

УДК 618.2:612.017.1:618.177-089.888.11

В.О. Бенюк, Л.М. Вигівська

Перебіг першого триместру вагітності та стан імунної системи у вагітних після застосування допоміжних репродуктивних технологій

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

Ukrainian Journal Health of Woman. 2024. 5(174): 26-30. doi: 10.15574/HW.2024. 5(174).2630

For citation: Beniuk VO, Vygivska LM. (2024). Course of the first trimester and the condition of the immune system in pregnant women after application of the assisted reproductive technologies. Ukrainian Journal Health of Woman. 5(174): 26-30. doi: 10.15574/HW.2024.5(174).2630

Вагітність, що є наслідком застосування допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), перебігає в специфічних умовах і супроводжується чисельними ускладненнями. Одним із факторів, що спричинюють неплідність, є порушення в імунній системі (ІС), які призводять до обтяженого її перебігу.

Мета — оцінити перебіг першого триместру вагітності; визначити стан імунної системи в жінок із трубно-перитонеальним типом непліддя, вагітність яких настала внаслідок застосування ДРТ.

Матеріали та методи. Обстежено 94 жінки з трубно-перитонеальним типом непліддя, вагітність яких настала внаслідок застосування ДРТ, які сформували основну групу; і 50 вагітних зі спонтанним настанням і фізіологічним перебігом вагітності, які становили контрольну групу. Додатково у всіх жінок визначено імунологічну ланку гомеостазу.

Результати. У першому триместрі вагітності у жінок основної групи встановлено зміни Т-клітинної ланки ІС — збільшення кількості клітин CD3⁺ і зменшенні кількості клітин CD8⁺, що вказувало на перший ступінь імунних порушень. Для гуморальної ланки у вагітних основної групи встановлено зниження CD22⁺ на тлі збільшення їхньої абсолютної кількості у поєднанні з підвищенням концентрації IgM та зниженням концентрації IgG.

Висновки. З аналізу системи імунітету у вагітних із трубно-перитонеальним типом неплідності встановлено тенденцію до формування імунних порушень як у клітинній, так і в гуморальній ланках системи імунітету за рахунок збільшення абсолютної та відносної кількості Т-лімфоцитів і зниження В-лімфоцитів, збільшення концентрації IgM і зниження концентрації IgG, що засвідчує активацію клітинної та гуморальної ланок системи імунітету.

Дослідження проведено відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження схвалено місцевим комітетом з етики закладу-учасника. На проведення досліджень отримано інформовану згоду пацієнток.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: вагітність, допоміжні репродуктивні технології, клітинний імунітет, гуморальний імунітет, загрозоване невиношування.

Course of the first trimester and the condition of the immune system in pregnant women after application of the assisted reproductive technologies

V. O. Beniuk, L. M. Vygivska

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Pregnancy, which is a consequence of the assisted reproductive technologies (ART) application, takes place in specific conditions and is accompanied by numerous complications. One of the factors' causing infertility is disorders in the immune system (IC), which lead to a pregnancy complication.

Aim — to evaluate the course of the first trimester of pregnancy and determine the state of the immune system in women with tubal-peritoneal infertility whose pregnancy occurred application of the ART.

Materials and methods. 94 women with tubo-peritoneal type of infertility, whose pregnancy occurred as a result ART application, who formed the main group and 50 pregnant women with spontaneous onset and physiological course of pregnancy, who formed the control group, were examined. In addition, determination of the immunological link of homeostasis in all women was performed.

Results. In the first trimester of pregnancy in the main group women took place changes in the T-cell IC link, which was reflected in an increase in the number of CD3⁺ cells and a decrease in the number of CD8⁺ cells, which indicated the first degree of immune disorders. Examination of the humoral link in the main group pregnant women revealed a decrease in CD22⁺ cells, an increase in their absolute number together with an increase in the concentration of IgM and decrease in the concentration of IgG.

Conclusions. When analyzing the immune system in pregnant women with tubo-peritoneal type of infertility, a tendency to the formation of immune disorders in both the cellular and humoral links of the immune system due to an increase in the absolute and relative number of T-lymphocytes and a decrease in B-lymphocytes, an increase in the concentration of IgM and a decrease in the concentration of IgG, was established. confirms the activation of cellular and humoral links of the immune system.

The study was conducted in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the local ethics committee of the participating institution. Informed consent was obtained from all patients.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: pregnancy, assisted reproductive technologies, cellular immunity, humoral immunity, threatened miscarriage.

Проблема збереження репродуктивного здоров'я нації в умовах тривалої соціально-економічної кризи й військової агресії в Україні стоїть дуже гостро. Зниження показників народжуваності, зростання чисельності осіб репродуктивного віку з обтяженою соматичною й акушерсько-гінекологічною історією, збереження стану тривалого стресового навантаження, висока питома вага ускладненого перебігу вагітності й пологів — далеко не повний перелік чинників, які негативно впливають на формування репродуктивного здоров'я нації [1,3].

На сьогодні питання неплідності залишається однією з найактуальніших проблем сучасної медицини. Незважаючи на розроблення новітніх і вдосконалення існуючих підходів до діагностування та лікування причин його виникнення, немає тенденції до зниження. За даними статистики, практично кожна третя подружня пара в Україні стикається з неплідністю, що обумовлює стрімкий розвиток допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) і створює сприятливі умови для вирішення проблеми чисельних форм непліддя [1,2,3].

Найбільший відсоток маніфестації жіночого безпліддя припадає на 35–38 років, при цьому середній вік непліддя, спричиненого жіночими факторами в Україні, становить 41 рік [4,13].

Серед провідних причин жіночого непліддя прийнято виділяти патологічні стани маткових труб, тіла матки та її шийки, ендокринні розлади, ендометріоз, а також вроджені вади розвитку жіночих статевих органів. До чинників чоловічої неплідності традиційно належить патологія сперми внаслідок набутих або вроджених сексуально-еякуляторних розладів. Проте майже в 15% випадків виявити причину непліддя не вдається, що є підставою для встановлення діагнозу «непліддя неясного генезу» [3,12,13].

Вагітність унаслідок застосування ДРТ перебігає в специфічних умовах і супроводжується чисельними ускладненнями. Серед основних ускладнень гестації виділяють невиношування (76,0%) і недоношування вагітності (58,0%), матково-плодові інфекції (39,0%), допологовий розрив плодових оболонок (40,0%), аномалії пологової діяльності (21,0%), дистрес і затримку росту плода (25,0%), преєклампсію (20,0%). При цьому рівень перинатальної захворюваності новонароджених сягає 66% [7,10,14].

Одним із чинників неплідності, насамперед трубно-перитонеального генезу, є інфекції, що передаються статевим шляхом (ІПСШ), які беззаперечно впливають на процес і результати лікування непліддя, виношування вагітності, формування плаценти і на подальший розвиток плода. З іншого боку, ІПСШ призводять до маніфестації аутоімунних уражень, а також порушень у системі клітинного і гуморального імунітетів [1,7,14].

З імунологічної точки зору, розвиток ускладнень вагітності після застосування ДРТ може бути обумовлений імунологічними порушеннями, що спричинювали неплідність або втрату вагітності нез'ясованого генезу. Для фізіологічного перебігу вагітності притаманна злагоджена робота місцевих і системних чинників імунітету, що беруть участь у формуванні імунної відповіді [6]. У разі наявності несприятливих чинників порушується імунологічна відповідь на гуморальному і клітинному рівнях, що клінічно проявляється маніфестацією невиношування вагітності [5,6]. Водночас в опрацьованій нами літературі немає чітких відомостей про стан імунної системи у вагітних після застосування ДРТ із приводу трубно-перитонеального чинника неплідності, що й обумовило мету і завдання цього дослідження.

Мета дослідження — оцінити перебіг першого триместру вагітності; визначити стан імунної системи в жінок із трубно-перитонеальним типом непліддя, вагітність яких настала внаслідок застосування ДРТ.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 94 жінки з трубно-перитонеальним типом непліддя, вагітність яких настала внаслідок застосування ДРТ, які сформували основну групу, і 50 вагітних зі спонтанним настанням і фізіологічним перебігом вагітності, які становили контрольну групу.

Окрім загальноклінічних і спеціальних акушерських методів обстеження, в усіх вагітних досліджуваних груп визначено імунологічну ланку гомеостазу, що виконано в лабораторії імунології при Інституті нефрології НАМН України на базі кафедри клінічної та лабораторії імунології, алергології та медичної генетики Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (НМУ ім. О.О. Богомольця) за допомогою аналізу крові, отриманої з ліктьової вени шляхом венепункції. Дослідження виконано на 12-му тижні вагітності.

Кількісну складову Т- і В-лімфоцитів, CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD22+, а також значення показників IgM, IgA і IgG досліджено за допомогою методу проточної цитофлуориметрії з використанням набору реагентів на цитометрії «NAVIOS» (Beckman Coulter, США). Імунорегуляторний індекс (ІРІ) визначено як співвідношення Т-хелперів/Т-супресорів. Одним з інтегральних показників, що відображають стан Т-клітинної ланки імунітету, є лейкоцито-Т-клітинний індекс (ЛТІ) – відношення абсолютної кількості лейкоцитів периферичної крові до абсолютного вмісту Т-лімфоцитів.

З метою визначення фагоцитарної активності нейтрофілів виконано прямий візуальний тест із використанням методу завершеного фагоцитозу. За суспензію, що фагоцитується, прийнято суспензію мікробних тіл *S. aureus* штаму 209Р. Бактерицидну активність нейтрофілів розраховано як відношення кількості перетравлених коків до кількості поглинутих коків, помножене на 100%.

Статистичний аналіз результатів проведено за допомогою стандартних алгоритмів варіаційної статистики з використанням комп'ютерної програми «Excel» (Microsoft Office, США) і «Statistica StartSoft 6.0». Результати визнано статистично достовірними за $p < 0,05$.

Дослідження виконано відповідно до затверджених біоетичних норм, наукових підходів, стандартів і правил відносно нормативів проведення клінічних досліджень, що передбачають залучення пацієнтів. Проведення дослідження узгоджено і затверджено на засіданні комісії з питань біоетики при НМУ ім. О.О. Богомольця (протокол № 173 від 19.06.2023). У всіх жінок напередодні дослідження отримано інформовану згоду.

Результати дослідження та їх обговорення

Середній вік вагітних основної групи становив $33,0 \pm 0,3$ року, перебуваючи в межах від 24 до 37 років, достовірно перевищуючи середній вік вагітних контрольної групи ($26,4 \pm 1,2$; $p < 0,05$).

Серед соматичної захворюваності в жінок основної групи переважали захворювання шлунково-кишкового тракту (основна група – 22 (29,3%), контрольна група – 4 (14,3%); $p < 0,05$), сечовивідних шляхів (основна група – 24 (32,0%), контрольна група – 3 (10,7%); $p < 0,05$) та ожиріння (основна група – 20 (26,7%), контрольна група – 2 (7,1%); $p < 0,05$).

Аналізуючи гінекологічну захворюваність, звернули увагу на більш ранній початок статевого життя серед вагітних основної групи – $17,1 \pm 0,4$ року (контрольна група – $20,4 \pm 0,3$ року; $p < 0,05$). Необтяжений гінекологічний анамнез мали лише 7 (7,4%) жінок основної групи (контрольна група – 41 (82,0%); $p < 0,05$). У структурі гінекологічної захворюваності у вагітних основної групи переважали випадки фонових і передракових захворювань шийки матки – 26 (29,9%) (контрольна група – 1 (11,1%); $p < 0,05$), запальні захворювання органів малого таза – 34 (39,1%) (контрольна група – 1 (11,1%); $p < 0,05$), ІПСШ – 44 (50,6%) (контрольна група – 2 (22,2%); $p < 0,05$), а також оперативні втручання на матці та придатках – 29 (33,3%) (контрольна група – 2 (22,2%); $p < 0,05$), що, на нашу думку, стало підґрунтям для формування неплідності саме за трубно-перитонеальним типом. Особливості сексуальної поведінки та наявні в анамнезі гінекологічні захворювання вагітних основної групи можна розглядати як предиктори розвитку саме трубно-перитонеального типу непліддя в цієї категорії жінок.

Оцінюючи перебіг вагітності, звернули увагу, що найчастішим ускладненням I триместру було загрозливе невиношування – у 66 (70,2%) вагітних основної групи (контрольна група – 16 (32,0%); $p < 0,05$). У структурі загрозливого невиношування у вагітних основної групи перевагував викидень із больовим синдромом – у 37 (56,1%), у контрольній групі – 4 (8,0%); $p < 0,05$; із кровотечею (основна група – 29 (43,9%), контрольна група – 12 (24,0%); $p < 0,05$), що, на нашу думку, може бути наслідком персистуючої хронічної інфекції.

За результатами оцінювання стану імунної системи встановлено (табл.), що перший триместр вагітності в жінок основної групи перебігав на тлі змін Т-клітинної ланки імунної системи, що відобразалося в збільшенні кількості клітин CD3+ (в основній групі – $34,89 \pm 1,29\%$, у контрольній групі – $29,21 \pm 1,27\%$; $p < 0,05$) і зменшенні кількості клітин CD8+ (в основній групі – $14,76 \pm 0,34\%$, у контрольній групі – $16,63 \pm 0,41\%$; $p < 0,05$), що вказувало на перший ступінь імунних порушень.

У дослідженні гуморальної ланки у вагітних основної групи встановлено зниження CD22+ (в основній групі – $24,28 \pm 0,91\%$, у контрольній групі – $27,91 \pm 0,84\%$; $p < 0,05$) на тлі збільшення їхньої абсолютної кількості (в основній

Таблиця

Оцінка системних скарг, пов'язаних із діастазом прямих м'язів живота, за спеціалізованим опитувальником VHPQ (Ventral Hernia Pain Questionnaire)

| Показник | Одиниця виміру | Група | |
|---|---------------------|----------------|-------------------|
| | | основна (n=94) | контрольна (n=50) |
| CD3 ⁺ (Т-лімфоцити) | % | 34,89±1,29* | 29,21±1,27 |
| | ×10 ⁹ /л | 0,70±0,13* | 0,42±0,03 |
| CD4 ⁺ (Т-хелпери) | % | 18,37±1,97 | 17,64±1,97 |
| CD8 ⁺ (Т-супресори) | % | 14,76±0,34* | 16,63±0,41 |
| IPI (CD4 ⁺ /CD8 ⁺) | - | 1,24±0,11 | 1,06±0,08 |
| CD22 ⁺ (В-лімфоцити) | % | 24,28±0,91* | 27,91±0,84 |
| | ×10 ⁹ /л | 0,52±0,04 | 0,43±0,03 |
| Т-лімфоцити активні | г/л | 21,74±1,12 | 21,06±1,15 |
| IgM | г/л | 2,31±0,07* | 1,98±0,04 |
| IgG | г/л | 16,94±0,77* | 19,03±0,27 |
| IgA | г/л | 4,58±0,23 | 4,34±0,21 |
| Циркуючі імунні комплекси | ODU | 105,67±4,51 | 110,22±5,31 |

Примітка: * — достовірні відмінності (p<0,05).

групи — $0,52 \pm 0,04 \times 10^9$ /л; у контрольній групі — $0,43 \pm 0,03 \times 10^9$ /л; p<0,05). Також виявлено підвищення концентрації IgM (в основній групі — $2,31 \pm 0,07$ г/л; у контрольній групі — $1,98 \pm 0,04$ г/л; p<0,05), зниження концентрації IgG (в основній групі — $16,94 \pm 0,77$ г/л, у контрольній групі — $19,03 \pm 0,27$ г/л; p<0,05) та зміни секреторних індексів зазначених класів імуноглобулінів (IgM: в основній групі — $4,37 \pm 0,16$ г/л, у контрольній групі — $3,90 \pm 0,13$ г/л (p<0,05); IgG: в основній групі — $33,98 \pm 1,51$ г/л, у контрольній групі — $39,76 \pm 1,33$ г/л; p<0,05).

Саме за рахунок змін під час дослідження локального імунітету можна пояснити достовірну більшість переривань вагітності в жінок із трубно-перитонеальним типом непліддя в анамнезі, що в подальшому може маніфестувати в порушення під час розвитку фетоплацентарного комплексу після самовільного переривання вагітності. Частіше за все відторгнення ембріона або загибель плода в першому триместрі вагітності відбувається на тлі аутоімунних або алоімунних порушень, що пов'язано з Human leukocyte antigen (HLA) системою в разі збільшення концентрації клітинкілерів (NK-клітин). Фізіологічній вагітності притаманна імунологічна толерантність материнського організму до трофобласту, а в по-

дальшому — елементів фетоплацентарного комплексу, що призводить до зниження кількості Т-клітин і В-лімфоцитів [8,9,13].

У такому випадку алоімунних порушень імунна відповідь жінки спрямована проти HLA-антигенів плода, отриманих від батька, що не співпадають із материнськими. У разі наявності сумісності за HLA-антигеном, з чоловіком у жінок із низьким передовуляторним рівнем sHLA-G, не синтезується достатня кількість антитіл до антигенів плода, що підвищує ризик переривання вагітності, зокрема, після ДРТ [7,8,11].

Висновки

У соматичному (сечовивідних шляхів (основна група — 24 (32,0%), контрольна група — 3 (10,7%); p<0,05) і гінекологічному (фонові та передракові захворювання шийки матки (основна група — 26 (29,9%), контрольна група — 1 (11,1%); p<0,05), запальні захворювання органів малого таза (основна група — 34 (39,1%), контрольна група — 1 (11,1%); p<0,05), ІПСШ (основна група — 44 (50,6%), контрольна група — 2 (22,2%); p<0,05) анамнезі в жінок із трубно-перитонеальним типом безпліддя після застосування ДРТ встановлено стани, що є наслідками персистуючої бактеріальної та вірусної інфекції, одним з ос-

новних ускладнень вагітності є загрозове невиношування (основна група — 66 (70,2%), контрольна група — 16 (32,0%); $p < 0,05$), що супроводжувалося кровотечею і больовим синдромом.

З аналізу системи імунітету у вагітних із трубно-перитонеальним типом непліддя встановлено тенденцію до формування імунних порушень як у клітинній, так і в гуморальній ланках системи імунітету за рахунок збільшення абсолютної та відносної кількості Т-лімфоцитів і зниження В-лімфоцитів, збільшення концен-

трації IgM і зниження концентрації IgG, що засвідчує активацію клітинної та гуморальної ланок системи імунітету.

Перспективи подальших досліджень. Враховуючи виявлені порушення в імунній системі у вагітних із трубно-перитонеальним типом непліддя після застосування ДРТ, доцільно ретельно вивчити піхвовий біоценоз для розроблення патогенетичного підходу до терапії виявлених порушень.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

- Al'Fanir M. (2022). Tactic of treatment of infertility on a background a chronic urogenital infection for multiparous women. *Perinatology and reproductology: from research to practice*. 2(2): 72–77. [Аль Фанір М. (2022). Тактика лікування безпліддя на тлі хронічної уrogenітальної інфекції у жінок, які багато народжували. *Перинатологія та репродуктологія: від науки до практики*. 2(2): 72–77]. <https://doi.org/10.52705/2788-6190-2022-02-11>.
- Berestoviy OO. (2022). Women have comparative aspects of clinical motion of pregnancy and births with the united forms of infertility. *Perinatology and reproductology: from research to practice*. 2(4): 5–13. [Берестовий ОО. (2022). Порівняльні аспекти клінічного перебігу вагітності та пологів у жінок із поєднаними формами безпліддя. *Перинатологія та репродуктологія: від науки до практики*. 2(4): 5–13]. <https://doi.org/10.52705/2788-6190-2022-04-1>.
- Boichuk OH, Dorofeyeva US. (2020). Contemporary views on female infertility in women of advanced maternal age (literature review). *Actual problems of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology*. 1: 74–79. [Бойчук ОГ, Дорофєєва УС. (2020). Сучасні погляди на непліддя жінок старшого репродуктивного віку (огляд літератури). *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 1: 74–79]. <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2020.1.11489>.
- Chen Z, Huang J, Kwak-Kim J, Wang W. (2023). Immune checkpoint inhibitors and reproductive failures. *Journal of reproductive immunology*. 156: 103799. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2023.103799>.
- He S, Mao X, Lei H et al. (2020). Peripheral blood inflammatory-immune cells as a predictor of infertility in women with polycystic ovary syndrome. *Journal of Inflammation Research*. 13: 441–450. <https://doi.org/10.2147/JIR.S260770>.
- Kicińska AM, Maksym RB, Zabielska-Kaczorowska MA et al. (2023). Immunological and metabolic causes of infertility in polycystic ovary syndrome. *Biomedicines*. 11(6): 1567. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11061567>.
- Liang C, Hsin-Fang C, Dobson JA et al. (2022). Infertility, miscarriage, stillbirth, and the risk of stroke among women: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 53(2): 328–337. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.121.036271>.
- Pourakbari R, Ahmadi H, Yousefi M, Aghebati-Maleki L. (2020). Cell therapy in female infertility-related diseases: Emphasis on recurrent miscarriage and repeated implantation failure. *Life sciences*. 258: 118181. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118181>.
- Shojaei Z, Jafarpour R, Mehdizadeh S et al. (2022). Functional prominence of natural killer cells and natural killer T cells in pregnancy and infertility: A comprehensive review and update. *Pathology-Research and Practice*. 238: 154062. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2022.154062>.
- Solovei VM. (2021). Prediction of perinatal complications in women with noncarrying of pregnancy at early gestation terms (Literature review). *Clinical and experimental pathology*. 20. 3(77): 96–105. [Соловей ВМ. (2021). Прогнозування перинатальних ускладнень у жінок із невиношуванням вагітності у ранні терміни гестації (огляд літератури). *Клінічна та експериментальна патологія*. 20. 3(77): 96–105]. <https://doi.org/10.24061/1727-4338.XX.3.77.2021.14>.
- Tetik S, Ahmad S. (2023). The role of expressed T-cells cytokines mRNAs from endometrial tissue in patients with unexplained infertility. *Indian Journal of Biochemistry and Biophysics (IJBBS)*. 60(5): 406–413. <https://doi.org/10.56042/ijbb.v60i5.1224>.
- Upadhyay Y, Chhabra A, Nagar JC. (2020). A women infertility: an overview. *Asian Journal of Pharmaceutical Research and Development*. 8(2): 99–106. <https://doi.org/10.22270/ajprd.v8i2.654>.
- Vdovychenko SYu, Zhuk SI, Salnikov SM. (2021). Obstetric and perinatal aspects of retrochorial hematomas. *Reproductive health of woman*. 7–8(52–53): 51–56. [Вдовиченко СЮ, Жук СІ, Сальніков СМ. (2021). Акушерські та перинатальні аспекти ретрохоріальних гематом. *Репродуктивне здоров'я жінки*. 7–8(52–53): 51–56]. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.7-8.2021.250834>.
- Vygivska LM, Beniuk VO, Oleshko VF et al. (2023). Analysis of perinatal consequences against the background of the proposed treatment complex in pregnant women after the application of assisted reproductive technologies. *Reproductive health of woman*. 8(71): 39–46 [Вигівська ЛМ, Бенюк ВО, Олешко ВФ та інш. (2023). Аналіз перинатальних наслідків на фоні запропонованого лікувального комплексу у вагітних після застосування допоміжних репродуктивних технологій. *Репродуктивне здоров'я жінки*. 8(71): 39–46]. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.8.2023.297793>.

Відомості про авторів:

Бенюк Василь Олексійович — д.мед.н., проф., зав. каф. акушерства і гінекології № 3 НМУ ім. О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, вул. В. Кучера, 7. <https://orcid.org/0000-0002-5984-3307>.

Вигівська Лілія Миколаївна — к.мед.н., докторант каф. акушерства і гінекології № 3 НМУ ім. О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, вул. В. Кучера, 7. <https://orcid.org/0000-0001-8939-2239>.

Стаття надійшла до редакції 11.08.2024 р.; прийнята до друку 29.10.2024 р.