
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Державне підприємство Український науково-дослідний інститут
медицини транспорту

Центральна санітарно-епідеміологічна станція
на водному транспорті

ВІСНИК

МОРСЬКОЇ МЕДИЦИНИ

Науково-практичний журнал
Виходить 4 рази на рік

Заснований в 1997 році. Журнал є фаховим виданням для публікації основних
результатів дисертаційних робіт у галузі медичних наук
(Наказ Міністерства освіти і науки України № 886 (додаток 4) від 02.07.2020 р.)
Свідоцтво про державну реєстрацію
друкованого засобу масової інформації серія КВ № 18428-7228ПР

№ 4 (101)
(жовтень - грудень)

Одеса 2023

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Головний редактор **А. І. Гоженко**

О. М. Ігнат'єв (заступник головного редактора), Н. А. Мацегора (відповідальний секретар), Н. С. Бадюк, Є. П. Белобров, Р. С. Вастьянов, В. С. Гойдик, М. І. Голубятніков, А. А. Гудима, Ю. І. Гульченко, О. М. Левченко, Г. С. Манасова, В. В. Огоренко, Т. П. Опаріна, И. В. Савицький, С. М. Пасічник, Е. М. Псядло, Н. Д. Філінець, В. В. Шухтін

РЕДАКЦІЙНА РАДА

Х. С. Бозов (Болгарія), Денисенко І. В. (МАММ), В. А. Жуков (Польща), С. Іднані (Індія), А. Г. Кириченко (Днепр), М. О. Корж (Харків), І. Ф. Костюк (Харків), М. М. Корда (Тернопіль), Н. Ніколіч (Хорватія), М. Г. Проданчук (Київ), М. С. Регеда (Львів), А. М. Сердюк (Київ)

Адреса редакції

65039, ДП УкрНДІ медицини транспорту
м. Одеса, вул. Канатна, 92
Телефон/факс: (0482) 753-18-01; 42-82-63
e-mail *nymba.od@gmail.com*
Наш сайт - www.medtrans.com.ua

Редактор Н. І. Єфременко

Здано до набору 22.12.2023 р.. Підписано до друку 27.12.2023 р Формат 70×108/164
Папір офсетний № 2. Друк офсетний. Умов.-друк.арк. .
Зам № 2/9/15 Тираж 100 прим.

ISSN 2707-1324

©Міністерство охорони здоров'я України, 1999
©Державне підприємство Український науково-дослідний інститут медицини транспорту, 2005
© Центральна санітарно-епідеміологічна станція на водному транспорті, 2010

УДК 612.663.5-08:615.356:577.161.2:618.177-089.888:618.2.

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.10606666>

О. М. Носенко, Р. Я. Демидчик

СТАТУС ВІТАМІНУ D У БЕЗПЛІДНИХ ЖІНОК З ПОВТОРНИМИ НЕВДАЧАМИ ІМПЛАНТАЦІЇ

Одеський національний медичний університет

Authors' Information

Носенко Олена Миколаївна ORCID 0000-0002-7089-2476

Демидчик Ростислав Ярославович ORCID 0009-0004-2385-8664

Summary. Nosenko O. M., Demidchik R. Ya. **VITAMIN D STATUS IN INFERTIL WOMEN WITH REPEATED IMPLANTATION FAILURES.** – *The Odessa National Medical University; e-mail:* The success rate of artificial fertilization is higher in women with adequate vitamin D (VD) stores. **The purpose** of the study was to assess VD status in infertile women with repeated implantation failures in IVF-ET cycles. **Material and methods.** Under observation were 103 women of reproductive age, residents of Odessa and the Odessa region, with infertility and implantation failure, who were treated in IVF-ET cycles. Depending on the onset of pregnancy, the examined women were divided into 2 groups: group A – 35 women with pregnancy, group B – 68 patients with no pregnancy. Control group K consisted of 32 healthy fertile women. Levels of 25-(OH)D in blood serum were determined in all patients of IVF-ET cycles before controlled ovarian stimulation and in controls on the 2nd-3rd day of the menstrual cycle. **Results.** The level of 25-(OH)D in the group of women with IVF-ET failure was 28.86 ± 0.93 ng/ml versus 22.79 ± 0.67 ng/ml in the group with pregnancy in the IVF-ET cycle ($p < 0.01$). The level of 25-(OH)D in fertile women was 31.07 ± 1.63 ng/ml, which was statistically likely higher than in groups A ($p < 0.01$) and B ($p < 0.01$). Analysis of the distribution of 25-(OH)D levels in women of the study groups showed that among women with a history of implantation failure and with successful last IVF-ET, those with VD deficiency predominated (42.86%), among patients with repeated implantation failure - women with VD deficiency (45.71%); among control women – those with an optimal VD level (59.38%). **Conclusions.** Patients on IVF-ET cycles with repeated implantation failures experience decreased serum VD levels, with a predominance of women with VD deficiency in this cohort.

Key words: infertility, implantation failure, vitamin D, in vitro fertilization, pregnancy.

Реферат. Носенко О. М., Демидчик Р. Я. **СТАТУС ВІТАМІНУ D У БЕЗПЛІДНИХ ЖІНОК З ПОВТОРНИМИ НЕВДАЧАМИ ІМПЛАНТАЦІЇ.** Успішність штучного запліднення є вищою у жінок з відповідними запасами вітаміну D (VD). **Метою** проведеного дослідження стала оцінка статусу VD у безплідних жінок з повторними невдачами імплантації в циклах IVF-ET. **Матеріал та методи.** Під спостереженням знаходилося 103 жінки репродуктивного віку, мешканок Одеси та Одеської області, з безпліддям та імплантаційною недостатністю, які проходили лікування у циклах IVF-ET. В залежності від настання вагітності обстежені жінки були розділені на 2 групи: група А – 35 жінок з настанням вагітності, група Б – 68 пацієнток з відсутністю настання вагітності. Контрольну групу К склали 32 здорових фертильних жінки. Рівні 25-(OH)D у сироватці крові визначали у всіх пацієнток циклів IVF-ET перед проведенням контрольованої оваріальної стимуляції та в контролі на 2-3-й день менструального циклу.

Результати. Рівень 25-(ОН)D у групі жінок з невдачею IVF-ET був $28,86 \pm 0,93$ нг/мл проти $22,79 \pm 0,67$ нг/мл у групі з настанням вагітності в циклі IVF-ET ($p < 0,01$). Рівень 25-(ОН)D у фертильних жінок дорівнював $31,07 \pm 1,63$ нг/мл, що було статистично вірогідно більше, ніж у групах А ($p < 0,01$) і Б ($p < 0,01$). Аналіз розподілу рівнів 25-(ОН)D у жінок досліджуваних груп показав, що серед жінок з імплантациєю недостатністю в анамнезі і з успішними останнім IVF-ET переважали особи з недостатністю VD (42,86 %), серед пацієнток з повною невдачею імплантації – жінки з дефіцитом VD (45,71 %), серед жінок контролю – особи з оптимальним рівнем VD (59,38 %). **Висновки.** У пацієнток циклів IVF-ET з повторними невдачами імплантації відмічається зниження сироваткових рівнів VD, причому в цій когорті переважають жінки з дефіцитом VD.

Ключові слова: безпліддя, імплантацийна недостатність, вітамін D, запліднення *in vitro*, вагітність.

Вітамін D (VD) відіграє важливу роль у фізіології та патології людини. Рецептор VD (VDR) регулює 0,5-5 % геному людини. Відповідно, доведено, що недостатність VD підвищує ризик кількох захворювань [4].

VD нещодавно викликав багато суперечок не через його традиційну роль у засвоєнні кальцію та підтримці здоров'я кісток, а через його нетрадиційну роль як ендокринного фактора та ступінь його впливу, коли він пов'язаний із специфічними VDRs, виявлених в різних тканинах [5]. Останніми роками, на основі все більшої кількості доказів, постулюється важлива роль VD у репродуктивному здоров'ї людей, особливо – у жіночій фертильності. Показано, що успішність штучного запліднення є вищою у жінок з відповідними запасами VD. Однак, причинно-наслідковий зв'язок не був продемонстрований, і рандомізовані контрольовані дослідження, які перевіряють ефективність добавок VD під час запліднення *in vitro*-ембріотрансферу (IVF-ET), як вважається, на сьогоднішній день виправдані [4].

Повторна невдача імплантації (ПНІ), за даними консенсусу Європейської асоціації репродукції людини та ембріології (ESHRE) (2023) [1], визначається для всіх вікових категорій при відсутності імплантації після двох переносів еуплоїдних ембріонів гарної якості.

У 2023 р. ESHRE визнала потребу в дослідженні причин невдач імплантації як одну із 10 провідних пріоритетів досліджень у сфері допоміжної репродукції [1]. Було вказано, що недостатньо даних, щоб рекомендувати регулярне вимірювання рівня VD або лікування дефіциту VD. Пріоритетними темами конкретних досліджень для дослідників ESHRE рекомендувала роль визначення та використання добавок VD (у разі низького рівня) у пацієнтів з ПНІ [1].

Дані існуючих досліджень щодо ролі VD у реалізації репродуктивної функції в циклах IVF-ET суперечливі.

Дослідження M. Tian et al. (2022) [2] мало на меті порівняти кореляцію вільного та загального 25-(ОН)VitD з параметрами фертильності у безплідних жінок, які проходять IVF-ET або інтрацитоплазматичну ін'єкцію сперматозоїдів (ICSI). У цьому дослідженні взяли участь 2 569 пацієнтів з безпліддям, які вперше отримували лікування IVF-ET або ICSI. За день до ET були зібрані 5 мл периферичної крові пацієнтів. Медіана (IQR) вільного 25-(ОН)VitD становила $4,71$ ($4,11$ - $5,31$) пг/мл, а загального 25-(ОН)VitD дорівнювала $19,54$ ($16,52$ - $22,83$) нг/м. Однак кореляція між ними була невеликою ($r=0,311$). Порівняно із загальним 25-(ОН)VitD, вільний 25-(ОН)VitD трохи краще корелював з базальним фолікулоstimулюючим гормоном (ФСГ) ($\rho=0,041$, $P < 0,036$), базальним естрадіолом (E_2) ($\rho=0,089$, $P < 0,001$), антимюллеровим гормоном (АМГ) ($\rho=0,057$, $P=0,004$), кількістю антральних фолікулів (АФК) ($\rho=-0,053$, $P=0,007$), а також рівнем E_2 ($\rho=-0,080$, $P < 0,001$), кількістю вилучених ооцитів ($\rho=-0,079$, $P < 0,001$) і співвідношенням прогестерон (P_4)/ E_2 у тригерний день ($\rho=0,081$, $P < 0,001$). Таким чином, загалом спостерігалася досить слабка кореляція вільного, а також загального 25-(ОН)VitD з ендокринними та функціональними параметрами фертильності людини у жінок, які проходили IVF/ICSI. На думку авторів дослідження, ні вільний, ні загальний 25-(ОН)VitD

не відіграють головної ролі в імплантації людського ембріона.

R. Luo et al. (2023) [8] оцінювали якість ембріонів та результати вагітності серед груп із різними рівнями VD після першого циклу IVF/ICSI у 264 пацієток з нормальним оваріальним резервом. Було показано, що в підгрупі протоколу контрольованої оваріальної стимуляції з антагоністами гонадотропін-рилізінг-гормону (антГнРГ) клінічна частота вагітності в групі без дефіциту VD була значно вищою, ніж у групі з важким дефіцитом VD ($25\text{OH-D} < 10 \text{ нг/мл}$) і групі з помірним дефіцитом VD ($10 \text{ нг/мл} \leq 25\text{OH-D} < 20 \text{ нг/мл}$) ($p < 0,05$).

Вважається, що синхронізація сприйнятливості матки з часом імплантації має вирішальне значення для подовження вагітності. Дефіцит VD пов'язують із невдачею імплантації.

VD, діючи через ядерні рецептори, індукує експресію різних генів, необхідних для росту та диференціації клітин, і відіграє вирішальну роль у відтворенні. Homeobox 10 (HOXA10) може бути однією з потенційних мішеней для дії VD. Продукт гена HOXA10 сприяє диференціації клітин ендометрія, робить ендометрій сприйнятливим до імплантації [6]. A. S. Shilpasree et al. (2022) [6] провели проспективне когортне дослідження на 110 безплідних пацієтках із СПКЯ, які були розділені на дві групи: група з $VD > 20 \text{ нг/мл}$, група з $VD < 20 \text{ нг/мл}$. Визначали експресію мРНК HOXA10 в пайпель-біоптатах. Автори показали, що рівень циркулюючого VD впливає на експресію гена HOXA10 в ендометрії, і це може вплинути на репродуктивні результати безплідних пацієток із СПКЯ, які проходять індукцію овуляції.

H. Ashour et al. (2021) [3] протестували зв'язок між віссю транскрипційного фактора Homeobox-10/імунофілін FK506-зв'язуючого білка 52 (HOXA-10/FKBP52) та сприйнятливостю матки у щурів з дефіцитом VD. Було також досліджено вплив добавок VD у різних дозах. Це дослідження показало зниження регуляції HOXA-10/FKBP52 разом із збільшенням амплітуди та частоти скорочувальної здатності матки в групі дефіциту VD порівняно з контролем. Залежна від дози добавка VD відновила компетентність рецепторів P_4 , посилила реакцію експресії HOXA-10 і FKBP52, а також покращила сприйнятливості матки та децидуалізацію ендометрія під час імплантації, що було задокументовано збільшенням площі % остеопонтину та кількістю імплантацій ембріонів.

S S Ersahin, A Ersahin (2022) [7] обстежили тридцять жінок із СПКЯ, які мали першу невдалу спробу IVF/ICSI та вирішили зробити скарифікацію ендометрія перед другою спробою. Перед скарифікацією ендометрія у жінок вимірювали рівень VD у сироватці крові, і вони були розділені на три рівні групи, як запропоновано Міжнародним ендокринним товариством. Група 1 складалася з жінок з дефіцитом VD ($< 20 \text{ нг/мл}$), група 2 – з жінок з недостатньою кількістю VD ($20\text{-}30 \text{ нг/мл}$), а група 3 включала жінок із оптимальним рівнем VD ($> 30 \text{ нг/мл}$). Ендометрій у пацієток в кожній групі був скарифікований канюлею Pipelle під час середини лютеїнової фази. Зразки ендометрія, зібрані під час скарифікації, аналізували на експресію мРНК HOXA10 за допомогою RT-PCR і корелювали з рівнем VD у сироватці крові. Було показано, що ендометрій жінок із СПКЯ з достатнім рівнем VD у сироватці крові експресує значно більшу мРНК HOXA10, ніж пацієтки з низьким рівнем VD у сироватці крові.

Таким чином, статус VD в жінок в циклах IVF-ET, у тому числі, з повторними невдачами імплантації потребує подальшого вивчення.

Метою проведеного дослідження стала оцінка статусу VD у безплідних жінок з повторними невдачами імплантації в циклах IVF-ET.

Матеріал та методи

Дослідження виконувалося в Одеському національному медичному університеті (Україна) за період з 2021 по 2023 рік, ухвалено Комісією з питань біоетики (протокол № 2/21 від 08.11.2021). Від усіх пацієток отримана інформована згода на участь в дослідженні.

Під спостереженням знаходилося 103 жінки репродуктивного віку, мешканок Одеси та Одеської області, з безпліддям та імплантаційною недостатністю, які проходили лікування у циклах IVF-ET. В залежності від настання вагітності обстежені жінки були розділені на 2 групи: група А – 35 жінок з настанням вагітності, група Б – 68 пацієток з

відсутністю настання вагітності. Контрольну групу К склали 32 здорових фертильних жінки.

Рівні 25-(ОН)D у сироватці крові визначали у всіх пацієнток циклів IVF-ET перед проведенням контрольованої оваріальної стимуляції та в контролі на 2-3-й день менструального циклу методом імуноферментного аналізу за допомогою тест-систем і аналізатора EUROIMMUN (Німеччина) згідно інструкціям виробника. Оцінювали результати за міжнародними рекомендаціями «Клінічна практика профілактики, діагностики та лікування дефіциту вітаміну D: Консенсусна заява експертів Центральної та Східної Європи» (2022) [9]: нормальний вміст VD – 30-100 нг/мл (76-250 нмоль/мл) 25-(ОН)D, недостатність VD – вміст 25-(ОН)D 21-29 нг/мл (51-75 нмоль/л), дефіцит VD – вміст 25-(ОН)D менше за 20 нг/мл (менше за 50 нмоль/л).

Статистичний аналіз результатів проводили за допомогою програми Microsoft Excel 2010. Кількісні змінні описані за допомогою середнього значення (M), стандартної помилки середнього значення (\pm SEM), t-критерію Стьюдента. Значення $p < 0,05$ вважалися статистично значущими.

Результати та обговорення

Середній вік обстежених жінок у групі А склав $32,20 \pm 0,61$ років, у групі Б – $31,31 \pm 0,40$ років, у групі К – $32,45 \pm 0,59$ років ($p > 0,05$); індекс маси тіла – $19,72 \pm 0,90$ кг/м² у групі А і $21,94 \pm 0,45$ кг/м² у групі Б проти $22,25 \pm 0,88$ кг/м² в контролі ($p > 0,05$). Тривалість безпліддя у групі А дорівнювала $9,26 \pm 0,30$ років проти $10,00 \pm 0,35$ років у групі Б ($p > 0,05$); кількість ET – відповідно $4,51 \pm 0,20$ проти $4,43 \pm 0,14$ ($p > 0,05$). Розподіл первинного та вторинного безпліддя у групах був гомогенним: у групі А – $48,57\%/51,43\%$, у групі Б – $45,71\%/54,29\%$ ($p > 0,05$). Середня кількість вагітностей в анамнезі складала відповідно $0,71 \pm 0,08$ і $1,00 \pm 0,14$ ($p > 0,05$).

Рівень 25-(ОН)D у групі жінок з невдачею IVF-ET був $28,86 \pm 0,93$ нг/мл проти $22,79 \pm 0,67$ нг/мл у групі з настанням вагітності в циклі IVF-ET ($p < 0,01$). Рівень 25-(ОН)D у фертильних жінок дорівнював $31,07 \pm 1,63$ нг/мл, що було статистично вірогідно більше, ніж у групах А ($p < 0,01$) і Б ($p < 0,01$) (рис. 1).

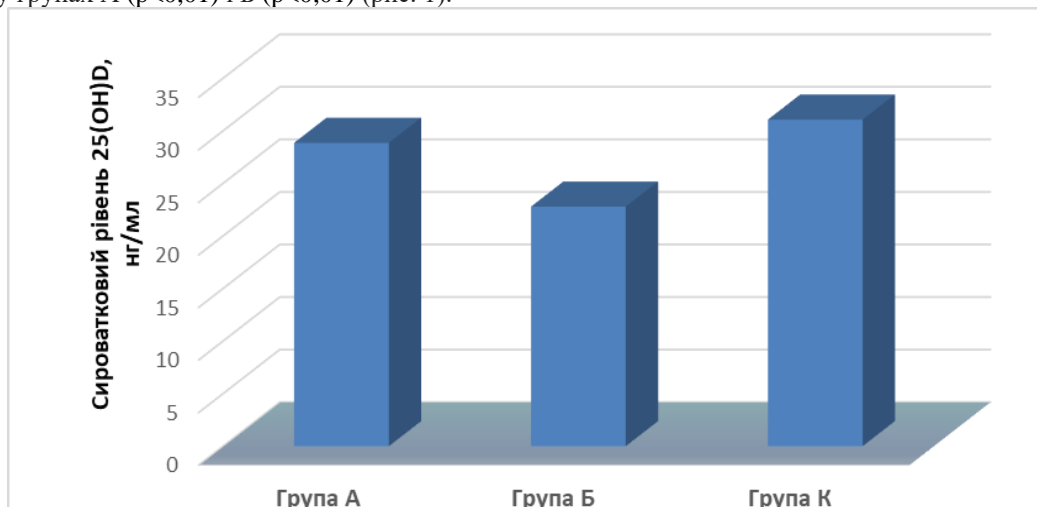


Рис. 1 – Сироваткові рівні 25-(ОН)D у жінок досліджуваних груп.

Аналіз розподілу рівнів 25-(ОН)D у жінок досліджуваних груп показав, що серед жінок з імплантаційною недостатністю в анамнезі і з успішними останнім IVF-ET переважали особи з недостатністю VD (42,86 %), серед пацієнток з повторною невдачею імплантації – жінки з дефіцитом VD (45,71 %), серед жінок контролю – особи з оптимальним рівнем VD (59,38 %) (рис. 2).

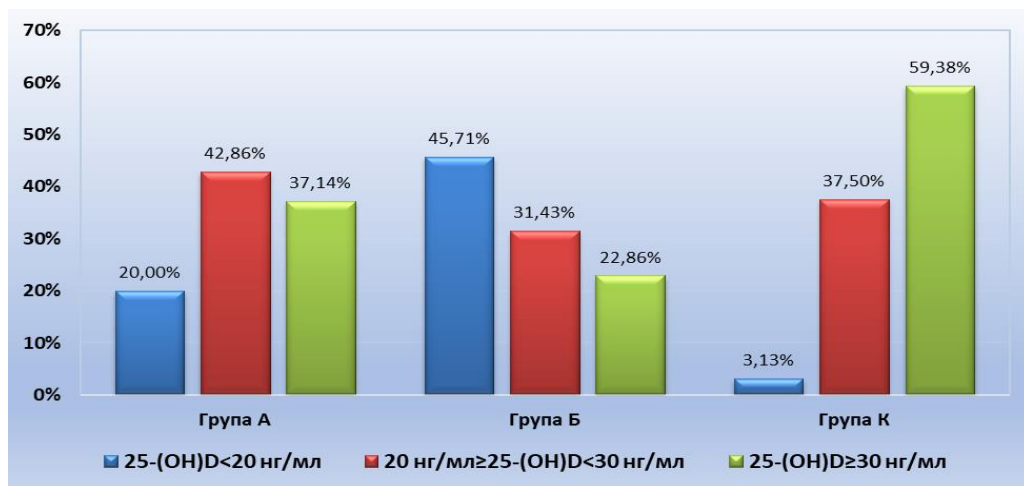


Рис. 2 – Розподіл сироваткових рівнів 25-(OH)D у жінок досліджуваних груп.

Як можна пояснити отримані результати? За даними літератури, окрім естрогенів, прогестерону та тестостерону, VD є єдиним лігандом, який, як відомо, впливає на експресію гена NOXA-10 в ендометрії людини. Будучи жиророзчинним, VD легко перетинає ядерну мембрану та надає свою дію через VDR після зв'язування з елементом відповіді VD (VDRE) і модуляції експресії різних генів. Один з таких нових VDRE було ідентифіковано вище за промоторну область NOXA10 [10].

Експресія VDR в ендометрії або матці та відмінності в експресії VDR між проліферативною та секреторною фазами свідчать про те, що VD може змінювати сприйнятливості ендометрія [11]. Крім того, пацієнти з достатньою кількістю VD експресують більше мРНК NOXA10 в ендометрії, що відіграє вирішальну роль у тому, щоб зробити ендометрій більш сприйнятливим до імплантації ембріона через сприяння децидуалізації епітеліальних клітин ендометрія та покращення місцевої імунomodуляції [12, 13].

Вважається, що експресія NOXA10 в ендометрії є паралельною до сигнального шляху VD; обидва збільшуються в середині циклу незадовго до очікуваної імплантації, під час максимальної диференціації ендометрія. Експресія VDR та 1- α -гідроксилази в ендометрії продовжує збільшуватися в першому та другому триместрах [14]. VDRE знаходиться в області від -385 до -343 п.о. перед сайтом початку транскрипції NOXA10 і безпосередньо зв'язує вітамін D-VDR. Таке зв'язування призводить до активації цільового гена та посилення експресії продукту гена NOXA. Продукт гена NOXA, який діє як ядерний транскрипційний фактор, сприяє диференціації клітин ендометрія в спеціалізовані децидуальні клітини, робить ендометрій сприйнятливим до імплантації бластоцисти [16]. Гени NOXA взаємодіють з іншими ключовими сигнальними молекулами розвитку. У свою чергу, ці інтерактивні шляхи рекрутують гени, які можуть бути необхідними для імплантації, такі як Msx-1 [15]. З цих спостережень очевидно, що сприйнятливості ендометрія є потенційною мішенню для сприятливого впливу VD. Разом з NOXA10, також відомо, що VD посилює експресію інших генів, таких як остеопонтин і кальбіндин, які є критичними для імплантації ембріона [14].

Висновки

У пацієнток циклів IVF-ET з повторними невдачами імплантації відмічається зниження сироваткових рівнів VD, причому в цій когорті переважають жінки з дефіцитом VD.

Напрямки подальших досліджень. Потребується визначення тривалості і ефективності застосування добавок VD щодо результатів комплексного відновлення сприйнятливості ендометрія в жінок з повторними невдачами імплантації.

Жирепарыпа/References:

1. Effect of vitamin D supplementation on assisted reproduction technology (ART) outcomes and underlying biological mechanisms: protocol of a randomized clinical controlled trial. The "supplementation of vitamin D and reproductive outcome" (SUNDRO) study / Paffoni A., Somigliana E., Sarais V., et al. // *BMC Pregnancy Childbirth*. – 2019. – Vol. 19, N 1. – P. 395.
2. Faisal R. Correlation between 25-hydroxy vitamin D levels in women and in vitro fertilization outcomes: A cross-sectional study / Faisal R., Alhalabi M., Alquobaili F. // *Ann. Med. Surg. (Lond)*. – 2022. – Vol. 80:104126.
3. ESHRE good practice recommendations on recurrent implantation failure / ESHRE Working Group on Recurrent Implantation Failure; Cimadomo D., de Los Santos M.J., et al. // *Hum. Reprod. Open*. – 2023. – Vol.15, N 2023(3):hoad023.
4. 25(OH)VitD and human endocrine and functional fertility parameters in women undergoing IVF/ICSI.) / Tian M., Zeng S., Cai S., et al. // *Front Endocrinol. (Lausanne)*. – Vol. 13:986848.
5. The role of serum vitamin D in patients with normal ovarian reserve undergoing the first IVF/ICSI cycle / Luo R., Wang J., Yang Y., et al. // *Front Endocrinol. (Lausanne)*. – 2023. – Vol. 14:1249445.
6. Induction of Endometrial HOXA 10 Gene Expression by Vitamin D and its Possible Influence on Reproductive Outcome of PCOS Patients Undergoing Ovulation Induction Procedure / Shilpasree A.S., Kulkarni V.B., Shetty P., et al. // *Indian J. Endocrinol. Metab*. – 2022. – Vol. 26, N 3. – P. 252-258.
7. Vitamin D Supplementation Improves Uterine Receptivity in a Rat Model of Vitamin D Deficiency: A Possible Role of HOXA-10/FKBP52 / Ashour H., Gamal .SM., Sadek N.B., et al. // *Axis. Front. Physiol*. – 2021. – Vol. 12:744548.
8. Ersahin S.S. Serum 25-hydroxyvitamin D correlates with endometrial HOXA10 mRNA expression / Ersahin S.S., Ersahin A. // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci*. – 2022. – Vol. 26, N 10. – P. 3483-3486.
9. Clinical Practice in the Prevention, Diagnosis and Treatment of Vitamin D Deficiency: A Central and Eastern European Expert Consensus Statement / Pludowski P., Takacs I., Boyanov M., et al. // *Nutrients*. – 2022. – Vol. 14, N 7. – P. 1483.
10. Direct regulation of HOXA10 by 1,25-(OH)2D3 in human myelomonocytic cells and human endometrial stromal cells / Du H., Daftary G.S., Lalwani S.I., Taylor H.S. // *Mol. Endocrinol*. – 2005. – Vol. 19, N. 9. – P. 2222-33.
11. Characterization of VDR and CYP27B1 expression in the endometrium during the menstrual cycle before embryo transfer: implications for endometrial receptivity / Guo J., Liu S., Wang P., et al. // *Reprod. Biol. Endocrinol*. – 2020. – Vol. 18, N 1. – P. 24.
12. Ersahin S.S. Serum 25-hydroxyvitamin D correlates with endometrial HOXA10 mRNA expression / Ersahin S.S., Ersahin A. // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci*. – 2022. – Vol. 26, N 10. – P. 3483-3486.
13. Induction of Endometrial HOXA 10 Gene Expression by Vitamin D and its Possible Influence on Reproductive Outcome of PCOS Patients Undergoing Ovulation Induction Procedure / Shilpasree A.S., Kulkarni V.B., Shetty P., et al. // *Indian J. Endocrinol. Metab*. – 2022. – Vol. 26, N 3. – P. 252-258.
14. Vitamin D Status Relates to Reproductive Outcome in Women With Polycystic Ovary Syndrome: Secondary Analysis of a Multicenter Randomized Controlled Trial / Pal L., Zhang H., Williams J., et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. – 2016. – Vol.101, N 8. – P. 3027-35.
15. Palomba S. Endometrial function in women with polycystic ovary syndrome: a comprehensive review / Palomba S., Piltonen T.T., Giudice L.C. // *Hum. Reprod. Update*. – 2021. – Vol. 27, N 3. – P. 584-618.
16. Does vitamin D supplementation improve ovarian reserve in women with diminished ovarian reserve and vitamin D deficiency: a before-and-after intervention study / Aramesh S., Alifarja T., Jannesar R., et al. // *BMC Endocr. Disord*. – 2021. – Vol. 21, N 1. – P. 126.

Внесок авторів

Носенко О.М. - Концептуалізація, методологія ; формальний аналіз.

Демідчик Р.Я. - збір даних; написання статті: статистична обробка матеріалів. Всі автори прочитали й погодилися з опублікованою версією рукопису.

Фінансування

Це дослідження не отримало зовнішнього фінансування

Висновок комісії по біоетиці

Для проведення дослідження отримано позитивне рішення комісії з біоетики Одеського національного медичного університету (протокол № 2/21 від 08.11.2021), дотримано основних морально-етичних принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації з біомедичних досліджень.

Заява про поінформовану згоду

Від пацієнта (-ів) було отримано письмову поінформовану згоду на обробку персональних даних та їх подальше використання.

Заява про доступність даних

Вся інформація знаходиться у відкритому доступі, дані щодо конкретного пацієнта можуть бути отримані на запит у провідного автора.

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів

Робота надійшла в редакцію 19.10.2023 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 616.33-002-022:628.1

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.10606674>

А. О. Авраменко, Т. Г. Болотникова, Г. К. Магденко, В. М. Димо, Т. І. Дубінець

МЕХАНІЗМ ФОРМУВАННЯ СИМПТОМУ «ПЕЧІЯ» У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНИМ НЕАТРОФІЧНИМ ГАСТРИТОМ ПРИ ВЖИВАННІ ЗВИЧАЙНОЇ ПИТНОЇ ВОДИ

Міжнародний класичний університет ім. Пилипа Орлика,
м. Миколаїв, Україна

Authors' Information

Avramenko A. A. - <https://orcid.org/0000-0002-9652-089X>

Dubinet T. I. - ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9652-089X>.

Summary. Avramenko A. A., Bolotnikova T. G., Magdenko A. K., Dimo V. N., Dubinets T. I. **THE MECHANISM OF FORMATION OF THE SYMPTOM OF “HEARTBURN” IN PATIENTS WITH CHRONIC NEATROPHIC GASTRITIS WHEN CONSUMPTION OF REGULAR DRINKING WATER.** - *International Classical University named after Pylyp Orlik, Nikolaev. e-mail: aaahelic@gmail.com.* The discovery in 1983 of a bacterium called *Helicobacter pylori* (HP) changed views on the etiology and pathogenesis of diseases such as chronic non-atrophic gastritis (CNG), peptic ulcers and gastric cancer. One of the manifestations of CNG in the acute stage is the symptom of “heartburn,” which is associated with the reflux of acidic stomach contents into the esophagus. However, when surveyed, some patients note that the symptom of “heartburn” appears not only after eating, but even after drinking liquid in the form of plain water, which should dilute the acidity of the gastric juice. Purpose of the study: to study the mechanism of formation of the heartburn symptom when taking liquid in the form of water.

Носенко О. М., Демидчик Р. Я.
**СТАТУС ВІТАМІНУ D У БЕЗПЛІДНИХ
 ЖІНОК З ПОВТОРНИМИ
 НЕВДАЧАМИ ІМПЛАНТАЦІЇ**50

Nosenko O. M., Demidchik R. Ya.
**VITAMIN D STATUS IN INFERTIL
 WOMEN WITH REPEATED
 IMPLANTATION FAILURES** 50

Авраменко А. О., Болотникова Т. Г.
 Магденко Г. К., Димо В. М.
 Дубінець Т. І.
**МЕХАНІЗМ ФОРМУВАННЯ
 СИМПТОМУ «ПЕЧІЯ» У ПАЦІЄНТІВ
 З ХРОНІЧНИМ НЕАТРОФІЧНИМ
 ГАСТРИТОМ ПРИ ВЖИВАННІ
 ЗВИЧАЙНОЇ ПИТНОЇ ВОДИ**
56

Avramenko A. A., Bolotnikova T. G.
 Magdenko A. K., Dimo V. N.
 Dubinets T. I.
**THE MECHANISM OF FORMATION OF
 THE SYMPTOM OF “HEARTBURN” IN
 PATIENTS WITH CHRONIC
 NEATROPHIC GASTRITIS WHEN
 CONSUMPTION OF REGULAR
 DRINKING WATER**.....56

Лоскутова І. В., Марічереда В. Г.
 Москаленко Т. Я., Бічевська Р. Г.
 Бикова Н. А.
**АНТИОКСИДАНТНИЙ ЗАХИСТІ
 ЛІПІДНИЙ СПЕКТР КРОВІ У
 ПАЦІЄНТОК З ХРОНІЧНИМИ
 ЗАХВОРЮВАННЯМИ ГЕПАТОБІЛІ-
 АРНОЇ СИСТЕМИ ПРИ ОБТЯЖЕ-
 НОМУ АКУШЕРСЬКОМУ АНАМНЕЗИ
 В ПРЕГРАВІДАРНОМУ ПЕРІОДІ**.... 61

Loskutova I. V., Marichereda V. G.
 Moskalenko T. Ia., Bichevska R. G.
 Bykova N. A.
**ANTIOXIDANT PROTECTION AND
 BLOOD LIPID SPECTRUM IN
 PATIENTS WITH CHRONIC DISEASES
 OF THE HEPATOBILIARY SYSTEM
 WITH A COMPLICATED OBSTETRIC
 HISTORY IN THE PREGRAVIDAR
 PERIOD**61

Якименко О. О., Чернишова К. С.
 Бондар В. М.
**ЕФЕКТИВНІСТЬ КОМПЛЕКСНОГО
 ЛІКУВАННЯ З ВИКОРИСТАННЯМ
 ДОЗОВАНИХ ФІЗИЧНИХ НАВАНТА-
 ЖЕНЬ, ДІЄТИ ТА МЕТФОРМІНУ В
 КОРЕКЦІЇ ПОРУШЕНЬ ВУГЛЕВОД-
 НОГО ОБМІНУ У ПАЦІЄНТІВ
 МОЛОДОГО ВІКУ З АРТЕРІАЛЬНОЮ
 ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ТА СУПУТНИМ
 ОЖИРІННЯМ**.....67

Yakymenko O., Chernyshova K.
 Bondar V.
**EFFECTIVENESS OF COMPLEX
 TREATMENT USING CONTROLLED
 PHYSICAL EXERCISES, DIET AND
 METFORMIN IN THE CORRECTION
 OF CARBOHYDRATE METABOLISM
 DISORDERS IN YOUNG PATIENTS
 WITH ARTERIAL HYPERTENSION
 AND CONCOMITANT
 OBESITY**..... 67

Авраменко А. О., Болотникова Т. Г.
 Магденко Г. К., Димо В. М.
 Дубінець Т.
**ГЕЛІКОБАКТЕРНА ІНФЕКЦІЯ ЯК
 ПРИЧИНА ВИНИКНЕННЯ
 НЕПРИЄМНОГО ЗАПАХУ З РОТА У
 ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНИМ
 НЕАТРОФІЧНИМ ГАСТРИТОМ**74

Avramenko A. A., Bolotnikova T. G.
 Magdenko A. K., Dimo V. N.
 Dubinets T. I.
**HELICOBACTER INFECTION AS A
 CAUSE OF UNPLEASANT ODOR FROM
 THE MOUTH IN PATIENTS WITH
 CHRONIC NEATROPHIC GASTRITIS**
74