

Засновник – Національний медичний університет імені О.О.Богомольця МОЗ України

Періодичність виходу 4 рази на рік.

Журнал внесено до переліку фахових видань.

Галузі наук: медичні, фармацевтичні.

(наказ МОН України 09.03.2016 №241)

Реєстраційне свідоцтво КВ № 17028-5798ПР.

Рекомендовано Вченою Радою НМУ імені

О.О.Богомольця (протокол №9 від 24.06.2019р.)

Усі права стосовно опублікованих статей залишено за редакцією.

Відповідальність за добір та викладення фактів у статтях несуть автори, а за зміст рекламних матеріалів – рекламодавці.

Передрук можливий за згоди редакції та з посиланням на джерело.

До друку приймаються наукові матеріали, які відповідають вимогам до публікації в даному виданні.

Адреса для

кореспонденції:

Редакція Українського науково-медичного молодіжного журналу, науковий відділ НМУ, бул. Т.Шевченка, 13, м.Київ, 01601

www.mmj.nmuofficial.com

E-mail: usmyj@ukr.net

Національний медичний університет імені О.О.Богомольця 2019

www.nmuofficial.com

Видавець

ТОВ «Август Трейд»
Свідоцтво ДК № 2888 від 03.07.2007р.

Підписано до друку 02.07.2019р.

Формат 60*84/8

Друк офсетний

Папір офсетний

Тираж 50 , Зам. № Ж-2019/27.06.

№2 (110) 2019

ISSN 2311-6951; eISSN 1996-353X

**Міністерство охорони здоров'я України
Національний медичний університет імені
О.О.Богомольця**

НАУКОВО-ПРАКТИЧНЕ ВИДАННЯ

УКРАЇНСЬКИЙ НАУКОВО-МЕДИЧНИЙ МОЛОДІЖНИЙ ЖУРНАЛ

Видається за наукової підтримки Національної академії наук України та Національної академії медичних наук України

Представлений в Ulrich's International Periodicals Directory

Видання індексується в CiteFactor, General Impact Factor, Google Scholar, Index Copernicus, Index Science, InfoBase Index, Open Academic Journals Index, ResearchBib, Scientific Indexing Services, WorldCat OCLC

ISSN 2311-6951; eISSN 1996-353X

**Ministry of Health of Ukraine
Bogomolets National Medical University**

THEORETICAL AND PRACTICAL EDITION

UKRAINIAN SCIENTIFIC MEDICAL YOUTH JOURNAL

Published by scientific support of the National Academy of Sciences and National Academy of Medical Sciences of Ukraine

Introduced in Ulrich's International Periodicals Directory

Journal's indexing: CiteFactor, General Impact Factor, Google Scholar, Index Copernicus, Index Science, InfoBase Index, Open Academic Journals Index, ResearchBib, Scientific Indexing Services, WorldCat OCLC

Founder – Bogomolets National Medical University
Ministry of Health of Ukraine
Publication frequency – 4 times a year.

The Journal is included in the list of professional publications in Medical and pharmaceutical Sciences

(order MES Ukraine 09.03.2016 № 241)

Registration Certificate KB № 17028-5798ПР.

Recommended by the Academic Council of the Bogomolets National Medical University, Kyiv (protocol № 9 of 24.06.2019)

All rights concerning published articles are reserved to the editorial board.

Responsibility for selection and presentation of the facts in the articles is held by authors, and of the content of advertising material – by advertisers. Reprint is possible with consent of the editorial board and reference. Research materials accepted for publishing must meet the publication requirements of this edition.

Correspondence address:

Editorial board of the Ukrainian Scientific Medical Youth Journal Research Department of NMU, 13, T. Shevchenka blvd. Kyiv, 01601

www.mmj.nmuofficial.com

E-mail: usmyj@ukr.net

© Bogomolets National Medical University, 2019

www.nmuofficial.com

Publisher

“LLC” August Trade ”
Certificate ДК № 2888 from 03.07.2007

Signed in print on 02.07.2019
Format 60*84/8

Offset print.

Offset paper.

Circulation: 50 Order № J-2019/27.06.

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Голова редакційної колегії – професор Кучин Ю.Л.

Члени редакційної колегії: Гичка С.Г., Гололобова К.О., Гринзовський А.М., Гур'янов В.Г., Дєєва Ю.В., Захараш Ю.М., Кобиляк Н.М., Логвиненко І.П., Мельник В.С., Омельчук С.Т., Понятовський В.А., Сидорчук О.І., Сокурєнко Л.М., Хайтович М.В., Чернищов П.В., Яременко О.Б., Ulrich Friedrich Wellner (University of Lubeck, Lubeck, Germany), John Quinn (Charles University, Prague, Czech Republic), Anthony Graeme Perks (University of Nottingham, Nottingham, United Kingdom), Piotr Donizy (Wroclaw Medical University, Wroclaw, Poland)

Головний редактор: професор Земсков С.В.

Заступники головного редактора: к.мед.н. Наумова Л.О., Ніколаєнко С.І.

Відповідальний секретар: Гринзовська А.А.

EDITORIAL BOARD

Chairman Of The Editorial Board: Professor Iurii Kuchyn, MD, DSc

Members of the Editorial Board: Gichka S.G., Hololobova K.O., Hrynzovskyi A.M., Gurianov V.G., Deyeva J.V., Zakharash Y.M., Kobyliak N.M., Logvynenko I.P., Melnyk V.S., Omelchuk S.T., Poniatowski V.A., Sidorchuk O.I., Sokurenko L.M., Khaitovych M.V., Chernyshov P.V., Yaremenko O.B., Ulrich Friedrich Wellner (University of Lubeck, Lubeck, Germany), John Quinn (Charles University, Prague, Czech Republic), Anthony Graeme Perks (University of Nottingham, Nottingham, United Kingdom), Piotr Donizy (Wroclaw Medical University, Wroclaw, Poland)

Editor in Chief: Sergey Zemskov

Deputy Editor-in-Chief: Liudmyla Naumova, Sofiia Nikolaenko

Executive Secretary: Anastasiia Hrynzovska



Дорогі автори та читачі!

Вітаю вас на сторінках Українського науково-медичного молодіжного журналу!

Цей випуск є особливим для нашого журналу. Передостанній та цей випуск в складі пакета необхідних документів подаються на розгляд комісії МОН щодо включення до Переліку наукових фахових видань України категорії «В».

Надання категорії та включення до Переліку надає можливість майбутнього підвищення якості опублікованої в журналі наукової інформації та інтеграції видання до світового наукового простору.

З цією метою згідно нових вимог було змінено редакційну колегію нашого журналу. Окрім експертів НМУ імені О.О. Богомольця, до складу редколегії увійшли експерти з Об'єднаного Королівства, Німеччини та Польщі. Це - вчені з високим індексом Гірша, які не тільки піднімають рейтинг нашого видання своїм авторитетом, але й приймають активну участь в редагуванні наукових матеріалів і тим самим покращують якість останніх.

Редакцією УНММЖ для вас було оновлено сайт УНММЖ українською та англійською мовами. Кожній статті тепер надається унікальний номер DOI, завдяки якому її повний текст можна відшукати on line. Це значно підвищує шанси наших авторів на цитування в інших виданнях.

Кінцевою метою цього процесу є включення нашого журналу до міжнародних наукометричних баз Scopus та Web of Science. Це непростий та нешвидкий шлях, але ми віримо в потенціал наших молодих науковців, завдяки яким УНММЖ вдалося пережити тяжкі часи останніх років, відновитися й зробити крок на наступну сходинку свого розвитку.

Ми дякуємо всім науковим колективам, які підтримують наш журнал своїми працями!

Бажаємо успіху нам усім у нашій спільній справі й до зустрічі в наступному випуску!

З повагою,

**Головний редактор,
Проректор з наукової роботи та інновацій
НМУ імені О.О. Богомольця, професор**

С.В.Земсков

Dear authors and readers!

Welcome to the pages of the Ukrainian Scientific and Medical Youth Magazine!

This issue is special for our journal. The penultimate and this issue are part of the package of necessary documents submitted for consideration to the Ministry of Education and Science for inclusion in the List of scientific professional editions of Ukraine category "B".

Providing the category and inclusion in the List ensures an opportunity for future improvement of the quality of published scientific information in the journal and integration of the publication into the world scientific space.

For this purpose, the editorial board of our journal has been modified according to the new requirements. In addition to the experts of the Bogomolets NMU, the editorial board includes experts from the United Kingdom, Germany and Poland. They are scientists with a high Hirsch index who have not only ranked our journal with their authority, but also have taken an active part in editing scientific materials and thereby improving the quality of the latter.

The Office of the USMYJ has updated the website of the USMYJ in Ukrainian and English. Each article is now provided with a unique DOI number, through which its full text can be found online. This greatly increases the chances of our authors to be cited in other editions.

The ultimate goal of this process is including of our journal to international science databases such as Scopus and Web of Science. This is not an easy and fast path, but we believe in the potential of our young scientists, through which USMYJ has been able to survive during the difficult times of recent years, recover and move on to the next step in its development.

We are grateful to all the scientific teams who support our journal with their work!

We wish all success in our mutual cause and until the next publication/edition.

**Best regards,
Editor in chief of Ukrainian Scientific
Medical Youth Journal, the Head of department
for research and development, professor**

S.V. Zemskov

ЗМІСТ/CONTENTS

Сторінки/Pages

<i>Коваленко О.О., Кізім Я.В., Ворошилова Н.М.</i> ПОЗАКЛІТИННА ПОЛІМЕРНА РЕЧОВИНА БІОПЛІВОК В ФОРМУВАННІ АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТІ МІКРООРГАНІЗМІВ.	<i>Kovalenko O., Kizim Y., Voroshylova N.</i> EXTRACELLULAR POLYMERIC SUBSTANCE OF BIOFILMS IN THE FORMATION OF ANTIMICROBIAL RESISTANCE OF MICROORGANISMS	6
<i>Малиш А.О., Прытков Ф.О., Морозова Н.Л., Ткаченко М.М.</i> ОСОБЛИВОСТІ ПРОМЕНЕВОЇ ДІАГНОСТИКИ УРАЖЕННЯ ЛЕГЕНЬ ПРИ МУКОВІСЦИДОЗІ	<i>Malysh A., Prytkov F., Morozova N., Tkachenko M.</i> PECULIARITIES OF RADIATION DIAGNOSTIC OF LUNGS WITH CYSTIC FIBROSIS	13
<i>Мельниченко А.В., Пучко М.С., Ковалюк Т.В., Усевич І.А.</i> ОСОБЛИВОСТІ ОБМІНУ КОЛАГЕНУ У ЖІНОК ПРЕМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ВІКУ З СТРЕСОВИМ НЕТРИМАННЯМ СЕЧІ НА ТЛІ КОНСЕРВАТИВНОГО ТА ЛАЗЕРНОГО ЛІКУВАННЯ	<i>Puchko M., Usevych I., Kovaliuk T., Melnichenko A.</i> FEATURES OF COLLAGEN METABOLISM IN PREMENOPAUSAL WOMEN WITH STRESS URINARY INCONTINENCE ON THE BACKGROUND OF CONSERVATIVE AND LASER TREATMENT	21
<i>Яновицька М.О., Захарцева Л.М.</i> ПУХЛИНО-ІНФІЛЬТРУЮЧІ ЛІМФОЦИТИ У ТРИЧІ НЕГАТИВНОМУ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ: КОРЕЛЯЦІЙНИЙ АНАЛІЗ ВЛАСНИХ ДАНИХ ТА ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	<i>Zakhartseva L., Yanovytska M.</i> TUMOR-INFILTRATING LYMPHOCYTES IN TRIPLE NEGATIVE BREAST CANCER: CORRELATIVE ANALYSES OF OWN DATA AND LITERATURE REVIEW	31
<i>Котенок А.С., Вигівська Л.М., Майданник І.В., Олешко В.Ф.</i> ПСИХОЕМОЦІЙНА ХАРАКТЕРИСТИКА ВАГІТНИХ В РЕЗУЛЬТАТІ ВИКОРИСТАННЯ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ	<i>Kotenok A., Vygivska L., Maidannyk I., Oleshko V.</i> PSYCHOEMOTIONAL CHARACTERISTICS OF PREGNANT WOMEN AS A RESULT OF THE ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES APPLICATION	42

Національного медичного університету

UDC 615.779.9: 576.8.06
DOI: 10.32345/USMYJ.2(110).2019.6-12

Kovalenko Olexandra

Bogomolets National Medical University

Kizim Yaroslav

National Academy of Medical Sciences of Ukraine prof. O.S. Kolomiychenko
Institute of Otolaryngology

Voroshylova Natalia

Candidate of biological sciences, National Academy of Medical Sciences of Ukraine
prof. O.S. Kolomiychenko Institute of Otolaryngology

EXTRACELLULAR POLYMERIC SUBSTANCE OF BIOFILMS IN THE FORMATION OF ANTIMICROBIAL RESISTANCE OF MICROORGANISMS

Abstract. *The analysis of modern literature data on the mechanisms of the formation of antibiotic resistance and the role of extracellular polymeric substance in biofilms, which are the main form of microbial existence. The role of extracellular polymeric substance in limiting of the effect of unfavorable factors as well as the regularity and necessity of its formation for the community of microorganisms were discussed. The position on the permanent character of phenotype dispersion of microorganisms is postulated. This dispersion doesn't provide the formation of more resistant strains only, but plays the prominent role in the permanent formation of various forms, that aren't viable under given conditions but play the role of a depot of building material for extracellular polymeric substance. The mass death of low-resistant forms caused by the action of the antibiotic ensures saturation of the extracellular polymeric substance by dechromatized DNA, that increases the resistance of the microbial socium and contributes to the further formation of multiresistance.*

Key words: infectious diseases, antimicrobial resistance, biofilms, phenotype dispersion, netosis.

Introduction

The rapid spread of antibiotic resistance of microorganisms, that are causative for various diseases, occupies a special place among the numerous medical and social problems of our time. According to the WHO definition, this resistance is due to the development of the sustainability of the microorganisms to the drug which was previously effective for the treatment of the corresponding infection.

This phenomenon has become widespread in the world, and in the last decade the problem has become more acute by polyresistance caused by the

resistance of microbiological pathogens to various types of antibiotics (Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014; Antimicrobial Resistance Benchmark 2018).

Aim

The aim of this work is to discuss the reasons for the rapid formation of pathogen resistance to antibiotics. The protective role of the components of the extracellular polymeric substance is substantiated.

Discussions

The emergence and rapid spread of antibiotic-resistant forms of clinically relevant pathogens not only significantly

Cite as: Kovalenko O.O., Kizim Y.V., and Voroshylova N. M. (2019). Extracellular polymeric substance of biofilms in the formation of antimicrobial resistance of microorganisms.

Ukrainian scientific medical youth journal, issue, 2(110) -2019 DOI: 10.32345/USMYJ.2(110).2019.6-12

complicates the treatment of relevant diseases, but also creates the risk of clinical medicine returning to the pre-antibiotic era (O'Neill, J., 2014). Thus, in 2011, an outbreak of intestinal infection caused by an enterohemorrhagic bowel of *E. coli* strain O104: H4 or EESC was observed in Europe (Dyachenko, A. G., 2012). Since all the known antibiotics have been proven to be practically ineffective for the treatment this pathogen, it were recommended to abandon the traditional antibiotic therapy.

According to these recommendation, the most patients recover themselves, some require symptomatic treatment, and only in the most common cases two types of antibiotics may chosen by criterion of the minimal release of toxins. In the view of the obvious toothless of such recommendation, the relevance of the study of the mechanisms of the fo-formation of antibiotic resistance appears obvious.

As to today, more than 6000 antibiotics are known, but only 2-3% of them have been used in clinical practice. Others were either unacceptably toxic or not effective enough. At the same time, no new antibiotic molecule has been created in the last decades, and all the so-called "new" ones are only altered drug forms, different mainly from the ever increasing doses of drugs. Leading pharmaceutical companies are not interested in the production of new antibiotics, since the formation of resistant forms of pathogens occurs very quickly, about a year, that eliminates the proper profit on the money invested in the development and promotion of a new drug (Namazova-Baranova, L., & Baranov, A., 2017).

On these reasons the increase of the resistance of pathogens to antimicrobials leads to millions of deaths annually (Anti-microbial resistance: global report on surveillance, 2014).

What are the cause of the development of antibiotic resistance? First of all, it should be noted that this phenomenon does not represent something qualitatively new, with which various organisms have not dealt with previously. Antibiotics are the means that acquired by microorganisms in the competitive struggle for ecological niches during millions of years of their evolution. No less common is the emergence of resistance to the action of these substances.

That is the eternal competition between the permanent improving the damaging effect of some microorganisms and the defense mechanisms of others (Dyachenko, A. G., 2012). However, in the case of the antibiotic resistance, the human population becomes the place of these races, and the use of antibiotics occurs in absolutely unnatural, extremely high quantities. There is no consensus regarding the reasons of antibiotic resistance, but there are three leading ones are unanimously recognized:

- the widespread use of antibiotics and structurally similar compounds in veterinary medicine, that leads to their constant supply to the human body with food in low subtherapeutic quantities;

- uncontrolled antibiotic self-medication, which is usually discontinued after the disappearance of the external signs of the disease and, as a consequence, contributes to the formation and spread of resistant strains of the pathogen;

- the formation of polyresistant strains in hospitals, because it is the places where the bacteria undergo the most intense exposure to various antibiotics. Such strains are called "hospital superinfections", which are present in various forms in all clinics without exception (Namazova-Baranova, L., & Baranov, A., 2017; Babady, N., 2016).

This list can be supplemented by the use of overdue drugs, chaotic regimens, unknown strains in hospitals. The formation and distribution of antibiotic resistant strains is facilitated by the neglect of the characteristics of the pathogen of each individual patient. In the latter case, in the absence of laboratory data, the administration of a broad-spectrum antibiotic may temporarily extinguish the external signs of the disease, but will promote the progression of antibiotic resistance and the development of a number of related complications.

Contrary, the timely detection of the nature of the antibiotic resistance of the patient may be the basis for the effective use of so-called reserve antibiotics - rarely used, and therefore very expensive, antibiotics stored as a last resort (Namazova-Baranova, L., & Baranov, A., 2017).

It is accepted that antibiotic resistance arises in one of three ways (Dyachenko, A. G., 2012; Namazova-Baranova, L., & Baranov, A., 2017; Hoffman, S., Outterson, K., Rottigen, G., et al., 2015):

- due to the natural resistance of certain bacteria of this type. Typically, natural infectious agents are a pool of different strains of one pathogenic organism. Under certain conditions, the individual strains may show increased resistance to the action of this antibiotic. Such selective pressure leads to the dominance of the resistant strains;

- due to a genetic mutation that leads to the formation of an antibiotic-resistant form;

- due to the acquisition of resistance by one species of bacteria from others. Various variants of horizontal gene transfer between microorganisms both of the same type and the different ones ensures the dominance of

the resistant strains as the result of the rigid selection (Hazen, T., Mettus, R., McElhey, C., et al., 2018; Mahfouz, N., Caucci, S., Achatz, E., et al., 2018).

However, such an important feature of the vast majority of microorganisms as their existence in the form of biofilms remains unaddressed.

According to the conventional definition, a biofilm is an aggregate of microorganisms in which cells are fixed between themselves and / or with an insoluble surface due to the incorporation into the matrix of extracellular polymeric substance (EPS), which is synthesized by the cells themselves (Vert, M., Doi, Y., Hellwich, K-H., Hess, M., et al., 2012). Biofilms exist both in a fixed phase boundary state and in a mobile, unrelated to any substrate form (Flemming, H., Wingender, J., Szewzyk, U., et al., 2016). All multicellular organisms are colonized by a variety of microorganisms, mainly in the form of biofilms (Nikolaev, Yu., Plakunov, V., 2007). It's known that the intensity of reproduction of microorganisms in the composition of biofilms is much inferior to free planktonic forms, but exactly biofilms are the leading form of existence of microorganisms due to the increased resistance to the influence of various negative environmental factors. As the rule, such communities are formed by one or more different types of monocellular microorganisms (Flemming, H., 2016). EPS includes proteins, lipids, carbohydrates, and nucleic acids, which play an important role in the functioning of the biofilm and ensure the survival of the microorganism community (Fig. 1).

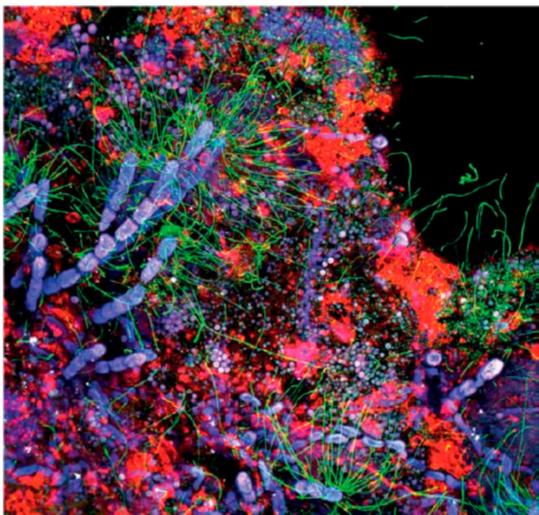


Fig. 1. Fluorescence of the components of biofilms. Nucleic acids are stained with SybrGreen and glow green, lectin inclusions are stained with AAL-Alexa568 and glow red, the autofluorescence of chlorophyll IIA is blue, the autofluorescence of cyanobacteria is purple and white. The frame size is 246x246 microns (Kamiunke, N., Herzsprung, P., & Neu, T., 2015).

Thus, the proteins, that are secreted by microorganisms, form the fibrils that play the role of a kind of scaffolding of a three-dimensional biofilm grid (Taglialegna, A., Lasa, I., Valle, J., 2016). Carbohydrates provide a high level of hydration of the biofilm, its permeability for the cell-required substances. The insoluble components of the EPS covalently conjugate enzymes which are capable of inactivating various toxic substances in one or another way and playing the role of a kind of external digestive system of microorganisms, till to "cannibalizing" the remains of dead microorganisms (Flemming, H., 2016). At the same time, the composition of the EPS components plays an important role in the ensuring of adhesive bonds both between the individual microorganisms in the biofilm and the biofilm itself with insoluble surfaces. Despite the fact that the concept of biofilms was proposed relatively recently - in the mid 80's of the

last century - a great deal of scientific work is devoted to the study of various forms of biofilms as a basic form of life. The stages of biofilm formation and heating, the differentiation of the cell phenotype in its composition, the mechanisms of formation of feeding channels, horizontal gene transfer, the formation of forms different from each other and much more are carefully described (Flemming, H., Wingender, J., Szewzyk, U., et al., 2016; Nikolaev, Yu., Plakunov, V., 2007). However, the reasons for the high resistance of biofilms to a variety of adverse factors remain poorly understood (Flemming, H., 2016).

Regarding the topic of our work, the biofilms' resistance to antibiotics deserves special attention. It has been shown that by this criterion biofilms exceed in two or three orders of magnitude one-celled planktonic forms (Nikolaev, Yu., Plakunov, V., 2007). In the same time, the ability of EPS to absorb and accumulate a long list of toxins had been shown. As to look from the point of cells' view, this is equals for filtration, which dramatically reduces the possibility of toxic molecules to reach the intracellular space. Particular attention should be paid to the role of extracellular DNA (eDNA). Until recently, extracellular DNA was thought to be one of the remains of dead and destroyed cells. However, its role in adhesive interactions in the early stages of biofilm formation has been demonstrated recently (Tang, L., Schramm, A. & Neu, T., 2013; Vilain, S., Pretorius, J., Theron, J., et al., 2009). Moreover, it is shown that it not only plays a structure-forming function but is also able to efficiently bind toxins and antibiotics (Flemming, H., Wingender, J., Szewzyk, U., et al., 2016; Man, T., Pitts, B., Pellock. B., et al., 2003). As well-known, majority of antibiotics effect their bactericidal action due to

their ability to influence on transcription and translation processes, ie in some way to interact with nucleic acids (Dyachenko, A. G., 2012). Therefore, the presence of dechromatized DNA in the EPS can cause a sharp decrease in the number of antibiotic's molecules capable for penetrating into the cell. Somewhat unexpected conclusions emerge from this assumption. First of all, it is known that the intensity of metabolism at the level of microorganisms on average is much higher than that of macroorganisms. This also applies to EPS, which is undergoing permanent destruction and reproduction. This requires significant amounts of building material coming from destroyed dead cells. That is, the formation and maintenance of biofilm requires the constant formation of large quantities of the cells that are doomed to break down and unviable under the given conditions. The assumption implicits well with the ability of individual toxins to stimulate biofilm matrix formation (Huseby, M., Kruse, A., Digre, J., et al., 2010).

It's generally accepted that in the composition of biofilms there are different forms of the same microorganisms differing in phenotype, but there are no forms different in genotype. One can only guess what exactly leads to a similar divergence of the phenotype of the newly formed cells. The most probable explanation is the asymmetric distribution of the gene material under the conditions of intense horizontal transfer of genes, that is a recognized factor of microbial evolution (Dyachenko, A. G., 2012). In the overwhelming majority, the newly formed mutant forms are non-viable and decay and only a small fraction acquire useful or at least harmless mutations, forming the cellular component of the antibiotic-resistant biofilm. In other words, the impact of any adverse factor stimulates the dispersion of the

phenotype, and the formation of non-viable forms becomes the key for the survival of the community of microorganisms as a whole. As noted above, the million-years evolution have brought about the adaptive capacity of microorganisms to ensure their survival under a variety of conditions and under the influence of a variety of intractable factors. Thus, it's noteworthy the message on the formation of antibiotic resistance in certain parts of microorganisms under the influence of heavy metal ions (Seiler, C., Berendonk, T., 2012). It is likely that in this case the mass death of the components of the biofilm's components led to qualitative changes in the composition of the EPS, which led to the development of antibiotic resistance in a certain part of the microbial community. The saturation of extracellular polymeric substance by dechromatized DNA not only increases the resistance of the microorganism society, but also facilitates the subsequent formation of polyresistance. For the same reasons, the transfer of antibiotic-resistant pathogens should be mediated not by single microorganisms, but by more or less formed "floating islands" of biofilms - the traditional form of microbial colonies spread (Flemming, H., 2016; Nikolaev, Yu., Plakunov, V., 2007). This form of transfer not only contributes to the conservation of the resistant species of the microorganism, but also significantly increases their transmissibility (Dyachenko, A. G., 2012). It is also worth noting a certain parallel between the protective action of EPS and the action of a multicomponent three-dimensional net formed by netosis - the third form of the cells' death (Brinkmann, V., Reichard, U., Goosmann, C., et al., 2004; Fuchs, T., Abed, U., Goosmann, C., et al., 2007). In this case, the decay products of dead cells become the components of a three-dimensional network that binds and

neutralizes pathogens, in this time at a much higher, multicellular, level. That is, both at the levels of relatively primitive biofilms and in the incomparably complex system of a multicellular organism, the reutilization of dead cells supports the formation of a protective three-dimensional net from their components.

It is believed that the main mechanisms of antibiotic resistance are mediated by a number of processes, which include the neutralization of the antibiotic by its modification (hydrolysis, phosphorylation, acetylation, glycosylation), active removal of the antibiotic from the cell (efflux), change the properties of the target and the properties of the target (Dyachenko, A. G., 2012). According to the above material, the implementation of all these mechanisms may be associated with the protective effects of biofilms, which reduce significantly the effective concentration of the antibiotic in the immediate environment of the microorganism, which, in turn, promotes the selection of antibiotic-resistant strains. However, no less important is the formation of sufficiently large quantities of the forms that are not adapted to survive under the given conditions. They or, rather, the products of their decay, provide the necessary building material for biofilm formation and, as a consequence, the survival of the micro-organism community as a whole.

Conclusions

Summaries of the materials presented in this work allow us to draw the following conclusions:

1. Biofilms are the leading form of existence of most microorganisms that have evolved over the course of evolution and provide significant

benefits in terms of resistance to the adverse environmental factors compared to monocellular planktonic forms.

2. Any adverse factors that inhibit the normal life of microorganisms lead not to the selection of more resistant forms only, but also to the enhanced formation of extracellular polymeric substance from the decay products of less resistant cells.

3. Negative factor caused by mass destruction of microorganisms leads to horizontal transfer of genes between microorganisms of both one and different species, which promotes the formation of more resistant forms and less stable ones. The structural components of the latter are transformed into the building material for extracellular polymer substance. The dying of low-resistance microorganisms leads to the saturation of extracellular polymeric substance by de-chromatized DNA molecules, which are able to effectively adsorb not only the molecules of the given antibiotic, but also contribute to the development of polyresistance to other ones.

4. A necessary condition for the implementation of these mechanisms is the permanent divergence of the phenotype of microorganisms. The most probable its cause is the asymmetric distribution of the genotype during DNA replication, which has undergone various epigenetic modifications.

5. For these reasons, the formation of antibiotic resistance of pathogens is a manifestation of the evolutionary adaptation mechanism, and the effective counteraction of it is possible only at the account of the characteristics of the resistance of the pathogen in each individual patient and the appointment of a complex of drugs that can overcome it.

References

- Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014. WHO (April 2014), 256 p.
- Antimicrobial Resistance Benchmark 2018. Methodology report. Access to medical foundation. Amsterdam, 2017, 42 p.
- Babady, N. (2016). Hospital-associated infections. In: Microbiology of Immunocompromized Host. Randall, T., Hayden, D., Karen, C., et al, Eds, *Amer. Soc. Microbiol.*, 735-758.
- Brinkmann, V., Reichard, U., Goosmann, C., et al. (2004). Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science*, 303, 1532-1535.
- Dyachenko, A. G. (2012). Antimicrobial resistance and its evolution // *Klin. Immunology. Allergy. Infectology (Rus.)*, 4, 5-11.
- Flemming, H., Wingender, J., Szewzyk, U., et al. (2016). Biofilms: an Emergent Form of Bacterial Life. *Nat. Rev Microbiol.*, 14, 563-575.
- Flemming, H. (2016) EPS – then and now. *Microorganisms*, 4, 437-444.
- Fuchs, T., Abed, U., Goosmann, C., et al. (2007). Novel cellular death program leads to neutrophil extracellular trap. *J. Cell. Biol.*, 176, 231-241.
- Hazen, T., Mettus, R., McElhey, C., et al. (2018). Diversity among blaKPC-containing plasmids in *Escherichia coli* and other bacterial species isolated from the same patients. *Nature Sci. Reports.*, 8, 10291.
- Hoffman, S., Outterson, K., Rottigen, G., et al. (2015). An international legal framework to address antimicrobial resistance. *Bulletin of the World Health Organization*, 93(2), 66 p.
- Huseby, M., Kruse, A., Digre, J., et al. (2010). Beta toxin catalyses formation of nucleoprotein matrix in staphylococcal biofilms. *Proc. Natl. Acad. Sci USA.*, 107, 14407-14412.
- Kamiunke, N., Herzsprung, P., & Neu, T. (2015). Quality of dissolved organic matter affects planctonic but not biofilm bacterial production in streams. *Sci. Total Environ.*, 506-507, 353-360.
- Mahfouz, N., Caucci, S., Achatz, E., et al. (2018). High genomic diversity of multidrug resistant wastewater *Escherichia coli*. *Nature, Sci. Reports*, 8, 8928.
- Man, T., Pitts, B., Pellock, B., et al. (2003). A genetic basis for *Pseudomonas aeruginosa* biofilm antibiotic resistance. *Nature*, 426, 306-310.
- Namazova-Baranova, L., & Baranov, A. (2017). Antibiotic resistance in modern world. *Pediatricheskaya Farmakologia (Rus.)*, 14, 341-354.
- Nikolaev, Yu., Plakunov, V. (2007). Biofilm – “City of Microbes” or an Analogue of Multicellular Organisms? *Microbiology*, 76, 125-138.
- O’Neill, J. (2014). Antimicrobial resistance tacking a crisis for the health and wealth of nations. *The Review on Antimicrobial Resistance*. YM Government, London, 20 p.
- Seiler, C., Berendonk, T. (2012). Heavy metal driven co-selection of antibiotic resistance in soil and water bodies impacted by agriculture and aquaculture. *Frontiers in Microbiol.*, 3, 399.
- Taglialegna, A., Lasa, I., Valle, J. (2016). Amyloid structures as biofilm matrix scaffolds. *J. Bacteriol.*, 198, 2579-2588.
- Tang, L., Schramm, A. & Neu, T. (2013). Extracellular DNA in adhesion and biofilm formation of four environmental isolates. A quantitative study. *FEMS Microbiol.*, 86, 394-403.
- Vert, M., Doi, Y., Hellwich, K-H., Hess, M., et al. (2012). Terminology for biorelated polymers and applications (IUPAC Recommendations 2012). *Pure Appl Chem.*, 84, 377-410.
- Vilain, S., Pretorius, J., Theron, J., et al. (2009). DNA as an adhesion: *Bacillus cereus* requires extracellular DNA to form biofilm. *Appl. Environ. Microbiol.*, 75, 2861-2868.

Manuscript is received 20.05.2019

Manuscript is accepted 22.06.2019

UDC 616.43-008.9-056.7
DOI: 10.32345/USMYJ.2(110).2019.13-20

Малиш Артем Олександрович

Студент V курсу, 8-ї групи 2-го медичного факультету
НМУ імені О.О. Богомольця

Притков Федір Олегович

Студент V курсу, 7-ї групи 2-го медичного факультету
НМУ імені О.О. Богомольця

Морозова Наталія Львівна

Д.мед.н., доцент кафедри радіології та радіаційної медицини
НМУ імені О.О. Богомольця

Ткаченко Михайло Миколайович

Д.мед.н., професор, завідувач кафедри радіології та радіаційної медицини
НМУ імені О.О. Богомольця

ОСОБЛИВОСТІ ПРОМЕНЕВОЇ ДІАГНОСТИКИ УРАЖЕННЯ ЛЕГЕНЬ ПРИ МУКОВІСЦИДОЗІ

Анотація Метою нашого дослідження було уточнення можливостей променевої діагностики у виявленні змін легень при муковісцидозі у дорослих, а також встановлення місця комп'ютерної томографії в діагностичному алгоритмі. Ми послідовно проаналізували результати променевиx досліджень 5 пацієнтів у віці від 19 до 25 років з діагнозом МВ підтвердженим потовими пробами і генетичними дослідженнями. З вересня 2017-2018 рр. хворі знаходились на лікуванні в інфекційному відділенні №2 Олександрівської клінічної лікарні м. Києва з приводу ускладнень основного захворювання. Хворі середнього та тяжкого ступеня тяжкості, ДН II, III ступенів. Пацієнтам в динаміці виконувалась цифрова рентгенографія органів грудної порожнини на апараті «Radrex» фірми Toshiba. Всіх об'єднував досить молодий вік, тілобудова зниженого харчування, невеликий зріст та достатньо тривалий, з раннього дитячого віку, анамнез захворювань органів дихання, ГРВІ, бронхіту, запалень гайморових пазух. Було доведено, що результати отримані за допомогою рентгенографії є типовими при МВ, але не специфічними, так як зустрічаються і при інших дифузних захворюваннях легень. За допомогою МСКТ нами було виявлено провідні променеві симптоми МВ, такі як: тотальне системне ураження бронхолегеневих структур, двобічний характер бронхоектазії. Наявність вираженої, не менше 200% від вихідних розмірів, дилатації бронхів всіх порядків з ущільненням і потовщенням їх стінок: симптом "перстня" і симптом "парних смуг" та заповнення різко розширених бронхів всіх калібрів в'язким секретом з утворенням мукоїдних пробок.

Висновки. Результати отримані за допомогою рентгенографії є типовими при МВ, але не специфічними, так як зустрічаються і при інших дифузних захворюваннях легень. Комп'ютерна томографія має найбільшу діагностичну цінність для виявлення тонких структурно-функціональних змін, характерних для муковісцидозу. Також встановлено, що вираженість морфологічних змін при муковісцидозі збільшується з віком пацієнтів. Використання КТ як першої ланки в діагностиці легеневої патології у підлітків та дорослих може покращити ранне

виявлення даного захворювання та пришвидшити очікувані результати у лікуванні пацієнтів.

Ключові слова: діагностичне зображення, диференційна діагностика, кістозний фіброз, комп'ютерна томографія, муковісцидоз, мукоїдні пробки, цифрова рентгенографія

Вступ. Муковісцидоз (МВ) - це спадкове аутосомно-рецесивне захворювання, що характеризується ураженням всіх екзокринних залоз організму з підвищенням в'язкості їх секрету (Lowe, C. U., May, C. D., & Reed, S. C., 1949). МВ зумовлений мутаціями в гені CFTR (регулятор трансмембранної провідності кістозного фіброзу) (Riordan, 1989; Rommens, 1989). За даними (Riordan et al., 1989), найбільш частою мутацією є видалення фенілаланіну в ділянці 508 (phe508del, до недавнього часу відомий як ΔF508), що трапляється приблизно у 70% пацієнтів на МВ. Дослідження епітеліальних клітин із дихальних шляхів пацієнтів з кістозним фіброзом дало переконливі докази дефекту проникності хлоридів плазматичних мембран в легенях (Welsh, M. J., & Liedtke, C. M., 1986). Частота МВ в країнах Західної Європи коливається від 1: 6000 до 1: 12000 новонароджених (Karaganov, N. Y., 2006). В останні роки ця патологія в нашій країні набуває важливого медико-соціального значення: низька тривалість життя хворих (до 40 років) (Cystic Fibrosis Foundation, 2013), рання інвалідизація, необхідність постійного лікування та диспансерного спостереження, проблеми своєчасної діагностики. Слід зазначити, що в ряді країн, включаючи Україну, у значній частині хворих на МВ він не діагностується взагалі або діагностується пізно, нерідко в запущених стадіях. В 1990 -2000 роках виживаність хворих на МВ в Україні складала 12 років, серед них підліткового і дорослого віку

досягали одиниці. До 2015 р. медіана виживаності хворих на МВ збільшилася до 25,2 років, що є заслугою лікування цих хворих так званими модуляторами (тезакафтор, люмакафтор, калідеко та їх модифікації), специфічними препаратами, що розріджують в'язкий секрет (Cain, 2012; Cholon, 2014; Flume, 2012; Phuan, 2015; Ramsey, 2011). За останнє 10-річчя в усьому світі відзначається значне зростання числа дорослих хворих на МВ: число хворих в Європі перевищує 35000, в тому числі дорослих близько 50%. МВ - це поліорганне захворювання, проте, життєздатність хворих визначається, в основному, ступенем ураження легень. Патологічні зміни в легенях характеризуються ознаками хронічного бронхіту з розвитком бронхоектазів і дифузного пневмосклерозу (Pasteur et al., 2000). В просвітах бронхів знаходиться в'язкий вміст слизисто-гнійного характеру. Частою знахідкою є ателектази і ділянки емфіземи (Zheleny'na, 2006; Bulgakova, 2000). У багатьох хворих перебіг патологічного процесу в легенях супроводжується нашаруванням бактеріальної інфекції (патогенний золотистий стафілокок, гемофільна і синьогнійна паличка) з формуванням деструкції (Doring, 2002; Koch, 2002; Burns, 1998). Особливостями МВ у дорослих є висока частота ускладнень захворювання, що вимагають інтенсивної терапії - це пневмоторакс, легенева кровотеча, ателектаз, гостра дихальна недостатність. «Золотим стандартом» прижиттєвої діагностики МВ у всьому світі залишається потовий тест, що дозволяє встановити концентрацію

хлору та натрію в потовій рідині (Heeley M.E., Woolf D.A., Heeley A.F., 2000). Класичну «діагностичну тріаду» при МВ складає: позитивний потовий тест, легенева патологія інфекційно-запального характеру та кишковий синдром. При цьому достатньо двох зазначених показників для постановки діагнозу «муковіцидоз» (Karczeski, B. A., & Cutting, G. R. 2006). Точна діагностика і своєчасна комплексна терапія МВ збільшує тривалість життя пацієнтів і покращує її якість. Це надає особливої важливості проблемі своєчасної та точної діагностики МВ легень, у вирішенні якої провідна роль належить рентгенологічному дослідженню.

Мета. Метою дослідження було уточнення можливостей променевої діагностики у виявленні змін легень при муковіцидозі у дорослих, а також встановлення місця мультиспіральної комп'ютерної томографії (МСКТ) в діагностичному алгоритмі. Відповідно до мети дослідження були визначені основні його завдання: визначити найбільш типові променеві симптоми ураження легень та оцінити діагностичні можливості комп'ютерної томографії (КТ) при МВ легень.

Матеріали і методи. В основу роботи покладені результати променевих досліджень 5 пацієнтів (4 чоловіки і 1 жінка) у віці від 19 до 25 років з діагнозом МВ підтвердженим потовими пробами і генетичними дослідженнями. Хворі середнього та тяжкого ступеня тяжкості, дихальна недостатність II,III ступенів. Всім діагноз було встановлено в дорослому віці. З вересня 2017-2018 рр. хворі знаходились на лікуванні в інфекційному відділенні №2 Олександрівської клінічної лікарні м. Києва з приводу ускладнень основного захворювання. Всім пацієнтам в динаміці виконувалась цифрова рентгенографія органів

грудної порожнини на апараті «Radrex» фірми Toshiba. Пацієнти були молодими особами зниженого харчування, невеликого зросту, мали тривалий (з раннього дитячого віку) анамнез захворювань органів дихання, ГРВІ, бронхіту, запалень гайморових пазух.

Результати. В ході дослідження за результатами рентгенографії були виділені загальні ознаки муковіцидозу, такі як: посилення і деформація легеневого малюнка, його тяжистий характер внаслідок переважання перибронхіальних змін; сітчастість при залученні в процес периацinarних і перилобулярних елементів сполучної тканини; ознаки гіперповітряності легень, низьке стояння і недостатня рухливість діафрагми, сплющення її куполів, вибухання грудини вперед, кіфоз грудного відділу хребта; розширення коренів легень; множинні округлі фокуси пневмонічної інфільтрації та формування легеневого серця систолічним перевантаженням правого шлуночка (рис.1). Вище перераховані ознаки є типовими при МВ, але не специфічними, так як зустрічаються і при інших дифузних захворюваннях легень (хронічний бронхіт, бронхоектатична хвороба, розповсюджений пневмофіброз, обструктивна і бульозна емфізема). В ході дослідження, за допомогою МСКТ, були виявлені провідні променеві симптоми МВ: тотальне системне ураження бронхолегеневих структур, двобічний характер бронхоектазії. Наявність вираженої, не менше 200% від вихідних розмірів, дилатації бронхів всіх порядків з ущільненням і потовщенням їх стінок: симптом “перстня” і симптом “парних смуг”. Заповнення різко розширених бронхів всіх калібрів в'язким секретом з утворенням мукоїдних пробок (рис.2).

Обговорення. За даними Rybacka (2006) найбільш поширеним летальним аутосомно-рецесивним розладом серед кавказької популяції є кістозний фіброз. Було доведено, що результати комп'ютерної томографії більш чутливі в порівнянні з легеневиими функціональними тестами, бо дозволяють отримати специфічні симптоми для даного захворювання. А саме: бронхоектази, які є прогресивною, незворотною і, можливо, найбільш значущою структурною зміною кістозного фіброзу), перибронхіальне ущільнення, слизові пробки та ін. Порівнюючи отримані результати на рентгенограмі та КТ нами також було виділені провідні симптоми, що вказують на вирішальну роль КТ в оцінці легеневого ураження, виявленні ускладнень і моніторингу ефектів лікування у пацієнтів з МВ. Куо W. (2016) акцентує увагу на необхідності стандартизації протоколів КТ грудної клітки для надійної кількісної оцінки структурних легневих змін. Посилаючись на SCIFI CF (Standardized Chest Imaging Framework for Interventions and Personalized Medicine in CF), що був заснований для оцінки якості зображення та вимірювання доз випромінювання в 16 європейських центрах по лікуванню МВ в 10 країнах-учасниках, були отримані розбіжності в випромінюваній дозі пацієнтів. Спеціальні протоколи КТ необхідні для збалансування якості отриманих зображень та дози випромінювання як в клінічній практиці так і в науковій діяльності. Враховуючи поширеність даної патології та розбіжності у діагностичних протоколах з європейськими, ми вважаємо, що стандартизація КТ грудної клітки є необхідним компонентом і, що не менш важливо, цілком здійснюваним в Україні. Для моніторингу МВ

легень традиційно найбільш важливим методом вважалася спірометрія. Цей метод діагностики поєднували з рентгенографією грудної порожнини для моніторингу прогресуючих структурних порушень легенів. Tiddens (2014) вважає, що значення рентгенографії в діагностиці МВ було обмежено через її слабку чутливість і низьку специфічність для виявлення прогресування захворювання. За останнє десятиліття КТ грудної клітини стала золотим стандартом для моніторингу тяжкості і прогресування бронхоектазів. Найсучасніші протоколи комп'ютерної томографії грудної клітини з низькою дозою двічі на рік, дали змогу знизити ризик опромінення даних пацієнтів. Нами також було доведено, що рентгенологічні симптоми отримані за допомогою рентген діагностики є типовими при МВ, але не специфічними, так як зустрічаються і при інших дифузних захворюваннях легень, таких як: хронічний бронхіт, бронхоектатична хвороба, розповсюджений пневмофіброз та обструктивних і бульозних емфіземах.

Висновки. Таким чином, променеві дослідження дозволяють визначати симптоми, специфічні для муковісцидозу. Комп'ютерна томографія має найбільшу діагностичну цінність для виявлення тонких структурно-функціональних змін, характерних для муковісцидозу. Вираженість морфологічних змін при муковісцидозі збільшується з віком пацієнтів. Використання комп'ютерної томографії, як першої ланки в діагностиці легеневої патології у підлітків та дорослих, може покращити раннє виявлення даного захворювання та пришвидшити очікування результатів у лікуванні пацієнтів.

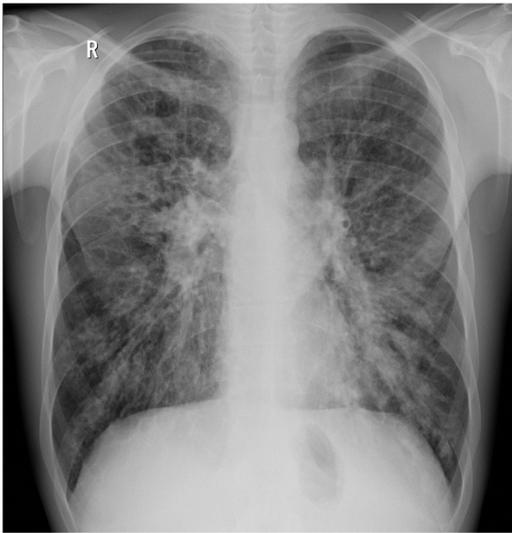


Рисунок 1. Рентгенограма. Хворий В., 25 років.

(Потовщення і ущільнення стінок бронхів (симптом паралельних лінійних і кільцеподібних тіней), розширення і втрата структури коренів легень, перибронхіальна інфільтрація).

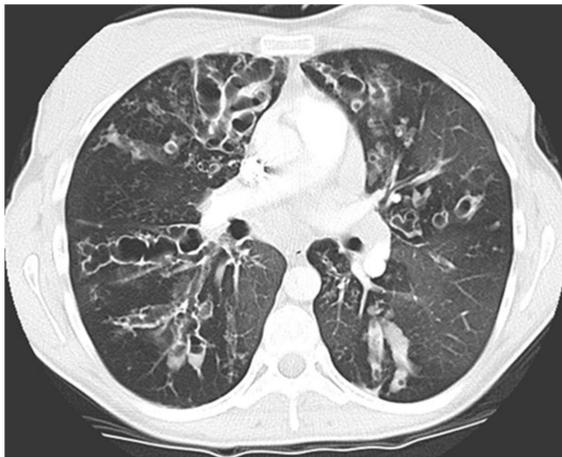


Рисунок 2. Рентгенівська комп'ютерна томографія. Хворий В., 25 років.

(Кільцеподібні структури з нерівномірно потовщеними стінками, обумовлені бронхоектазами (симптом «перстня»), стінки бронхів потовщені, ущільнені (симптом «трамвайної колії»), частина бронхів заповнена щільним секретом (за денситометричними ознаками)).

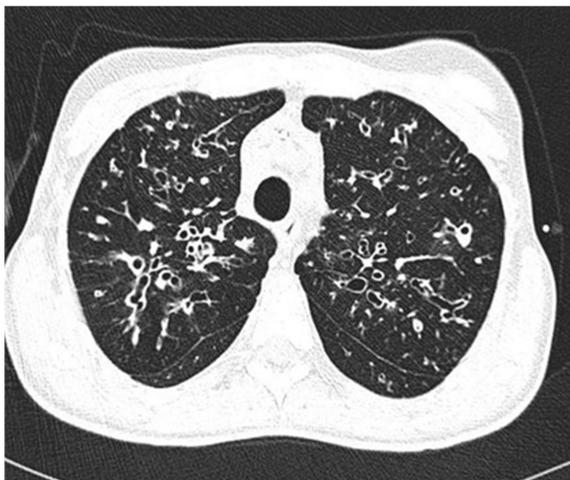


Рисунок 3.

Рентгенівська комп'ютерна томографія. Хворий В., 21 рік

Внесок авторів. Протягом довгих часів праці лікарів та професорів нашої кафедри підіймалися питання щодо пізньої діагностики, внаслідок чого виникали обставини, що призводили до неефективного лікування пацієнтів з муковісцидозу. Це все спонукало до

вирішальних дій, спрямованих на поліпшення теперішнього стану інструментальних методів діагностики цієї хвороби. Доцент кафедри радіології та радіаційної медицини НМУ ім. О.О.Богомольця Морозова Наталія Львівна, під керівництвом професора, завідувача кафедри Ткаченко Михайла Микола-йовича,

почала шукати більш універсальні методи для вирішення цієї проблеми. З боку Ткаченка Михайла Миколайовича та Морозової Наталії Львівни забезпечувалося планування та контроль за виконанням науково-дослідницької діяльності, включаючи наставництво. Була проведена перевірка відтворюваності результатів і експериментів.

Науковою групою в лиці Приткова Федіра Олеговича та Малиша Артема Олександровича було проведено збір анамнезу з подальшою статистичною обробкою даних пацієнтів. За цим слідувало написання та редагування отриманих результатів. Зокрема, було проведено

аналіз літератури з викори-станням електронних науково-тричних баз даних: Scopus, Web of Science, Ulrich's Periodicals, eLIBRARY.RU, Google Scholar, PubMed, Medline, українських та російських баз даних, друкованих наукових статей, монографій присвячених проблемі муковісцидозу в наш час та ін.. Також науковою групою було створено презентацію для доповідання на весінній науковій сесії кафедри радіаційної медицини на якій було отримано диплом першого ступеня.

Фінансування. Це дослідження не отримало зовнішнього фінансування

ЛІТЕРАТУРА

- Bulgakova, T. V., Ses', T. P., Surkova, E. A., Zheleny'na, L. A., & Gemby'czkaya, T. E. (2000). Osobennosty' vospaly'tel'nogo processa u bol'nykh mukovy'scy'dozom. *Medy'cy'nskaya y'mmunology'ya*, 2(4) [Features of the inflammatory process in patients with cystic fibrosis.][*Medical Immunology*, 2 (4)] [in Russian]
- Burns, J. L., Emerson, J., Stapp, J. R., Yim, D. L., Krzewinski, J., Loudon, L., ... & Clausen, C. R. (1998). Microbiology of sputum from patients at cystic fibrosis centers in the United States. *Clinical Infectious Diseases*, 27(1), 158-163.
- Cain, C. (2012). Cystic fibrosis two-step. *SciBX: Science-Business eXchange*, 5(8).
- Cholon, D. M., Quinney, N. L., Fulcher, M. L., Esther, C. R., Das, J., Dokholyan, N. V., ... & Gentzsch, M. (2014). Potentiator ivacaftor abrogates pharmacological correction of $\Delta F508$ CFTR in cystic fibrosis. *Science translational medicine*, 6(246), 246ra96-246ra96
- Cystic Fibrosis Foundation. (2013). Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry 2012 Annual Data Report.
- Doring G. (2002). Chronic lung infection in cystic fibrosis // International congress and symposium series. 254. 5-15.
- Flume, P. A., Liou, T. G., Borowitz, D. S., Li, H., Yen, K., Ordoñez, C. L., ... & VX 08-770-104 Study Group. (2012). Ivacaftor in subjects with cystic fibrosis who are homozygous for the F508del-CFTR mutation. *Chest*, 142(3), 718-724.
- Heeley M.E., Woolf D.A., Heeley A.F. Indirect measurements of sweat electrolyte concentration in the laboratory diagnosis of cystic fibrosis // *Arch. Dis. Child*. 2000. Vol.82. P.420-424.
- Kapranov, N. Y'. (2006). Mukovy'scy'doz-sovremennoe sostoyany'e problemi. *Pul'monology'ya*, 3(ipy'1), 3. [Cystic fibrosis - the current state of the problem.] [*Pulmonology*, 3(examp.), 3.] [in Russian]
- Karczeski, B. A., & Cutting, G. R. (2006). Diagnosis of cystic fibrosis, CFTR-related disease and screening. In *Cystic Fibrosis in the 21st Century* (Vol. 34, pp. 69-76). Karger Publishers.
- Kerem, B. S., Rommens, J. M., Buchanan, J. A., Markiewicz, D., Cox, T. K., Chakravarti, A., ... & Tsui, L. C. (1989). Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science*, 245(4922), 1073-1080.
- Koch, C. (2002). Early infection and progression of cystic fibrosis lung disease. *Pediatric pulmonology*, 34(3), 232-236
- Kuo, W., Kemner-van de Corput, M. P., Perez-Rovira, A., De Bruijne, M., Fajac, I., Tiddens, H. A., & Van Straten, M. (2016). Multicentre chest computed tomography standardisation in children and adolescents with cystic fibrosis: the way forward. *European Respiratory Journal*, 47(6), 1706-1717.
- Lowe, C. U., May, C. D., & Reed, S. C. (1949). Fibrosis of the pancreas in infants and children: a statistical study of clinical and hereditary features. *American journal of diseases of children*, 78(3), 349-374.

Pasteur, M. C., Helliwell, S. M., Houghton, S. J., Webb, S. C., Foweraker, J. E., Coulden, R. A., ... & Keogan, M. T. (2000). An investigation into causative factors in patients with bronchiectasis. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 162(4), 1277-1284.

Phuan, P. W., Veit, G., Tan, J. A., Finkbeiner, W. E., Lukacs, G. L., & Verkman, A. S. (2015). Potentiators of Defective $\Delta F508$ -CFTR Gating that Do Not Interfere with Corrector Action. *Molecular pharmacology*, 88(4), 791-799.

Ramsey, B. W., Davies, J., McElvaney, N. G., Tullis, E., Bell, S. C., Dřevínek, P., ... & Moss, R. (2011). A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *New England Journal of Medicine*, 365(18), 1663-1672.

Riordan, J. R., Rommens, J. M., Kerem, B. S., Alon, N., Rozmahel, R., Grzelczak, Z., ... & Chou, J. L. (1989). Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science*, 245(4922), 1066-1073.

Rommens, J. M., Iannuzzi, M. C., Kerem, B. S., Drumm, M. L., Melmer, G., Dean, M., ... & Hidaka, N. (1989). Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping. *Science*, 245(4922), 1059-1065.

Rybacka, A., & Karmelita-Katuliska, K. (2016). The Role of Computed Tomography in Monitoring Patients with Cystic Fibrosis. *Polish journal of radiology*, 81, 141.

Tiddens, H. A., Stick, S. M., & Davis, S. (2014). Multi-modality monitoring of cystic fibrosis lung disease: the role of chest computed tomography. *Paediatric respiratory reviews*, 15(1), 92-97.

Welsh, M. J., & Liedtke, C. M. (1986). Chloride and potassium channels in cystic fibrosis airway epithelia.

Zheleny`na, L. A., Efy`mova, N. S., Orlov, A. V., Kuropatenko, M. V., Ses`, T. P., Bulgakova, T. V., & Surkova, E. A. (2006). Atopy`ya y` gy`perreakty`vnost` bronxov pry` bronxoobstrukty`vnom sy`ndrome u bol`nyx mukovy`scy`dozom. *Allergology`ya*, 1, 10-14.[Atopy and bronchial hyperreactivity at bronchial obstructive syndrome in patients with cystic fibrosis]. [*Allergology*, 1, 10-14.][in Russian]

PECULIARITIES OF RADIATION DIAGNOSTIC OF LUNGS WITH CYSTIC FIBROSIS

Malysh Artem Olexandrovich

Student of the 5th year, 8th group of the 2nd medical faculty the National Medical University named after O.O. Bohomolets

Prytkov Fedir Olegovich

Student of the 5th year, 7th group of the 2nd medical faculty the National Medical University named after O.O. Bohomolets

Morozova Nataliia Lvivna

MD, Associate Professor, Work in the Department of radiology and radiation medicine of the National Medical University named after O.O. Bohomolets

Tkachenko Mykhailo Mykolaiiovych

Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of radiology and radiation medicine of the National Medical University named after O.O. Bohomolets

Abstract. Our method was used to clarify the possibilities of diagnostic in case of cystic fibrosis and the installation of a computer tomography place in a diagnostic algorithm. Consequently we have analyzed the results of cases of 5 patients at the age from 19 to 25 years with the diagnosis of cystic fibrosis confirmed by sweat samples and genetic investigations. From September 2017 to 2018, the patients were placed in the infection epidemic department No. 2 of Oleksandrivskiy Clinical Hospital die to complications of the main disease. The patients were in the group of middle and high level of severity, respiratory failure II, III stages. These patients were dynamically examined by digital radiography of the chest cavity organs "Radrex" by Toshiba. All of the patients were united by an young age, asthenic and low nutrition body structure, short stature and prolonged anamnesis from early childhood, anamnesis of respiratory diseases, acute respiratory viral infections, bronchitis, sinusitis of the maxillary antrum. It was proved that the results obtained by radiography are typical for CF, but not specific, as well as they could be found in other diffuse lung diseases. After multispiral Computer tomography scan, we have found the main symptoms of cystic fibrosis, such as: total systemic damage of bronchopulmonary structures, two-sides character of pulmonary bronchiectasis . The presence of pronounced dilation of the bronchi of all orders, at least 200% of the original size, with a consolidation and thickening of their walls: a symptom of "ring" and the symptom of "paired strips" and filling of abruptly dilated bronchi of all calibers with a viscous secretion and as a result of this the mucous plugs are formed.

Conclusion. The results of the X-ray examination are typical for CF and not specific, as well as for other diffuse pulmonary diseases. Computer tomography can be used for diagnostics of thin structurally functional particles characteristic for cystic fibrosis. It has also been established that the expression of morphological changes of cystic fibrosis are increased with the age of the patients. CT scan is the most useful for the detection morphological and functional changes for cystic fibrosis. Moreover, the CT scan is able to improve the early diagnoses for lungs pathology among the adolescent and the adults, and decrease the period of expectation of the result of the treatment.

Keywords. Computer Tomography, Cystic Fibrosis, Diagnostic Imaging, Differential Diagnostic Digital Radiography, Mucoviscidosis, Mucous plugs

Manuscript is received 20.05.2019

Manuscripted is accepted 23.06.2019

UDC 618.1-089:618.18
DOI: 10.32345/USMYJ.2(110).2019.21-30

Мельниченко Анна Валеріївна

Студентка VI курсу НМУ імені О.О.Богомольця, Україна

Пучко Марина Сергіївна

Асистент кафедри акушерства і гінекології №3 НМУ імені О.О.Богомольця,
Україна

Ковалюк Тетяна Володимирівна

К.мед.наук, доцент кафедри акушерства і гінекології №3
НМУ імені О.О.Богомольця, Україна

Усевич Ігор Анатолійович

Доцент, к.мед.наук, доцент кафедри акушерства і гінекології №3
НМУ імені О.О.Богомольця, Україна

ОСОБЛИВОСТІ ОБМІНУ КОЛАГЕНУ У ЖІНОК ПРЕМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ВІКУ З СТРЕСОВИМ НЕТРИМАННЯМ СЕЧІ НА ТЛІ КОНСЕРВАТИВНОГО ТА ЛАЗЕРНОГО ЛІКУВАННЯ

***Анотація** Стаття узагальнює аргументи та контраргументи в межах наукової дискусії з питання впливу недиференційованої дисплазії сполучної тканини на розвиток стресового нетримання сечі у жінок пременопаузального віку та підходи до лікування даної патології. Основною метою проведеного дослідження є визначення особливостей обміну колагену у жінок пременопаузального віку зі стресовим нетриманням сечі для удосконалення тактики лікування та розробки диференціального підходу до профілактики розвитку даної патології в майбутньому. Систематизація даних літературних джерел та відсутність єдиного підходу до лікування стресового нетримання сечі у жінок пременопаузального віку засвідчила необхідність пошуку нових підходів до лікування даного захворювання, які впливатимуть на етіопатогенетичні ланки виникнення стресового нетримання сечі у даної категорії гінекологічних пацієнток. Актуальність дослідження даної патології полягає у тому, що стресове нетримання сечі – це проблема, яка суттєво знижує якість життя жінок в пременопаузі, стає причиною замкненості та невпевненості в собі, а в певних випадках може призводити й до психологічних порушень. Методика проведення дослідження полягала в проспективному клініко-статистичному обстеженні, до якого було залучено 133 пацієнтки пременопаузального віку зі стресовим нетриманням сечі, яких в залежності від призначеної терапії було розподілено на дві групи. До основної групи увійшли 57 жінок зі стресовим нетриманням сечі пременопаузального віку, яким з метою корекції проявів захворювання була запропонована лазерна терапія. Групу порівняння сформувавали 76 пацієнток пременопаузального віку зі стресовим нетриманням сечі, які отримували консервативне лікування. Всім пацієнткам обстежених груп, крім загально-клінічного обстеження, проводилось визначення маркерів синтезу (Total P₁NP, Total P₃NP) та резорбції (дезоксипіридинолін Pyriliks – D) сполучної тканини на початковому рівні, одразу після лікування та через 6 місяців лікування, тривалість дослідження становила десять місяців. Результати клінічного*

дослідження продемонстрували, що у даній категорії пацієнток на тлі застосування лазерної терапії відмітився достовірно-позитивний ефект, отриманий в результаті лікування, спрямованого на підвищення середнього рівня маркера синтезу колагену I типу та зниження середнього рівня маркера синтезу колагену III типу, а також нормалізації середнього рівня маркера резорбції сполучної тканини. Дослідження емпірично підтверджує та теоретично доводить, що використання лазерної терапії є патогенетично-обумовленим, адже його позитивний ефект реалізується шляхом впливу на сполучну тканину сечо-статевої діафрагми, стимуляцію вироблення колагену I типу та синергічне пригнічення продукції колагену III типу та Pyliliks-D. Результати проведеного дослідження можуть бути корисними для лікарів гінекологічних стаціонарів, лікарів загальної практики і сімейної медицини та лікарів жіночих консультацій.

Ключові слова: антидепресант із групи селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну, маркери синтезу колагену I типу (Total P₁NP) та колагену III типу (Total P₃NP), маркер резорбції (дезоксипіридинолін Pyliliks – D) сполучної тканини, недиференційована дисплазія сполучної тканини, стресове нетримання сечі, пременопаузальний вік, фракційний CO₂-лазер.

Вступ

Стресове нетримання сечі є найбільш частою формою нетримання сечі у жінок і досягає піку поширеності на п'ятому десятилітті (Minassian, 2008, Zhu, 2009). Воно характеризується мимовільним виділенням сечі через неушкоджений сечовидільний канал, що відбувається в моменти підвищення абдомінального тиску при виконанні фізичного навантаження, під час кашлю, чихання, сміху, ходьби (Неймарк та ін., 2013). На сьогодні в Україні кількість жінок, які страждають на стресове нетримання сечі продовжує неухильно зростати, ця проблема з суто медичної, перейшла в ранг медико-соціальних. Стресове нетримання сечі суттєво знижує якість життя жінок, призводить до виникнення дискомфорту, стає причиною замкненості, породжує розвиток комплексів, а інколи і психологічних порушень (Вдовиченко та ін., 2016).

Огляд літератури

Основною причиною стресового нетримання сечі вважаються зміни в урогенітальній діафрагмі,

яка виконує фіксує та підтримуючу функцію органів малого тазу (Горовий та ін., 2016). Ці процеси частіше за все асоціюються з пролапсом тазових органів, який останнім часом зустрічається й у молодих жінок після нормальних пологів, не ускладнених травмою тазового дна. В організмі жінки після 45 років відбуваються певні гормональні перебудови. Цей період характеризується зменшенням утворення естрогенів, недостатність яких спричинює сухість тканин та розвиток атрофічних процесів у піхві, уретрі, атрофію м'язів тазового дна та зв'язкового апарату внутрішніх статевих органів.

Зниження утворення колагену та еластину в тканинах призводить до зменшення місцевого кровообігу, що сприяє зниженню секреції та порушенню мікрофлори. Слизова оболонка піхви стає сухою та стоншується що вкрай негативно відображається на якості статевого життя та підсиленні відчуття дискомфорту.

В патогенезі пролапсу тазових органів, і, як наслідок, стресового нетримання сечі, провідну роль відіграє недиференційована дисплазія сполу-

чної тканини, яка проявляється зниженням міцності та порушенням структури основних компонентів сполучної тканини.

Недиференційована дисплазія сполучної тканини проявляється зовнішніми фенотиповими ознаками дисплазії сполучної тканини, але не вкладаються в жоден з відомих синдромів патології сполучної тканини; більшість авторів вважають, що недиференційована дисплазія сполучної тканини найбільш поширена і зустрічається в загальній популяції з частотою від 26 до 80% (Арсентьев та ін., 2011).

Колаген – важливий білок позаклітинного матриксу та сполучної тканини. У людини визначено близько 50 генів, що кодують різні види колагену і утворюють 19 видів колагенових волокон (Гаспаров та ін., 2011). Виділяють п'ять основних типів колагенових волокон (Чечулина та ін., 2012). В нашому дослідженні для визначення стану волокнистої сполучної тканини, яка відіграє провідну роль в виконанні підтримуючої функції тазового дна і obturaційної спроможності сфінктерів сечо-статевої діафрагми в сироватці крові пацієнток обох груп ми досліджували концентрацію Total P₁NP, і Total P₃NP, які свідчать про активацію процесів синтезу колагену I і III типу, а також середній вміст маркера резорбції сполучної тканини Ryriliks-D, який є продуктом деградації колагену.

У лікування стресового нетримання сечі використовуються різні консервативні і хірургічні методи. Проведений огляд літературних джерел вказує на те, що ефективність фармако-логічних засобів при лікуванні стресового нетримання сечі становить при-

близно 50 – 60%, проте сам ефект, частіше за все, є короточасним і досягається, здебільшого при легкій формі (Безменко та ін., 2014, Гвоздьов та ін., 2016, Неймарк та ін., 2013). При цьому побічна дія і несумісність з низкою інших лікарських засобів обмежує можливість їх застосування (Безменко та ін., 2014, Неймарк та ін., 2013). Лікувальна фізкультура покращує скоротливу функцію м'язів тазового дна, усуває ефект “зьяння” промежини та відновлює obturaційну функцію. Проте, лікувальна фізкультура практично не впливає на опущення стінок піхви, оскільки тренується лише тазове дно та нижня третина піхви (Гвоздьов та ін., 2016). Проте, жодна з зазначених методик не сприяє повному зникненню симптомів стресового нетримання сечі, а частота рецидивів після захворювання є високою, що змушує жінку до тривалого спостереження та лікування значно погіршуючи її якість життя. (Безменко та ін., 2014, Неймарк та ін., 2013).

Пошук альтернативних методів лікування привів до розробки та впровадження в практику нової технології корекції стресового нетримання сечі, заснованої на використанні енергії лазера (Безменко та ін., 2014, Fistonc, 2015, Gaviria, 2012, Ogrinc, 2015).

Слід зазначити, що в даний час накопичується все більше інформації про перспективність застосування малоінвазивних лазерних технологій в урогінекології, проте дані про його клінічну ефективність і безпеку використання в лікуванні стресового нетримання сечі у жінок наводяться в нечисленних роботах (Аполихина та ін., 2014; Fistonc, 2015; Ogrinc, 2015). Недостатньо вивченими залишаються структурні механізми реалізації терапевтичного впливу лазерного випромінювання на морфо-функціональний

стан стінок піхви після лікування лазерними технологіями, відомості про які наводяться в одиничних публікаціях (Безменко та ін., 2014, Salvatore, 2015). Це й обумовлює перспективу про-ведення подальших досліджень в цій сфері та мету нашого дослідження.

Мета дослідження

Визначення особливостей обміну колагену у жінок пременопаузального віку зі стресовим нетриманням сечі для удосконалення тактики лікування та розробки диференціального підходу до профілактики розвитку даної патології.

Матеріали та методи

Для досягнення поставленої мети нами було проведено проспективне клініко-статистичне обстеження 133 пацієнток зі стресовим нетриманням сечі, які знаходились на лікуванні в гінекологічному відділенні №2 Київського міського пологового будинку №3 та в Медичному центрі «Академія Вашого Здоров'я». Всіх жінок в залежності від призначеної терапії було розподілено на дві групи. До основної групи увійшли 57 жінок пременопаузального віку зі стресовим нетриманням сечі, яким в якості основного лікування була запро-понована лазерна терапія. Групу порівняння сформували 76 пацієнток пременопаузального віку зі стресовим нетриманням сечі, які отримували консервативне лікування.

Критеріями включення в дослідження був: вік досліджуваних жінок (від 45 до 55 років), стресове нетримання сечі, відсутність гострої екстрагенітальної патології.

Критеріями виключення з дослідження були інші варіанти нетримання сечі, епілепсія та психічні розлади, гострі запальні процеси органів малого тазу, вене-

ричні захворювання, опу-щення стінок піхви 3 ступеня та випадіння матки, вагітність та післяпологовий період, період ме-нструації, онкологічні захворювання.

За місцем проживання, сімейним і соціальним станом пацієнтки основної та групи порівняння були однорідними, що в подальшому дозволило судити лише про відмінності, обумовленні методикою лікування стресового нетримання сечі.

Всім жінкам, крім загально-клінічного обстеження, проводилось динамічне визначення рівня маркерів синтезу (Total P₁NP, Total P₃NP) та резорбції (дезоксипіридинолін Pyriliks – D) сполучної тканини до початку лікування, одразу після лікування та через 6 місяців після лікування. Дослідження вмісту маркерів синтезу та резорбції сполучної тканини в сироватці крові виконувались в біохімічній лабораторії ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України».

З метою визначення якості життя у пацієнток основної групи і групи порівняння зі стресовим нетриманням сечі ми проводили клінічне інтерв'ю з використанням опитувальника якості життя жінок зі стресовим нетриманням сечі ICIQ-SF.

Отримані результати були оброблені за допомогою методів варіаційної статистики з використанням програм Statistica for Windows і Microsoft Excel 7.0. Розбіжності визначалися як можливі при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Середній вік обстежених пацієнток обох груп склав 47 років, проте в їх структурі достовірно переважали пацієнтки у віці понад 53 роки. У більшості обстежених жінок відзначалась наявність поєднаних екстрагенітальних захворювань, в тому числі тих, що є фенотиповими проявами недиференційованої диспла-

зії сполучної тканини, а саме: захворювання серцево-судинної системи (в основній групі – 63,2%; в групі порівняння – 48,7%; $p < 0,05$), шлунко-во-кишкового тракту та гепатобіліарної системи (в основній групі – 49,1%, в групі порівняння – 31,6%; $p < 0,05$), хвороби очей (в основній групі – 29,8%; в групі порівняння – 13,1%; $p < 0,05$) та сечо-статевої системи (в основній групі 56,1% – в групі порівняння – 39,5%; $p < 0,05$). Гінекологічний анамнез жінок обох груп відзначався переважанням запальних захворювань жіночої статеві системи, захворюваннями шийки матки та інфекціями, що передаються статевим шляхом.

Аналізуючи паритет пологів ми виявили, що лише 5 (8,7%) жінок основної та 6 (7,9%) жінок групи порівняння не мали пологів в анамнезі. Проте решта жінок обох груп з пологами в анамнезі відзначили наявність ускладнень, таких як, розриви промежини та піхви різного ступеню, а також оперативне розродження, включаючи вакуум-екстракцію плода з передуючою перинео- чи епізіотомією.

Для визначення стану волокнистої сполучної тканини, яка відіграє провідну роль в виконанні підтримуючої функції тазового дна й обтураційної спроможності сфінктерів сечо-статевої діафрагми в сироватці крові пацієнок обох груп ми досліджували концентрацію Total P₁NP, і Total P₃NP, які свідчать про активацію синтезу колагену I і III типу. Для жінок зі стресовим нетриманням сечі виявилось притаманним зниження середнього значення маркеру синтезу колагену I типу на 44,6% від фізіологічної норми (основна група – 32,14±3,24 нг/мл, група порівняння – 36,2±4,04

нг/мл, фізіологічна норма – 30,9-57 нг/мл). В той же час середнє значення маркеру синтезу колагену III типу у жінок досліджуваних груп виявилось підвищеним на 31,3% від фізіологічної норми (основна група – 26,18±2,21 нг/мл, група порівняння – 27,4±3,01 нг/мл, фізіологічна норма – 0,6-19,9 нг/мл).

Середнє значення маркеру резорбції сполучної тканини Pyriliks - D, який є продуктом деградації колагену, у жінок основної і групи порівняння достовірно не відрізнявся і знаходився на межі, яка перевищувала фізіологічну норму в середньому на 4% (основна група – 7,7±0,02 нмоль/л, група порівняння – 7,96±0,03 нмоль/л, фізіологічна норма – 3,0-7,4 нмоль/л).

Відповідно до дизайну дослідження жінкам основної групи зі стресовим нетриманням сечі ми проводили терапію з застосуванням CO₂-лазера яка включала 4 сеанси з інтервалом 30-45 діб з потужністю лазера 40 Вт, часом впливу 1000 мс та відстанню між точками – 1000 мкм.

Жінкам групи порівняння зі стресовим нетриманням сечі ми запропонували антидепресант із групи селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну і норадреналіну та вправи Кегеля.

На етапі обстеження за результатами опитувальника якості життя жінок зі стресовим нетриманням сечі ICIQ-SF та проведеним нами аналізом 28 (49,1%) жінок основної і 32 (42,1%) жінок групи порівняння вважали симптоми нетримання сечі важкими, 22 (38,6%) жінки основної і 28 (36,8%) жінок групи порівняння трактували симптоми як середньої важкості і лише 7 (12,3%) жінок основної і 16 (21,1%) жінок групи порівняння відмітили легкі прояви нетримання сечі.

Порівнюючи ефективність лазерної та консервативної терапії одразу після лікування ми відмітили достові-

рну відсутність симптомів стресового нетримання сечі у жінок, які отримували лазерну терапію – у 20 (35,3%) пацієток, в групі порівняння – у 8 (11,7%) хворих; ($p < 0,05$).

В той же час скарги на наявність симптомів стресового нетримання сечі «більше ніж 1 раз на тиждень» та «щодня» виявилась достовірно меншою у жінок основної групи, які отримували лазерну терапію – (в основній групі – 6 (11,7%), в групі порівняння – 36 (47,2 %) пацієток; $p < 0,05$). Результати опитування якості життя жінок зі стресовим нетриманням сечі ICIQ-SF одразу після лікування демонструють суттєве і достовірне зменшення симптомів важкого ступеню нетримання сечі у жінок основної групи у порівнянні з показниками групи порівняння. Достовірної різниці в проявах середнього та легкого ступеню тяжкості стресового нетримання сечі після проведеної терапії у пацієток обох груп відзначено не було.

Результати повторного визначення середньої концентрації маркеру синтезу колагену I типу Total P₁NP в динаміці лікування через 6 місяців демонструють достовірне його підвищення у жінок, які отримували лазерну терапію на відміну від пацієток, які отримували консервативну терапію (основна група – $56,3 \pm 3,71$ нг/мл, група порівняння – $38,42 \pm 3,64$ нг/мл; $p < 0,05$). В той же час середнє значення концентрації маркеру синтезу колагену III типу Total P₃NP у жінок, які отримували терапію CO₂-лазером достовірно знизилось у порівнянні з початковим значенням (основна група – $16,04 \pm 1,38$ нг/мл, група порівняння – $26,32 \pm 2,63$ нг/мл; $p < 0,05$). На тлі проведення консервативної терапії у жінок гру-

пи порівняння достовірної різниці в показниках маркеру синтезу колагену III типу відзначено не було. Середні значення маркеру резорбції сполучної тканини Pyriliks-D у пацієток основної групи та групи порівняння після лікування достовірно не відрізнялись (основна група – $7,1 \pm 0,03$ нмоль/л, група порівняння – $7,96 \pm 0,02$ нмоль/л; $p > 0,05$). Проте, у пацієток, які отримували лазерну терапію середнє його значення виявилось на 7,8% меншим у порівнянні з базовим показником. Достовірної різниці в концентрації маркеру резорбції сполучної тканини у пацієток групи порівняння після лікування не виявлено. Оцінка ефективності лікування через 6 місяців демонструє стійкий достовірний ефект відсутності симптомів стресового нетримання сечі у жінок, які отримали терапію CO₂-лазером в 23 випадках, на відміну від жінок, які отримували консервативну терапію стресового нетримання сечі – 8 випадків ($p < 0,05$). Менше 1 разу на тиждень симптоми стресового нетримання сечі відзначали 30 (52,6%) жінок основної групи, що виявилось достовірно більшим у порівнянні з показниками жінок групи порівняння – 10 (13,1%) випадків ($p < 0,05$).

Більше ніж 1 раз на тиждень і щодня симптоми стресового нетримання сечі відзначили 4 (7,0%) пацієтки, які отримали лазерну терапію. Достовірно більшою виявилась різниця у жінок групи порівняння, де більше 1 разу на тиждень і щодня симптоми стресового нетримання сечі відзначали 58 (76,3%) жінок ($p < 0,05$).

Результати опитування якості життя жінок зі стресовим нетриманням сечі через 6 місяців лікування продемонстрували стійке достовірне зменшення симптомів важкого та середнього ступенів нетримання сечі у

жінок основної групи у порівнянні з показниками жінок групи порівняння.

Легкий ступінь нетримання сечі відзначили 31 (54,4%) пацієнтка, що достовірно переважали показники групи порівняння (14 (18,4%)) ($p < 0,05$).

Дискусія

На тлі застосування лазерної терапії у 20 (35,3%) жінок основної групи відмічена достовірна відсутність симптомів стресовим нетриманням сечі одразу після лікування (в групі порівняння – у 8 (11,7%), $p < 0,05$), той же час середнє значення концентрації маркеру синтезу колагену III типу Total P₃NP у жінок, які отримували терапію CO₂-лазером достовірно знизилось у порівнянні з початковим значенням (основна група – 16,04±1,38 нг/мл, група порівняння – 26,32±2,63 нг/мл; $p < 0,05$). Порівняння ефективності лікування через 6 місяців у пацієток основної групи демонструє стійкий достовірний ефект відсутності симптомів стресового нетримання сечі у жінок, які отримали терапію CO₂-лазером в 23 (40,4%) випадках, на відміну від жінок, які отримували консервативну терапію стресового нетримання сечі – 8 випадків (10,5%) ($p < 0,05$). Проте, з нашої точки зору, терапія лише CO₂-лазером не має повного впливу на всі ланки патогенезу стресового нетримання сечі, адже репаративні властивості колагену мають буди підтриманні мікрое-лементами, які входять до основної його речовини.

З огляду на це, ми вважаємо за доцільно подальше поглиблене вивчення мікронутріє-нтного статусу жінок зі стресовим нетриманням сечі і в разі виявлення відхилень – проводити його корекцію.

Висновки

Таким чином, ключова роль в розвитку стресового нетримання сечі належить недиференційованій дисплазії сполучної тканини, що підтверджується змінами в концентрації маркерів синтезу та резорбції сполучної тканини. Впровадження в практику лікування нетримання сечі CO₂ лазеру є патогенетично-обумовленим, адже його позитивний ефект реалізується шляхом впливу на сполучну тканину сечо-статевої діафрагми, стимуляції вироблення колагену I типу) та синергічного пригнічення продукції колагену III типу та P_{uriliks}-D.

Оцінка ефективності лікування жінок зі стресовим нетриманням сечі через 6 місяців свідчить про стійкий ефект, який досягається шляхом застосування лазерної терапії на відміну від консервативного лікування.

Авторські внески

Концепція, У.І., П.М. і К.Т.; методологія, У.І. і П.М.; програмне забезпечення, П.М. і К.Т.; валідація, У.І. і П.М.; формальний аналіз, К.Т. і П.М.; дослідження, К.Т., П.М., М.А.; ресурси, У.І. і П.М.; курація даних, К.Т., П.М., М.А.; письмово-оригінальний проект підготовки, У.І., К.Т. і П.М.; огляд та редагування, У.І. і К.Т. візуалізація, П.М.; нагляд, П.М.; адміністрація проекту, У.І.

ЛІТЕРАТУРА

- Аполихина, И. А., Горбунова, Е. А., & Одинокова, В. А. (2014). Малоинвазивные инновационные лазерные технологии в гинекологической практике. *Акушерство и гинекология*, (11), 17-22.
- Арсентьев, В. Г., Середа, Ю. В., Тихонов, В. В., Ярыгина, С. В., & Шабалов, Н. П. (2011). Дисплазии соединительной ткани-конституциональная основа полиорганных нарушений у детей и подростков. *Педиатрия. Журнал им. ГН Сперанского*, 90(5).

Безменко, А. А., Шмидт, А. А., Коваль, А. А., & Карпищенко, Ж. М. (2014). Консервативные методы лечения недержания мочи при напряжении у женщин. *Вестник Российской военно-медицинской академии*, (1), 227-232.

Вдовиченко, Ю. П., Луценко, Н. С., & Люлько, А. А. (2016). Оценка методов лечения недержания мочи у больных с пролапсом органов малого таза (Обзор литературы). *Здоровье женщины*, (2), 30-35.

Гаспаров, А. С., Дубинская, Е. Д., Бабичева, И. А., Лаптева, Н. В., & Дорфман, М. Ф. (2014). Роль дисплазии соединительной ткани в акушерско-гинекологической практике. *Казанский медицинский журнал*, 95(6).

Горовий, В. І., Потеха, О. В., Потеха, Ю. Б., Костюченко, С. А., & Горовий, О. В. Перші результати інтравагінального ультразвукового дослідження сфінктера уретри у жінок із стресовим нетриманням сечі. In *урология, андрология, нефрология–2016: Материалы научно-практической конференции/Под ред. ВН Лесового, ИМ Антоняна и др.–Харьков, 2016.-339 с.*

Касян, Г. Р., Тупикина, Н. В., Гвоздев, М. Ю., & Пушкарь, Д. Ю. (2014). Пролапс тазовых органов и скрытое недержание мочи при напряжении. *Экспериментальная и клиническая урология*, (1), 98-102.

Неймарк, А. И. (2013). *Недержание мочи у женщин*. ГЭОТАР-Медиа.

Чечулина, О. В., Данилова, О. В., & Орлова, Ю. А. (2012). Соматическое и репродуктивное здоровье девочек-подростков при синдроме соединительнотканной дисплазии. *Практическая медицина*, (9 (65)).

Fistonić, N., Fistonić, I., Lukanović, A., Guštek, Š. F., Turina, ISB, & Franić, D. (2015). Перша оцінка короткочасної ефективності лікування Er: YAG лазером при стресовому нетриманні сечі у жінок: перспективне когортне дослідження. *Клімактеричний*, 18 (sup1), 37-42.

Gaviria, J. E., & Lanz, J. (2012). Laser vaginal tightening (LVT)–evaluation of a novel noninvasive laser treatment for vaginal relaxation syndrome. *J Laser Heal Acad*, 1, 59-66.

Minassian, VA, Stewart, WF, & Wood, GC (2008). Нетримання сечі у жінок: відмінність оцінок поширеності та факторів ризику. *Акушерство та гінекологія*, 111 (2), 324-331.

Ogrinc, UB, Senčar, S., & Lenasi, H. (2015). Нове малоінвазивне лазерне лікування нетримання сечі у жінок. *Лазери в хірургії та медицині*, 47 (9), 689-697.

Salvatore, S., Maggiore, ULR, Athanasiou, S., Origoni, M., Candiani, M., Calligaro, A., & Zerbinati, N. (2015). Гістологічне дослідження впливу мікроаблятивного фракційного CO₂-лазера на атрофічну тканину піхви: дослідження ex vivo. *Менопауза*, 22 (8), 845-849.

Чжу, Л., Ланг, Дж., Лю, К., Хань, С., Хуан, Дж., І Лі, Х. (2009). Епідеміологічне дослідження жінок з нетриманням сечі та чинниками ризику стресового нетримання сечі в Китаї. *Менопауза*, 16 (4), 831-836.

FEATURES OF COLLAGEN METABOLISM IN PREMENOPAUSAL WOMEN WITH STRESS URINARY INCONTINENCE ON THE BACKGROUND OF CONSERVATIVE AND LASER TREATMENT

Melnichenko Anna

Student of the Bogomolets National Medical University, Ukraine

Puchko Maryna

Assistant of Department of Obstetrics and Gynecology No. 3, Bogomolets National Medical University, Ukraine

Kovaliuk Tetiana

PhD, Associate Professor of Department of obstetrics and gynecology No. 3, Bogomolets National Medical University, Ukraine

Usevych Igor

Associate Professor, PhD, Associate Professor of Department of Obstetrics and Gynecology No. 3, Bogomolets National Medical University, Ukraine

Abstract The article summarizes the arguments and counterarguments in the scientific discussion on the influence of undifferentiated connective tissue dysplasia on the development of stress urinary incontinence in premenopausal women and approaches to the treatment of this pathology. The main purpose of the study is to determine the characteristics of collagen metabolism in premenopausal women with stress urinary incontinence in order to improve treatment tactics and develop a differentiated approach to the prevention of this pathology in the future.

The systematization of these literature sources and the lack of a unified approach to the treatment of stress urinary incontinence in premenopausal women showed the need to find new approaches to the treatment of this disease, which will affect the etiopathogenetic links of stress urinary incontinence in this category of gynecological patients. The relevance of the study of this pathology is that stress urinary incontinence is a problem that significantly reduces the quality of life of women in premenopause, causes isolation and self-doubt, and in certain cases can lead to psychological disorders.

The methodology of the study was a prospective clinical and statistical examination, which involved 133 patients with stress urinary incontinence. Depending on the prescribed therapy observed women were divided into two groups. The main group included 57 women with premenopausal stress incontinence, which obtained laser therapy in order to correct the manifestations of the disease. A comparison group was formed by 76 premenopausal patients with stress urinary incontinence who received conservative treatment. In all patients of the examined groups, except general clinical examination we determined markers of synthesis (Total P₁NP, Total P₃NP) and resorption (deoxypyridinoline Pyriliks – D) of connective tissue at the initial level, immediately after treatment and after 6 months of treatment, the duration of the study was ten months.

The results of a clinical study of the content of markers of synthesis and resorption of connective tissue in premenopausal women with stress urinary incontinence, which showed that this category of patients on the background of laser therapy marked a significantly positive effect obtained as a result of treatment aimed at increasing the average level of the marker of collagen synthesis type I and reducing the average level of the marker of collagen synthesis type III, as well as normalization of the average level of the marker of connective tissue resorption. The study empirically confirms and theoretically proves that the use of laser therapy is pathogenetically, because its positive effect is realized by affecting the connective tissue of the genital diaphragm, stimulating

the production of collagen and type and synergistically inhibiting the production of collagen type III and Pyliliks-D. Results of the study can be useful for gynecological hospitals, General practitioners and family medicine and doctors of antenatal clinics.

Keywords. Stress urinary incontinence, premenopausal age, undifferentiated connective tissue dysplasia, markers of type I collagen synthesis (Total P₁NP) and type III collagen synthesis (Total P₃NP), marker of connective tissue resorption (deoxypyridinoline Pyliliks – D), antidepressant from the group of selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors, fractional CO₂ laser.

Manuscript is received 15.05.2019

Manuscripted is accepted 20.06.2019

UDC 616-006.6-091

DOI: 10.32345/USMYJ.2(110).2019.31-41

Яновицька Марія Олександрівна

Асистент кафедри патологічної анатомії №1

НМУ ім.О.О.Богомольця, Київ, Україна

Захарцева Любов Михайлівна

Доктор медичних наук, завідувач кафедри патологічної анатомії №1

НМУ ім.О.О.Богомольця, Київ, Україна

ПУХЛИНО-ІНФІЛЬТРУЮЧІ ЛІМФОЦИТИ У ТРИЧІ НЕГАТИВНОМУ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ: КОРЕЛЯЦІЙНИЙ АНАЛІЗ ВЛАСНИХ ДАНИХ ТА ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

***Анотація** Стаття узагальнює дані та представляє власне дослідження щодо значення пухлино-інфільтруючих лімфоцитів як прогностичного фактору для карцином молочної залози, зокрема так званих тричі негативних карцином, які не мають рецепторів до естрогену, прогестерону та ампліфікації HER2^{new}. Ця група пухлин є гетерогенною та має нижчі показники загальної та безрецидивної виживаності, терапевтичні опції для даної групи пухлин обмежені порівняно з люмінальними та HER2-позитивними пухлинами. Саме тому тричі негативні пухлини молочної залози привертають увагу науковців, оскільки потребують більш індивідуалізованого підходу в лікуванні та пошуку додаткових прогностичних факторів. Метою дослідження є проведення кореляційного аналізу пухлино-інфільтруючих лімфоцитів з показниками виживаності, стадією захворювання та ступенем диференціювання тричі негативних пухлин, визначення найбільш «імуногенних» гістологічних підгруп тричі негативного раку молочної залози, а також порівняння показника пухлино-інфільтруючих лімфоцитів як безперервного та за розподілом на групи. У дослідженні були використані зразки пацієнтів (n=143), що проходили лікування у Київському міському клінічному онкологічному центрі протягом 2010-2015рр, та яким вперше було встановлено діагноз раку молочної залози, який не має рецепторів до естрогену, прогестерону та ампліфікації HER2^{new}. Оцінка кількості пухлино-інфільтруючих лімфоцитів проводилась на гістологічних скельцях ретроспективно, за рекомендаціями міжнародної групи з визначення імунно-онкологічних біомаркерів. Кількість пухлино-інфільтруючих лімфоцитів була оцінена як безперервна величина, а також розподілена на групи А (0-10%), В (10-40%) та С (40-90%). За результатами дослідження було визначено наявність високої прямої кореляції між безперервним показником пухлино-інфільтруючих лімфоцитів та показником, розподіленим за групами (А,В,С). Було виявлено слабкий прямий кореляційний зв'язок між показником пухлино-інфільтруючих лімфоцитів та ступенем диференціювання пухлини, слабкий обернений кореляційний зв'язок між кількістю пухлино-інфільтруючих лімфоцитів та загальною виживаністю та стадією захворювання, зокрема розміром пухлини. Показник пухлино-інфільтруючих лімфоцитів для всіх карцином з медулярними характеристиками склав 100%, що вказує на високу «імуногенність» даного гістологічного підтипу пухлин. Дослідження підтверджує, що пухлино-інфільтруючі лімфоцити виступають у якості додаткового прогностичного маркера для злоякісних пухлин молочної залози, зокрема, тричі негативних. Визначення кількості*

пухлино-інфільтруючих лімфоцитів є доцільним у рутинній практиці патологоанатома під час дослідження злоякісних пухлин молочної залози, оскільки не потребує додаткових реакцій та є економічно обґрунтованим. Доцільним є використання рекомендацій міжнародної групи з визначення імунно-онкологічних біомаркерів щодо розподілу цього показника за групами А, В, С для зручності опису.

Ключові слова: інтратуморальні лімфоцити, прогностичні показники раку молочної залози, пухлино-інфільтруючі лімфоцити, рак молочної залози, тричі негативний рак молочної залози, пухлинне мікрооточення.

Вступ

Показники захворюваності на рак молочної залози (РМЗ) найвищі серед усіх онкологічних захворювань жінок у світі (за виключенням раку шкіри). Щороку у світі понад 1,6 мільйона жінок захворюють на РМЗ і більше ніж 500 тис. з них помирають від цієї пухлини (за даними Ghoncheh, Pournamdar and Salehiniya, 2016). За даними Національного канцер-реєстру №20 за 2017-2018рр. в Україні питома вага раку молочної залози в структурі захворюваності на злоякісні новоутворення склала 20,1% (перше місце серед жінок). Найвищий показник (19,9%) мають злоякісні новоутворення молочної залози в структурі смертності від злоякісних новоутворень.

Історично було прийнято вважати, що РМЗ – це «низько імуночутливі» пухлини. Але дослідження останніх років вказують, що це твердження є неправомірним. Розвиток імунотерапії в онкології останніми роками вже змусив онкологів передивитися лікування таких пухлин як лімфома, меланома, нирково-клітинний рак і не дрібно-клітинний рак легенів (Farkona, Diamandis and Blasutig, 2016). Це стало можливим лише останні десятиріччя завдяки розвитку таргетних специфічних антитіл, що націлені на окремі контрольні точки у цілому ланцюгу імунної відповіді. В цьому аспекті актуальним стає дослідження лімфоцитарної інфільтрації пухлин молочної залози, що

опосередковано може вказувати на їх «імуногенність».

Сучасна молекулярна класифікація виділяє чотири основні підгрупи раку молочної залози: люмінальний А (який за фенотипом має рецептори до естрогену (ER) та прогестерону (PR), не має ампліфікації HER2^{new} та має низький індекс проліферативної активності Ki67<10%), люмінальний В (що за фенотипом є також ER-, PR-позитивним, HER2^{new}-позитивним або негативним, проте має вищий індекс проліферативної активності (Ki67>10%)), HER2-позитивний (який за фенотипом не має рецепторів до естрогену та прогестерону, проте має ампліфікацію HER2^{new}) та тричі негативний рак (який за визначенням не має ані рецепторів до ER та PR, ані ампліфікації HER2^{new}).

Підгрупа тричі-негативних карцином молочної залози - це гетерогенна група пухлин, яка становить приблизно 10-15% від усіх карцином молочної залози і має найгірші показники виживаності. На відміну від люмінальних та HER2-позитивних пухлин, вона не має опції гормонотерапії та таргетної анти-HER2 терапії. Ця група пухлин має нижчі показники загальної та безрецидивної виживаності (Pistelli et al., 2014), проте деякі тричі негативні карциноми навпаки відрізняються сприятливим прогнозом. Не виключено, що це залежить від кількості пухлино-інфільтруючих лімфоцитів. І саме підгрупа тричі негативних

карцином, за даними багатьох досліджень, найбільш асоційована з наявністю пухлино-інфільтруючих лімфоцитів (ПЛІ), які опосередковано вказують на імуночутливість цих пухлин (Hammerl et al.,2018). Тому тричі негативні карциноми молочної залози є об'єктом багатьох клінічних досліджень із застосуванням імунотерапії, що наразі тривають (за даними US Clinical trials.gov). Основна категорія цих досліджень сконцентрована на імунотерапії, що представлені інгібіторами протеїнкіназ (та їх комбінаціями), що блокують PD-1, PD-L1, CTLA-4 та LAG-3, а також пептидними вакцинами, аутотрансплантацією T-, NK- клітин тощо (Hammerl et al.,2018).

Саме тому дослідження пухлино-інфільтруючих лімфоцитів у даній підгрупі карцином молочної залози є доцільним та може допомогти клініцистам обрати оптимальну терапію та спрогнозувати перебіг захворювання.

Огляд літератури

Тканина молочної залози в нормі містить невелику кількість лейкоцитів, зокрема T-клітин (що зазвичай експресують маркери CD3, CD4 або CD3, CD8), В-лімфоцитів (CD20), макрофагів (CD68) та дендритних клітин (CD11c) (Degnim et al.,2014). Кількість CD8 T-клітин може змінюватись залежно від гормональних змін (найвищі показники у лютеальну фазу менструального циклу) (Alfonso et al.,2016). Проте поява злоякісної пухлини у молочної залозі, як правило, супроводжується підвищеною інфільтрацією лімфоцитів, включаючи мієлоїдні клітини, В-клітини та цитотоксичні CD8 T-клітини. (Hussein and Hassan,2006). Їх кількість може варіювати у різних підтипах РМЗ. Сам факт наявності таких лімфо-

цитів у мікрооточенні пухлини вказує на те, що імунна система реагує на патологічний процес. Також численними дослідженнями доведено, що у людей з імунodefіцитними станами шанси розвитку злоякісних пухлин стрімко зростають (Chapman, Webster & Wong, 2013), а, отже, пухлино-інфільтруючі лімфоцити можуть мати вплив на розвиток пухлинного процесу. Тому гіпотеза про те, що кількість лімфоцитарного інфільтрату може дати нам розширену інформацію про те, як реагує імунна система на пухлину, вже давно стала актуальною темою для дослідження. Чому ж одні пухлини мають значну кількість пухлино-інфільтруючих лімфоцитів, а інші – їх повну відсутність? Вперше це питання дуже детально описали Dunn, Old та Schreiber у 2004 році. У своїй роботі про три «Е» імунного «редагування» (Three Es of Cancer Editing – elimination, equilibrium and escape) вони вказують, що існує процес, під час якого пухлини здатні «сховатись» від імунного розпізнавання та ерадикації. На початку цього процесу, лімфоцити, що беруть участь у імунній відповіді (зокрема, CD8+ T-лімфоцити, CD4+T-хелпери та NK – натуральні кілери) здатні розпізнавати та елімінувати злоякісні клітини і тим самим ефективно протидіяти пухлинній проліферації. Це називається фазою елімінації (*elimination phase*). Проте, пухлинні клітини продовжують свій розвиток та проходять «дарвінський» відбір, при цьому активно починають розмножуватись саме ті клони пухлини, які здатні уникнути розпізнавання з боку імунної системи шляхом використання декількох стратегій. Злоякісні клітини стають «невидимими» через зменшення експресії поверхневих антигенів,

тим самим різко знижуючи «імуногенність» таких пухлин (за Dunn et al, цей процес називається фазою екілібріум - *equilibrium phase*). Також злоякісні пухлини намагаються пригнічити роботу лімфоцитів, що оточують пухлину через гіперекспресію молекул імуних контрольних точок (*checkpoints*), що стимулюють проліферацію та збереження імуносупресивних клітин (це, зокрема, FOXP3+ Т-клітини та мієлоїдопохідні супресивні клітини MDSCs). Таким чином імуні контрольні точки, які в нормі забезпечують відсутність аутореактивності на власні тканини, починають грати негативну роль для організму. На цьому етапі пухлина експресує дуже низьку кількість антигенів (або не експресує їх зовсім). Цей стан називається фазою зникнення (*escape phase*). Окрім того, гіперекспресія таких контрольних молекул як PD-L1/PD-L2 (*programmed cell death ligand-1/2*) усуває вплив тих імуних клітин, які все же здатні розпізнати пухлину. Неконтрольована проліферація MDSC-клітин та FOXP3+ Т-клітин як наслідок надмірної продукції пухлиною інтерлейкіну-10, інтерлейкіну-35 та трансформуючого фактору росту (TGF)- β продовжує сприяти формуванню мікрооточення, що по суті, має імуносупресивний вплив. Якщо пухлина розвивається за даним сценарієм, то очевидно, що присутність пухлино-інфільтруючих лімфоцитів може не означати, що організм насправді дає «імунову відповідь» на злоякісну пухлину. Тому наявність ПІЛ повинна досліджуватись для різних локалізацій пухлин в контексті виживаності та прогнозу в цілому цих пацієнтів задля розуміння їх значення. Проте ще більш очеви-

дним є факт того, що якщо патолог бачить повну відсутність ПІЛ у злоякісній пухлині, це і може вказувати, на те, що пухлина не сприймається імуною системою взагалі і її спроба «втекти» є вдалою. Звідси такі пухлини можуть бути більш агресивними. Використання такої інформації в майбутньому дозволить клініцистам більш індивідуалізовано підходити до вибору терапії.

Щодо тричі негативних карцином, декілька досліджень вказують на те, що наявність ПІЛ у цих пухлинах виступає як прогностичний фактор та корелює з тривалішими показниками загальної та безрецидивної виживаності як для нелікованого тричі негативного раку, так і для лікованих пухлин після неoadьювантної хіміотерапії (Stanton, Adams & Disis, 2016; García-Martínez, 2014; Denkert, 2018). Пухлини, що мають більше 50% ПІЛ відрізняються кращим прогнозом (Ohtani, Mori-Shiraishi, Nakajima & Ueki, 2015). Кількість ПІЛ також може бути предиктивним показником лікувального патоморфозу четвертого ступеню після неoadьювантної хіміотерапії (García-Tejido, Cabal, Fernández & Pérez, 2016, Denkert et al, 2018).

Фактично, у всіх (не тільки тричі негативних) операбельних пухлинах молочної залози з вираженим запальним інфільтратом кількість ПІЛ виявилась більш значущим прогностичним маркером, аніж рецепторний статус та залучення лімфатичних вузлів (Mohammed, Going, Edwards, Elsberger & McMillan, 2013).

Імуноклітинні інфільтрати в карциномах молочної залози складаються з різних популяцій імуних клітин, які виконують широкий спектр функцій. І оскільки популяція ПІЛ є неоднорідною, деякі дослі-

дження вказують на те, що субкласифікація лімфоцитів дає більш повну інформацію щодо прогнозу захворювання.

Зокрема Мао et al (2016) у метааналізі вказують, що, наприклад, CD8+ лімфоцити асоційовані з кращими показниками безрецидивної виживаності, в той час як FOXP3+ лімфоцити навпаки, з гіршими показниками безрецидивної та загальної виживаності. Huang et al (2015) у власному дослідженні також показали, що CD8 + Т-лімфоцити є ключовою популяцією ефекторних клітин, що опосередковано відповідають за ефективний протипухлинний імунітет, та їх наявність є асоційована з кращим прогнозом захворювання. Проте, внутрішньопухлинні CD4 + Т-клітини мають, навпаки, негативний прогностичний вплив на результати лікування хворих на рак молочної залози.

Згідно з дослідженнями Li et al (2018) деякі з імунних клітин, такі як MDSC (CD33), що беруть участь у «втечі» пухлини від імунітету, можуть також вказувати на несприятливий прогноз, і їх підвищена кількість корелює з нижчою виживаністю у групі естроген-негативних карцином. Кількість нейтрофільних гранулоцитів також вказує на несприятливий прогноз тричі негативних пухлин (Wei, 2016), проте за рекомендаціями міжнародної групи з визначення імунно-онкологічних біомаркерів, нейтрофіли не повинні бути включені у рутинне дослідження імунного інфільтрату при РМЗ (Hendry et al, 2017).

Не дивлячись на велику кількість досліджень, де підгрупи лімфоцитів розподіляються за своїм імунотипом, необхідно розуміти, що у рутинному дослі-

дженні навряд чи такі дослідження будуть зручними для використання. Тому у нашому дослідженні ми, в першу чергу, оцінюємо параметри, які можна оцінити від час рутинного дослідження на препаратах, пофарбованих гематоксилін-еозином, та які можуть дати нам прогностичну та предиктивну інформацію щодо лікування та перебігу захворювання.

Метою даного дослідження є проведення кореляційного аналізу пухлино-інфільтруючих лімфоцитів (ПІЛ) з показниками загальної виживаності, стадією захворювання та ступенем диференціювання пухлин, визначення найбільш «імуногенних» гістологічних підгруп РМЗ, а також порівняння показника ПІЛ як безперервного та за розподілом на групи.

Методологія та методи дослідження

У дослідженні були використані зразки пацієнтів (n=143), що проходили лікування у Київському міському клінічному онкологічному центрі протягом 2010-2015рр, та яким вперше було встановлено діагноз раку молочної залози, який не має рецепторів до естрогену, прогестерону та ампліфікації HER2^{new} (тричі негативні пухлини). Вік пацієнток становив 28-78 років (середній вік 56,02 роки). Оцінювався біопсійний та операційний матеріал (гістологічні зразки, пофарбовані гематоксилін-еозином) тих пацієнтів, які не отримували попередньо неоад'ювантну хімотерапію. Відбір тричі негативних пухлин базувався на попередньо зробленому імуногістохімічному дослідженні з ER (Clone EP1, Dako, USA), PR(Clone PgR 636, Dako, USA) та HER2^{new} (Clone SP3, Thermo-scientific, USA).

Оцінка кількості пухлино-інфільтруючих лімфоцитів (ПІЛ)

проводилась на гістологічних скельцях ретроспективно, за рекомендаціями міжнародної групи з визначення імунно-онкологічних біомаркерів (Hendry et al, 2017) у РМЗ. Кількість ПІЛ була оцінена як безперервна величина, а також ро-

зподілена на групи А (0-10%), В (10-40%) та С (40-90%). Даний аналіз був зосереджений на визначенні саме стромальних ПІЛ (різниця між стромальними та інтратуморальними ПІЛ вказана в табл.1.

Табл.1. Відмінності між інтратуморальними та стромальними пухлино-інфільтруючими лімфоцитами (Ravelli et al,2017)

Інтратуморальні ПІЛ	Стромальні ПІЛ
Прямий контакт з пухлинними клітинами	Немає контакту з пухлинними клітинами безпосередньо
Менша кількість	Підрахунок не обмежений щільністю самої пухлини
Більш складно знаходити на препараті	Легше знайти, оцінити та ізолювати
Більш висока гетерогенність	Менша гетерогенність

Показник ПІЛ оцінювався лише в межах інвазивної пухлини. Лімфоцитарний інфільтрат за межами пухлин, а також в області неінвазивного *in situ* компоненту не оцінювався. Враховувався лише моноцитарний інфільтрат, нейтронфільні гранулоцити не оцінювались. Зони некрозу та осередки з неінвазивним компонентом також не підлягали оцінці. З дослідження були виключені пацієнти з 4 ста-

дією, а також ті, що мали інші онкологічні захворювання. Період спостереження склад від 5 до 9 років.

Більшість з досліджених пухлин (93%) було класифіковано як неспецифічні (протокові) карциноми за гістологічною класифікацією ВООЗ, проте також були долькові, медулярні, папілярні та секреторна карциноми. Клінічні дані та більш детальна характеристика пацієнтів наведена в табл.2.

Табл.2. Морфологічна характеристика пухлин та клінічні дані пацієнтів.

	N	%
<i>Загальна кількість пацієнтів</i>	143	100%
<i>Гістологічний підтип</i>		
NOS	133	(93%)
Карцинома з медулярними рисами	3	(2%)
Долькова карцинома	3	(2%)
Папілярна карцинома	3	(2%)
Секреторна карцинома	1	(0,6%)
<i>Вік пацієнток</i>		
Діапазон	28-78 років	
Середній вік	56	
Діапазон спостереження	5-9 років	
<i>Ступінь диференціювання пухлин</i>		
G2	92	64%
G3	51	36%
<i>Група за кількістю пухлиноінфільтруючих лімфоцитів (за RESIST)</i>		
A (0%-10%)	47	33%
B (10%-40%)	30	21%
C (>40%)	66	46%

Стадія захворювання	31	22%
I	82	57%
II	30	21%
III		
Розмір пухлини (T)		
T1	42	29%
T2	86	60%
T3	8	6%
T4	7	5%
Метастази у регіонарні лімфатичні вузли (N)		
N0	82	57%
N1	38	27%
N2	15	10%
N3	8	6%
Показник загальної виживаності на кінець дослідження (2019 рік)	110	77%
Живий	33	23%
Помер		

Статистичний аналіз

Статистичну обробку даних проводили з використанням прикладного статистичного пакету Medstat. Для встановлення зв'язку між показниками проводили ранговий кореляційний аналіз Спірмена. Оскільки даний метод є непараметричним, оцінка на нормальність розподілу в даному випадку не потрібна. Рівень статистичної достовірності був прийнятий на рівні 0,05.

Було визначено наявність високої прямої кореляції між безперервним показником ПЛЛ та показником, розподіленим за групами (A,B,C). Наявний слабкий прямий кореляційний зв'язок між показником ПЛЛ та ступенем диференціювання пухлини (G), слабкий обернений кореляційний зв'язок між кількістю ПЛЛ та загальною виживаністю та стадією захворювання, зокрема розміром пухлини (T). (Дані представлено в табл.3)

Результати.

Табл.3. Показники рангової кореляції Спірмена

	Ступінь диференціювання пухлин (G)	Група ПЛЛ (A,B,C)	Безперервний показник ПЛЛ	Стадія захворювання	Розмір пухлини (T)	Метастази у регіонарні лімфатичні вузли (N)	Загальна виживаність
(G)	-	0,188	0,278	-	-	-	-
Група ПЛЛ (A,B,C)	0,188	-	0,891	-0,195	-0,207	-	-0,21
Безперервний показник ПЛЛ	0,278	0,891	-	-0,187	-0,19	-	-0,196
Стадія захворювання	-	-0,195	-0,187	-	0,673	0,847	0,207
(T)	-	-0,207	-0,19	0,673	-	0,294	0,184
(N)	-	-	-	0,847	0,294	-	0,168
Загальна виживаність	-	-0,21	-0,196	0,207	0,184	0,168	-

Показник ПІЛ для всіх карцином з медулярними характеристиками склав 100%, що вказує на високу «імуногенність» даного гістологічного підтипу пухлин.

Дискусія

Наявність високої прямої кореляції між безперервним показником ПІЛ та показником, розподілим за групами (А,В,С) вказує на те, що використання розподілу на групи за рекомендаціями міжнародної групи з визначення імуно-онкологічних біомаркерів є зручним у використанні та може замінити використання безперервних чисел. Дані щодо розподілу пухлини до певної групи (А,В,С) легко вказати в патологістологічному дослідженні.

Наявний слабкий прямий кореляційний зв'язок між показником ПІЛ та ступенем диференціювання пухлини (G) може вказувати на те, що пухлини, які є менш диференційованими, мають більш вижарений лімфоцитарний інфільтрат. Це може означати, що для низько-диференційованих пухлин застосування імунотерапії може стати вдалою опцією лікування. Можливо, пухлини з високим ступенем диференціювання є менш «імуногенними», хоча дана гіпотеза потребує додаткових досліджень. Цікавим також є факт, що ступінь диференціювання пухлини сам по собі не має жодної статистично достовірної кореляції з показником загальної виживаності.

Дані щодо наявності зв'язку між кількістю інтратуморальних лімфоцитів та загальною виживаністю підтверджують дані літератури та вказують на те, що кількість ПІЛ може виступати у ролі додаткового прогностичного фактору. Обернений зв'язок між стадією та кількістю ПІЛ також вказує на те, що пухлини з меншою кількістю ПІЛ, як правило, діагно-

стуються на більш пізній стадії, а отже, можна зробити припущення, що вони є більш агресивними у своєму перебігу через імунну «втечу».

Загалом отримані дані свідчать про значущість пухлино-інфільтруючих лімфоцитів як прогностичного фактору, проте подальші дослідження з детальним аналізом виживаності та більшою вибіркою пацієнтів необхідні.

Включення кількості пухлино-інфільтруючих лімфоцитів у рутинне патологоанатомічне дослідження злоякісних пухлин молочної залози, зокрема тричі негативних пухлин, які суттєво різняться між собою за діапазоном життєвих інтервалів, є абсолютно доцільним та може дати клініцистам додаткову інформацію для більш індивідуалізованого підходу при виборі тактики лікування.

Тричі негативний рак молочної залози гетерогенний за морфологією. За класифікацією ВООЗ пухлин молочної залози (Lakhani, 2012) переважна більшість тричі негативних пухлин (50-80%) відносяться до так званих неспецифічних інвазивних карцином (NOS) молочної залози (в минулому, інвазивних протокових карцином). Проте ми можемо зустріти більш рідкі гістологічні форми, як то медулярна, секреторна та метапластична карциноми, аденоїд-кістозна карцинома та аденосквамозна карцинома низького ступеню (low grade). Цікавим залишається питання, чи справді такий підтип, як медулярна карцинома (або карцинома з медулярними рисами), виступає в ролі самостійної гістологічної форми, або ж це той самий «імуногенний» рак молочної залози, оскільки він має виражений лімфоцитарний інфільтрат за визначенням. Наше дослідження підтверджує дані про те, що даний гістологічний підтип є найбільш «імуногенним», оскільки

кількість ПІЛ для всіх пухлин з медулярними рисами склав 100%. Можливо, це вказує на те, що карциноми з медулярними характеристиками не проходять етап «втечі» від імунної відповіді, тому саме в цих пухлинах ми бачимо найбільш виражений лімфоцитарний інфільтрат під час гістологічного дослідження.

Висновки.

1. Стрімкий розвиток імунотерапії змусив передивитися погляди щодо «імуногенності» багатьох пухлин, зокрема, раку молочної залози. За останні десятиріччя завдяки досягненням генної інженерії вийшли роботи, що детально описали імунну відповідь на злоякісну пухлину.

2. Пухлино-інфільтруючі лімфоцити виступають у якості додаткового

прогностичного маркера для злоякісних пухлин молочної залози, зокрема, тричі негативних.

3. Визначення кількості пухлино-інфільтруючих лімфоцитів є доцільним у рутинній практиці патологоанатома під час дослідження злоякісних пухлин молочної залози, оскільки не потребує додаткових реакцій та є економічно обґрунтованим.

4. Доцільним є використання рекомендацій міжнародної групи з визначення імунно-онкологічних біомаркерів щодо розподілу цього показника за групами А, В, С для зручності опису.

5. Подальші дослідження необхідні.

ЛІТЕРАТУРА

- Бюлетень національного канцер-реєстру України №20. Київ-2019.
- Alfonso, J. C. L., Schaadt, N. S., Schönmeier, R., Brieu, N., Forestier, G., Wemmer, C., ... & Hatzikirou, H. (2016). In-silico insights on the prognostic potential of immune cell infiltration patterns in the breast lobular epithelium. *Scientific reports*, 6, 33322.
- Chapman, J. R., Webster, A. C., & Wong, G. (2013). Cancer in the transplant recipient. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 3(7), a015677.
<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=triple+negative+breast+cancer+immunotherapy&term=&cntry=&state=&city=&dist=>
- Degnim, A. C., Brahmabhatt, R. D., Radisky, D. C., Hoskin, T. L., Stallings-Mann, M., Laudenschlager, M., ... & Visscher, D. W. (2014). Immune cell quantitation in normal breast tissue lobules with and without lobulitis. *Breast cancer research and treatment*, 144(3), 539-549.
- Denkert, C., von Minckwitz, G., Darb-Esfahani, S., Lederer, B., Heppner, B. I., Weber, K. E., ... & Schmitt, W. D. (2018). Tumour-infiltrating lymphocytes and prognosis in different subtypes of breast cancer: a pooled analysis of 3771 patients treated with neoadjuvant therapy. *The lancet oncology*, 19(1), 40-50
- Dunn, G. P., Old, L. J., & Schreiber, R. D. (2004). The three Es of cancer immunoeediting. *Annu. Rev. Immunol.*, 22, 329-360.
- Farkona, S., Diamandis, E. P., & Blasutig, I. M. (2016). Cancer immunotherapy: the beginning of the end of cancer? *BMC medicine*, 14(1), 73.
- García-Martínez, E., Gil, G. L., Benito, A. C., González-Billalabeitia, E., Conesa, M. A. V., García, T. G., ... & de la Peña, F. A. (2014). Tumor-infiltrating immune cell profiles and their change after neoadjuvant chemotherapy predict response and prognosis of breast cancer. *Breast cancer research*, 16(6), 488.
- García-Tejido, P., Cabal, M. L., Fernández, I. P., & Pérez, Y. F. (2016). Tumor-infiltrating lymphocytes in triple negative breast cancer: the future of immune targeting. *Clinical Medicine Insights: Oncology*, 10, CMO-S34540.
- Ghoncheh, M., Pournamdar, Z., & Salehiniya, H. (2016). Incidence and mortality and epidemiology of breast cancer in the world. *Asian Pac J Cancer Prev*, 17(S3), 43-46.
- Hammerl, D., Smid, M., Timmermans, A. M., Sleijfer, S., Martens, J. W. M., & Debets, R. (2018, October). Breast cancer genomics and immuno-oncological markers to guide immune therapies. In *Seminars in cancer biology* (Vol. 52, pp. 178-188). Academic Press.
- Hendry, S., Salgado, R., Gevaert, T., Russell, P. A., John, T., Thapa, B., ... & Sanders, M. (2017). Assessing tumor infiltrating lymphocytes in solid tumors: a practical review for pathologists and proposal for a standardized method from the International Immuno-Oncology Biomarkers Working Group: Part 2: TILs in melanoma, gastrointestinal tract carcinomas, non-small cell lung carcinoma and mesothelioma, endometrial

and ovarian carcinomas, squamous cell carcinoma of the head and neck, genitourinary carcinomas, and primary brain tumors. *Advances in anatomic pathology*, 24(6), 311.

Huang, Y., Ma, C., Zhang, Q., Ye, J., Wang, F., Zhang, Y., ... & Peng, G. (2015). CD4+ and CD8+ T cells have opposing roles in breast cancer progression and outcome. *Oncotarget*, 6(19), 17462.

Hussein, M. R., & Hassan, H. I. (2006). Analysis of the mononuclear inflammatory cell infiltrate in the normal breast, benign proliferative breast disease, in situ and infiltrating ductal breast carcinomas: preliminary observations. *Journal of clinical pathology*, 59(9), 972-977.

Lakhani, S. R. (Ed.). (2012). *WHO Classification of Tumours of the Breast*. International Agency for Research on Cancer.

Li, F., Zhao, Y., Wei, L., Li, S., & Liu, J. (2018). Tumor-infiltrating Treg, MDSC, and IDO expression associated with outcomes of neoadjuvant chemotherapy of breast cancer. *Cancer biology & therapy*, 19(8), 695-705.

Mao, Y., Qu, Q., Chen, X., Huang, O., Wu, J., & Shen, K. (2016). The prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *PloS one*, 11(4), e0152500.

Mohammed, Z. M. A., Going, J. J., Edwards, J., Elsberger, B., & McMillan, D. C. (2013). The relationship between lymphocyte subsets and clinico-pathological determinants of survival in patients with primary operable invasive ductal breast cancer. *British journal of cancer*, 109(6), 1676.

Ohtani, H., Mori-Shiraishi, K., Nakajima, M., & Ueki, H. (2015). Defining lymphocyte-predominant breast cancer by the proportion of lymphocyte-rich stroma and its significance in routine histopathological diagnosis. *Pathology international*, 65(12), 644-651.

Pistelli, M., Caramanti, M., Biscotti, T., Santinelli, A., Pagliacci, A., De Lisa, M., ... & Berardi, R. (2014). Androgen receptor expression in early triple-negative breast cancer: clinical significance and prognostic associations. *Cancers*, 6(3), 1351-1362.

Ravelli, A., Roviello, G., Cretella, D., Cavazzoni, A., Biondi, A., Cappelletti, M. R., ... & Bottini, A. (2017). Tumor-infiltrating lymphocytes and breast cancer: beyond the prognostic and predictive utility. *Tumor Biology*, 39(4), 1010428317695023.

Stanton, S. E., Adams, S., & Disis, M. L. (2016). Variation in the incidence and magnitude of tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer subtypes: a systematic review. *JAMA oncology*, 2(10), 1354-1360.

Wei, B., Yao, M., Xing, C., Wang, W., Yao, J., Hong, Y., ... & Fu, P. (2016). The neutrophil lymphocyte ratio is associated with breast cancer prognosis: an updated systematic review and meta-analysis. *OncoTargets and therapy*, 9, 5567.

TUMOR-INFILTRATING LYMPHOCYTES IN TRIPLE NEGATIVE BREAST CANCER: CORRELATIVE ANALYSES OF OWN DATA AND LITERATURE REVIEW

Zakhartseva Liubov

PhD, Head of Pathology Anatomy №1 Department, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Yanovytska Mariia

Assistant of Pathology Anatomy №1 Department, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Annotation The article summarizes data and presents own study about the value of tumor-infiltrating lymphocytes as a prognostic factor for breast cancer including triple negative breast cancer lacking estrogen and progesterone receptors and HER2\new amplification. This tumor group is heterogeneous and has lower overall and disease-free survival rates; therapeutic options for this tumor group are limited compared to luminal and HER2-positive tumors. Triple negative breast tumors attract the attention of scientists as they require more individualized approach and additional prognostic factors in the treatment. The aim of this study is to conduct correlation analysis of tumor-infiltrating lymphocytes with survival rates, stage of disease and degree of differentiation of triple negative breast tumors. Also determination of the most "immunogenic" histological subgroups of triple negative breast cancer is done, as well as comparing of tumor-infiltrating lymphocytes measurement as a continuous number and divided into groups. Samples (n = 143) from patients with triple negative breast cancer undergoing treatment at the Kyiv City Clinical Oncology Center during 2010-2015 were used. The assessment of the number of tumor-infiltrating lymphocytes was performed on histological glasses retrospectively, following the recommendations of an international group for the determination of immune-oncological biomarkers. The number of tumor-infiltrating lymphocytes was evaluated as a continuous number and also divided into groups A (0-10%), B (10-40%) and C (40-90%). According to the results of the study, there was a high direct correlation between the continuous number of tumor-infiltrating lymphocytes and divided into groups (A, B, C). A weak direct correlation was found between tumor-infiltrating lymphocytes and tumor differentiation rates, a weak inverse correlation between tumor-infiltrating lymphocytes count and overall survival and stage of disease, in particular tumor size. The rate of tumor-infiltrating lymphocytes for all carcinomas with medullary characteristics was 100%, indicating a high "immunogenicity" of this histological subtype of tumors. The study confirms that tumor-infiltrating lymphocytes act as an additional prognostic marker for malignant breast tumors, in particular, triple negative breast cancer. Determination of tumor-infiltrating lymphocytes is advisable in the routine practice of the pathologist who investigates malignant breast tumors since it requires no additional reactions and is economically viable. It is advisable to use the recommendations of an international group of the determination of immuno-cancer biomarkers for the distribution of this indicator by groups A, B, C for convenience of description.

Keywords: Intratumoral lymphocytes, breast cancer prognostic factors, tumor-infiltrating lymphocytes, breast cancer, triple negative breast cancer, tumor micro-environment.

Manuscript is received 22.05.2019

Manuscripted is accepted 19.06.2019

UDC 618.3:618.177-089.888.11:612.018+616.89-008.19

DOI: 10.32345/USMYJ.2(110).2019.42-51

Котенок Антоніна Сергіївна

асистент кафедри акушерства і гінекології № 3

НМУ імені О.О. Богомольця

Вигівська Лілія Миколаївна

к.мед.н., доцент кафедри акушерства і гінекології № 3

НМУ імені О.О. Богомольця

Майданник Ігор Віталійович

к.мед.н., доцент кафедри акушерства і гінекології № 3

НМУ імені О.О. Богомольця

Олешко Віктор Федорович

к.мед.н., асистент кафедри акушерства і гінекології № 3

НМУ імені О.О. Богомольця

ПСИХОЕМОЦІЙНА ХАРАКТЕРИСТИКА ВАГІТНИХ В РЕЗУЛЬТАТІ ВИКОРИСТАННЯ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ

***Анотація** Питання збереження репродуктивного здоров'я нації в Україні стоїть дуже гостро. Психоемоційний стан жінки має особливе значення для пролонгування вагітності та нормального перебігу пологів. Порушення адаптаційно-приспосувальних механізмів, спрямованих на перебудову функціональних систем організму під час вагітності та напередодні пологів, а також стан хронічного стресу сприяють зростанню частоти акушерських та перинатальних ускладнень та чинять несприятливий вплив на перебіг вагітності. Метою дослідження було вивчити в динаміці особливості психоемоційного стану у вагітних після ДРТ для вдосконалення тактики антенатального спостереження. Для досягнення поставленої мети в динаміці проспективного спостереження комплексно обстежено 299 вагітних жінок, які розподілились наступним чином – до основної групи увійшли 249 жінок, вагітність яких настала в результаті застосування допоміжних репродуктивних технологій. Контрольну групу склали 50 вагітних з спонтанним настанням вагітності та її фізіологічним перебігом, що ставали на облік по вагітності у терміни 6-8 тижнів. Основна група жінок, вагітність яких настала в результаті застосування допоміжних репродуктивних технологій розділена на три групи, в залежності від фактору, який спричинив неплідність. До першої групи увійшли 94 жінок з трубно-перитонеальним фактором безпліддя, другу групу сформували 87 жінок з ендокринним фактором безпліддя, до третьої групи включено 68 жінок, безпліддя яких обумовлено чоловічим фактором. Вагітні досліджуваних груп за віком, сімейним і соціальним станом, місцем проживання були репрезентативними, що дозволило в подальшому судити про розбіжності, зумовлені саме етіологічними чинниками виникнення безпліддя. З метою визначення психоемоційного стану у вагітних досліджуваних груп у режимі скринінгу проводилось клінічне інтерв'ю шляхом заповнення анкет, які вміщували складові питання тестів Спілбергера у модифікації Ю. Л. Ханіна та "Тест відношення вагітної" за методикою І. В. Добрякова. Отримані результати*

Cite as: Kotenok A.S., Vygivska L.M., Maidannyk I.V., Oleshko V.F. (2019). Psychoemotional characteristics of pregnant women as a result of the assisted reproductive technologies application. Ukrainian scientific medical youth journal, issue 2(110)-2019 DOI: 10.32345/USMYJ.2(110).2019.42-51

тестування свідчать, що середній бал реактивної тривожності у вагітних основної групи перевищував аналогічний показник контрольної групи і становив: 49 – вагітні з трубно-перитонеальним типом безпліддя, 56 – вагітні з ендокринним типом безпліддя, 44 – вагітні з чоловічим фактором безпліддя, 24 – контрольна група. Відповідно до результатів тестування була виявлена достовірна різниця і в показниках особистісної тривожності. Значення показників особистісної тривожності склали: 51 – вагітні з трубно-перитонеальним типом безпліддя, 54 – вагітні з ендокринним типом безпліддя, 31 – вагітні з чоловічим фактором безпліддя, 31 – контрольна група. Низький рівень особистісної тривожності відмічено у 26 (27,6%) вагітних I групи, 29 (33,3%) вагітних II групи, що достовірно менше у порівнянні з показником вагітних контрольної групи – 33 (66,0%) та III групи – 33 (48,5%) ($p < 0,05$). Помірний тип особистісної тривожності відмічено у 46 (48,9%) вагітних I групи і 40 (45,9%) вагітних II групи у порівнянні з показником контрольної групи – 11 (22,0%) ($p < 0,05$). Помірний тип особистісної тривожності визначався у 25 (36,7%) випадках у вагітних III групи і достовірно не відрізнявся від показників I, II та контрольної груп ($p > 0,05$). Високий рівень особистісної тривожності відзначений у 22 (23,5%) вагітних I групи, у 18 (20,8%) вагітних II групи, що достовірно більше у порівнянні з показником вагітних контрольної групи – 6 (12,0%) ($p < 0,05$). Отже, проведене дослідження психоемоційного стану вагітних після застосування допоміжних репродуктивних технологій виявило відхилення в рівні особистісної та реактивної тривожності та патологічні типи гестаційної домінанти, які притаманні для вагітних основної групи. Враховуючи вищеведене, ми вважаємо за доцільне залучити до роботи з обстежуваними вагітними психолога з метою корекції виявлених відхилень.

Ключові слова. допоміжні репродуктивні технології, особистісна тривожність, психоемоційний стан.

Вступ

Питання збереження репродуктивного здоров'я нації в Україні стоїть дуже гостро (Венцківська та Загородня, 2012). Провідними факторами, які негативно впливають на його формування залишаються стрімке падіння народжуваності, зростання чисельності осіб репродуктивного віку з обтяженою соматичною та акушерсько-гінекологічною патологією, тривале стресове навантаження, пов'язане з соціально-економічною кризою і військовими діями на сході України, та висока питома вага ускладненого перебігу вагітності та пологів.

Огляд літератури

З точки зору демографічного стану на особливу увагу заслуговують подружжя з неплідністю, яких сьогодні в країні майже 1 млн., що становить 6,8% від загальної

кількості подружніх пар (Осіпова, Кононенко та Юрчук, 2012). Згідно результатів останніх досліджень, лише в 2016 році в Україні зареєстровано 38998 випадків жіночого та 11210 випадків чоловічого непліддя (77,7% і 22,3% відповідно в структурі загального непліддя) (Хрянин та Решетников, 2012). Тенденція зростання неплідності в шлюбі властива народонаселенню країн усього світу, що зумовило стрімкий пошук новітніх методів її лікування.

Психоемоційний стан жінки має особливе значення для пролонгування вагітності та нормального перебігу пологів (Майдан, 2017). Порушення адаптаційно-приспосовальних механізмів, спрямованих на перебудову функціональних систем організму під час вагітності та напередодні пологів, а також стан хронічного стресу сприяють зроста-

нню частоти акушерських та перинатальних ускладнень та чинять несприятливий вплив на перебіг вагітності. У жінки з обтяженим неплідністю анамнезом стан хронічного стресу супроводжує як неможливість виконання репродуктивної функції, так і невдалі цикли ДРТ, що зазвичай передують вагітності. Емоційне перенавантаження як реалізація страхів за результати вагітності відіграють негативну роль у процесах адаптації жінки до функції фетоплацентарного комплексу, що замикає хибне коло та сприяє прогресуванню гестаційних ускладнень (Дерманова, 2002; Носкова, 200).

Враховуючи, виявлені під час попереднього етапу дослідження, особливості у концентрації стресасоційованих гормонів, ми вважали за доцільне провести поглиблене комплексне вивчення особливостей психоемоційного стану у вагітних після застосування ДРТ.

Мета дослідження

Вивчити в динаміці особливості психоемоційного стану у вагітних після ДРТ для вдосконалення тактики антенатального спостереження.

Методологія та методи дослідження

Для досягнення поставленої мети в динаміці проспективного спостереження комплексно обстежено 299 вагітних жінок, які розподілились наступним чином – до основної групи увійшли 249 жінок, вагітність яких настала в результаті застосування ДРТ. Контрольну групу склали 50 вагітних з спонтанним настанням вагітності та її

фізіологічним перебігом, що ставали на облік по вагітності у терміни 6-8 тижнів.

Основна група жінок, вагітність яких настала в результаті застосування ДРТ розподілена на три групи, в залежності від фактору, який спричинив неплідність. До першої групи увійшли 94 жінок з трубно-перитонеальним фактором безпліддя, другу групу сформувавши 87 жінок з ендокринним фактором безпліддя, до третьої групи включено 68 жінок, безпліддя яких обумовлено чоловічим фактором. Вагітні досліджуваних груп за віком, сімейним і соціальним станом, місцем проживання були репрезентативними, що дозволило в подальшому судити про розбіжності, зумовлені саме етіологічними чинниками виникнення безпліддя.

З метою визначення психоемоційного стану у вагітних досліджуваних груп у режимі скринінгу проводилось клінічне інтерв'ю шляхом заповнення анкет, які вміщували складові питання тестів Спілбергера у модифікації Ю. Л. Ханіна та “Тест відношення вагітної” за методикою І. В. Добрякова (2016).

Результати дослідження та їх обговорення

Отримані результати тестування свідчать, що середній бал реактивної тривожності (РТ) у вагітних основної групи перевищував аналогічний показник контрольної групи і становив: 49 – вагітні з трубно-перитонеальним типом безпліддя, 56 – вагітні з ендокринним типом безпліддя, 44 – вагітні з чоловічим фактором безпліддя, 24 – контрольна група (табл. 1).

Таблиця №1 Значення показника РТ у вагітних після застосування ДРТ (абс.ч., %)

Рівень РТ	Значення показника в групах обстежених (n)			Контрольна група (n = 50)
	Основна група (n = 249)			
	I група (n = 94)	II група (n = 87)	III група (n = 68)	

Низький	27 (28,7) *	24 (27,6) *	27 (39,7) °	26 (52,0)
Помірний	26 (27,6)	18 (20,7) *	25 (36,8) °	17 (34,0)
Високий	41 (43,7) *	45 (51,7) *	16 (23,5) °	7 (14,0)

Примітка: * – статистично достовірні відмінності порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$).

° - статистично достовірні відмінності між I, II та III групами

Низький рівень реактивної тривожності відмічено у 27 (28,7%) вагітних I групи, 24 (27,6%) вагітних II групи, що достовірно менше у порівнянні з показником вагітних контрольної групи – 26 (52,0%) та III групи – 27 (39,7%) ($p < 0,05$). Помірний тип реактивної тривожності відмічено у 26 (27,6%) вагітних I групи ($p > 0,05$), 18 (20,7%) вагітних II групи. Показник РТ вагітних II групи виявився достовірно менше у порівнянні з показником вагітних контрольної групи – 17 (34,0%) та III групи – 25 (36,8%) ($p < 0,05$). Проте, для вагітних I та II групи виявився характерним значний відсоток вагітних з високим

типом РТ, який достовірно переважав показник вагітних III та контрольної групи: I група – 41 (43,7%) вагітних, II група – 45 (51,7%) вагітних, контрольна група – 7 (14,0%) та III групи – 16 (23,5%) відповідно ($p < 0,05$).

Відповідно до результатів тестування була виявлена достовірна різниця і в показниках особистісної тривожності (ОТ). Значення показників особистісної тривожності склали: 51 – вагітні з трубно-перитонеальним типом безпліддя, 54 – вагітні з ендокринним типом безпліддя, 31 – вагітні з чоловічим фактором безпліддя, 31 – контрольна група (табл. 2).

Таблиця 2

Значення показника ОТ у вагітних після застосування ДРТ (абс.ч., %)

Рівень ОТ	Значення показника в групах обстежених (n)			
	Основна група (n = 249)			Контрольна група (n = 50)
	I група (n = 94)	II група (n = 87)	III група (n = 68)	
Низький	26 (27,6) *	29 (33,3) *	33 (48,5)	33 (66,0)
Помірний	46 (48,9) *	40 (45,9) *	25 (36,7)	11 (22,0)
Високий	22 (23,5) *	18 (20,8) *	10 (14,7)	6 (12,0)

Примітка: * – статистично достовірні відмінності порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$).

° - статистично достовірні відмінності між I, II та III групами

Низький рівень особистісної тривожності відмічено у 26 (27,6%) вагітних I групи, 29 (33,3%) вагітних

II групи, що достовірно менше у порівнянні з показником вагітних контрольної групи – 33 (66,0%) та III

групи – 33 (48,5%) ($p < 0,05$). Помірний тип особистісної тривожності відмічено у 46 (48,9%) вагітних I групи і 40 (45,9%) вагітних II групи у порівнянні з показником контрольної групи – 11 (22,0%) ($p < 0,05$). Помірний тип ОТ визначався у 25 (36,7%) випадках у вагітних III групи і достовірно не відрізнявся від показників I, II та контрольної груп ($p > 0,05$). Високий рівень ОТ відзначений у 22 (23,5%) вагітних I групи, у 18 (20,8%) вагітних II групи, що достовірно більше у порівнянні з показником вагітних контрольної групи – 6 (12,0%) ($p < 0,05$).

Таким чином, для вагітних досліджуваних групи виявився характерним високий рівень реактивної тривожності та помірний рівень особистісної тривожності.

Помірний рівень реактивної тривожності у досліджуваних вагітних характеризувався напруженням, неспокоєм, нервозністю, висока реактивна тривожність характеризувалась розладами уваги, іноді тонкої координації. Особистісна тривожність прямо корелює з наявністю невротичного конфлікту, емоціональними, невротичними зривами і психосоматичними захворюваннями. Рівень особистісної і реактивної тривожності залежить від кількості стресогенних факторів і особистісного сприйняття їх вагітними жінками.

Середній рівень тривожності більшістю авторів розглядається як нормальний (адаптивний) під час вагітності, в той час як високий і низький рівні тривожності частіше супроводжуються ускладненим перебігом вагітності (Анчева, 2017; Вдовиченко та ін, 2014). Зокрема, у вагітних I та II групи достовірно частіше визначались високий рівень реактивної та помірний рівень особи-

стісної тривожності, що не можна розцінити виключно як реакцію на свою патологію. Це свідчить про сприйняття вагітними більшості ситуацій як потенційно небезпечних і, як наслідок, надмірну реакцію у вигляді високого рівня тривоги. Сучасні дослідники наголошують, що до пацієнтів з високою тривожністю небезпечно пред'являти категоричні вимоги, навіть в ситуаціях, коли вони мають можливість їх виконати, з огляду на те, що можливим є розвиток неадекватної реакції вагітної що буде гальмувати чи відсуне на деякий час отримання необхідного результату (Нечаева та Беребин, 2011). Такі пацієнтки занадто подразливі і знаходяться в постійній готовності до конфлікту і до захисту, навіть якщо в цьому немає необхідності. Низький рівень тривожності у зв'язку з некритичним ставленням до свого стану і рекомендацій лікарів також корелює з більш високою частотою ускладнень вагітності (Нечаева та Беребин, 2011).

Одним з визначаючих напрямків розвитку вагітності є гестаційна домінанта, яка формується у жінки ще напередодні гестації і проявляється у вигляді сильної мотивації щодо настання вагітності та її перебігу, призводячи до того, що всі інші цінності в житті жінки відходять на другий план. Велике значення має саме вірне формування гестаційної домінанти що до запліднення та настання вагітності. Формування патологічного типу гестаційної домінанти може заважати нормальному розвитку вагітності та сприяти виникненню цілої низки ускладнень гестації (Нечаева та Беребин, 2011).

Ступінь психологічної готовності до материнства відображає психологічний компонент гестаційної домінанти. Суть фізіологічного компоненту полягає в тому, що за допомогою гестаційної домінанти на-

правляються та підтримуються на відповідному рівні всі фізіологічні процеси, які відбуваються в організмі вагітної жінки.

Проведене тестування вагітних за методикою І. В. Добрякова виявило, що

для вагітних основної групи є характерним формування патологічних компонентів гестаційної домінанти у достовірній більшості випадків, порівняно з вагітними контрольної групи (табл. 3).

Таблиця 3
Визначення компоненту гестаційної домінанти у вагітних після застосування ДРТ (абс.ч., %)

Тип компоненту гестаційної домінанти	Значення показника в групах обстежених (n)			
	Основна група (n = 249)			Контрольна група (n = 50)
	I група (n = 94)	II група (n = 87)	III група (n = 68)	
Оптимальний	11 (11,7) *	8 (9,2) *	31 (45,6) °	27 (54,0)
Гіпогестогнозичний	22 (23,4) *	26 (29,9)	19 (27,9)	16 (32,0)
Ейфоричний	28 (29,8) *	30 (34,5) *	10 (14,7) °	7 (14,0)
Тривожний	19 (20,2)	14 (16,1)	8 (11,8)	-
Депресивний	14 (14,9)	9 (10,3)	-	-

Примітка: * – статистично достовірні відмінності порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$).

° - статистично достовірні відмінності між I, II та III групами

Оптимальний тип компоненту гестаційної домінанти виявився характерним лише для 11 (11,7%) вагітних I групи та для 8 (9,2%) вагітних II групи, на відміну від вагітних III та контрольної групи, в яких даний тип реєструвався майже в кожному другому випадку і склав 31 (45,6%) та 27 (54,0%) відповідно ($p < 0,05$).

Частота виявлення гіпогестогнозичного типу компоненту гестаційної домінанти достовірно відрізнялась у вагітних I групи – 22 випадки (23,4%) та контрольної групи – 16 випадків (32,0%) ($p < 0,05$). Серед вагітних II та III групи гіпогестогнозичний тип гестаційної домінанти виявлявся майже в кожному третьому випадку, складав 22 (23,4%) та 26 (29,9%) відповідно і не мав достовірних відмінностей від пока-

зників I та контрольної групи ($p > 0,05$).

Для вагітних I та II групи виявився характерним ейфоричний тип гестаційної домінанти, який реєструвався в 28 випадках (29,8%) у вагітних I та в 30 випадках (34,5%) у вагітних II групи, що достовірно переважає показники виявлення даного типу гестаційної домінанти у вагітних III – 10 випадків (14,7%) та контрольної групи – 7 випадків (14,0%) ($p < 0,05$).

Однією з характерних особливостей обстежених жінок основної групи є виявлення двох патологічних типів гестаційної домінанти. Не має достовірних відмінностей, проте з переважанням у вагітних I групи тривожний тип гестаційної домінанти відзначений в 19 випадках (20,2%) у

вагітних I групи, в 14 випадках (16,1%) у вагітних II групи та в 8 (11,8%) випадків вагітних III групи ($p > 0,05$).

Депресивний тип гестаційної домінанти реєструвався лише у вагітних I та II групи, не мав достовірних відмінностей і склав 14 випадків (14,9%) у вагітних I групи та 9 (10,3%) у вагітних II групи.

Виявлені особливості підтверджуються проведенням дослідженням стрес-асоційованих гормонів. Так концентрація кортизолу та пролактину виявлялась підвищеною саме у вагітних з ейфоричним, тривожним та депресивним типом компоненту гестаційної домінанти.

Психологічний компонент гестаційної домінанти (ПКГД) на думку багатьох авторів (Добряков, 2016) має досить велике значення. При появі різних стресових ситуацій: переляк, страх, сильні емоційні переживання в центральній нервовій системі вагітної крім гестаційної домінанти можуть виникати і інші вогнища стійких збуджень. Це в значній мірі послаблює дію гестаційної домінанти і нерідко супроводжується патологічним перебігом вагітності та пологів (Добряков, 2016).

Дослідження показали, що вираженість домінанти вагітності зростає пропорційно віку жінки, досягаючи свого максимуму у тридцятирічних. Пояснюється це, мабуть, тим, що саме цей період багато жінок обґрунтовано вважають кордоном, після якого зростає ймовірність ускладнень вагітності та пологів. Крім того, до двадцяти п'яти - тридцяти років більшість жінок вже закінчують своє навчання, здобувають професію, стійку матеріальне і сімейний стан, тобто краще соціально адаптовані.

Цікаво, що не завжди високий показник домінанти вагітності є сприятливим фактором для її перебігу

і успішного розродження. Багато залежить від якісних особливостей психологічного компонента. І. В. Добряков виділяє кілька основних його типів і описує типи ПКГД з наступним значенням: оптимальний, гіпогестогнозичний, ейфоричний, тривожний, депресивний (Добряков, 2016). Оптимальний тип характеризується адекватним ставленням вагітної до змін, що відбуваються в ній, до майбутніх труднощів, високим ступенем відповідальності майбутньої мами за свою дитину. Гіпогестогнозичний тип характеризується недооцінюванням важливості і серйозності що відбувається. Для жінок з даним типом ПКГД важливо не змінювати свій усталеною життєвий стереотип. Після пологів у них часто відзначається гіпогалактія. Догляд за дітьми, як правило доручається іншим особам (бабусям, няням), так як самі матері мають інші більш важливі для них заняття. Нерідко цей тип ПКГД зустрічається у багатодітних мати.

Ейфоричний тип характеризується переважанням підвищеного настрою, впевненістю в благополучному розродження, легковагістю і нерозумінням своєї нової ролі зараз і в найближчому майбутньому. Вагітність може бути дуже бажаною, однак, переконавшись, що зачаття відбулося, «безтурботна жінка» добровільно одягає «рожеві» окуляри. Якщо виникають якісь ускладнення вагітності, то вони застають жінок зненацька, їх тяжкість перебільшується. Ці жінки вимагають від оточуючих підвищеної уваги. При тривожному типі причини підвищеної тривожності, які визначають все поведінка жінки, можуть бути цілком зрозумілими, пов'язаними з сімейними негараздами, станом здоров'я, побутовими труднощами і гестаційна домінанта пригнічується домінантою

невирішених соціальних проблем, тобто, тривожачись, мати завдає шкоди своєму малюкові. Депресивний тип передбачає максимальну вираженість тривожних станів, що в свою чергу може призвести до розвитку невротичних реакцій. У неї можуть з'явитися маячні, іпохондричні ідеї, ідеї самознищення, наміри позбутися від дитини.

Висновки

Проведене дослідження психоемоційного стану вагітних після засто-

сування ДРТ виявило відхилення в рівні особистісної та реактивної тривожності та патологічні типи гестаційної доміанти, які притаманні для вагітних основної групи. Враховуючи вищенаведене, ми вважаємо за доцільне залучити до роботи з обстежуваними вагітними психолога з метою корекції виявлених відхилень.

Фінансування: Дане дослідження не отримало зовнішнього фінансування.

ЛІТЕРАТУРА

- Анчева І. А. (2017). Психопрофілактика стресу під час вагітності та пологів. *Здоровье женщины*, (5 (121)), 32 – 34.
- Вдовиченко Ю. П., Жук С. И., Щуревская О. Д. (2014) Поддержка беременности и родов в условиях социальных стрессов. *Методические рекомендации*, 64.
- Венцківська І.Б., Загородня О.С. (2012). Протизапальні препарати в лікуванні загрози передчасних пологів. *Актуал. питання педіатрії, акушерства та гінекології*, (1), 145 – 147.
- Дерманова И. Б. (2002) Исследование тревожности (Ч. Д. Спилбергер, адаптация Ю. Л. Ханин). *Диагностика эмоционально-нравственного развития*, СПб, 124 – 126.
- Добряков И. В., Прохоров В. Н., Прохорова О. В. (2016) Психологическая диагностика в перинатальной психологии. *Диагностика в медицинской (клинической) психологии: современное состояние и перспективы*. Коллективная монография, 118 – 132.
- Майдан І. С. (2017) Психоемоційні порушення у жінок як предиктор розвитку непліддя. *Слово о здоровье*, (12), 41 – 44.
- Нечаева М.А., Беребин М.А. (2011) Методика «Тип отношения к беременности»: технология разработки, психометрические характеристики. *Вестник ЮурГУ*, (11), 66-76.
- Носкова О.В. (2008) Особенности тревожного состояния женщин при беременности и его психокоррекция. *Медицинская психология*, (3), 52–56.
- Осипова Л. С. Кононенко И.Я., Юрчук Ж.Н. (2012). Генитальный герпес. Особенности течения и лечения в современных условиях. *Укр. журн. дерматології, венерології, косметології*, (3), 5 – 10.
- Хрянин А.А., Решетников О.В. (2012). *Хламидийная инфекция: от науки к практике*. Киев: ООО Тетрис-принт, 180.

PSYCHOEMOTIONAL CHARACTERISTICS OF PREGNANT WOMEN AS A RESULT OF THE ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES APPLICATION

Kotenok Antonina

Assistant Department of Obstetrics and gynecology No.3

Bogomolets National Medical University

Vygivska Liliya

PhD, associate Professor Department of Obstetrics and gynecology No.3

Bogomolets National Medical University

Maidannyk Igor

PhD, associate Professor Department of Obstetrics and gynecology No.3

Bogomolets National Medical University

Oleshko Viktor

PhD, assistant Department of Obstetrics and gynecology No.3

Bogomolets National Medical University

Annotation. The issue of preserving the reproductive health of the nation in Ukraine is very acute. The psycho-emotional state of a woman is of particular importance for the prolongation of pregnancy and the normal course of labor. Violation of adaptive mechanisms which are aimed at restructuring the functional systems of the body during pregnancy and on the eve of childbirth, as well as the state of chronic stress contribute to the increase in the of obstetric and perinatal complications frequency and have an adverse effect on the course of pregnancy. The aim of the reaserch was to study the dynamics of psycho-emotional state features in pregnant women after assisted reproductive technologies (ART) application in order to improve the tactics of antenatal surveillance. To achieve this goal, 299 pregnant women were comprehensively examined in the dynamics of prospective observation, which were distributed as follows – the main group included 249 women whose pregnancy occurred as a result of the ART application. The control group consisted of 50 pregnant women with spontaneous pregnancy and its physiological course, which were registered for pregnancy at 6-8 weeks. The women of main group whose pregnancy occurred as a result of ART application were divided into three groups, depending on the factor that caused infertility. The first group included 94 women with tubal-peritoneal factor of infertility, the second group was formed by 87 women with endocrine factor of infertility, the third group included 68 women whose infertility was caused by the male factor. Pregnant women of the study groups by age, marital and social status, place of residence were representative, which allowed further to judge the differences caused by etiological factors of infertility. In order to determine the psycho-emotional state of pregnant women in the study groups in the screening mode, a clinical interview was conducted by filling out questionnaires that contained the constituent questions of the STAI tests in the modification of Yu. L. Khanin and the "Pregnant Attitude Test" by the method of I. V. Dobryakov. The obtained test results indicate that the average score of reactive anxiety in pregnant women of the main group exceeded the same indicator of the control group and was: 49 - pregnant women with tubal-peritoneal type of infertility, 56 - pregnant women with endocrine type of infertility, 44 - pregnant women with male factor of infertility, 24 - control group. According to the results of testing, a significant difference was revealed in the indicators of personal anxiety. The values of indicators of personal anxiety were: 51 - pregnant women with tubal-peritoneal type of infertility, 54 - pregnant women with endocrine type of infertility, 31 -pregnant women

with male factor of infertility, 31 - control group. Low level of personal anxiety was observed in 26 (27,6%) pregnant women of I group, 29 (33,3%) pregnant women of II group, which is significantly less in comparison with the indicator of pregnant women of the control group – 33 (66,0%) and III group - 33 (48,5%) ($p < 0,05$). Moderate type of personal anxiety was observed in 46 (48.9%) pregnant women of group and 40 (45.9%) pregnant women of II group compared to the indicator of the control group – 11 (22, 0%) ($p < 0,05$). Moderate type of personal anxiety was determined in 25 (36,7%) cases in pregnant women of III group and did not differ significantly from the indicators of I, II and control groups ($p > 0,05$). A high level of personal anxiety was observed in 22 (23,5%) pregnant women of group I, 18 (20,8%) pregnant women of group II, which is significantly higher in comparison with the indicator of pregnant women of the control group – 6 (12,0%) ($p < 0,05$). Thus, the study of the psycho-emotional state of pregnant women after the application of ART deviations in the level of personal and reactive anxiety and pathological types of gestational dominant, which are inherent in pregnant women of the main group. Taking into account the above, we consider it appropriate to involve a psychologist to work with the examined pregnant women in order to correct the identified abnormalities.

Keywords: assisted reproductive technologies, personal anxiety, psycho-emotional state.

Manuscript is received 17.05.2019

Manuscripted is accepted 21.05.2019

Адреса для кореспонденції: Редакція Українського науково-медичного молодіжного журналу,
науковий відділ НМУ, бул. Т.Шевченка, 13, м.Київ, 01601

www.mmj.nmuofficial.com

Е-mail: usmyj@ukr.net

Національний медичний університет імені О.О.Богомольця 2019

www.nmuofficial.com

Видавець: ТОВ «Август Трейд»

Свідоцтво ДК № 2888 від 03.07.2007р.

Підписано до друку 02.07.2019р.

Формат 60*84/8, друк офсетний, папір офсетний

Тираж 50 , Зам. № Ж-2019/27.06.

Correspondence address: Editorial board of the Ukrainian Scientific Medical Youth Journal Research
Department of NMU, 13, T. Shevchenka Blvd. Kyiv, 01601

www.mmj.nmuofficial.com

Е-mail: usmyj@ukr.net

© Bogomolets National Medical University, 2019

www.nmuofficial.com

Publisher: "LLC" August Trade "

Certificate ДК № 2888 from 03.07.2007

Signed in print on 02.07.2019

Format 60*84/8, offset print, offset paper

Circulation: 50 Order № J-2019/27.06.