21(1):61. doi: 10.1186/s12978-024-01797-y.
- Li M, Hu S, Sun J, Zhang Y. The role of vitamin D3 in follicle development. *J Ovarian Res*. 2024;17(1):148. doi: 10.1186/s13048-024-01454-9.
- Behmanesh N, Abedelahi A, Charoudeh HN, Alihemmati A. Effects of vitamin D supplementation on follicular development, gonadotropins and sex hormone concentrations, and insulin resistance in induced polycystic ovary syndrome. *Turk J Obstet Gynecol*. 2019;16(3):143-50. doi: 10.4274/tjod.galenos.2019.46244.
- Xu F, Wolf S, Green O, Xu J. Vitamin D in follicular development and oocyte maturation. *Reproduction*. 2021;161(6):R129-37. doi: 10.1530/REP-20-0608.
- Fang F, Ni K, Cai Y, Shang J, Zhang X, Xiong C. Effect of vitamin D supplementation on polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis of

- randomized controlled trials. *Complement Ther Clin Pract.* 2017;26:53-60. doi: 10.1016/j.ctcp.2016.11.008.
37. Pyrohova VI, Ferents M, Shurpiak SO. Vitamin D deficiency and reproductive disorders in women with functional ovarian cysts. *Practising Doctor.* 2025;(1):62-5. doi: 10.31793/2413-5461.2025.14-1.62.
38. Zhurakivska OYa, Bagaylyuk LB, Kostitska IO, Miskiv VA, Zhurakivskiy VM, Diachuk OI, et al. The role of galectine-3 in disruption of ovarian during diabetes mellitus and stress. *Reprod Health Woman.* 2025;(5):58-64. doi: 10.30841/2708-8731.5.2025.337950.
39. Qu J, Zhang L. The gut microbiome and ovarian cysts: A mendelian randomization study. *J Ovarian Res.* 2025;18(1):188. doi: 10.1186/s13048-025-01767-3.
40. Sun J, Wang M, Kan Z. Causal relationship between gut microbiota and polycystic ovary syndrome: A literature review and Mendelian randomization study. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024;15:1280983. doi: 10.3389/fendo.2024.1280983.
41. Sun Y, Gao S, Ye C, Zhao W. Gut microbiota dysbiosis in polycystic ovary syndrome: Mechanisms of progression and clinical applications. *Front Cell Infect Microbiol.* 2023;13:1142041. doi: 10.3389/fcimb.2023.1142041.
42. Ravel J, Moreno I, Simón C. Bacterial vaginosis and its association with infertility, endometritis, and pelvic inflammatory disease. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;224(3):251-7. doi: 10.1016/j.ajog.2020.10.019.
43. Mei Y, Li W, Wang B, Chen Z, Wu X, Lin Y, et al. Gut microbiota: an emerging target connecting polycystic ovarian syndrome and insulin resistance. *Front Cell Infect Microbiol.* 2025;15:1508893. doi: 10.3389/fcimb.2025.1508893.
44. Di Serafino M, Iacobellis F, Schilirò ML, Verde F, Grimaldi D, Dell'Aversano Orabona G, et al. Pelvic Pain in Reproductive Age: US Findings. *Diagnosics.* 2022;12(4):939. doi: 10.3390/diagnostics12040939.
45. Cho HY, Park ST, Park SH, Kyung MS. Anti-mullerian hormone changes following laparoscopic ovarian cystectomy: A prospective comparative study. *Int J Womens Health.* 2021;13:691-8. doi: 10.2147/IJWH.S320264.
46. Holt VL, Cushing-Haugen KL, Dalring JR. Risk of functional ovarian cyst: effects of smoking and marijuana use according to body mass index. *Am J Epidemiol.* 2005;161(6):520-5. doi: 10.1093/aje/kwi080.

Стаття надійшла до редакції 13.03.2026. – Дата першого рішення 18.03.2026. – Стаття подана до друку 24.04.2026

Прегравідарна підготовка та фетальне програмування у жінок із дефіцитом магнію

С. Б. Арбузова¹, О. В. Горбунова², Х. В. Зарічанська², М. І. Ніколенко³

¹Національна академія медичних наук України, м. Київ

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

³ІІІ «Медико-біологічний центр «Геном», м. Київ

Мета дослідження: порівняння впливу дієтичної добавки ПРЕГНЕМАГ та інших комплексів магнію з вітаміном В₆ на рівень особистісної й реактивної тривожності, показники артеріального тиску та рівень пролактину в сироватці венозної крові у жінок із клінічними ознаками дефіциту магнію на етапах прегравідарної підготовки й фетального програмування. **Матеріали та методи.** Обстежено 120 жінок, яких було розподілено на групи. До основної групи увійшло 45 жінок із клінічними ознаками дефіциту магнію, які отримували саплементацию дієтичною добавкою ПРЕГНЕМАГ; до групи порівняння – 45 жінок із клінічними ознаками дефіциту магнію, які отримували саплементацию іншими комплексами магнію з вітаміном В₆; до контрольної групи – 30 здорових жінок репродуктивного віку. Серед методів дослідження використовували визначення рівня особистісної й реактивної тривожності за шкалою тривоги Спілберґера – Ханіна, лабораторне обстеження «Баланс вітамінів та мінералів (базовий)» і перший розширений пренатальний скринінг.

Результати. Дієтична добавка ПРЕГНЕМАГ виявилася у 2,0 раза ефективнішою за інші комплекси магнію з вітамінами групи В у зниженні рівня пролактину у венозній крові, а також особистісної й реактивної тривожності у жінок із дефіцитом магнію на етапі прегравідарної підготовки. Вона на 22,7% ефективніше відновлювала рівень магнію в організмі, що, за даними клінічного дослідження, сприяло нормалізації середнього артеріального тиску у жінок на етапі фетального програмування (їх кількість була достовірно більшою на 40,0%).

Висновки. Саплементация дієтичною добавкою ПРЕГНЕМАГ на етапах прегравідарної підготовки та фетального програмування у жінок із дефіцитом магнію суттєво покращує метаболічний, гормональний і фізичний стан майбутніх матерів та їхніх дітей.

Ключові слова: прегравідарна підготовка, фетальне програмування, дефіцит магнію у жінок, особистісна та реактивна тривожності, препарати магнію в комплексі з вітамінами групи В.

Preconception and fetal programming in women with magnesium deficiency

S. B. Arbuzova, O. V. Gorbunova, K. V. Zarichanska, M. I. Nikolenko

The objective: to compare the effect of the dietary supplement PREGNEMAG with the effect of other magnesium complexes with vitamin B₆ on the level of personal and reactive anxiety, blood pressure and blood serum prolactin concentration in women with clinical signs of magnesium deficiency at the stages of preconception and fetal programming.

Materials and methods. 120 women were examined, who were divided into groups. The main group included 45 women with clinical signs of magnesium deficiency, who received supplementation with the dietary supplement PREGNEMAG; comparison group – 45 women with clinical signs of magnesium deficiency, who received supplementation with other magnesium complexes with vitamin B₆; control group – 30 healthy women of reproductive age. Determination of personal and reactive anxiety levels according to the Spielberger–Khanin anxiety scale, laboratory examination “Balance of vitamins and minerals (basic)” and the first extended prenatal screening were used for examination.

Results. The dietary supplement PREGNEMAG was found to be 2.0 times more effective than other magnesium complexes with B vitamins in reducing venous blood prolactin concentration, as well as the personal and reactive anxiety levels in women with magnesium deficiency at the stage of preconception. It restored magnesium levels in the body by 22.7% better, which according to the clinical study led to normalization of mean arterial pressure in women at the stage of fetal programming (their number was significant higher by 40.0%).

Conclusions. The use of the dietary supplement PREGNEMAG at the stages of preconception and fetal programming in women with magnesium deficiency significantly improves the metabolic, hormonal and physical condition of future mothers and their children.

Keywords: preconception, fetal programming, magnesium deficiency in women, personality and reactive anxiety, magnesium preparations in combination with B vitamins.

Демографічна ситуація в Україні впродовж останніх років суттєво погіршується. Рівень народжуваності досяг історичного мінімуму, особливо стрімко знижуючись після початку повномасштабної війни. За даними Організації Об'єднаних Націй (ООН), загальний коефіцієнт народжуваності в Україні знизився приблизно до 1,0 дитини на одну жінку, що є одним із найнижчих показників у світі [1].

За даними ООН, за останні 10 років рівень народжуваності знизився у 2,2 раза. Наразі на кожну новонароджену дитину припадає 3 смерті, і це співвідношення залишається незмінним упродовж останніх 5 років [2].

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), майже 22% українців є особами віком старше 65 років, що робить Україну однією з 30 країн із

найстаршим населенням [3]. Демографічне старіння в Україні зумовлене насамперед депопуляцією. На відміну від розвинених країн, цей процес відбувається не через збільшення тривалості життя, а внаслідок зниження народжуваності та підвищення рівня смертності серед осіб молодого й середнього віку [4].

Оскільки темпи природного скорочення населення в Україні стрімко зростають, відтворення нації стає ключовим пріоритетом державної політики та щоденної професійної діяльності лікарів.

Прегравідарна підготовка – це свідомо спланований комплекс заходів для майбутніх батьків (діагностика, лікування й профілактика), спрямований на підготовку організму жінки до зачаття та народження дитини. Її головним завданням є зміцнення репродуктивного здоров'я пари й мінімізація будь-яких ризиків ще до настання вагітності [5].

Фетальне програмування можна розглядати як другий етап забезпечення успішного та сприятливого гестаційного періоду, що закономірно слідує за прегравідарною підготовкою [6]. З погляду еволюції фетальне програмування не спрямоване на продовження життя людини, а радше забезпечує механізм адаптації плода до умов внутрішньоутробного середовища [7].

Наразі встановлено, що здоров'я плода є фундаментом здоров'я дорослої людини. Тому будь-які порушення програмування плода можуть зумовлювати розвиток певних захворювань у дорослому віці [8].

Фетальне програмування є важливою сферою досліджень на сучасному етапі розвитку медичної науки. Попри те що більшість жінок в Україні вживають необхідні вітаміни та мікроелементи в період гестації, близько третини майбутніх матерів починають турбуватися про дефіцит цих речовин лише у другій половині вагітності. У середньому вагітна звертається до жіночої консультації та стає на облік на 8–12-му тиж. вагітності, коли вже відбулося закладення основних систем і органів, тобто після завершення критичного періоду [9]. Тому необхідно інформувати молодих жінок і чоловіків про можливість прегравідарної підготовки та її переваги.

На сьогодні добре відомо, що за умов стресу та фізичних перевантажень відбувається виснаження депомагнію в організмі людини [10]. Сучасні методи лабораторної діагностики дають змогу визначати широкий спектр вітамінів і мінералів в організмі людини [11].

На фармацевтичному ринку України представлений широкий асортимент препаратів магнію, серед яких переважають комбіновані форми з вітаміном B_6 . Препарати магнію з органічними кислотами, в яких аніон кислоти виконує роль ліганду або «переносника магнію» всередину клітини, характеризуються високою біодоступністю. Одним із таких лігандів є оротова кислота (B_{13} – Mg-fixing agent), яка підвищує вміст аденозинтрифосфату й фіксує магній у клітинах, таким чином потенціюючи та пролонгуючи його антистресовий ефект [12].

Вагомий вплив на процеси тканинного обміну чинить баланс вітамінів і мінералів в організмі, який досягається, зокрема, шляхом вживання вітамінно-мінеральних комплексів [13, 14].

До цієї групи засобів належить і дієтична добавка ПРЕГНЕМАГ (ТОВ «БІХЕЛС», Україна, м. Київ), одна капсула якої містить такі активні інгредієнти:

- морський магній “Simag 55” – 272 мг (mg); у перерахунку на магній – 150 мг (mg), що відповідає 27,3%;
- піридоксину гідрохлорид (вітамін B_6) – 2,7 мг (mg), що відповідає 112,5%;
- оротова кислота (вітамін B_{13}) – 25 мг (mg);
- допоміжні речовини: наповнювач – мальтодекстрин, оболонка капсули – желатин, барвник – цинку оксид.

Отже, актуальність і доцільність дослідження зумовлені:

- по-перше, необхідністю підтримки оптимального репродуктивного здоров'я подружніх пар, які планують народження дітей, в умовах хронічного стресу;
- по-друге, можливістю порівняльної оцінки впливу комплексів магнію з вітамінами групи В та дієтичної добавки ПРЕГНЕМАГ на рівень особистісної й реактивної тривожності, артеріального тиску (АТ) та пролактину в сироватці венозної крові у жінок репродуктивного віку з клінічними ознаками дефіциту магнію.

Мета дослідження: порівняння впливу дієтичної добавки ПРЕГНЕМАГ та інших комплексів магнію з вітаміном B_6 на рівень особистісної й реактивної тривожності, АТ та пролактину в сироватці венозної крові у жінок із клінічними ознаками дефіциту магнію на етапах прегравідарної підготовки (за 3 міс. до зачаття) та фетального програмування (у I триместрі вагітності).

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для досягнення поставленої мети проведено комплексне клініко-інструментальне та лабораторне обстеження 120 пацієнток на клінічних базах кафедри акушерства і гінекології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, а саме: у комунальному некомерційному підприємстві «Київський міський пологовий будинок № 1» виконавчого органу Київської міської ради (Київської міської державної адміністрації), медичному центрі «Клініка Нова» та приватному підприємстві «Медико-біологічний центр «Геном» упродовж 2025–2026 рр.

Відповідно до канонів доказової медицини, дослідження є багатоцентровим, когортним, проспективним і рандомізованим. Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи наукових та медичних досліджень за участю людини», чинних порядків і стандартів надання медичної допомоги, а також інших застосованих регулятивних вимог щодо проведення клінічних досліджень та спостережних програм в Україні. Усі клінічні дослідження проведено з дотриманням норм біоетики, що затверджено локальним етичним комітетом установ, на базі яких здійснювалося дослідження.

Методологія дослідження передбачала декілька етапів. На I етапі, відповідно до розроблених критеріїв

включення та виключення, було відібрано 90 жінок репродуктивного віку із симптомами дефіциту магнію:

- неврологічні та когнітивні розлади (дратівливість, тривожність, порушення сну, зниження концентрації уваги та погіршення пам'яті);
- м'язові симптоми (спазми, судороги, фасцикуляції);
- серцево-судинні порушення (аритмії, коливання АТ);
- загальносоматичні прояви (втома, головний біль, сухість шкіри, ламкість волосся та нігтів).

Критерії включення в дослідження: жінки репродуктивного віку з клінічними ознаками дефіциту магнію, які планували вагітність.

Критеріями виключення були наявність тяжкої екстрагенітальної патології, зокрема цукрового діабету, гіпофункції наднирників (хвороба Аддісона), гіпотиреозу, системного червоного вовчака, множинної мієломи, декомпенсованих патологічних станів печінки, гломерулонефриту або пієлонефриту в стадії загострення, хронічної та гострої ниркової недостатності, підвищеної індивідуальної чутливості до будь-якого з компонентів призначених комплексів магнію з вітамінами групи В, а також вік пацієнток до 18 років.

Після діагностичного етапу, під час прегравідарної підготовки, пацієнток методом «парні – непарні» було рандомізовано у 2 клінічні групи для подальшої диференційованої саплементації та спостереження. Загалом у дослідженні сформували такі групи:

- основна група (ОГ) – 45 жінок репродуктивного віку з клінічними ознаками дефіциту магнію, які отримували курс саплементації дієтичною добавкою ПРЕГНЕСМАГ;
- група порівняння (ГП) – 45 жінок репродуктивного віку з клінічними ознаками дефіциту магнію, які отримували курс саплементації комплексами магнію з вітаміном В₆;
- контрольна група (КГ) – 30 здорових жінок репродуктивного віку, які не отримували комплексних препаратів магнію з вітамінами групи В.

Верифікацію діагнозу здійснювали за допомогою комплексного обстеження пацієнток відповідно до сучасних стандартів. Застосовано стандартний перелік загальноклінічних методів (оцінка скарг, анамнезу, лабораторна діагностика) у поєднанні зі спеціальними методами дослідження.

Під час 1-го візиту проводили:

- анамнестичну оцінку симптомів дефіциту магнію;
- визначення індексу маси тіла (ІМТ);
- вимірювання АТ та пульсу;
- визначення групи крові та Rh-фактора майбутніх батьків;
- клінічний аналіз крові;
- біохімічний аналіз крові;
- визначення рівня глюкози крові;
- клінічний аналіз сечі;
- цитологічне та бактеріоскопічне дослідження виділень зі статевих шляхів;
- ультразвукове дослідження (УЗД) органів малого таза жінки;
- обстеження на наявність інфекцій:
 - туберкульоз (флюорографія);

- вірус імунодефіциту людини (ВІЛ);
- сифіліс;
- гепатити В і С;
- TORCH-інфекції: Т (Toxoplasmosis) – токсоплазмоз; О (Other) – інші інфекції, зокрема віруси гепатиту В та С (HBV, HCV), ВІЛ, вірус вітряної віспи (VZV), бліда трепонема (сифіліс), парвовірус В19 та вірус Зіка; R (Rubella) – краснуха; С (Cytomegalovirus) – цитомегаловірус; Н (Herpes simplex virus) – вірус простого герпесу 1-го та 2-го типів [15];
- визначення рівня пролактину в сироватці венозної крові методом електрохемілюмінесцентного імуноаналізу з використанням тест-систем Elecsys Prolactin II на аналізаторі cobas e 601 (Roche Diagnostics, Швейцарія);
- генетичне консультування подружньої пари з вивченням родоводів жінки й чоловіка;
- визначення рівня особистісної та реактивної тривожності за шкалою тривоги Спілбергера – Ханіна [16];
- комплексне лабораторне обстеження «Баланс вітамінів та мінералів (базовий)».

Останнє дослідження виконували на базі медичної лабораторії «Діла». Комплекс № 216 «Баланс вітамінів та мінералів (базовий)» дає змогу виявити дефіцит або надлишок магнію, вітамінів D, В₁₂, фолієвої кислоти, а також оцінити вплив цих порушень на кальцій-фосфорний обмін та обмін заліза. Під час дослідження в сироватці венозної крові визначали рівні таких мінералів, вітамінів і біомаркерів: заліза, магнію, феритину, фолієвої кислоти, вітаміну В₁₂ (ціанокобаламіну), вітаміну D (25-гідроксикальциферолу). Визначення вітаміну В₁₂ проводили кількісним біотин-незалежним методом. Підготовка до дослідження передбачала дотримання пацієнтками певних обмежень. Зокрема, за 3 дні до аналізу виключали ангиографію з контрастуванням та вживання біотиновмісних добавок. За добу припиняли прийом препаратів заліза та алкоголю. Останнє вживання їжі з низьким вмістом жирів дозволялося не пізніше ніж за 8 год до забору крові. Безпосередньо перед процедурою обмежували паління, фізичні та психоемоційні навантаження.

Визначення рівнів магнію та заліза в сироватці крові проводили колориметричним методом на автоматичному аналізаторі cobas c 501 (Roche Diagnostics, Швейцарія), при цьому концентрацію магнію визначали за допомогою реагентів Magnesium Gen.2 (Roche Diagnostics GmbH, Німеччина). Діапазон вимірювань для магнію становив від 0,21 ммоль/л, для заліза – від 2 мкмоль/л. Рівень феритину визначали імунохемілюмінесцентним методом на мікрочастинках із діапазоном вимірювання 0,2–7500 нг/мл. Фолієву кислоту, вітамін В₁₂, вітамін D визначали методом електрохемілюмінесцентного імуноаналізу (ECLIA) з діапазоном вимірювання: 1–248 нг/мл для фолієвої кислоти, 68–7500 пг/мл для вітаміну В₁₂ та 12,5–375 нмоль/л для вітаміну D (25-гідроксикальциферолу).

Призначення комплексів магнію з вітамінами групи В здійснювали відповідно до показань та груп дослідження, за винятком учасниць КГ.

2-й візит проводили через 3 міс. після призначення лікування на етапі прегравідарної підготовки. Він включав:

- анамнестичну оцінку симптомів дефіциту магнію;
- контроль ІМТ;
- контроль АТ та пульсу;
- визначення рівня особистісної та реактивної тривожності за шкалою тривоги Спілбергера – Ханіна;
- визначення рівня пролактину в сироватці венозної крові.

За результатами анамнестичної оцінки симптомів дефіциту магнію та показників особистісної й реактивної тривожності за шкалою тривоги Спілбергера – Ханіна було продовжено призначення комплексів магнію з вітамінами групи В відповідно до показань та груп дослідження, за винятком учасниць КГ.

3-й візит проводили після настання вагітності (підтвердження позитивним тестом на вагітність). Під час нього виконували:

- УЗД для підтвердження нормальної вагітності;
- вимірювання АТ та пульсу.

4-й візит і заключний контроль лікування проводили у терміні 11–13 тиж. вагітності під час першого розширеного пренатального скринінгу з визначенням груп ризику розвитку прееклампсії, затримки росту плода та передчасних пологів. Під час цього візиту здійснювали:

- контроль динаміки клінічних симптомів;
- контроль АТ, пульсу та, за потреби, ІМТ;
- визначення рівня особистісної й реактивної тривожності за шкалою тривоги Спілбергера – Ханіна;
- комплексне лабораторне обстеження «Баланс вітамінів та мінералів (базовий)»;
- перший розширений пренатальний скринінг, який включав УЗД, виконане лікарем, сертифікованим Фондом медицини плода (The Fetal Medicine Foundation – FMF), та біохімічний скринінг маркерів: вільної бета-субодиниці хоріонічного гонадотропіну людини (ХГЛ), плацентарного білка РАРР-А (асоційованого з вагітністю протеїну А плазми) і плацентарний фактор росту (Placental Growth Factor – PlGF). Аналіз біохімічних маркерів виконували імунофлуоресцентним методом на автоматичному аналізаторі Кryptor з використанням реагентів виробництва BRAHMS (Thermo Fisher Scientific, США). Розрахунок індивідуальних ризиків хромосомних трисомій та перинатальних ускладнень (прееклампсії, затримки рос-

ту плода) здійснювали за допомогою програмного забезпечення Astraia (Nexus, Німеччина) [17];

– консультацію лікаря-генетика.

Відповідність маси тіла зросту пацієнток оцінювали за індексом Кетле (ІМТ) згідно з критеріями ВООЗ. Показник розраховували як відношення маси тіла (кг) до квадрата зросту (м²). Відповідно до класифікації, нормальними вважали значення в межах 18,5–24,9 кг/м²; показники нижче за 18,5 кг/м² свідчили про дефіцит маси тіла, а значення 25,0–29,9 кг/м² – про надлишкову масу тіла [18].

Статистичну обробку даних виконували за допомогою програмного забезпечення STATISTICA 13.0 (Dell Inc., США). Перевірку типу розподілу кількісних показників здійснювали за допомогою критерію Шапіро – Уїлка з огляду на обсяг вибірки (n = 90). Для параметрів із нормальним розподілом результати подано у вигляді середнього арифметичного та стандартного відхилення (M ± SD). У разі розподілу, відмінного від нормального, дані описували за допомогою медіани та міжквартильного розмаху – Me [Q1; Q3]. Для оцінки статистичної значущості відмінностей між групами використовували t-критерій Стьюдента (для нормального розподілу) або U-критерій Манна – Уїтні (для непараметричних даних). Різницю вважали статистично значущою при p < 0,05.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік жінок із дефіцитом магнію становив в ОГ 32,3 ± 1,5 року, у ГП – 33,0 ± 1,2 року, у КГ – 32,5 ± 1,4 року. Достовірної різниці за віком у досліджуваних групах не виявлено (p > 0,05).

Розподіл жінок за ІМТ під час дослідження наведено в табл. 1.

До початку прегравідарної підготовки серед жінок ОГ і ГП пацієнтки з нормальною масою тіла становили лише половину від загальної кількості (на відміну від КГ, де їх була переважна більшість). Водночас жінок із низькою та надлишковою масою тіла було у 2,1 раза більше в ОГ та ГП, ніж у КГ. Ожиріння I ступеня виявлено лише у 3 пацієнток (3,3%) ОГ і ГП, тоді як у КГ таких випадків не зафіксовано (табл. 1).

Через 3 міс. прегравідарної підготовки після саплементації препаратами магнію у комплексі з вітамінами групи В ситуація змінилася. Кількість жінок із нормальною масою тіла в ОГ зросла на 26,7%, тоді як у ГП – лише на 22,2%, що було достовірно нижчим показником порівняно з ОГ.

Таблиця 1

Розподіл жінок із дефіцитом магнію за ІМТ на етапі прегравідарної підготовки, абс. ч. (%)

ІМТ, кг/м ²	Класифікація	ОГ (n = 45)		ГП (n = 45)		КГ (n = 30)
		До саплементації	Через 3 міс. після саплементації	До саплементації	Через 3 міс. після саплементації	
16–18,49	Недостатня маса тіла (дефіцит)	8 (17,8)*	3 (6,7)#	9 (20,0)	4 (8,9)*	3 (10,0)
18,5–24,9	Норма	24 (53,3)*	36 (80,0)#	23 (51,1)	33 (73,3)*	23 (76,7)
25,0–29,9	Надлишкова маса тіла (передожиріння)	12 (26,7)*	6 (13,3)#	11 (24,5)	8 (17,8)#	4 (13,3)
30,0–34,9	Ожиріння I ступеня	1 (2,2)	0 (0,0)	2 (4,4)	0 (0,00)	0 (0,0)

Примітки: ІМТ – індекс маси тіла; * – p < 0,05 порівняно з КГ; # – p < 0,05 порівняно з даними до саплементації в межах однієї групи.

Структура генітальної патології у жінок із дефіцитом магнію, абс. ч. (%)

Захворювання	ОГ (n = 45)	ГП (n = 45)	Жінки з дефіцитом магнію (ОГ і ГП) (n = 90)	КГ (n = 30)
Запальні захворювання органів малого таза	9 (20,0)	11 (24,4)	20 (22,2)*	0 (0,0)
Міома матки	5 (11,1)	4 (8,9)	9 (10,0)*	0 (0,0)
Гіперплазія ендометрія	7 (15,6)	6 (13,3)	13 (14,4)*	0 (0,0)
Ендометріоз	3 (6,7)	2 (4,4)	5 (5,6)*	0 (0,0)
Пухлинні утворення яєчників	4 (8,9)	6 (13,3)	10 (11,1)*	0 (0,0)
Склерополікістоз яєчників	2 (4,4)	3 (6,7)	5 (5,6)*	0 (0,0)
Безпліддя	6 (13,3)	5 (11,1)	11 (12,2)*	0 (0,0)
Вагінальні дисбіози	17 (37,8)	19 (42,2)	36 (40,0)*	3 (10,0)

Примітка: * – $p < 0,05$ порівняно з КГ.

Таблиця 3

Структура екстрагенітальної патології у жінок із дефіцитом магнію, абс. ч. (%)

Нозологія	ОГ (n = 45)	ГП (n = 45)	Жінки з дефіцитом магнію (ОГ та ГП) (n = 90)	КГ (n = 30)
Перенесені захворювання				
Дитячі інфекційні захворювання	43 (95,6)	42 (93,3)	85 (94,4)	29 (96,7)
COVID-19	36 (80,0)	38 (84,4)	74 (82,2)	22 (73,3)
Апендектомія	16 (35,6)	18 (40,0)	34 (37,8)*	8 (26,7)
Черепно-мозкова травма	2 (4,4)	3 (6,7)	5 (5,6)	0 (0,0)
Гострий стрес	1 (2,2)	1 (2,2)	2 (2,2)	0 (0,0)
Супутня патологія				
Хронічний стрес	45 (100,0)	45 (100,0)	90 (100,0)*	0 (0,0)
Артеріальна гіпертензія	26 (57,8)	28 (62,2)	54 (60,0)*	0 (0,0)
Нейроциркуляторна дистонія	33 (73,3)	31 (68,9)	64 (71,1)*	3 (10,0)
Хронічний пієлонефрит	12 (26,7)	11 (24,4)	23 (25,6)*	0 (0,0)
Рецидивуючий цистит	8 (17,8)	9 (20,0)	17 (18,9)*	0 (0,0)
Патологія щитоподібної залози	28 (62,2)	29 (64,4)	57 (63,3)*	4 (13,3)

Примітка: * – $p < 0,05$ порівняно з КГ.

Структуру генітальної патології у жінок усіх груп дослідження наведено в табл. 2.

Структура генітальної патології у пацієток ОГ та ГП була ідентичною. Показовим є те, що у жінок із дефіцитом магнію відзначається високий рівень вагінальних дисбіозів (40,0%), на відміну від КГ, де цей показник в анамнезі становив лише 10,0%. Запальні захворювання органів малого таза виявляли у 22,2% жінок із дефіцитом магнію. Крім того, в анамнезі у них відмічалися міома матки, гіперплазія ендометрія, ендометріоз, пухлинні утворення яєчників, безпліддя (табл. 2).

Структуру екстрагенітальної патології наведено в табл. 3. В усіх групах дослідження зафіксовано інфекційний анамнез, зокрема перенесений COVID-19.

Хронічний стрес відзначався у кожній пацієнтки з дефіцитом магнію. У переважній більшості учасниць дослідження спостерігалися нейроциркуляторна дистонія, артеріальна гіпертензія та патологія щитоподібної залози (табл. 3). Крім того, 25,6% пацієток із дефіцитом магнію мали хронічний пієлонефрит, а 18,9% – рецидивуючий цистит (табл. 3).

Щодо реалізації репродуктивної функції встановлено, що кількість пологів у жінок із дефіцитом магнію була достовірно нижчою, ніж у здорових жінок (55,6%

проти 83,3% відповідно). У жінок із дефіцитом магнію виявлено високий показник мимовільного та штучного переривання вагітності – 40,0% (36 пацієток із 90), порівняно зі здоровими жінками, в яких такі випадки взагалі були відсутні. Звичне невиношування вагітності траплялося у 18,9% жінок із дефіцитом магнію. Також в ОГ та ГП були жінки з обтяженим генетичним анамнезом, зокрема з наявністю дітей/плодів із синдромом Дауна: в ОГ – 17,1%, у ГП – 14,7%. Прееклампсія в анамнезі відзначалася у 60,0% жінок ОГ та ГП (табл. 4).

Таким чином, у дослідженні 2 групи жінок із дефіцитом магнію виявилися репрезентативними. Розподіл жінок у групах дослідження за рівнем середнього АТ наведено в табл. 5.

Через 6 міс., на етапі фетального програмування, відзначено суттєву нормалізацію середнього АТ в обох клінічних групах дослідження. Проте в ОГ, де жінки використовували дієтичну добавку ПРЕГНЕМАГ, результат був на 40,0% вищим (+60,0%) порівняно з ГП, де цей показник становив лише +35,5% (табл. 5).

Психоемоційний стан жінок із дефіцитом магнію оцінювали за шкалою особистісної та реактивної тривожності Спілбергера – Ханіна під час першого візиту та через 3 міс. лікування на етапі прегравідарної підготовки (табл. 6).

Таблиця 4

Результати реалізації репродуктивної функції у жінок із дефіцитом магнію, абс. ч. (%)

Показники репродуктивної функції		ОГ (n = 45)	ГП (n = 45)	Жінки з дефіцитом магнію (ОГ та ГП) (n = 90)	КГ (n = 30)
Кількість вагітностей	Не було	10 (22,2)	11 (24,4)	21 (23,3)*	5 (16,7)
	1	20 (44,4)	18 (40,0)	38 (42,2)*	17 (56,7)
	≥ 2	15 (33,3)	16 (35,6)	31 (34,4)*	8 (26,6)
Кількість пологів	1	17 (37,8)	16 (35,6)	33 (36,7)*	17 (68,0)
	≥ 2	9 (20,0)	8 (17,8)	17 (18,9)*	8 (32,0)
	Разом	26 (57,8)	24 (53,3)	50 (55,6)*	25 (83,3)
Мимовільне переривання вагітності	Раннє	6 (13,3)	8 (17,8)	14 (15,6)*	0 (0,0)
	Пізнє	3 (6,7)	2 (4,4)	5 (5,6)*	0 (0,0)
Штучне переривання вагітності	Раннє	4 (8,9)	2 (4,4)	6 (6,7)*	0 (0,0)
	Пізнє	6 (13,3)	5 (11,1)	11 (12,2)*	0 (0,0)
Звичне невиношування		9 (20,0)	8 (17,8)	17 (18,9)*	0 (0,0)
Кесарів розтин		5 (11,1)	4 (8,9)	9 (10,0)*	2 (8,0)
Позаматкова вагітність		3 (6,7)	2 (4,4)	5 (5,6)*	0 (0,0)
Преєклампсія в анамнезі		26 (57,8)	28 (62,2)	54 (60,0)*	0 (0,0)
Обтяжений генетичний анамнез		6 (13,3)	5 (11,1)	11 (12,2)*	0 (0,0)

Примітка: * – p < 0,05 порівняно з КГ.

Таблиця 5

Розподіл жінок із дефіцитом магнію за середнім рівнем АТ на етапі прегравідарної підготовки та фетального програмування, абс. ч. (%)

Середній рівень АТ, мм рт. ст.	ОГ (n = 45)		ГП (n = 45)		КГ (n = 30)
	До саплементації	Через 6 міс. після саплементації	До саплементації	Через 6 міс. після саплементації	
95–114/60–74	2 (4,4)*	2 (4,4)	1 (2,2)	1 (2,2)	9 (30,0)
115–124/75–84	7 (15,6)*	34 (75,6)#	5 (11,1)	21 (46,6)*	21 (70,0)
125–130/85–90	10 (22,2)*	5 (11,1)*	11 (24,5)	14 (31,1)*	0 (0,0)
131–145/91–95	26 (57,8)*	4 (8,9)*	28 (62,2)	9 (20,0)*	0 (0,0)

Примітки: * – p < 0,05 порівняно з КГ; # – p < 0,05 порівняно з даними до саплементації в межах однієї групи; АТ – артеріальний тиск.

Таблиця 6

Розподіл жінок із дефіцитом магнію за видом і рівнем тривожності на етапі прегравідарної підготовки (за шкалою реактивної та особистісної тривожності Спілбергера – Ханіна), абс. ч. (%)

Вид та рівень тривожності		ОГ (n = 45)	ГП (n = 45)	КГ (n = 30)
Особистісна тривожність				
Висока	До саплементації	33 (73,3)*	34 (75,5)	2 (6,7)
	Через 3 міс. після саплементації	5 (11,1)	11 (24,4)#	–
Помірна	До саплементації	10 (22,2)*	8 (17,8)	19 (63,3)
	Через 3 міс. після саплементації	18 (40,0)	22 (48,9)#	–
Низька	До саплементації	2 (4,5)*	3 (6,7)	9 (30,0)
	Через 3 міс. після саплементації	22 (48,9)	12 (26,7)#	–
Реактивна тривожність				
Висока	До саплементації	19 (42,2)*	18 (40,0)	4 (13,3)
	Через 3 міс. після саплементації	6 (13,3)	12 (26,7)#	–
Помірна	До саплементації	20 (44,5)*	22 (48,9)	18 (60,0)
	Через 3 міс. після саплементації	23 (51,1)	24 (53,3)	–
Низька	До саплементації	6 (13,3)*	5 (11,1)	8 (26,7)
	Через 3 міс. після саплементації	16 (35,6)	9 (20,0)#	–

Примітки: * – p < 0,05 порівняно з КГ; # – p < 0,05 порівняно з даними до саплементації в межах однієї групи.

Згідно з даними дослідження, до саплементції у жінок із дефіцитом магнію частка високої особистісної тривожності була в 11,1 раза вищою, ніж у здорових жінок. Водночас показник низької особистісної тривожності у пацієнток із дефіцитом магнію виявився у 5,4 раза нижчим, а помірної – у 3,2 раза нижчим порівняно зі здоровими жінками (рис. 1).

До саплементції у жінок із дефіцитом магнію частка високої реактивної тривожності в 3,1 раза перевищувала відповідний показник у здорових осіб. Водночас частота помірної реактивної тривожності була в 1,3 раза меншою, а низької – у 2,2 раза меншою, ніж у здорових жінок (рис. 2).

Після курсу саплементції частка помірної особистісної тривожності як в ОГ, так і в ГП збільшилася (рис. 3). Водночас показник низької особистісної тривожності значно збільшився: в ОГ – у 10,1 раза, тоді як у ГП – лише у 4,0 раза. Через 3 міс. після лікування на етапі прегравідарної підготовки вдалося знизити частоту високої особистісної тривожності в ОГ у 6,6 раза, а в ГП – у 3,1 раза, що демонструє вдвічі вищу ефективність в ОГ (рис. 3).

На відміну від особистісної, реактивна тривожність залежить від умов життя. Через 3 міс. після курсу саплементції на етапі прегравідарної підготовки у жінок із дефіцитом магнію в ОГ частота високої реактивної тривожності зменшилася в 3,2 раза, тоді як у ГП – лише в 1,5 раза. При цьому частка помірної реактивної тривожності в обох групах майже не змінилася, а показник низької реактивної тривожності збільшився у 2,7 раза в ОГ та лише в 1,8 раза – у ГП (рис. 4). Таким чином, використання дієтичної добавки ПРЕГНЕМАГ дозволяє вдвічі ефективніше нормалізувати особистісну та реактивну тривожність порівняно з іншими комплексами магнію з вітамінами групи В.

Під час дослідження також оцінювали клінічні симптоми дефіциту магнію в організмі до саплементції, через 3 міс. після курсу саплементції на етапі прегравідарної підготовки та через 6 міс. після саплементції на етапі фетального програмування (табл. 7). Наявність 8–10 симптомів свідчила про недостатність магнію в організмі, що підтверджувалося лабораторно.

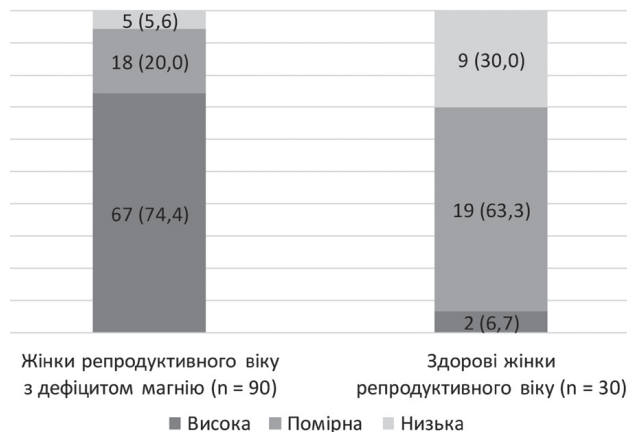


Рис. 1. Розподіл жінок за рівнем особистісної тривожності в групах дослідження до саплементції (за шкалою реактивної та особистісної тривожності Спілбергера – Ханіна), абс. ч. (%)

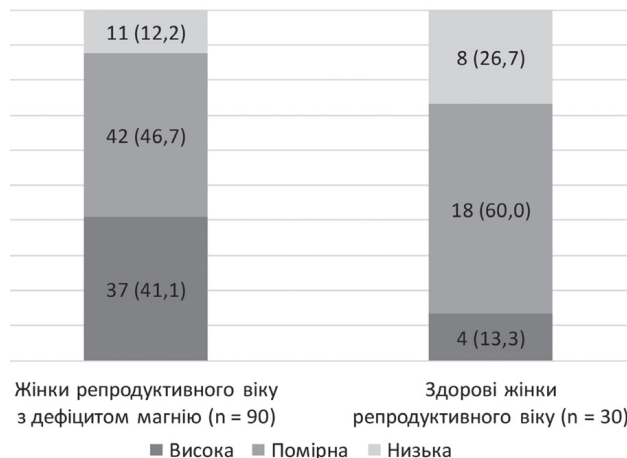


Рис. 2. Розподіл жінок за рівнем реактивної тривожності в групах дослідження до саплементції (за шкалою реактивної та особистісної тривожності Спілбергера – Ханіна), абс. ч. (%)

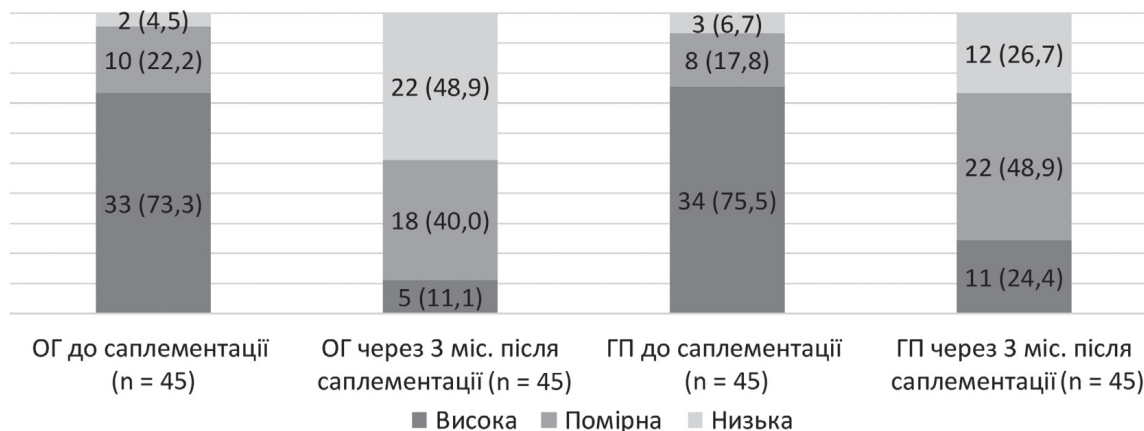


Рис. 3. Динаміка особистісної тривожності у жінок із дефіцитом магнію в групах дослідження (за шкалою реактивної та особистісної тривожності Спілбергера – Ханіна), абс. ч. (%)

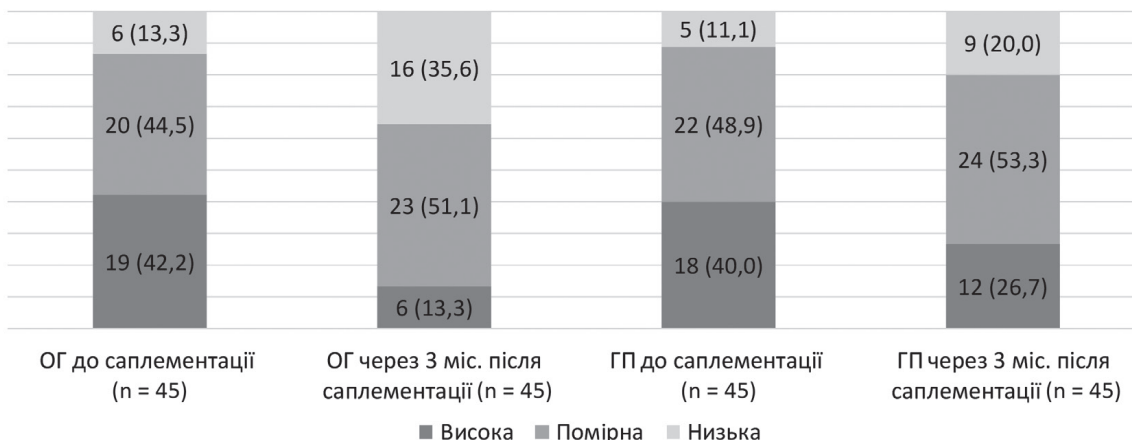


Рис. 4. Динаміка реактивної тривожності у жінок із дефіцитом магнію в групах дослідження (за шкалою реактивної та особистісної тривожності Спілбергера – Ханіна), абс. ч. (%)

Вживання дієтичної добавки ПРЕГНЕМАГ упродовж 6 міс. на етапах прегравідарної підготовки та фетального програмування у підсумку сприяло вдвічі більшій редукції середньої кількості клінічних симптомів дефіциту магнію на 1 жінку (0,9 в ОГ проти 1,8 у ГП) порівняно з іншими комплексами магнію з вітамінами групи В (табл. 7).

Усім жінкам визначали рівень магнію у сироватці крові через 6 міс. після саплементації на етапі фетального програмування (табл. 8).

Через 6 міс. після лікування на етапі фетального програмування рівень магнію в організмі нормалізувався у 75,6% жінок ГП та у 97,8% учасниць ОГ, що на 22,7%

більше у порівнянні. Це свідчить про те, що дієтична добавка ПРЕГНЕМАГ на 22,7% ефективніше відновлює рівень магнію в організмі жінки порівняно з іншими комплексними препаратами магнію з вітамінами групи В.

Пролактин є важливим компонентом реакції організму на стрес. Він виконує роль гормону напруги, допомагаючи організму адаптуватися до тривалого стресу, зокрема в умовах воєнного стану. Доцільним було розмежувати фізіологічні (функціональні) коливання рівня пролактину та патологічні стани. Згідно з оглядом, опублікованим у PubMed Central, рівні пролактину в межах 20–40 нг/мл вважаються «м'якою» гіперпролактинемією [19]. Тому його підвищення до 40 нг/мл

Таблиця 7

Розподіл жінок за основними симптомами дефіциту магнію на етапах прегравідарної підготовки та фетального програмування, абс. ч. (%)

Клінічні симптоми недостатності магнію в організмі жінки	ОГ (n = 45)			ГП (n = 45)		
	До саплементації	Через 3 міс. (період прегравідарної підготовки)	Через 6 міс. (період фетального програмування)	До саплементації	Через 3 міс. (період прегравідарної підготовки)	Через 6 міс. (період фетального програмування)
М'язові спазми та судоми уночі (особливо в ногах, литках)	43 (95,6)	28 (62,2)*	2 (4,4)#	44 (97,8)	31 (68,9)*	8 (17,8)#
Тремтіння, посмикування м'язів (фасцикуляції)	24 (53,3)	2 (4,4)*	0 (0,0)#	22 (48,9)	8 (17,8)*	0 (0,0)#
Підвищена нервозність, дратівливість, тривожність	39 (86,7)	30 (66,7)*	15 (33,3)#	40 (88,9)	36 (80,0)*	19 (42,2)#
Порушення сну, безсоння	29 (64,4)	10 (22,2)*	2 (4,4)#	31 (68,9)	22 (48,9)*	6 (13,3)#
Втома, зниження працездатності, слабкість	45 (100,0)	22 (48,9)*	6 (13,3)#	45 (100,0)	28 (62,2)*	10 (22,2)#
Головні болі та мігрені	38 (84,4)	8 (17,8)*	0 (0,0)#	37 (82,2)	17 (37,8)*	3 (6,7)#
Порушення серцевого ритму (аритмії, тахікардія)	33 (73,3)	21 (46,7)*	10 (22,2)#	31 (68,9)	23 (51,1)*	12 (26,7)#
Коливання АТ (частіше – схильність до підвищеного)	36 (80,0)	9 (20,0)*	2 (4,4)#	38 (84,4)	16 (35,6)*	8 (17,8)#
Крихкість нігтів, ламкість волосся, сухість шкіри	40 (88,9)	10 (22,2)*	0 (0,0)#	38 (84,4)	12 (26,7)*	3 (6,7)#
Схильність до депресивних станів, зниження концентрації уваги та погіршення пам'яті	45 (100,0)	21 (46,7)*	5 (11,1)#	45 (100,0)	32 (71,1)*	11 (24,4)#
Середня кількість симптомів на 1 жінку	8,3 ± 1,2	3,6 ± 0,5*	0,9 ± 0,1#	8,2 ± 1,5	5,0 ± 0,6*	1,8 ± 0,2#

Примітки: * – p < 0,05 порівняно з даними до саплементації в межах однієї групи через 3 міс. після саплементації; # – p < 0,05 порівняно з даними до саплементації в межах однієї групи через 6 міс. після саплементації; АТ – артеріальний тиск.

Розподіл жінок за рівнем магнію в сироватці крові на етапах прегравідарної підготовки та фетального програмування, абс. ч. (%)

Рівень магнію в сироватці крові, ммоль/л	ОГ (n = 45)		ГП (n = 45)		КГ (n = 30)
	До саплементациї	Через 6 міс. після саплементациї	До саплементациї	Через 6 міс. після саплементациї	
0,75–1,05	0 (0,0)*	44 (97,8)#	0 (0,0)	34 (75,6)#	30 (100,0)
0,66–0,74	43 (95,6)*	1 (2,2)#	44 (97,8)	11 (24,4)#	0 (0,0)
0,6–0,65	2 (4,4)	0 (0,0)	1 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)

Примітки: * – p < 0,05 порівняно з КГ; # – p < 0,05 порівняно з даними до саплементациї в межах однієї групи.

Таблиця 9

Розподіл жінок із дефіцитом магнію за базальним рівнем пролактину на етапі прегравідарної підготовки, абс. ч. (%)

Базальний рівень пролактину, нг/мл	ОГ (n = 45)		ГП (n = 45)		КГ (n = 30)
	До саплементациї	Через 3 міс. після саплементациї	До саплементациї	Через 3 міс. після саплементациї	
4–23	24 (53,3)*	38 (84,4)#	25 (55,6)	32 (71,1)#	30 (100,0)
24–40	17 (37,8)*	7 (15,6)#	15 (33,3)	11 (24,4)#	0 (0,0)
41–60	4 (8,9)*	0 (0,0)#	5 (11,1)	2 (4,5)#	0 (0,0)

Примітки: * – p < 0,05 порівняно з КГ; # – p < 0,05 порівняно з даними до саплементациї в межах однієї групи.

у поточному дослідженні вважали м'якою гіперпролактинемією або адекватною реакцією організму на стрес, тоді як рівні 41–60 нг/мл – вираженою гіперпролактинемією або гіперреакцією організму на стрес, у деяких випадках зумовленою прийомом антидепресантів.

На сьогодні відомо, що антидепресанти, зокрема селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, можуть підвищувати рівень пролактину (спричиняти гіперпролактинемію) через вплив на нейротрансмітери. Це порушує овуляцію, знижує лібідо та може призводити до інших розладів репродуктивної системи. Хоча вплив антидепресантів зазвичай менш виражений, ніж антипсихотиків, вони також здатні спричинити значні гормональні зміни [20].

Упродовж дослідження аналізували зміни рівня пролактину в сироватці венозної крові у жінок із дефіцитом магнію до саплементациї та через 3 міс. після неї на етапі прегравідарної підготовки (табл. 9).

Нормальні рівні пролактину у жінок із дефіцитом магнію до саплементациї відмічали лише у 53,3% обстежених пацієнток ОГ та у 55,6% учасниць ГП, на відміну від здорових жінок КГ, в яких рівень пролактину становив 4–23 нг/мл. При цьому у 37,8% пацієнток ОГ та 33,3% жінок ГП рівень пролактину був у межах 24–40 нг/мл, а у 8,9% учасниць ОГ та 11,1% пацієнток ГП – 41–60 нг/мл, що відображало реакцію організму на стрес.

Через 3 міс. після саплементациї на етапі прегравідарної підготовки кількість жінок із нормальним рівнем пролактину збільшилася в обох групах дослідження. Водночас в ОГ це збільшення становило 31,1%, а у ГП – лише 15,5%, тобто було вдвічі меншим. Після проведеної саплементациї через 3 міс. на етапі прегравідарної підготовки в ОГ кількість жінок із рівнем пролактину 24–40 нг/мл зменшилась у 2,4 раза, а жінок із рівнем пролактину понад 40 нг/мл не виявлено взагалі. Щодо учасниць ГП, відмічено зменшення кількості жінок із рівнем пролактину 24–40 нг/мл, однак лише в

1,4 раза; у 2 жінок (4,5%) рівень пролактину залишався вищим за 40 нг/мл (табл. 9).

Отже, результати проведеного дослідження свідчать про нормалізацію рівня пролактину у жінок із дефіцитом магнію через 3 міс. після саплементациї на етапі прегравідарної підготовки. При цьому в ОГ позитивна динаміка була у 2,0 раза більш вираженою (+31,1% проти +15,5% відповідно), ніж у ГП (табл. 9).

Окрім оцінки метаболічних і гормональних показників, проаналізовано результати першого комбінованого пренатального скринінгу (у терміні вагітності 11–13 тиж.) учасниць усіх 3 груп. Зокрема, оцінювали середні значення 3 біохімічних маркерів, що використовуються у програмі біохімічного скринінгу. Результати наведено в табл. 10.

Статистично значущих відмінностей між рівнями вільного ХГЛ і PAPP-A в ОГ, ГП і КГ не виявлено. Середні значення множника медіани (MoM) PlGF є найбільш інформативним біомаркером для оцінки плацентарної функції. За результатами дослідження виявлено, що в ОГ цей показник становив 0,96 MoM, а його відхилення від оптимального значення (1,0 MoM) було в 4,5 раза меншим (–0,04 MoM проти –0,18 MoM), ніж у ГП, де рівень PlGF був достовірно нижчим – 0,82 MoM (табл. 10). Хоча обидва показники перебували в межах норми, для успішного перебігу вагітності найсприятливішим є вищий рівень PlGF, з огляду на його важливу ангіогенну роль у забезпеченні нормального кровоплину в плаценті та запобіганні таким ускладненням, як прееклампсія і затримка росту плода. Для досягнення такого оптимального балансу, окрім індивідуальних особливостей організму жінки, важливе значення має використання відповідних вітамінно-мінеральних комплексів під час прегравідарної підготовки та на етапі фетального програмування.

Результати дослідження узгоджуються з даними Ю. В. Марушка та Т. В. Гицак [10], які стверджують,

Показники біохімічних маркерів I триместру вагітності, МоМ

Показник (медіана)	ОГ (n = 45)	ГП (n = 45)	КГ (n = 30)
Вільна бета-субодиниця ХГЛ	0,98 [0,5; 2,0]	1,06 [0,5; 2,0]	1,11 [0,5; 2,0]
Плацентарний білок РАРР-А	1,10 [0,5; 2,0]	1,03 [0,5; 2,0]	1,07 [0,5; 2,0]
Плацентарний фактор росту PIGF	0,96 [0,5; 2,0]*	0,82 [0,5; 2,0]	1,05 [0,5; 2,0]

Примітки: * – $p < 0,05$ порівняно з ГП; МоМ – множник медіани; ХГЛ – хоріонічний гонадотропін людини; РАРР-А – асоційований з вагітністю протеїн А плазми; PIGF – Placental Growth Factor.

що саме дефіцит магнію є однією з найпоширеніших мікроелементних патологій серед населення України поряд із недостатністю йоду, цинку та селену. Основними чинниками масового гіпомагніємічного стану є рафінування харчових продуктів і виснаження ґрунтів унаслідок інтенсивного використання добрив. Окрім аліментарних причин (незбалансоване харчування, надлишок кальцію), дефіцит поглиблюється внаслідок захворювань шлунково-кишкового тракту, а також через активне виведення магнію під час стресу та надмірних фізичних навантажень.

Загальне скорочення кількості пологів супроводжується зміною вікового портрета пацієнток. Сьогодні вагітність у віці понад 35 років трапляється значно частіше, ніж у юному віці, що свідчить про свідоме зміщення репродуктивних планів на пізніший віковий період [21]. Цей висновок І. А. Жабченко та співавторів [21] підтверджується даними Центру медичної статистики Міністерства охорони здоров'я України [22].

Соціальні та біологічні чинники несприятливо впливають на психологічний стан, гормональний гомеостаз і функцію фетоплацентарного комплексу у таких вагітних. Перебіг вагітності у них відбувається на тлі полідефіциту основних мікроелементів і вітамінів [21].

Унаслідок демографічної кризи, стійкої тенденції до народження дітей у більш пізньому репродуктивному віці, старіння населення, а також дефіциту низки мікроелементів на території України проблема ефективної саплементації вітамінів та мікроелементів набуває особливого значення саме для українців.

Актуальним завданням сучасної медицини є вивчення механізмів впливу стресу на організм жінки та пошук методів його корекції. Стрес провокує дестабілізацію гомеостазу, запускаючи комплекс адаптивних реакцій. Однак тривалий та інтенсивний стресовий вплив трансформується у дистрес, який стає патогенетичним підґрунтям для розвитку широкого спектра захворювань [23]. Деструктивний вплив стресу на

жіноче здоров'я, зокрема на функціонування репродуктивної системи, вимагає особливої уваги до цієї проблеми в межах клінічної практики [24].

Визнаючи дефіцит магнію нагальною, але недооціненою проблемою громадського здоров'я, вчені підкреслюють необхідність комплексних стратегій для оптимізації магнієвого балансу як на індивідуальному, так і на популяційному рівнях [25].

ВИСНОВКИ

Дієтична добавка ПРЕГНЕМАГ виявилася у 2,0 раза ефективнішою щодо зниження рівня пролактину, особистісної та реактивної тривожності у жінок із дефіцитом магнію через 3 міс. саплементації на етапі прегравідарної підготовки порівняно з іншими комплексами магнію з вітамінами групи В.

За даними дослідження, ПРЕГНЕМАГ на 22,7% ефективніше відновлює рівень магнію в організмі жінки порівняно з іншими комплексами магнію з вітамінами групи В, що в підсумку сприяло вдвічі більшій редукції середньої кількості клінічних симптомів дефіциту магнію на 1 жінку, а також нормалізації середнього АТ у достовірно більшій на 40,0% кількості жінок через 6 міс. саплементації на етапі фетального програмування.

Використання дієтичної добавки ПРЕГНЕМАГ на етапах прегравідарної підготовки та фетального програмування у жінок репродуктивного віку з клінічними ознаками дефіциту магнію сприяє суттєвому покращенню метаболічного, гормонального та фізичного стану майбутніх матерів та їхніх дітей.

Зниження рівня особистісної та реактивної тривожності завдяки підвищенню рівня магнію в крові є важливим інструментом забезпечення успішного перебігу майбутньої вагітності, особливо в умовах хронічного стресу під час воєнних дій в Україні.

Дієтична добавка ПРЕГНЕМАГ може бути рекомендована до використання у клінічній практиці.

Відомості про авторів

Арбузова Світлана Борисівна – Національна академія медичних наук України, м. Київ
ORCID: 0000-0002-5846-1067

Горбунова Ольга Володимирівна – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (050) 352-93-98. E-mail: olga2202@ukr.net
ORCID: 0000-0001-7323-5546

Зарічанська Христина Володимирівна – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (067) 352-01-44. E-mail: zarichanska@ukr.net
ORCID: 0000-0003-0357-3261

Ніколенко Маргарита Іванівна – ПП «Медико-біологічний центр «Геном», м. Київ; тел.: (050) 109-52-60. E-mail: nikolmargaryta@gmail.com
ORCID: 0000-0002-0231-7496

Information about the authors

Arbuzova Svitlana B. – National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv

ORCID: 0000-0002-5846-1067

Gorbunova Olga V. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (050) 352-93-98. *E-mail: olga2202@ukr.net*

ORCID: 0000-0001-7323-5546

Zarichanska Khrystyna V. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (067) 352-01-44. *E-mail: zarichanska@ukr.net*

ORCID: 0000-0003-0357-3261

Nikolenko Margarita I. – PE “Medico-Biological Center “Genom”, Kyiv; tel.: (050) 109-52-60. *E-mail: nikolmargaryta@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-0231-7496

ПОСИЛАННЯ

1. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division. World Population Prospects 2024: Summary of Results [Internet]. New York: United Nations; 2024. Available from: <https://population.un.org/wpp>.
2. World Bank. Birth rate, crude (per 1,000 people) – Ukraine [Internet]. Washington (DC): World Bank; 2024. Available from: <https://data.worldbank.org/indicator/SP.DYN.CBRT.IN?locations=UA>.
3. World Health Organization. World report on ageing and health [Internet]. Geneva: WHO; 2015. 260 p. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565042>.
4. Cabinet of Ministers of Ukraine. On approval of the strategy for demographic development of Ukraine for the period until 2040 [Internet]. 2024. Order No. 922-2024-r; 2024 Sep 30. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/go/922-2024-%D1%80>.
5. Horbunova OV, Yermolovych NA, Vysotsky AO, Yarova IV, Pusanova YeV. Antenatal care of the fetus. *Ukr J Health Woman.* 2021;157(1):47-68. doi: 10.15574/HW.2021.157.47.
6. Glover V, O'Connor TG, O'Donnell KJ. Fetal programming and public policy. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2023;62(6):618-20. doi: 10.1016/j.jaac.2022.11.010.
7. Barker DJ. In utero programming of chronic disease. *Clin Sci (Lond).* 1998;95(2):115-28.
8. Calkins K, Devaskar SU. Fetal origins of adult disease. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.* 2011;41(6):158-76. doi: 10.1016/j.cppeds.2011.01.001.
9. Pavlyshyn GA. Vitamins and trace elements in obstetric practice [Internet]. *Zdorov'ya Ukrainy.* 2012;(2):37. Available from: https://health-ua.com/pics/pdf/ZU_2012_Akusher_2/37.pdf.
10. Marushko YV, Gishchak TV. Justification of the use of magnesium preparations in pediatric practice (literature review). *Sovrem Pediatr.* 2016;6(78):27-32. doi: 10.15574/SP.2016.78.27.
11. Höller U, Bakker SJL, Düsterloh A, Frei B, Köhrle J, Konz T, et al. Micronutrient status assessment in humans: Current methods of analysis and future trends. *TrAC Trends Anal Chem.* 2018;102:110-22. doi: 10.1016/j.trac.2018.02.001.
12. Classen HG. Magnesium orotate – experimental and clinical evidence. *Rom J Inter Med.* 2004;42(3):491-501.
13. Davydova YuV. The role of multivitamin and mineral complexes in maintaining human health during the first 1000 days of life. *Akusherstvo.* 2019;(4):20.
14. Tarleton EK, Littenberg B. Magnesium intake and depression in adults. *J Am Board Fam Med.* 2015;28(2):249-56. doi: 10.3122/jabfm.2015.02.140176.
15. Pawlak-Zalewska WE, Moniuszko AM, Matras J, Pakosz N, Grygorczuk S, Czupryna P, et al. TORCH: Current state of knowledge as of 2025. *Przeegl Epidemiol.* 2025;79(4):493-522. doi: 10.32394/pe/216177.
16. Valente G, Diotaiuti P, Corrado S, Tosti B, Zanon A, Mancone S. Validity and measurement invariance of abbreviated scales of the State-Trait Anxiety Inventory (STAI-Y) in a population of Italian young adults. *Front Psychol.* 2025;16:1443375. doi: 10.3389/fpsyg.2025.1443375.
17. Ministry of Health of Ukraine. On approval of the Standards of Medical Care “Normal Pregnancy” [Internet]. 2022. Order No. 1437; 2022 Aug 9. Available from: <https://moz.gov.ua/uk/decrees/nakaz-moz-ukraini-vid-09082022--1437-pro-zatverdzhennja-standartiv-medichnoi-dopomogi-normalna-vaginitist>.
18. World Health Organization. Obesity and overweight [Internet]. Geneva: WHO; 2024. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
19. Levine S, Muneyyirci-Delale O. Stress-induced hyperprolactinemia: pathophysiology and clinical approach. *Obstet Gynecol Int.* 2018;2018:9253083. doi: 10.1155/2018/9253083.
20. Voroncova TO, Kucher SV, Tkachuk WV, Snytnytska VO, Chornomydz IB, Rohalska YV. The effect of antidepressants on the risk of cyst formation in the mammary glands and ovaries. *Perspect Innov Sci.* 2024;39(5):1144-54.
21. Zhabchenko IA, Sudmak OR, Kovalenko TN, Bondarenko OM, Lishchenko IS, Gerevich NV. Pregnancy women in older of reproductive age: the state of the problem, features of the course, perinatal consequences. *J National Acad Med Sci Ukr.* 2021;27(3):174-81. doi: 10.37621/JNAMSU-2021-3-3.
22. Center for Public Health of Ukraine. Summary data from medical reports on municipal healthcare facilities and healthcare facilities under the Ministry of Health [Internet]. Form No. 21. Kyiv: Center for Health Statistics; 2024. Available from: <https://phc.org.ua/monitoring-i-statistika/meddata-1>.
23. Oros MM, Hal AV. Stress, distress, its types and correction. *Likarska Sprava.* 2021;7(253):32-5.
24. Gorbunova OV. Stress and women's reproductive health [Internet]. *Zdorov'ya Ukrainy XXI stolittia.* 2024;17(578). Available from: <https://health-ua.com/akusherstvginekologiya/mizdisciplinami-problemi/78619-stres-i-reproduktivne-zdorovia-zinki>.
25. Matek Sarić M, Sorić T, Juko Kasap Ž, Lisica Šikić N, Mavar M, Andruškić J, et al. Magnesium: Health Effects, Deficiency Burden, and Future Public Health Directions. *Nutrients.* 2025;17(22):3626. doi: 10.3390/nu17223626.

Стаття надійшла до редакції 07.04.2026. – Дата першого рішення 13.04.2026. – Стаття подана до друку 25.05.2026

PREPARATION OF ARTICLES

These guidelines for authors are developed in accordance with Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals formulated by the International Committee of Medical Journal Editors.

The Editorial Board of the Journal «Reproductive Health of Woman» accepts manuscripts on the condition that they have not been submitted for publication to other journals and meet the design requirements for scientific articles. Manuscripts in English and Ukrainian are accepted. Articles in English are published without Ukrainian translation.

In order to send a submission, the author (a representative from a group of authors) should register at <https://repro-health.com.ua>.

Manuscripts should be submitted as a Microsoft Word (.docx) file, attached to the email sent to the editorial office. Preferably the last name of the author (the first author) in the file title should be written in Latin characters. Text pages should be in A4 format with a 2 cm margin on the left, top and bottom sides and 1 cm margin on the right. The font type should be Times New Roman, font size – 14, line spacing – 1.5. Text alignment – to page width; text emphasis – bold or italics. Correct use of dashes (–) and hyphens (-) is encouraged.

Manuscripts should be accompanied by a free-form application letter signed by the authors. Authors should sign the last page of the manuscript and indicate the contribution of each author to the manuscript.

An article should consist of the following elements: title, text, abstract in Ukrainian and English with a list of keywords, references, information about the authors.

Title

The following information should be provided:

- UDC (Universal Decimal Classification)
- Full name of the authors
- Title (titles of scientific articles should be informative, convey the main premise of the article (no more than 150 characters))
- Full name of the organization (including legal address, without abbreviations)
- ORCID (<https://orcid.org>).

Text

The text of the article should correspond in structure and content to the chosen type of scientific publication (original article, review article, description of clinical cases, materials of scientific medical forums).

No abbreviations are allowed in the article, except those commonly accepted in scientific literature.

All measurements should be given in the SI unit system. Abbreviations used in the article should be numbered after the first occurrence. Illustrations (tables, figures) should be placed in the text after the first mention.

Bibliographical references should have numbers in square brackets, which correspond to the numbers in the reference list of cited literature.

All tables, illustrations, and references used should be added to the article.

Tables should be given a title and a sequential number. All tables should be mentioned in the article. Tables should be placed in the body of the article immediately after the paragraph where they are mentioned. Notes to the table should be placed under it.

Abstract

Abstracts should be attached to the article in Ukrainian and English. Abstracts in all languages must contain the title of the article, names of the authors (initials and last name), names of the organizations (full name, without abbreviations), city, country

and a list of keywords. Abstracts should be at least 1,800 characters long.

The text of the abstract is an independent and full-fledged source of information with a brief and coherent summary of the publication, highlighting the content of the article. References to literature sources, figures and tables in the abstract are not allowed.

Abstracts of original articles should be structured and include the following sections (subheadings): Purpose of research, Materials and Methods, Results, Conclusions and Keywords. Abstracts of review articles do not need to be structured. Abstracts of articles describing clinical cases can be structured with the following subheadings: Introduction, Clinical case, Conclusions and Keywords.

References

The list of references is written in Latin characters according to the standards of the National Library of Medicine (NLM). Sources in Ukrainian are given in the same spelling as listed and registered on the English-language pages of the journal websites. If a source does not have a name in English, it should be transliterated.

The list of references needs to be formatted in accordance with the Vancouver style in English.

References in the text should be put in square brackets, full bibliographic description of the source should be given in the list of references (in order of mention in the text).

Only peer-reviewed sources (articles of scientific journals and monographs) used in the text of the article should be added to the list of references. If it is necessary to refer to an article in the media or text from an online source, information about the source should be included in the reference.

The list of references should include at least 25 sources in research papers and 40–50 sources in theoretical papers or reviews.

It is preferable to cite sources published not earlier than 5–10 years ago. At least half of the sources on the list should be articles by foreign authors. Use of materials published by journals which are indexed in international scientometric bases such as Scopus, Web of Science and bibliographic database MEDLINE is welcomed. It is obligatory to specify DOI of all cited sources, which can be found at www.crossref.org. If the author or the year of publication can't be identified, it is better to avoid citing such a source due to its unreliability.

Authors should read and follow Elsevier's guidelines for manuscript and references at this link. The following sources will also be useful: Bookshelf Citing Medicine and Recommendations on Bibliographic References in Research Papers. It is convenient to form a list of sources using such software products as reference managers: Web of Science (EndNote), Scopus (Mendeley) and Zotero.

Information about the authors

Information about the authors should be given at the end of the manuscript in Ukrainian and English without abbreviations:

- Last name, first name, patronymic (in full).
- Academic degree, academic rank, name of the institution where the author works by main place of work.
- Work address including postal code, office telephone number (personal, if desired).
- E-mail address of every author.
- ORCID identifier (<https://orcid.org>).

The editorial office uses the information provided by the author about himself, which he does not edit or clarify, and is not responsible for incorrectly specified information about the author.

Investigation of the role of CD56, IL-2, and IL-7 in Iraqi women with spontaneous miscarriage

H. E. Mohammed¹, S. A. H. AL-Sharqi¹, B. H. Hameed²

¹Department of Biology, College of Science, Mustansiriyah University, Baghdad, Iraq

²Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine, Mustansiriyah University, Baghdad, Iraq

Several articles have demonstrated an association between spontaneous miscarriage and elevated counts of cluster of differentiation CD56 natural killer cells, as well as elevated levels of interleukin-2 (IL-2), IL-7, and hematological disorders. *The objective:* to evaluate the role of CD56, IL-2, and IL-7 changes in women with spontaneous miscarriage who do not suffer from any chronic diseases.

Materials and methods. The research was performed in Al-Yarmouk Teaching Hospital and Al-Elwiya Teaching Hospital from October 2024 to June 2025. The study included 30 women with spontaneous miscarriage: group 1 (G1) – 16 women who had a spontaneous miscarriage between 6 and 9 weeks, group 2 (G2) – 14 women who had a spontaneous miscarriage between 10 and 14 weeks. The control group (CG) involved 20 healthy women who had term birth. All the women had no any chronic diseases, thyroid problems, blood clotting, TORCH-infections (Toxoplasmosis, Other Infections, Rubella, Cytomegalovirus, Herpes Simplex Virus) or other diseases. Tissue samples from women who had miscarriages and the placental tissue from the CG were preserved in 10% formalin for immunohistochemical staining. Additionally, serum samples were analyzed to detect IL-2 and IL-7 using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The Sysmex XP-300 hematology analyzer performed hematological analyses.

Results. The results showed an increase in CD56 expression in miscarriage tissue in women in G1 compared to G2. Additionally, we found no significant differences between G1 and G2 in IL-2 levels. However, IL-7 showed substantial differences between the two groups. On the other hand, we found significant difference on IL-2 and IL-7 concentrations between the study groups and the CG (term birth). White blood cell counts, lymphocyte counts, and neutrophil counts showed no significant differences between G1 and G2. However, significant difference was observed between the study groups and the CG in white blood cells, neutrophil, and platelet counts, but no significant difference was found for lymphocytes. In contrast, platelet counts revealed significant differences between the G1 and G2.

Conclusions. The data obtained in our study may indicate a relation between spontaneous miscarriage and immunological disturbance. A positive relation was also found between spontaneous miscarriage and inflammation.

Keywords: spontaneous miscarriage, interleukin-2, interleukin-7, CD56.

Дослідження значення CD56, ІЛ-2 та ІЛ-7 в іракських жінок зі спонтанним викиднем

H. E. Mohammed, S. A. H. AL-Sharqi, B. H. Hameed

Результати кількох досліджень продемонстрували зв'язок між спонтанним викиднем і підвищеною кількістю природних клітин-кілерів кластера диференціації CD56, а також підвищеним рівнем інтерлейкіну-2 (ІЛ-2), ІЛ-7 і гематологічними розладами.

Мета дослідження: оцінити роль CD56, ІЛ-2 та ІЛ-7 у жінок зі спонтанним викиднем, які не мають будь-яких хронічних захворювань.

Матеріали та методи. Дослідження проведено в навчальних лікарнях Аль-Ярмук та Аль-Ельвія з жовтня 2024 по червень 2025 року. У дослідження увійшло 30 жінок зі спонтанним викиднем: до групи 1 (G1) – 16 учасниць, в яких відбувся самовільний викидень у терміні від 6 до 9 тиж., до групи 2 (G2) – 14 жінок, в яких відбувся самовільний викидень у терміні від 10 до 14 тиж. Контрольну групу (КГ) становили 20 соматично здорових жінок, які народили вчасно. У всіх жінок не зафіксовано хронічних захворювань, патологій щитоподібної залози, системи згортання крові, TORCH-інфекцій (токсоплазмоз, інші інфекції, вірус краснухи, цитомегаловірус, вірус простого герпесу) та інших захворювань. Зразки тканин викиднів у жінок із самовільними викиднями та зразки тканин плаценти жінок КГ зберігали у 10% формаліні для подальшого імуногістохімічного дослідження. Рівні ІЛ-2, ІЛ-7 визначали в усіх жінок у сироватці крові за допомогою імуноферментного аналізу. Аналіз крові виконували на гематологічному аналізаторі Sysmex XP-300.

Результати. Результати показали збільшення експресії CD56 у тканинах викидня у жінок G1 порівняно з G2. Не виявлено значних відмінностей у рівнях ІЛ-2 між G1 та G2. Однак рівень ІЛ-7 показав суттєві відмінності між двома групами. З іншого боку, встановлено значні відмінності вмісту ІЛ-2 та ІЛ-7 між досліджуваними групами та КГ. Не встановлено статистичної різниці у кількості лейкоцитів, лімфоцитів і нейтрофілів між G1 та G2. Проте спостерігалися значні відмінності між досліджуваними групами та КГ за кількістю лейкоцитів, нейтрофілів і тромбоцитів, але відмінностей у кількості лімфоцитів не було. Водночас кількість тромбоцитів також відрізнялася між G1 та G2.

Висновки. Отримані дані нашого дослідження можуть свідчити про зв'язок між спонтанним викиднем та імунологічними порушеннями. Також виявлено позитивний зв'язок між спонтанним викиднем та запаленням.

Ключові слова: мимовільний викидень, інтерлейкін-2, інтерлейкін-7, CD56.

The spontaneous death of a fetus before 20 weeks of gestation is known as a miscarriage or spontaneous abortion [1]. The recent studies inform that the rate of miscarriage is decreasing in women from the older age to the younger age, their early 20s [2]. Miscarriages can be caused by a variety of factors, including immunological dysregulation, smoking, obesity, thyroid pathology, and abnormalities in chromosome number [3]. Chromosomal abnormalities during the initial trimester led to increases risk of miscarriage in women [3, 4]. Spontaneous miscarriage is divided into early miscarriages, which involve missing, incomplete, and blighted ovum, occurring through less than or equal to 14 weeks of pregnancy, and late miscarriages occur after 14 weeks of pregnancy [5]. When there was no heart activity visible in the embryo, it was considered a missed abortion [6]. The presence of an empty gestational sac without an embryo is indicated of a blighted ovum [7]. An incomplete abortion occurs when some of the gestational tissue is expelled, leaving fragments in the uterus [8]. Rubella can be transmitted to fetuses by infected pregnant women and is a known cause of miscarriage [9].

In the early stages of pregnancy, natural killer (NK) cells play a crucial role in regulating essential immune processes that support successful implantation, aid in trophoblast invasion, spiral artery remodeling, and placental formation, and maintain maternal-fetal immunological tolerance. However, pregnancy problems such as recurrent spontaneous abortion and recurrent implantation failure have been linked to dysregulation of NK cells [10].

Uterine NK (uNK) cells are the most essential lymphocytes in the decidua during the first and second trimesters of gestation. They account for approximately 70% of the total lymphocytes in the first and second trimesters, and approximately 50% in the third trimester of pregnancy [11]. So, numerous cytokines, which are produced by uNK cells, contribute to a successful pregnancy. The wrong cytokine produced by uNK cells causes numerous pregnancy difficulties, such as recurrent miscarriage, preeclampsia, and intrauterine fetal growth restriction [12]. In the first trimester, approximately 90% of uNK cells are composed of the CD56⁺ CD16⁻ decidual NK cell subset, and the number of these cells [13].

Cytokines are classified as pro-inflammatory T helper type 1 cells (Th1) or anti-inflammatory Th2 based on their functions. Pro-inflammatory cytokines induce a cell-mediated cytotoxic reaction against intracellular pathogens, whereas Th2 immunity promotes humoral immunity [14]. The main pro-inflammatory cytokines include interferon gamma (IFN- γ), tumor necrosis factor beta (TNF- β), and interleukins (IL) – IL-2, IL-7. The main anti-inflammatory cytokines include IL-4, IL-5, and IL-13. IL-2 harms pregnancy because it is a pro-inflammatory cytokine that induces numerous cytotoxic and inflammatory responses by cell-mediated immunity, so it is known to cause miscarriage [15].

The objective: to evaluate the immunohistochemical (CD56), immunological (IL-2, IL-7), and hematological (white blood cells (WBCs), neutrophil, platelet counts) changes in women with spontaneous miscarriage who do not suffer from any known causes of miscarriage.

MATERIALS AND METHODS

The study has been conducted in Al-Yarmouk Teaching Hospital and Al-Elwiya Teaching Hospital from October 2024 to June 2025, which included 30 women with a case of spontaneous miscarriage (study group). Their age ranges from 18 to 40 years, and the gestational age of the study group is 6 to 14 weeks. Furthermore, this study included 20 women as a control group (CG) (term birth) who did not suffer from any previous miscarriage or chronic disease. The questionnaire sheet was completed by the patients participating in our study and included information on their age, medical and genetic history, family history of miscarriage, and smoking status.

The study group was divided into two: G1 (n = 16) – women who had miscarriage in the term from 6 till 9 weeks of gestation and the G2 (n = 14) – women who had miscarriage in the term from 10 till 14 weeks. The comparison between these two groups was also compared with the CG.

The miscarriage tissue samples were obtained during the curettage procedure for women who miscarried (study group), and the placental tissue of the CG was taken immediately after the placenta came out (CG). Miscarriage tissue samples of the study group and placental tissue from the CG were kept in the fixative solution (formalin 10%). They were processed after fixation by being embedded in paraffin, and a 5- μ m thick section was prepared for immunohistochemical staining according to D. M. Al-Muathen et al. [16].

The staining process for monoclonal mouse anti-human CD56 (Dako, Denmark) was performed on miscarriage tissue samples and placental tissues that were fixed, paraffin-embedded, cleaned, rehydrated, and treated for antigen retrieval in a Tris-Ethylenediamine Tetraacetic acid (EDTA) solution. Sections were blocked with 3% peroxidase, incubated sequentially with primary and secondary antibodies, developed with chromogen 3,3'-diaminobenzidin (DAB), counterstained with hematoxylin, dehydrated, and finally mounted. The CD56-positive staining intensity was scored as follows: negative (< 10%), +1 mild (10–25%), +2 moderate (25–50%), and +3 severe (> 50%), according to A. I. Darka et al. [17].

About 5 mL of venous blood was collected from all participants, including cases of spontaneous miscarriage and term deliveries as controls. Blood was collected during the miscarriage from women who have experienced a miscarriage. But, for women who had term births, blood samples were taken during the delivery process.

The blood sample was divided into two parts: 2 mL were placed in an EDTA tube for hematological analysis using the Sysmex XP-300 hematology analyzer, and 3 mL were placed in a gel tube for serum separation by centrifugation at 3000 rpm for 5 minutes. All samples were screened for TORCH infections (Toxoplasmosis, Other Infections, Rubella, Cytomegalovirus, Herpes Simplex Virus), and any positive samples were excluded. The remaining serum was stored at –20 °C for IL-2 and IL-7 assays.

Commercial ELISA kits from Elabscience Biotechnology, China, were used to detect IL-2 and IL-7 in serum, following the manufacturer's guidelines. The sandwich ELISA (Huma Reader, HR, Germany) was used in the kit's operation. This kit includes a micro-ELISA plate that has been pre-coated with a human IL antibody. Standards, samples,

and controls were added to the micro-ELISA plate wells and combined with the specific antibody. Then, a biotinylated detection antibody specific for human IL and avidin-horseradish peroxidase conjugate were added successively to each microplate well and incubated. Free components were washed away. The substrate solution was added to each well. Only those wells that contain human IL, biotinylated detection antibody, and avidin-horseradish peroxidase conjugate will appear blue. The addition of the stop solution terminates the enzyme-substrate reaction, and the color turns yellow. Reagents for sample: 10 × EDTA anticoagulant (Cat. No. EEL SR003), phenylmethylsulfonyl fluoride (PMSF) protease inhibitor (Cat. No. EEL SR002), 0.25% trypsin solution (Cat. No. EEL SR001).

The optical density (OD) is measured spectrophotometrically at a wavelength of 450 ± 2 nm. The OD value is proportional to the concentration of human IL-2 and IL-7. You can calculate the concentration of human IL-2 and IL-7 in the samples by comparing the OD of the samples to the standard curve.

Exclusion criteria from the study samples:

- 1) Positive history for hypertension, diabetes, genetic diseases, thyroid pathology, and autoimmune diseases.
- 2) The specimen did not show the presence of chorionic villi after the pathology report.
- 3) Positive results for the TORCH test.
- 4) Some types of miscarriage, such as blighted ovum and septic abortion.
- 5) Couple with an incompatible blood group.

All participants agreed to provide the investigator with the specimens. The ethics committee of the College of Science, Mustansiriyah University, approved this work. Informed consent, as outlined in the Declaration of Helsinki, was obtained from all participants (Ref.: BCSMU/0924/0053Z).

The ANOVA test was used to analyze the repeated measures between the tested groups, with data expressed as mean (M) ± standard deviation (SD), and other descriptive statistics. Test values of $p \geq 0.05$ were considered sta-

tistically non-significant, while $p \leq 0.05$ were considered significantly different. The correlation coefficient between the various parameters in this study was performed. The statistical analysis was performed using SPSS (version 20).

RESULTS AND DISCUSSION

The questionnaire sheet was completed by the patients participating in our study and included information on their age, medical and genetic history, family history of miscarriage, and smoking status. The statistical analysis shows there was a significant difference in the age of miscarriage women ($p \leq 0.05$) between G1 and G2. In G1, the age of miscarriage women with miscarriages is older than in G2, as indicated in Table 1.

The percentage of women experiencing miscarriages is higher among related couples from G1 compared to those from G2, depending on whether the couple is related or not. The percentage of women who experienced miscarriage and had a family history of miscarriage was higher in the G1 compared to that of couples in the G2. The smoking percentage in our study is too low, as indicated in Table 2.

In the G1, there was 1 (6.25%) *primigravida* woman, and 15 (93.75%) women were *multigravidas*, whereas in the G2 there were 2 (14.28%) *primigravida* women and 12 (85.71%) women were *multigravida*. In addition, in the CG, 4 (20.00%) the women were *primiparas*, while 16 (80.00%) were *multiparas*.

The analysis of immunological data for IL-2 and IL-7 in serum samples obtained from women who miscarried indicated no significant difference ($p \geq 0.05$) in IL-2 levels between G1 and G2. The results also showed a highly significant difference ($p \leq 0.001$) between women with miscarriages (study group) and the CG. On the other hand, there was a significant difference ($p \leq 0.05$) in the serum IL-7 level of women with miscarriage between G1 and G2. The results also showed a highly significant difference ($p < 0.001$) between women with miscarriage in the study group and the CG (Table 3).

Table 1

The age of pregnant women with spontaneous miscarriage

Parameter	G1 (n = 16)	G2 (n = 14)	CG (n = 20)	p-value
Age, years	31.38 ± 6.74	28.91 ± 7.19	24.30 ± 5.41	0.05

Table 2

Comparison between G1 and G2 (according to the couple, family history, and smoking)

Tested groups	G1 (n = 16)	G2 (n = 14)
	Yes, n (%)	Yes, n (%)
A first-cousin couple relative	8 (50.0)	6 (42.8)
Family history of miscarriage	5 (31.2)	4 (28.6)
Smoking	2 (12.5)	0 (0.0)

Table 3

IL-2 and IL-7 levels in G1 and G2 with spontaneous miscarriage and the CG

IL	G1 (n = 16)	G2 (n = 14)	CG (n = 20)	p-value
IL-2, pg/mL	212.56 ± 34.05	195.56 ± 70.00	118.39 ± 41.95	0.001 when compared with the CG
IL-7, pg/mL	189.43 ± 37.34	172.02 ± 18.70	79.60 ± 7.45	0.05

Table 4

WBCs and lymphocyte count in G1 and G2 and the CG

Blood cells	G1 (n = 16)	G2 (n = 14)	CG (n = 20)	p-value
WBCs, cell/mL	9.40 ± 5.90	9.80 ± 2.93	8.40 ± 1.83	0.05 when compared with the CG
Lymphocyte, cell/mL	1.91 ± 0.42	2.01 ± 0.66	1.87 ± 0.85	not significant

Note: WBCs – white blood cells.

Table 5

Neutrophil and platelet count in G1 and G2 and the CG

Blood cells	G1 (n = 16)	G2 (n = 14)	CG (n = 20)	p-value
Neutrophil, cell/mL	6.81 ± 5.89	7.36 ± 2.97	3.26 ± 1.00	0.003 when compared with the CG
Platelet, cell/mL	313.93 ± 94.17	268.91 ± 76.69	225.90 ± 47.54	0.02

Table 6

Immunohistochemistry results for CD56 in the miscarriage tissue of women with spontaneous miscarriage according to scoring and intensity, abs. (%)

CD56 Score (intensity)		G1 (n = 16)	G2 (n = 14)	CG (n = 20)
0 (Zero)	Low expression groups	4 (25.00)	3 (21.42)	18 (90.00)
+1 (Mild)		2 (12.50)	6 (42.85)	2 (10.00)
+2 (Medium)	High expression groups	7 (43.75)	3 (21.42)	0 (0)
+3 (Severe)		3 (18.75)	2 (14.28)	0 (0)

Hematological analysis of venous blood from the women who experienced a miscarriage indicated no significant difference ($p > 0.05$) in the WBC and lymphocyte counts within the study group. However, the results show a significant difference in the number of WBCs counted between the study group ($p \leq 0.05$) and the CG (term birth), as indicated in Table 4. On the other hand, Table 5 shows there was no significant difference ($p > 0.05$) in the number of neutrophil counts in the study group. But there was a significant difference in the number of neutrophil counts of the study group ($p \leq 0.05$) and the CG. Likewise, there was a significant difference in the number of platelets ($p \leq 0.05$) between G1 and G2. The results also showed significant differences in the number of platelet counts between the study group and the CG.

Fig. 1 shows cell lung cancer (positive control) and placental tissue (negative control).

The staining intensity for spontaneous miscarriage tissue showed severe immunohistochemical expression of G1 in three biopsies (18.75%), which had a high expression score. While seven biopsies (43.75%) also showed high expression (+2), scoring. Meanwhile, two biopsies (12.50%) showed a low expression group (+1), and four biopsies (25.00%) scored 0. In G2, the staining intensity was severe in two biopsies (14.28%), which exhibited high expression, while three biopsies (21.42%) also showed high expression (+2). In addition, six biopsies (42.85%) showed low expression (+1), and three biopsies (21.42%) were scored. These results are presented in Table 6 and Fig. 2.

The correlations among the parameters of the study group indicate that in the miscarriage patient through G1, the correlation between the number of previous abortions and lymphocyte count is strongly positive. The correlation

between WBCs and neutrophils was strongly positive, and the correlation between WBCs and platelets was moderately to strongly positive. The correlation between platelets and neutrophils was moderately to strongly positive. In G2, the correlation between neutrophils and WBCs was strongly positive. The correlation between WBCs and the number of born children was moderately to strongly negative, and a moderately strong negative correlation was observed between IL-7 and neutrophils, as indicated in Table 7.

Very early pregnancy loss (6–9 weeks) increases with the increase of maternal age, which is probably because of reduced egg quality leading to chromosomal abnormalities [18]. Also increased number of parents with consanguineous marriages because have a strong genetic bond, making their offspring vulnerable to the same autosomal recessive disorders [19]. Furthermore, according to earlier research, miscarriages in women are related to a family history of miscarriages. There may be a genetic predisposition to miscarriage that is passed down from mother to daughter, as well as environmental factors such as food habits, occupational habits, and air pollution that may put women at risk for miscarriage [20, 21].

Research has shown that in women who have miscarried, there's a significant increase in the serum levels of TNF alpha (TNF- α), IFN- γ , and IL-2 [22]. The chief action of increasing miscarriage by IL-2 is to increase the contractility of the uterine muscles; therefore, pregnancy fails and ends with miscarriage [23]. Also, increased serum IL-2 level was found in women with threatened miscarriage compared to those in women with normal pregnancy, and the pro-inflammatory cytokine profiles were related to a greater risk of threatened miscarriage [24].

In contrast to our study, it was reported that there was a decreased IL-2 concentration in women with miscarriage compared with healthy pregnancies. The reduction

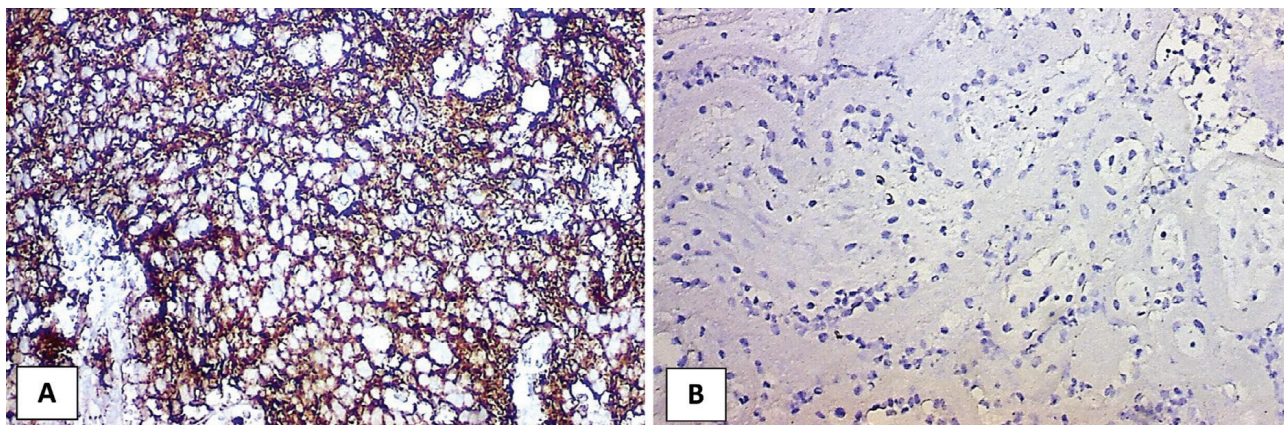


Fig. 1. Immunohistochemical staining method detection of CD56: A – in a case with small cell lung cancer (positive control); B – placenta tissue from a healthy woman’s term birth (negative control) (× 10)

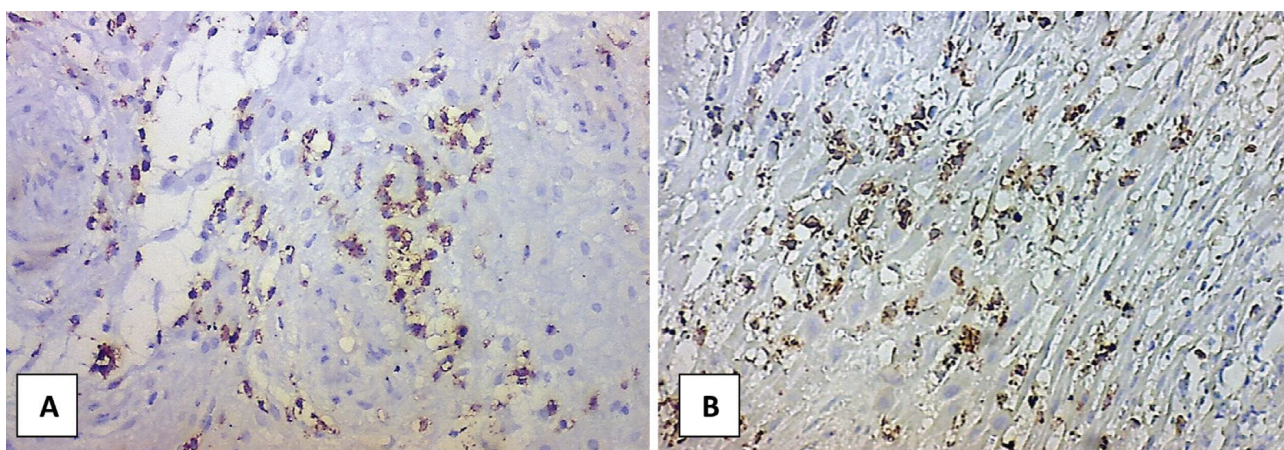


Fig. 2. Immunohistochemistry staining method detection of CD56 showed positive cytoplasmic expression: A – score 2 and medium intensity in women with 10-week gestation miscarriage; B – score 3 and severe intensity in women with 6-week gestation miscarriage (× 10)

in the levels of these cytokines may indicate a disorder in immune tolerance, which is essential for maintaining pregnancy [25]. IL-2 plays a crucial role in T-cell proliferation and function, suggesting that the immune system may be ineffectively caring for the fetus. The decrease in IL-2 expression might recommend a reduction in the defensive immune response in patients with miscarriage.

Also, increasing IL-7 concentration make an inflammatory environment, disrupt fetal-maternal message and lead to implantation defects [26]. IL-7 is selected as an essential cytokine regulating the proliferation of Th17 cells. Th17 cells, the inflammatory cells, may disrupt implantation, leading to an increased level of IL-7, which can cause an imbalance favoring Th17 dominance, a condition associa-

Table 7

Correlation between study groups

G1 (n = 16)		Pearson’s correlation	G2 (n = 14)		Pearson’s correlation
Number of missed abortions	Lymphocyte		0.904**	Age	
		Neutrophil		WBCs	0.977**
		Negative correlation			
WBCs	Neutrophil	0.996**	WBCs	Number of born children	-0.635*
WBCs	Platelet	0.684*	IL-7	Neutrophil	-0.707*
Platelet	Neutrophil	0.679**			

Notes: * – $p \leq 0.05$; ** – $p \leq 0.01$; WBCs – white blood cells.

ted with miscarriage [27]. Elevated levels of IL-17 increase Th17 cell populations, which are associated with heightened miscarriage rates due to their role in promoting the secretion of inflammatory cytokines [28].

In the normal state, the uNK converts from a mainly pro-angiogenic growth factor tendency at 8–10 weeks (e.g., vascular endothelial growth factor-C, angiotensin-1, angiotensin-2) to a cytokine secretory function at 12–14 weeks (e.g., IFN- γ , IL-1 β , IL-6); thus, an elevated uNK level could result in more angiogenic factors being produced, which would raise peri-implantation blood flow and put trophoblast cells under too much oxidative stress. Additionally, according to other data, uNKs are more likely to release pro-inflammatory cytokines similar to Th1 cytokines, while suppressing anti-inflammatory Th2 cytokines, which are crucial for a healthy pregnancy [29].

Women with unexplained recurrent miscarriage exhibit an elevated expression profile of angiogenic factors in their isolated CD56⁺ uNK cells, specifically a markedly elevated expression of basic fibroblast growth factor, vascular endothelial growth factor-A, and angiogenin [30].

On the other hand, the uNK cells can generate a variety of cytokines that help to ensure a successful pregnancy. So that preeclampsia, intrauterine fetal growth restriction, and recurrent miscarriage are among the pregnancy problems linked to the altered cytokine production profile of uNK cells [11]. So, what is seen in patients with recurrent miscarriages is a greater level of pro-inflammatory cytokines due to a lack of inhibition of uNK cells [31]. Because pro-inflammatory cytokines cause vascular endothelial cells to produce pro-coagulant substances, which in turn lead to inflammation and thrombus formation at the maternal-fetal interface, this consequently hinders the passage of blood to the placenta. Furthermore, Th1 cytokines can induce apoptosis and break down the trophoblast barrier that separates the mother's immune system from a semi-autogenous baby, which might result in miscarriage [14].

In comparison to women who underwent intentional termination, women who experienced spontaneous early pregnancy loss exhibited a larger mean number of CD56⁺ NK cells in their decidual tissue [32].

Our result showed an increase in WBC, neutrophil, and platelet counts in women with miscarriage. It is considered the first indicator of pregnancy complications, especially during the first trimester, which leads to miscarriage and also causes preterm birth and premature membrane rupture of the uterus [33].

Increased levels of WBCs and neutrophils during the first trimester can lead to insufficient placental development and remodeling, which are associated with preg-

nancy complications, including an enhanced maternal immune response to fetal structures. The cause of increased neutrophils and WBCs in maternal blood may be due to maternal inflammation, which leads to endothelial dysfunction in preeclampsia [34]. The results show increased WBC and neutrophil counts in the first-trimester miscarriage group when compared to pregnancy outcomes [35]. These results agreed with our results.

Our study showed an increase in platelet count in the study group. Platelets are commonly identified as an indicator of inflammation and thrombosis. So, persistent and uncontrolled inflammatory responses can destroy placental development and cause miscarriage [36].

It has been identified that neutrophils, monocytes, lymphocytes, and platelets in the blood play a vital role in systemic inflammation [37]. Elevated levels of decidual or systemic inflammation through pregnancy may be one of the reasons for miscarriage [35]. Platelet counts in the early fetal death group were significantly higher than those in healthy pregnancies [38].

According to the results of the correlation, when the WBC count increases, neutrophil counts also increase because neutrophils are produced rapidly in response to infection and may appear in significantly greater numbers in the peripheral blood. So many neutrophils reach the inflammatory place quickly to engulf and destroy organisms [39].

On the other hand, when neutrophil levels increase, it causes a decrease in IL-7 level because neutrophils produce protease enzymes, such as metalloproteinase and elastase, which cleave IL-7. These protease enzymes cause cleavages to specific regions of IL-7, such as the loop between the α -helices [40].

CONCLUSIONS

We conclude that elevated levels of CD56 during very early pregnancy increase the risk of miscarriage. This conclusion is based on a comparison of the percentage of CD56 markers (NK cells) in women who experienced a miscarriage at 6–9 weeks of gestation versus those at 10–14 weeks of gestation. Also, elevated serum levels of IL-2 and IL-7 increase the risk of miscarriage. Furthermore, elevated level of WBCs and platelet counts may also increase the risk of miscarriage. Maternal age plays a role in spontaneous miscarriage, increasing the risk of very early miscarriage with the increase of maternal age. Also, family history of miscarriage and couples who are relatives do not have an effect on very early spontaneous miscarriage.

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

Information about the authors

Mohammed Haneen Essa – Master's Student, Department of Biology, College of Science, Mustansiriyah University, Baghdad, Iraq. *E-mail:* haneenessa93@uomustansiriyah.edu.iq

ORCID: 0009-0000-3836-9098

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

ORCID: 0000-0002-4727-6413

Hameed Ban Hadi – Professor, Dr. Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine, Mustansiriyah University, Baghdad, Iraq. *E-mail:* banhadi@uomustansiriyah.edu.iq

ORCID: 0000-0001-8451-652X

REFERENCES

1. Bettamer N, Elghazal Z, Benkia S, Fadel AA, Eltboli F. Outcomes of pregnancies in mothers with previous miscarriage at Benghazi medical center: A retrospective study. *Asian J. Preg. Childb.* 2024;7(1):72-92.
2. Madu AE. Miscarriage: A concise analysis of a changing trend. *J Gynecol Oncol.* 2020;3(4):1040.
3. Laisk T, Soares AL, Ferreira T, Painter JN, Censin JC, Laber S, et al. The genetic architecture of sporadic and multiple consecutive miscarriages. *Nature Communications.* 2020;11(1):5980. doi: 10.1038/s41467-020-19742-5.
4. Perkhulyan O, Pakharenko L. Cervical elastography in patients with cervical insufficiency and a history of anovulatory infertility. *Reprod Health Woman.* 2021;3(3):34-6. doi: 10.30841/2708-8731.3.2021.234240.
5. Ghosh J, Papadopoulou A, Devall AJ, Jeffery HC, Beeson LE, Do V, et al. Methods for managing miscarriage: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;6(6):CD012602. doi: 10.1002/14651858.CD012602.pub2.
6. Jiang WZ, Yang XL, Luo JR. Risk factors for missed abortion: retrospective analysis of a single institution's experience. *Reprod Biol Endocrinol.* 2022;20(1):115. doi: 10.1186/s12958-022-00987-2.
7. Helle N, Niinimäki M, Linnakaari R, But A, Gissler M, Heikinheimo O, et al. National register data are of value in studies on miscarriage – Validation of the healthcare register data in Finland. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2022;101(11):1245-52. doi: 10.1111/aogs.14445.
8. Kurnia E, Aisyah S, Puspitasari E. Relationship of age, parity, and history of abortion with the incidence of incomplete abortion with the incidence of incomplete abortion at RSUD Dr. HM Rabain Muara Enim 2021. *Sci Midwifery.* 2022;10(2):842-9.
9. Jassim T, Al-Fendi A, Hashim S, Saleh T, Al-Rubaii B. Molecular detection of Rubella virus (1E genotype) in clinical sample of pregnant women, and it's related to abortion. *Reprod Health Woman.* 2025;3(3):113-8. doi: 10.30841/2708-8731.3.2025.331563.
10. Guan D, Chen Z, Zhang Y, Sun W, Li L, Huang X. Dual Role of Natural Killer Cells in Early Pregnancy: Immunopathological Implications and Therapeutic Potential in Recurrent Spontaneous Abortion and Recurrent Implantation Failure. *Cell Prolif.* 2025:e70037. doi: 10.1111/cpr.70037.
11. Xie M, Li Y, Meng YZ, Xu P, Yang YG, Dong S, et al. Uterine natural killer cells: A rising star in human pregnancy regulation. *Front Immunol.* 2022;13:918550. doi: 10.3389/fimmu.2022.918550.
12. De Mendonça VR, Meagher A, Crespo AC, Kshirsagar SK, Iyer V, Norwitz ER, et al. Human term pregnancy decidual NK cells generate distinct cytotoxic responses. *J Immunol.* 2020;204(12):3149-59. doi: 10.4049/jimmunol.1901435.
13. Zhang J, Lye SJ. The immune potential of decidual-resident CD16+CD56+ NK cells in human pregnancy. *Hum Immunol.* 2021;82(5):332-9. doi: 10.1016/j.humimm.2021.01.014.
14. Yang X, Tian Y, Zheng L, Luu T, Kwak-Kim J. The update immune-regulatory role of pro- and anti-inflammatory cytokines in recurrent pregnancy losses. *Int J Mol Sci.* 2022;24(1):132. doi: 10.3390/jms24010132.
15. Lawal HA, Obajimi GO, Bello YO, Onifade AF, Jimoh MA, Arowojolu AO, et al. Estimation of inflammatory cytokines in maternal serum for assessing the outcome of threatened miscarriage. *J West Afr Coll Surg.* 2024;14(3):280-8. doi: 10.4103/jwas.jwas.136_23.
16. Al-Muathen DM, Al-Sharqi SA, Brakhas SA, Taha AA. Possible etiological role of IL-10, IL-17 Levels, CD4+ and CD68 in the pathogenesis of herniated disc in Iraqi patients. *Opera Medica Physiol.* 2024;11(2):40-6. doi: 10.24412/2500-2295-2024-2-40-46.
17. Darka Al, Sel G, Barut F, Baser Acikgoz R, Balci S, Ozmen U, et al. Investigation of CD56, ADAM17 and FGF21 expressions in the placentas of preeclampsia cases. *Medicina (Kaunas).* 2023;59(6):1145. doi: 10.3390/medicina59061145.
18. Du Fossé NA, van der Hoorn MP, van Lith JMM, le Cessie S, Lashley EELO. Advanced paternal age is associated with an increased risk of spontaneous miscarriage: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2020;26(5):650-69. doi: 10.1093/humupd/dmaa010.
19. Khayat AM, Alshareef BG, Alharbi SF, AlZahrani MM, Alshangity BA, Tashkandi NF. Consanguineous marriage and its association with genetic disorders in Saudi Arabia: A review. *Cureus.* 2024;16(2):e53888. doi: 10.7759/cureus.53888.
20. Woolner AMF, Nagdeve P, Raja EA, Bhattacharya S, Bhattacharya S. Family history and risk of miscarriage: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020;99(12):1584-94. doi: 10.1111/aogs.13940.
21. Perkhulyan OM, Pakharenko LV, Sukhin VS, Saltovskiy OV, Kovalchuk VM, Hranovska HI, et al. Evaluation of hormonal function in women with cervical insufficiency and infertility in the history. *Wiad Lek.* 2021;74(10 pt 1):2412-16.
22. Lin M, Xu H, Qiu J. Inflammation in recurrent miscarriage – a comprehensive perspective from uterine microenvironment and immune cell imbalance to therapeutic strategies. *Ginekol Pol.* 2024;95(4):266-75. doi: 10.5603/gpl.97320.
23. Gatti KJ, Hasson SF, Alsadoon AK. Study on the role of interleukin-2 and human cytomegalovirus in cases of recurrent spontaneous abortion of women in Wasit province. *Indian J Forensic Med Toxicol.* 2020;14(1):828-32.
24. Hakeem LA, Bello YO, Obajimi GO, Onifade AFA, Ahmed B, Arowojolu AO, et al. Inflammatory cytokines in maternal serum between women with threatened miscarriage and normal pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet.* 2024;164(1):255-61. doi: 10.1002/ijgo.15009.
25. Ozbey G, Tanirverdi ES, Cakir A, Yilmaz E. Investigation of the relationship between IL-17, IL-27, IL-2 blood levels in spontaneous abortion and healthy pregnant women. *Life (Basel).* 2025;15(3):326. doi: 10.3390/life15030326.
26. Demir MB, Cam SD. Hydrosalpingeal fluid leads to subfertility via endometrial TNF- α and IL-7 and NF- κ B signaling pathways. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2023;27(7):2980-86. doi: 10.26355/eurrev_202304_31930.
27. Vilsmaier T, Amann N, Löb S, Schmoeckel E, Kuhn C, Zati ZA, et al. The decidual expression of Interleukin-7 is upregulated in early pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol.* 2021;86(3):e13437. doi: 10.1111/ajri.13437.
28. Najeib N, Mohsen S, Omeir H. Measuring gene expression and immune level of FOXP3 and its relationship with regulatory T cells in maintaining immune tolerance in both women pregnant and recurrent miscarriage, who suffer from autoimmune thyroid diseases. *Reprod Health Woman.* 2025;1(1):33-40. doi: 10.30841/2708-8731.1.2025.323708.
29. Von Woon E, Greer O, Shah N, Nikolaou D, Johnson M, Male V. Number and function of uterine natural killer cells in recurrent miscarriage and implantation failure: A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2022;28(4):548-82. doi: 10.1093/humupd/dmac006.
30. Chen X, Liu Y, Cheung WC, Zhao Y, Huang J, Chung JPW, et al. Increased expression of angiogenic cytokines in CD56+ uterine natural killer cells from women with recurrent miscarriage. *Cytokine.* 2018;110:272-6. doi: 10.1016/j.cyt.2018.01.013.
31. Guerrero B, Hassouneh F, Delgado E, Casado JG, Tarazona R. Natural killer cells in recurrent miscarriage: An overview. *J Reprod Immunol.* 2020;142:103209. doi: 10.1016/j.jri.2020.103209.
32. Senthilnayagam B, Karthikeyan S, Sukumaran J, Srivalsan A, Rao R, Subbiah V. Decidual CD56+ natural killer cells in spontaneous early pregnancy loss- an immunohistochemical study. *J Clin Diagn Res.* 2016;10(10):EC27-9. doi: 10.7860/JCDR/2016/22902.8740.
33. Al-Husban N, Al-Atrash H, Alhayek N, Al-Soud K, Alhusban M. Platelet and White Blood Cell (WBC) Counts in the First Trimester and Pregnancy Outcome: Prospective Controlled Study. *J Fetal Med.* 2019;2(2):89-94. doi: 10.1007/s40556-019-00202-0.
34. Örgül G, Aydın Hakkı D, Özten G, Fadişoğlu E, Tanacan A, Bektaş MC. First trimester complete blood cell indices in early and late onset preeclampsia. *Turk J Obstet Gynecol.* 2019;16(2):112-7. doi: 10.4274/tjod.galenos.2019.93708.
35. Kale İ, Helvacioğlu Ç, Muğurtay TE. Evaluation of complete blood count parameters in the first trimester: an early indicator of miscarriage. *J Clin Invest Surg.* 2021;6(1):48-52. doi: 10.25083/2559.5555/6.1.9.
36. Makled AH, Abuelghar W, Mostafa R. The association between platelet indices and unexplained recurrent miscarriage. *Evid Based Women Health J.* 2021;11(4):312-8.
37. Jassim OA, Al-Sharqi SAH, Wahab MS. Immunohistochemical expression and enumeration of mast cells in synovial tissue from Iraqi patients with Rheumatoid arthritis. *Indian J Forensic Med Toxicol.* 2019;13(4):672-7.
38. Shao X, Wang D, Xu Y, Guo L, Yang H, Zhou J, et al. The high platelet counts as predictor for early foetal demise. *Ann Med.* 2021;53(1):1502-08. doi: 10.1080/07853890.2021.1968027.
39. Chmielewski PP, Strzelec B. Elevated leukocyte count as a harbinger of systemic inflammation, disease progression, and poor prognosis: A review. *Folia Morphol (Warsz).* 2018;77(2):171-8. doi: 10.5603/FM.a2017.0101.
40. Vandooren J, Pereira RVS, Ugarte-Berzal E, Rybakin V, Noppen S, Stas MR, et al. Internal disulfide bonding and glycosylation of Interleukin-7 protect against proteolytic inactivation by neutrophil metalloproteinases and serine proteases. *Front Immunol.* 2021;12:701739. doi: 10.3389/fimmu.2021.701739.

Стаття надійшла до редакції 07.07.2025. – Дата першого рішення 11.07.2025. – Стаття подана до друку 13.08.2025

Features of management of ovarian cystic lesions in puberty: literature review

M. Yu. Sergienko¹, V. H. Siusiuka¹, O. D. Kyryliuk^{1,2}, N. Yu. Boguslavska^{1,2}, O. A. Roslik¹, Yu. V. Rublyova³

¹Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University

²MNPE "Territorial Medical Association "Healthy Family" of Zaporizhzhia Regional Council, Zaporizhzhia

³MNPE "City Children's Hospital No. 5" of Zaporizhzhia City Council, Zaporizhzhia

In gynecological practice, ovarian cysts are a pressing problem. According to the literature, their frequency is increasing, and the majority is represented by follicular cysts and *corpus luteum* cysts. Most abdominal neoplasms in girls and adolescent girls originate from the ovaries. Functional ovarian cysts in girls account for 60% of all ovarian lesions, while true neoplasms are rare. Frequency, clinical presentation and histological distribution of these lesions differ from those in adults and require a specific therapeutic approach. It is essential to determine the likelihood of malignancy when evaluating ovarian cystic masses in children, as treatment approaches for benign and malignant lesions differ significantly. The main tool for their visualization is ultrasound examination, which can assess the size, location, and characteristics of masses. Magnetic resonance imaging or computed tomography are used for further evaluation if ultrasound findings are inconclusive or if malignancy is suspected. Serum markers may be considered to help assess the risk of tumor malignancy. Surgery is indicated in cases of failure to reduce cysts, large masses that cause symptoms, or if malignancy is suspected. Ovarian-sparing laparoscopy is preferred. Torsion, rupture, or hemorrhage may require urgent surgical intervention. Treatment should be performed in specialized centers to avoid unnecessary oophorectomies and to ensure the best outcome for preserving ovarian function, maintaining hormonal balance, sexual development, fertility, and overall health.

Keywords: functional ovarian cysts, ovarian formation, oophorectomy, girls, adolescent girls, diagnostics, treatment.

Особливості менеджменту кістозних утворень яєчників у пубертатному періоді: огляд літератури

M. Ю. Сергієнко, В. Г. Сюсюка, О. Д. Кирилук, Н. Ю. Богуславська, О. А. Рослік, Ю. В. Рубльова

У гінекологічній практиці кістозні утворення яєчників є актуальною проблемою. За даними літератури, їх частота зростає, а основна маса представлена фолікулярними кістами та кістами жовтого тіла. Більшість новоутворень черевної порожнини у дівчаток і дівчат-підлітків походять з яєчників. Функціональні кісти яєчників у дівчат становлять 60% усіх уражень яєчників, тоді як справжні новоутворення зустрічаються рідко. Частота, клінічна картина та гістологічний розподіл таких уражень відрізняються від таких у дорослих і вимагають спеціального терапевтичного підходу. Під час оцінювання кістозних утворень яєчників у дітей принциповим є визначення ймовірності злоякісності, оскільки підходи до лікування доброякісних і злоякісних уражень суттєво відрізняються. Основним інструментом їх візуалізації є ультразвукове дослідження, за допомогою якого можна оцінити розмір, розташування та характеристики утворень. Магнітно-резонансну томографію або комп'ютерну томографію використовують для подальшого оцінювання, якщо результати ультразвукового дослідження є неоднозначними, або існує підозра на злоякісність новоутворень. Сироваткові маркери можуть бути розглянуті, щоб допомогти оцінити ризик злоякісності пухлини. Хірургічне втручання показано у випадках відсутності редукції кіст, великих утворень, які зумовлюють симптоми, або якщо є побоювання щодо злоякісності. Перевагу віддають лапароскопії зі збереженням яєчників. Перекрут, розрив або крововилив можуть вимагати термінового хірургічного втручання. Лікування слід проводити у спеціалізованих центрах, щоб уникнути непотрібних овариоектомій та забезпечити найкращий результат для збереження функції яєчників, підтримки гормонального балансу, статевого розвитку, фертильності й загального здоров'я.

Ключові слова: функціональні кісти яєчника, утворення яєчника, овариоектомія, дівчатка, дівчата-підлітки, діагностика, лікування.

Puberty is an extremely important phase of human development, when the body undergoes changes that contribute to the onset of reproductive maturity and determine its quality. Data on the increase in gynecological pathology among adolescent girls are alarming [1]. Ovarian cysts are a pressing issue in gynecological practice. Their frequency is increasing, and the majority are fol-

licular cysts and *corpus luteum* cysts according to the literature [2]. They account for up to 80% of benign ovarian neoplasms. Statistics show that 20% of women have had at least one ovarian cyst detected during their lifetime [3].

Functional ovarian cysts (FOC) are benign growths associated with the cyclical functioning of the female body. They can occur at any age, especially in girls with

menstrual disorders after menarche or during perimenopause, and are considered variations of the ovulatory process. Follicular cysts are the major findings (66.4%) during prophylactic check-ups among women without clinical manifestations. For those patients who have clinical symptoms – menstrual cycle disorders predominate in 34.5%. Ovarian retention formations can be observed in clinically healthy patients (7.8%) and slightly more than half of women (52.3%) suffering from lower abdominal pain and/or menstrual cycle disorders [4, 5].

Functional cysts are increasingly being detected thanks to the use of ultrasound (US) in everyday clinical practice [6]. It is well known that such factors as endocrine diseases, cholecalciferol deficiency, obesity, all types of stress, ecology and harmful habits are the provoking factors for their frequency, an increase in gynecological morbidity among women of all ages [7, 8].

The goal of ovarian neoplasm management is to actively identify groups with high, moderate, and low risk of developing malignant tumors [9].

Ovarian non-neoplastic and neoplastic tumors can be found in all age groups of adolescents and younger girls. They require a specific therapeutic approach because of the difference in clinics and histological results compared to adult women [10, 11]. Ovarian cysts in girls account for 60% of all ovarian lesions, while true neoplasms are rare. According to the literature, the latter are observed in 3–8% of girls with appendages and account for 1–2% of all cases of cancer in children [12–15].

Such types of tumors like endometriomas, lymphangiomas, FOC and abscesses in them are not composed of neoplastic cells. Various hormonal abnormalities in girls are the main cause of FOC appearance. The release of gonadotropins by the developing pituitary gland during prepuberty, and ovulatory dysfunction during adolescence are usual ways of their appearance and growth [16].

During management of patients with FOC, it is important to differentiate functional formations from those requiring surgical removal, since unjustified surgical activity may lead to a further decrease in fertility. According to world statistics 10–15% of women of reproductive age have had surgical interventions on pelvic organs, among which operations for tumors and tumor-like formations of the ovaries take second place [5, 17–19].

The main goal in differential diagnosing of ovarian masses is to determine the nature of tumor, if it is malignant or not, as the protocol of treatment differs significantly [12]. The main role in differential diagnosis is played by pelvic US, which can diagnose FOC in 97.8% of cases before surgery. Subjective assessment of sonographic images by an expert sonographer enables differentiation between benign and malignant adnexal masses. The standardized terminology developed by the International Ovarian Tumor Analysis group allows specialists with varying levels of experience to accurately classify these lesions [19]. In 2019, the results of a large multicenter study conducted in 14 countries and including 8,519 women were published, which showed that dynamic monitoring of patients with FOC based on US data is possible, since the risk of malignancy and acute complications is low [20]. FOC is defined as an ovarian

cyst with an anechoic pattern, a mean diameter greater than 15 mm, visualized in the early follicular phase and absent on US scanning performed in the previous natural cycle. FOC presents as simple, single-color, anechoic cysts with a thin, smooth wall, without the presence of enhancing nodules or other solid components and septation on US [5]. The clear criteria for simple cysts include: single-color, thin, smooth wall, anechoic, with the absence of internal flow. If any cyst is not in the frame of these criteria, then dynamical observation in 2–6 months is recommended. Another one criterion is the speed of growth in 6–12 months. If after this period there is no increasing of a cyst in size and no clinical manifestation, there is no need in further follow-ups [21].

Follicular cysts are described as thin-walled anechoic lesions up to 10 cm in diameter. *Corpus luteum* cysts have thick walls and hyperechoic contents, which are also referred to as cobweb-like. Occasionally, they may contain solid elements due to blood clots [22].

US is the most common method for diagnosing FOC in adolescents. The method is simple, easily accessible, safe, and does not require sedation. The transabdominal approach is more commonly used, while transvaginal US is reserved exclusively for sexually active patients [13, 23].

In some cases, differential diagnosis of ovarian lesions using US alone can be difficult and requires additional examination methods. Magnetic resonance imaging (MRI) does not involve the use of ionizing radiation, provides excellent soft tissue contrast and allows for a comprehensive assessment of the pelvic cavity [12, 13, 24]. Therefore, it is ideal for accurate characterization, localization, and differential diagnosis. However, the examination is time-consuming, expensive, has limited availability in the acute phase, and may require sedation in younger children [13, 24, 25]. Computed tomography (CT), despite the use of radiation, can be easily performed in emergency situations and remains a useful diagnostic method for differentiating neoplasms and planning surgical intervention due to the above-mentioned disadvantages of MRI [13, 14, 24].

Imaging using US, MRI, CT, and serum tumor markers helps differentiate between benign and malignant lesions and thus determine the optimal treatment approach [11, 26]. Benign tumors are smaller (< 8–10 cm) and have a cystic, homogeneous structure without papillary growths. Malignant tumors are primarily characterized by their large size (≥ 8–10 cm), heterogeneous consistency, presence of hard components and papillary growths [11].

Cancer antigen 125, α -fetoprotein, lactate dehydrogenase, and the β -subunit of human chorionic gonadotropin are the most commonly used markers for the differential diagnosis of ovarian cysts in children and adolescents [13, 26–33]. Functional cysts are usually asymptomatic and typically resolve without intervention within 8–12 weeks [19, 34, 35]. Today, as there is evidence that a wait-and-see approach is as effective as hormone therapy, the use of any therapy in the presence of functional cysts is not indicated. According to Cochrane review, combined oral contraceptives do not accelerate the regression of ovarian cysts [36]. Cystic formations

that do not reduce within a few months can at the same time be hardly considered functional [37, 38]. Oral contraceptives may be prescribed to prevent the formation of new cysts, i.e., oral contraceptives can prevent the formation of functional cysts, but they do not affect existing ones [5, 39].

There is no consensus on this issue in pediatric gynecology. It has been proven that the presence of an ovarian cyst and its type have a negative impact on the quality of life related to the physical and mental health of adolescent girls [40].

The difficulty in choosing a treatment strategy is associated with the high frequency of inflammatory diseases of the pelvic organs, menstrual cycle disorders, and the possibility of apoplexy and ovarian torsion. More often, the latter affects the ovary along with part of the fallopian tube; isolated cases are rare [12, 25, 41–43]. Although it can be observed in children of any age, 16% of cases occur in infants and 52% in the perinatal period [16]. Most patients with torsion are between 7 and 15 years old [6]. Pathological conditions are diagnosed in the affected appendages in 51–84% of children with ovarian torsion, which are usually benign. These are follicular cysts and mature teratomas. Torsion of malignant tumors is rare, possibly due to the presence of a fibrous band [24, 25].

Torsion of the normal uterine appendages is a fairly common occurrence in childhood due to their greater length and the weakness of the ligaments in some girls [24, 25]. It is rarely seen in the context of pelvic inflammatory disease and endometriosis, possibly due to the presence of adhesions with surrounding organs [42].

The classic clinical manifestations of adnexal torsion include severe, acute, one-sided lower abdominal pain, nausea, vomiting, and possibly fever and dysuria. These symptoms may not be very specific and can mimic other pathologic conditions of the gastrointestinal and genitourinary systems [24, 42, 44]. The primary tool in differential diagnosis is pelvic US, which can detect unilateral ovarian enlargement caused by stromal edema and hemorrhage [11, 24, 44].

According to Sintim-Damoia et al., a sign of torsion is an increase in ovarian volume of at least three times the normal size [24]. Other sonographic criteria for the condition include comparing the size of the affected ovary with that of the contralateral ovary, the absence of blood flow on Doppler imaging, uterine displacement toward the twisted ovary, presence of free fluid, the “twisted vessel sign”, and medialization of the ovary [24, 25].

The presence or absence of Doppler blood flow cannot establish a definitive diagnosis due to the unique characteristics of ovarian blood supply in children, as the ovaries receive blood from both the ovarian and uterine arteries [24, 25, 44]. CT and MRI are used as additional methods of diagnosing in complicated clinical situations [12, 24, 25].

Delays in diagnosis and surgical treatment can lead to impaired function or complete loss of the ovary due to persistent ischemia. Therefore, emergency laparoscopy, visual inspection, and detorsion help to preserve the ovarian tissue [24].

Preserving gonadal function in girls and adolescents is important not only for future reproduction but also for proper sexual maturation. Cosmetic defects on the abdomen following laparotomy can have significant psychological consequences [10]. Therefore, treatment of FOC in children and adolescents should be conservative; in cases of torsion, it should be organ-preserving and minimally invasive whenever possible. Laparoscopic surgery offers these options [10, 13, 27].

The peculiarities of the reproductive system in adolescence and the importance of preserving gonadal function in girls with ovarian cysts require the development of clear algorithms for primary care physicians treating young patients. An example of such an algorithm is the clinical pathway for primary care for children and adolescents (≤ 18 years) with ovarian cysts in the province of Alberta (Canada) [45]. This pathway was developed by primary care physicians, specialists (pediatric and adolescent gynecologists, surgeons), and the regional health care department. The availability and use of US examinations in childhood have led to an increase in the detection of ovarian cysts, most of which are FOC and do not require treatment. The purpose of this document is to identify patients at risk of complications, recommend necessary examinations, and refer them to specific specialists. Options for their clinical pathway are compiled taking into account the presence of complaints, gynecological, somatic, and endocrine history, the results of dynamic US, and the assessment of tumor markers. At the first stage, the clinical pathway depends on only two aspects: the presence of clinical symptoms in a girl or the accidental discovery of a cyst during US or examination. Red flags include signs of ovarian torsion (sudden onset of abdominal pain, nausea, vomiting, symptoms of peritoneal irritation) or large abdominal masses palpable during examination and confirmed by US. These cases are considered indications for immediate referral of the patient to the appropriate specialist/department for further examination or emergency care. The management of formations that are not palpable and have no clinical manifestations depends on their size, structure, the results of tumor marker screening, and dynamic US monitoring. It involves the participation of other specialists, including a pediatric gynecologist.

CONCLUSIONS

Ovarian tumors in children and adolescents range from simple functional cysts to malignant neoplasms, but FOC is the most common diagnosis. In more than 90% of cases, dynamic US helps with differential diagnosis.

The peculiarities of the reproductive system development in adolescence and the importance of preserving gonadal function in girls with ovarian formations require the development of clear algorithms for primary care physicians treating young patients.

Girls and adolescent girls with ovarian cysts should be monitored and treated in specialized healthcare facilities that can provide optimal diagnosis, examination, and recommendations, avoiding unnecessary oophorectomies, which will help preserve ovarian function to maintain hormonal balance, fertility, and overall health.

Information about the authors

Sergienko Marina Yu. – Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University. *E-mail: smugynec@gmail.com*
ORCID: 0000-0001-6795-769X

Siusiuka Volodymyr H. – Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University. *E-mail: svz.zp.ua@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-3183-4556

Kyryliuk Oleksandr D. – Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University. *E-mail: rdom5@i.ua*
ORCID: 0000-0002-0173-5661

Boguslavska Nataliia Yu. – Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University. *E-mail: rdom5@i.ua*
ORCID: 0000-0001-5401-3999

Roslik Olha A. – Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University. *E-mail: kosch.olga@ukr.net*
ORCID: 0000-0002-4729-5155

Rublyova Yulia V. – MNPE “City Children’s Hospital No. 5” of Zaporizhzhia City Council, Zaporizhzhia. *E-mail: nancyspagen@gmail.com*
ORCID: 0009-0005-5529-8144

Відомості про авторів

Сергієнко Марина Юрїївна – Запорізький державний медико-фармацевтичний університет. *E-mail: smugynec@gmail.com*
ORCID: 0000-0001-6795-769X

Сюсюка Володимир Григорович – Запорізький державний медико-фармацевтичний університет. *E-mail: svz.zp.ua@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-3183-4556

Кирилло Олександр Дмитрович – Запорізький державний медико-фармацевтичний університет. *E-mail: rdom5@i.ua*
ORCID: 0000-0002-0173-5661

Богуславська Наталія Юрїївна – Запорізький державний медико-фармацевтичний університет. *E-mail: rdom5@i.ua*
ORCID: 0000-0001-5401-3999

Рослік Ольга Анатоліївна – Запорізький державний медико-фармацевтичний університет. *E-mail: kosch.olga@ukr.net*
ORCID: 0000-0002-4729-5155

Рубльова Юлія Володимирівна – КНП «Міська дитяча лікарня № 5» Запорізької міської ради. *E-mail: nancyspagen@gmail.com*
ORCID: 0009-0005-5529-8144

REFERENCES

- Dynnik VA, Dynnik AA. Echographic features of the pelvis organs in girls with abnormal uterine bleeding depending on the debut of the disease. *Ukr J Radiol Oncol.* 2020;28(3):208-21. doi: 10.46879/ukroj.3.2020.208-221.
- Mokhnii V, Makarchuk OM, Pavlushynskiy YuM, Rymarchuk MI, Kyshakevych IT, Perkhulyn OM. Follicular ovarian cysts, lactose persistence and microbiome: is there a connection? *Reprod Health Woman.* 2025;(5):50-7. doi: 10.30841/2708-8731.5.2025.337949.
- Al Zahidy ZA. Causes and management of ovarian cysts. *Egyptian J Hospital Med.* 2018;70(10):1818-22. doi: 10.12816/0044759.
- Rose SL. When Less Is More: Using Ultrasound Guidelines to Reduce Unnecessary Follow-Up for Ovarian Cysts. *Obstet Gynecol.* 2023;142(6):1291-92. doi: 10.1097/AOG.0000000000005436.
- Pyrohova V, Ferents M. Clinical and anamnestic characteristics of patients with functional ovarian cysts (Retrospective study). *Reprod Health Woman.* 2024;(7):60-4. doi: 10.30841/2708-8731.7.2024.315440.
- Stankovic Z. Ovarian cysts and tumors in adolescents. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2024;51(4):695-710. doi: 10.1016/j.ogc.2024.08.006.
- Pyrohova V, Ferents M. Features of hormonal and metabolic homeostasis in women of reproductive age with functional ovarian cysts. *Reprod Health Woman.* 2025;(3):77-82. doi: 10.30841/2708-8731.3.2025.331534.
- Pyrohova V, Ferents M. Assessment of the effectiveness of proactive management of women of reproductive age with functional ovarian cysts. *Reprod Health Woman.* 2025;(6):92-5. doi: 10.30841/2708-8731.6.2025.341009.
- Pyrohova V, Okhabska I, Shurpyak S. Clinical and diagnostic aspects of ovarian neoplasm management. *Reprod Health Woman.* 2025;(5):31-6. doi: 10.30841/2708-8731.5.2025.337941.
- Tarca E, Trandafir LM, Cojocaru E, Costea CF, Rosu ST, Butnariu LI, et al. Diagnosis difficulties and minimally invasive treatment for ovarian masses in adolescents. *Int J Womens Health.* 2022;14:1047-57. doi: 10.2147/IJWH.S374444.
- Birbas E, Kanavos T, Gkrozou F, Skentou C, Daniilidis A, Vatopoulou A. Ovarian masses in children and adolescents: A review of the literature with emphasis on the diagnostic approach. *Children (Basel).* 2023;10(7):1114. doi: 10.3390/children10071114.
- Lam CZ, Chavhan GB. Magnetic resonance imaging of pediatric adnexal masses and mimics. *Pediatr Radiol.* 2018;48(9):1291-306. doi: 10.1007/s00247-018-4073-4.
- Khaja A, Frazier L, Weil BR, Weldon CB, Laufer MR, Shim J. Interdisciplinary management of malignant ovarian tumors in the pediatric and adolescent age group. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2022;35(3):260-264. doi: 10.1016/j.jpag.2021.10.006.
- Bašković M, Habek D, Zaninović L, Milas I, Pogorelič Z. The evaluation, diagnosis, and management of ovarian cysts, masses, and their complications in fetuses, infants, children, and adolescents. *Healthcare (Basel).* 2025;13(7):775. doi: 10.3390/healthcare13070775.
- Parks MA. Adnexal cysts and benign masses in the pediatric and adolescent population: A review. *Semin Pediatr Surg.* 2025;37:151541. doi: 10.1016/j.sempedsurg.2025.151541.
- User İR, Karakuş SC, Özokutan BH, Akçaer V, Burulday B, Ceylana H. Can preoperative findings help to interpret neoplastic and non-neoplastic lesions of ovary and affect surgical decisions in children and adolescents? *Arch Argent Pediatr.* 2019;117(5):294-400. doi: 10.5546/aap.2019.eng.294.
- Neelgund S, Hiremath P. A retrospective study of ovarian cysts. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol.* 2017;5(6):1969-73. doi: 10.18203/2320-1770.ijrcog20161700.
- Farghaly SA. Current diagnosis and management of ovarian cysts. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2014;41(6):609-12.
- Salvador S, Scott S, Glanc P, Eiriksson L, Jang JH, Sebastianelli A, et al. Guideline No. 403: Initial investigation and management of adnexal masses. *J Obstet Gynaecol Can.* 2020;42(8):1021-29.e3. doi: 10.1016/j.jogc.2019.08.044.
- Froyman W, Landolfo C, De Cock B, Wynants L, Sladkevicius P, Testa AC, et al. Risk of complications in patients with conservatively managed ovarian tumours (IOTA5): A 2-year interim analysis of a multicentre, prospective, cohort study. *Lancet Oncol.* 2019;20(3):448-58. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30837-4.
- Levine D, Patel MD, Suh-Burgmann EJ, Andreotti RF, Benacerraf BR, Benson CB, et al. Simple adnexal cysts: SRU consensus conference update on follow-up and reporting. *Radiology.* 2019;293(2):359-71. doi: 10.1148/radiol.2019191354.
- Bourgioti C, Konidari M, Giant-souli A, Kafritsa A, Xydis V, Mouloupoulos LA, et al. Imaging evaluation of ovarian masses in a pediatric population: A comprehensive overview. *Cancers (Basel).* 2025;17(14):2316. doi: 10.3390/cancers17142316.
- Chan SH, Lara-Torre E. Surgical considerations and challenges in the pediatric and adolescent gynecologic patient. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018;48:128-36. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2017.10.007.
- Sintim-Damo A, Majmudar AS, Cohen HL, Parvey LS. Pediatric ovarian torsion: Spectrum of imaging findings. *RadioGraphics.* 2017;37(6):1892-908. doi: 10.1148/rg.2017170026.

25. Sugi MD, Patel AG, Yi J, Patel MD. The flipped ovary sign in ovarian torsion. *J Ultrasound Med.* 2021;40(4):839-43. doi: 10.1002/jum.15462.
26. Grigore M, Murarasu M, Himinuc LM, Toma BF, Duma O, Popovici R. Large ovarian tumors in adolescents, a systematic review of reported cases, diagnostic findings and surgical management. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2021;60(4):602-08. doi: 10.1016/j.tjog.2021.05.005.
27. Terzic M, Rapisarda AMC, Della Corte L, Manchanda R, Aimagam-betova G, Norton M, et al. Diagnostic work-up in paediatric and adolescent patients with adnexal masses: An evidence-based approach. *J Obstet Gynaecol.* 2021;41(4):503-15. doi: 10.1080/01443615.2020.1755625.
28. Kraikhong C, Laorwong S, Tongsin A. Ovarian Tumors in Children: An 11-year Review. *Thai J Surg.* 2019;40(1):1-8.
29. Van Heerden J, Tjalma WA. The multidisciplinary approach to ovarian tumours in children and adolescents. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2019;243:103-10. doi: 10.1016/j.ajogrb.2019.10.032.
30. Pommert L, Bradley W. Pediatric Gynecologic Cancers. *Curr Oncol Rep.* 2017;19(7):44. doi: 10.1007/s11912-017-0604-7.
31. Lala SV, Strubel N. Ovarian neoplasms of childhood. *Pediatr Radiol.* 2019;49(11):1463-75. doi: 10.1007/s00247-019-04456-8.
32. Gupta B, Guleria K, Suneja A, Vaid NB, Rajaram S, Wadhwa N. Adolescent ovarian masses: A retrospective analysis. *J Obstet Gynaecol.* 2016;36(4):515-7. doi: 10.3109/01443615.2015.1103721.
33. Wang Q, Yu D, Wang F. Clinical and computed tomographic features of ovarian lesions in infants, children, and adolescents: A series of 222 cases. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2021;34(3):387-93. doi: 10.1016/j.jpog.2020.10.007.
34. Gerasimova TV. Diagnostics and treatment improving of functional ovarian cysts. *Reprod Endocrinol.* 2015;(5):14-20. doi: 10.18370/2309-4117.2015.25.14-20.
35. Mobeen S, Apostol R. Ovarian Cyst [Internet]. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560541/>.*
36. Grimes DA, Jones LB, Lopez LM, Schulz KF. Oral contraceptives for functional ovarian cysts. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(4):CD006134. doi: 10.1002/14651858.CD006134.pub5.
37. Firouzabadi RD, Sekhvat L, Javedani M. The effect of ovarian cyst aspiration on IVF treatment with GnRH. *Arch Gynecol Obstet.* 2010;281(3):545-9. doi: 10.1007/s00404-009-1195-9.
38. Davenport C, Rai N, Sharma P, Deeks JJ, Berhane S, Mallett S, et al. Menopausal status, ultrasound and biomarker tests in combination for the diagnosis of ovarian cancer in symptomatic women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022;7(7):CD011964. doi: 10.1002/14651858.CD011964.pub2.
39. Seehusen DA, Earwood JS. Oral contraceptives are not an effective treatment for ovarian cysts. *Am Fam Physician.* 2014;90(9):623.
40. Bareghamyan H, Torossian H, Shahverdyan N, Harutyunyan A. Prevalence of ovarian cysts and their effect on health-related quality of life in adolescent females: A single-facility cross-sectional study in Armenia. *Int J Gynaecol Obstet.* 2025;170(3):1128-34. doi: 10.1002/ijgo.70141.
41. Marchand GJ, Gonzalez Herrera D, Robinson M, Kline E, Mera S, Pulicherla N, et al. Comparison of the surgical treatment of adnexal masses in pediatric and adolescent patients by gynecologic surgeons versus pediatric surgeons, a systematic review. *Int J Womens Health.* 2025;17:5377-87. doi: 10.2147/IJWH.S544674.
42. Bridwell RE, Koyfman A, Long B. High risk and low prevalence diseases: Ovarian torsion. *Am J Emerg Med.* 2022;56:145-50. doi: 10.1016/j.ajem.2022.03.046.
43. Bagaria M, Louie M, Wasson M. Fallopian tubal torsion: A rare cause of chronic abdominal pain. *J Minim Invasive Gynecol.* 2023;30(4):257-8. doi: 10.1016/j.jmig.2022.12.018.
44. George JS, Rosen MW, Curci N, Torres ML, Wasnik AP, Smith YR, et al. Sonographic predictors of ovarian torsion in premenarchal girls. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2023;36(4):349-52. doi: 10.1016/j.jpog.2023.03.005.
45. Alberta Health Services. Provincial Child and Adolescent Ovarian Cyst Primary Care Pathway [Internet]. Edmonton (AB): Alberta Health Services; 2025. Available from: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/aph/if-aph-prov-child-adol-ovarian-cyst-primary-care-pathway.pdf>.

Стаття надійшла до редакції 12.03.2026. – Дата першого рішення 16.03.2026. – Стаття подана до друку 28.04.2026

ВИМОГИ ДО ПОДАННЯ НАУКОВИХ СТАТЕЙ

Рекомендації для авторів розроблені відповідно до «Єдиних вимог до рукописів, що подаються в біомедичні журнали» Міжнародного комітету редакторів медичних журналів (International Committee of Medical Journal Editors). Ознайомитися з ними можна за посиланням: www.icmje.org/recommendations/.

Редакція журналу «Репродуктивне здоров'я жінки» приймає на розгляд рукопис за умов, що він не передавався для публікації в інші редакції та відповідає вимогам оформлення наукових статей. Приймаються рукописи англійською та українською мовами. Статті англійською мовою публікуються без перекладу українською. Щоб вести листування, автору (кореспондуючому автору з групи авторів) необхідно зареєструватися на сайті <https://repro-health.com.ua>.

Рукопис подається у вигляді файлу формату Microsoft Word (.docx), який додається до електронного листа в редакцію. У назві файлу латинськими літерами бажано використати прізвище автора (першого автора). Формат сторінки тексту – А4, розмір відступів: лівого, верхнього та нижнього – 2 см, правого – 1 см. Шрифт – Times New Roman, кегль – 14, міжрядковий інтервал – 1,5. Вирівнювання тексту – за шириною сторінки, виділення тексту – напівжирним шрифтом або курсивом. Вітається коректне використання тире (–) і знаку дефіса (-) в тексті рукопису. Стаття складається з наступних елементів: титульна сторінка, текст, резюме українською та англійською мовами з переліком ключових слів, список літератури, відомості про автора/авторів.

ТИТУЛЬНА СТОРІНКА

Надається наступна інформація:

- УДК (універсальна десятинна класифікація)
- ПІБ автора (авторів)
- Назва статті (заголовки наукових статей повинні бути інформативними, передавати основний зміст статті (не більше 150 символів))
- Повна назва закладу, де виконано роботу (з юридичною адресою, без абрєвіатур; реєстр суб'єктів освітньої діяльності – <https://registry.edbo.gov.ua>)
- ORCID (<https://orcid.org>)

ТЕКСТ

Текст статті за структурою та змістом має відповідати обраному виду наукової публікації (оригінальна стаття, оглядова стаття, опис клінічних випадків, матеріали наукових медичних форумів). У статті не допускається скорочення слів, крім загальноприйнятих у науковій літературі. Усі вимірювання подаються в системі одиниць СІ. Абрєвіатури, що наводяться у статті, повинні бути розшифровані, коли згадуються вперше. Ілюстрації (таблиці, малюнки) розташовуються в тексті після першого згадування. У тексті слід указувати бібліографічні посилання у вигляді цифри у квадратних дужках, що відповідає номеру у списку цитованої літератури. До статті повинні бути додані всі використані в роботі таблиці, ілюстрації, список літератури. Таблицям необхідно надати заголовок і послідовний порядковий номер. Усі таблиці мають згадуватись у тексті статті. Розміщувати таблиці слід в основному тексті статті одразу після абзацу, де вони згадуються. Примітки до таблиці розміщуються під таблицею.

РЕЗЮМЕ

До статті додаються резюме українською та англійською мовами. Резюме на всіх мовах обов'язково містять назву статті, автора/авторів (ініціали та прізвище), назви організацій (повні, без абрєвіатур), місто, країну та перелік ключових слів. Обсяг резюме має становити не менше ніж 1800 знаків. Текст резюме є самостійним і повноцінним джерелом інформації з коротким та послідовним викладенням матеріалу публікації, що висвітлює зміст статті. Посилання на джерела літератури, рисунки й таблиці в резюме недопустимі. Резюме для оригінальних статей повинні бути структурованими з наступними рубриками (підзаголовками): мета дослідження, матеріали та методи, результати, висновки та ключові слова. Структурування резюме оглядових статей не вимагається. Резюме статей, присвячених опису клінічних випадків, можуть бути структурованими з наступними підзаголовками: вступ, клінічний випадок, висновки, ключові слова.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

Оформлення списку літератури здійснюється англійською мовою відповідно до стилю Vancouver: джерела українською мовою наводяться в тому вигляді, в якому вони зазначені на англійськомовних сторінках відповідних журналів; якщо англійський переклад назви відсутній, вони подаються латинською транслітерацією згідно з установленними нормами. Посилання в тексті – у квадратних дужках, повний бібліографічний опис джерела – у списку літератури (у порядку згадування в тексті статті). У список літератури додаються тільки рецензовані джерела (статті з наукових журналів і монографії), що використовуються в тексті статті. Якщо необхідно посилатися на статтю у засобі масової інформації чи на текст з онлайн-ресурсу, слід помістити інформацію про джерело у посиланні. У списку літератури в дослідницьких роботах має бути не менше 25 літературних джерел і 40–50 джерел – в теоретичних роботах або оглядах літератури. Бажано використовувати літературу, яка вийшла за останні 5–10 років. Не менше як половина джерел у переліку використаної літератури мають бути дослідженнями закордонних авторів. Вітається використання матеріалів видань, індексованих у міжнародних наукометричних базах Scopus, Web of Science та бібліографічній базі даних MEDLINE. Обов'язково вказувати DOI всіх цитованих джерел, які можна перевірити на <https://www.crossref.org>. Якщо неможливо визначити автора чи рік видання, краще відмовитися від цитування такого джерела, оскільки воно не є надійним. Авторам необхідно ознайомитися та дотримуватися рекомендацій від Elsevier щодо оформлення рукопису та списку літератури. Корисними будуть також наступні джерела: Bookshelf Citing Medicine та Рекомендації з оформлення бібліографічних посилань у наукових роботах. Список джерел зручно формувати з використанням таких програмних продуктів, як референс-менеджери: Web of Science (EndNote), Scopus (Mendeley) та Zotero.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Відомості про авторів наводяться наприкінці рукопису українською та англійською мовами без скорочень:

- Прізвище, ім'я, по батькові (повністю)
- Назва установи, де працює автор за основним місцем роботи (реєстр суб'єктів освітньої діяльності – <https://registry.edbo.gov.ua>)
- Службовий номер телефону (за бажанням – особистий)
- Адреси електронної пошти всіх авторів
- Ідентифікатор ORCID (<https://orcid.org>)

Редакція використовує інформацію, надану про себе автором, яку не редагує та не уточнює, а також не несе відповідальності за невірно вказані відомості про автора.