
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Державне підприємство Український науково-дослідний інститут
медицини транспорту

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

№ 3 (104)
(липень - вересень)

Одеса 2024

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, 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. Ніколич (Хорватія), М. Г. Проданчук (Київ), М. С. Регеда (Львів), А. М. Сердюк (Київ), К. О. Талалаєв (Одеса)

Адреса редакції

65039, ДП УкрНДІ медицини транспорту
м. Одеса, вул. Канатна, 92
e-mail nymba.od@gmail.com
Наш сайт - www.medtrans.com.ua

Редактор Н. І. Єфременко

Здано до набору **24.06.2024 р.** Підписано до друку **28.06.2024 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

MINISTRY OF HEALTH CARE OF UKRAINE

State enterprise Ukrainian Research Institute of Transport
Medicine

JOURNAL OF MARINE MEDICINE

Scientific and practical journal
It is published 4 times a year

Founded in 1997. The magazine is a professional publication of the main results of thesis's and works in the field of medical sciences

(Order of the Ministry of Education and Science of Ukraine No. 886 (Appendix 4)
dated July 2, 2020)

Certificate of state registration of printed mass media series KV No. 18428-7228PR

No. 2 (103)
(April - June)

Odessa 2024

EDITORIAL BOARD

Chief editor A. I. Gozhenko

O. M. Ignatiev (deputy editor-in-chief), N. A. Matsegora (responsible secretary), N. S. Badiuk, E. P. Belobrov, R. S. Vastyanov, V. S. Hoydyk, M. I. Golubyatnikov, A. A. Gudyma, G. S. Manasova, V. V. Ogorenko, T. P. Oparina, I. V. Savitsky, S. M. Pasichnyk, E. M. Psiadlo, N. D. Filipets, V. V. Shukhtin

EDITORIAL COUNCIL

H. S. Bozov (Bulgaria), I. V. Denysenko (IMHA), V. A. Zhukov (Poland), S. Idnani (India), A. G. Kyrychenko (Dnipro), M. O. Korzh (Kharkiv), I. F. Kostyuk (Kharkiv), M. M. Korda (Ternopil), N. Nikolic (Croatia), M. G. Prodanchuk (Kyiv), M.S. Regeda (Lviv), A. M. Serdyuk (Kyiv), K. O. Talalaev (Odeca)

Address of the editorial office

Address of the editorial office

65039, SE UkrNDI for medicine of transport

Odessa, str. Kanatna, 92

e-mail nymba.od@gmail.com

Our website - www.medtrans.com.ua; herald.org.ua

Editor N. I. Yefremenko

Submitted for typing on **06/24/2024**. Signed for printing on **06/28/2024**. Format 70×108/164

Offset paper No. 2. Offset printing. Terms and conditions - print sheet. .

Deputy No. 2/9/15 Circulation 100 approx.

Внесок авторів/ authors' contribution:

Концептуалізація (Бойко А.І., Щирін О.Л.), методологія (Бойко А.І.), формальний аналіз (Щирін О.Л.), керування даних (Щирін О.Л.), формування висновків (Бойко А.І., Щирін О.Л.), написання статті (Щирін О.Л.). Всі автори прочитали й погодились з опублікованою версією рукопису.

Фінансування /Funding:

Це дослідження не отримало зовнішнього фінансування.

Заява про доступність даних / Data Availability Statement

Вся інформація знаходиться у відкритому доступі.

Конфлікт інтересів /Conflicts of Interest

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Робота надійшла в редакцію 23.08.2024 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 618.177:618.177-089.888.11:612.631.1-008.64:577.121.7

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.13889146>

О. М. Носенко, Р. Я. Демидчик

ВИРАЖЕНІСТЬ ОКИСЛЮВАЛЬНОГО СТРЕСУ В ЖІНОК З ІМПЛАНТАЦІЙНОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ

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. **EXPRESSION OF OXIDATIVE STRESS IN WOMEN WITH IMPLANTATION FAILURE.** – *The Odessa National medical university; e-mail: nosenko.olena@gmail.com.* **The purpose** of the study is to determine the features of the free radical oxidation (FRO) and antioxidant protection (AOP) systems in women with recurrent implantation failure (RIF). **Material and methods.** 103 women of reproductive age with infertility and RIF of group I, who were repeatedly treated in IVF-ET cycles, and 32 conditionally healthy fertile women of control group K were comprehensively examined. A retrospective analysis of the examination results was performed depending on the onset of pregnancy in the current IVF-ET cycle. Accordingly, the examined women of group I were divided into 2 groups: group A – 35 women with onset of pregnancy in the current cycle of IVF-ET, group B – 68 patients with no onset of pregnancy in the current cycle of IVF-ET. The indicators of FRO and AOP were evaluated. **The results.** Women with RIF have been found to have increased increasing the content of new conjugates of unsaturated fatty acids in the blood plasma by 1.35 times ($p<0.01$), malondialdehyde in blood erythrocytes by 1.90 times ($p<0.01$), peroxide hemolysis of erythrocytes by 1.34 times ($p<0.01$). The reduction of the AOP system during RIF is manifested by a decrease in the activity of superoxide dismutase in the blood plasma by 1.29 times ($p<0.01$), the concentration of tocopherol- α (12.22 ± 0.15) vs. (13.33 ± 0.28) mg/ l,

$p < 0.01$) and retinol ((0.543 ± 0.007) vs. (0.599 ± 0.012) mg/l, $p < 0.01$), total antioxidant activity of plasma – 1.14 times ($p < 0.01$). An imbalance between the FRO and AOP systems leads to endogenous intoxication, which is manifested by an increase in the levels of medium-mass molecules (MMM) 238 by 1.26 times ($p < 0.01$), MMM 354 by 1.29 times ($p < 0.01$), MMM 260 – 1.15 times ($p < 0.01$), MMM 280 – 1.36 times ($p < 0.01$). The imbalance in the functioning of the FRO and AOP systems was more pronounced in RIF patients with failure in the current cycle of IVF-ET than in those women with RIF who became pregnant in the last attempt of IVF-ET. **Conclusion.** The obtained results of the study give reason to believe that RIF in infertile women in IVF-ET cycles develop against the background of disruption of the processes of the reproductive system and the functioning of the AOP system. It is necessary to develop appropriate adjuvant therapeutic and preventive measures during preconception preparation of women of this cohort in order to overcome implantation failure.

Key words: infertility, *in vitro* fertilization, implantation failure, oxidative stress, oxidants, free radical oxidation, antioxidant protection, enzymatic and non-enzymatic antioxidants, endogenous intoxication.

Реферат. Носенко О. М., Демидчик Р. Я. **ВИРАЖЕНІСТЬ ОКИСЛЮВАЛЬНОГО СТРЕСУ В ЖІНОК З ІМПЛАНТАЦІЙНОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ.** Мета дослідження – визначити особливості систем вільнорадикального окислення (ВРО) та антиоксидантного захисту (АОЗ) у жінок з рецидивуючими невдачами імплантації (РНІ). **Матеріал та методи.** Комплексно обстежено 103 жінки репродуктивного віку з безпліддям та РНІ групи І, які неодноразово проходили лікування у циклах IVF-ET, і 32 умовно здорові фертильні жінки контрольної групи К. Виконаний ретроспективний аналіз отриманих результатів обстеження в залежності від настання вагітності у поточному циклі IVF-ET. Відповідно обстежені жінки групи І були розділені на 2 групи: група А – 35 жінок з настанням вагітності у поточному циклі IVF-ET, група Б – 68 пацієнток з відсутністю настання вагітності у поточному циклі IVF-ET. Оцінені показники ВРО і АОЗ. **Результати.** У жінок з РНІ виявлено підвищення вмісту дієнових кон'югат ненасичених жирних кислот у плазмі крові у 1,35 раза ($p < 0,01$), малонового діальдегіду в еритроцитах крові – у 1,90 раза ($p < 0,01$), перекисного гемолізу еритроцитів – у 1,34 раза ($p < 0,01$). Зниження активності системи АОЗ при РНІ проявляється зменшенням активності супероксиддисмутаз плазми крові у 1,29 раза ($p < 0,01$), концентрації токоферолу- α ($(11,22 \pm 0,15)$ проти $(13,33 \pm 0,28)$ мг/л, $p < 0,01$) і ретинолу ($(0,543 \pm 0,007)$ проти $(0,599 \pm 0,012)$ мг/л, $p < 0,01$), загальної антиокислювальної активності плазми – у 1,14 раза ($p < 0,01$). Дисбаланс між системами ВРО і АОЗ приводить до ендогенної інтоксикації, що проявляється збільшенням рівнів молекул середньої маси (МСМ) 238 у 1,26 раза ($p < 0,01$), МСМ 354 – у 1,29 раза ($p < 0,01$), МСМ 260 – у 1,15 раза ($p < 0,01$), МСМ 280 – у 1,36 раза ($p < 0,01$). Дисбаланс функціонування систем ВРО та АОЗ був більш виражений у хворих на РНІ з невдачею у поточному циклі IVF-ET, ніж у тих жінок з РНІ, які завагітніли при останній спробі IVF-ET. **Висновок.** Отримані результати дослідження дають підстави вважати, що РНІ у безплідних жінок у циклах IVF-ET розвиваються на тлі порушення процесів ВРО і функціонування системи АОЗ. Потрібна розробка відповідних ад'ювантних лікувально-профілактичних засобів при прекоцепційній підготовці жінок цієї когорти з метою подолання імплантаційної недостатності.

Ключові слова: безпліддя, запліднення *in vitro*, імплантаційна недостатність, окислювальний стрес, оксидант, вільнорадикальне окислення, антиоксидантний захист, ферментні та неферментні антиоксиданти, ендогенна інтоксикація.

Безпліддя вважається серйозною проблемою громадського здоров'я, вражає 1 з 6 пар репродуктивного віку в усьому світі [1]. Відколи вперше було запроваджено в 1978 році, запліднення *in vitro* - ембріотрансфер (IVF-ET), воно принесло надію та велику користь мільйонам безплідних пар. В даний час IVF-ET широко використовується в усьому світі, щорічно проводиться понад 2 000 000 циклів [2, 3]. Незважаючи на значний прогрес у допоміжних репродуктивних технологіях (ДРТ), імплантація залишається критичною

перешкодою в IVF-ET [4]. Понад 50% циклів IVF-ET все ще не вдаються через недостатність (невдачу) імплантації (implantation failure) [5, 6].

За останнім консенсусом Європейської Асоціації людської репродукції та ембріології (ESHRE) 2023 року, імплантаційна недостатність, або рецидивуюча невдача імплантації (РНІ), описує сценарій, за якого перенесення ембріонів, які вважаються життєздатними, не призводить до позитивного тесту на вагітність у конкретної пацієнтки досить часто, щоб вимагати розгляду подальших досліджень та/або втручань [7]. РНІ визначається для всіх вікових категорій при відсутності імплантації після двох переносів еуплоїдних ембріонів гарної якості. Якщо ембріони незвісної плідності, то для жінок < 35 років РНІ виставляється при ненастанні вагітності після 3 ЕТ, 35-39 років – після 4 ЕТ, ≥ 40 років – після 6 ЕТ [7]. У 2023 р. ESHRE визнала потребу в дослідженні причин РНІ як один із 10 провідних пріоритетів досліджень у сфері допоміжної репродукції [7].

Окислювальний стрес є однією з основних причин порушення генеративної функції [8, 9]. Окислювальний стрес, який виникає внаслідок дисбалансу між активними формами кисню (АФК) і захисними антиоксидантами, впливає на всю репродуктивну тривалість життя чоловіків і жінок. На контрольованих рівнях окислювальний стрес полегшує деякі фізіологічні репродуктивні функції, але на більш високих рівнях він бере участь у патологічних процесах у репродуктивному тракті, які сприяють безпліддю та поганим результатам вагітності. Окислювальний стрес індукує безпліддя у жінки за допомогою різноманітних механізмів [10], маючи прямий вплив на ооцит, ембріон та імплантацію, викликаючи перекисне окислення ліпідів клітинної мембрани, окислення клітинного білка та пошкодження ДНК [11]. Надлишок АФК може перевищити перешкодити ендометрію, який зазвичай функціонує для підтримки ембріона та його розвитку [10], тоді як відповідний розвиток ембріона та сприйнятливий ендометрій є вирішальними факторами для успішної імплантації [12]. Сприйнятливість ендометрія є критичною для опозиції, адгезії та інвазії бластоцисти під час складного процесу імплантації.

Мало вивченим питанням є визначення стану окислативної системи у жінок з РНІ.

Мета дослідження – визначити особливості систем вільнорадикального окислення та антиоксидантного захисту у жінок з рецидивуючими невдачами імплантації.

Матеріал та методи дослідження

Робота виконувалася на протязі 2021-2024 років на базі Одеського національного медичного університету (ОНМедУ), Університетської клініки «Центр реконструктивної та відновної медицини» ОНМедУ, ТОВ «Клініка репродуктивної медицини «Надія Одеса»». Дослідження ухвалено Комісією з питань біоетики (протокол №2/21 від 08. 11. 2021). Від усіх пацієнток отримана інформована згода на участь в дослідженні.

Комплексно обстежено 103 жінки репродуктивного віку з безпліддям та РНІ групи І, які неодноразово проходили лікування у циклах IVF-ET, і 32 умовно здорові фертильні жінки контрольної групи К. Був проведений черговий цикл контрольованої стимуляції яєчників (КСЯ) за протоколом з антагоністами гонадотропін-релізинг-гормону. Отримані ембріони генетично тестували, вітрифікували і переносили тільки еуплоїдні вітрифіковані ембріони після відігрівання в сегментованому циклі. Виконаний ретроспективний аналіз отриманих результатів обстеження в залежності від настання вагітності у поточному циклі IVF-ET. Відповідно обстежені жінки групи І були розділені на 2 групи: група А – 35 жінок з настанням вагітності у поточному циклі IVF-ET, група Б – 68 пацієнток з відсутністю настання вагітності у поточному циклі IVF-ET.

Вивчали вміст таких оксидантів, як: дієнові кон'югати (ДК) ненасичених жирних кислот в плазмі, малоновий діальдегід (МДА) в еритроцитах крові, перекисний гемоліз еритроцитів.

Вміст в плазмі крові ДК досліджували методом Z. Placer (1966) у модифікації В.Б. Гаврилова і співавт. (1983) [13] при величині піка поглинання кон'югованих дієнових структур гідроперекисів ліпідів при довжині хвилі 233 нм.

Рівень МДА в еритроцитах крові установлювали методом J.A. Knight (1988) [14]. При нагріванні у кислому середовищі частина продуктів ВРО, які належать до класу ендоперекисів, розкладається з утворенням МДА. Взаємодія МДА з тіобарбітуровою кислотою веде до утворення забарвленого комплексу (рожевий колір). Екстинкцію МДА в

еритроцитах крові реєстрували при довжині хвиль 532 нм і 590 нм.

Перекичний гемоліз еритроцитів визначали калориметрично при довжині хвилі 540 нм по екстинкції позаеритроцитарного гемоглобіну при порівнянні спонтанного лізису еритроцитарних мембран, викликаного водою і пероксидним окисленням ліпідів киснем повітря (F. C. Tiager, 1968) [15].

Для оцінки стану системи антиоксидантного захисту (АОЗ) визначали загальну антиокислювальну активність (ЗАОА) плазми крові, активність супероксиддисмутази і каталази. Резерви антиоксидантної системи крові в цілому оцінювали за показниками ЗАОА плазми методом Г.І. Клебанова та співавт. (1988) [16], який заснований на здатності плазми крові, яка аналізується, гальмувати накопичення активних продуктів тіобарбітурової кислоти в суспензії жовткових ліпопротеїдів, взятої в якості модельної системи вільнорадикального окислення. Екстинкцію реєстрували при довжині хвилі 532 нм.

Активність супероксиддисмутази (СОД) оцінювали методом Fridovich в модифікації О.П. Макаревича і співавт. (1983) [17], який заснований на здатності ферменту гальмувати реакцію автоокислення адреналіну в адренохром при рН 10,2. Екстинкцію реєстрували при довжині хвилі 540 нм.

Принцип спектрофотометричного вимірювання активності сироваткової каталази (Ка) заснований на здатності перекису водню утворювати при взаємодії з розчином молібдену амонію стійкий забарвлений комплекс жовтого кольору [18]. Екстинкцію розчину вимірювали при довжині хвилі 410 нм.

Вміст сироваткового ретинолу і α -токоферолу визначали методом високоефективної рідинної хроматографії за допомогою аналізатора і тест-систем HPLC-System 1200, Agilent with UV-detector; Recipe complet Kit (Німеччина) відповідно інструкціям фірми.

При визначенні рівня ендогенної інтоксикації досліджували концентрацію молекул середньої маси (МСМ) методом Н.І. Габриелян і співавт. (1983) у модифікації А.Н. Ковалевського і співавт. (1989) [19] шляхом осадження крупних білкових молекул 15 % розчином трихлорацетової кислоти і з наступним вимірюванням оптичної щільності супернатанту. Детекцію МСМ у супернатанті проводили при довжинах хвиль 238 нм для вивчення фракції, що вміщує амінопептиди, 254 нм – пептиди, 260 нм – нуклеотиди, 280 нм – ароматичні хромофори.

Вибіркові дані оцінювалися за кількісною, номінальною та ранжированою шкалами. Одержані результати обробляли на ЕОМ типу IBM PC із застосуванням пакету програм Microsoft Excel 2019 і методів аналітичної статистики: за допомогою вибіркового методу оцінювали параметри генеральної сукупності за даними вибірки. Кількісні змінні описували за допомогою середнього значення (М), стандартної похибки середнього значення (\pm SEM). t-критерій Стьюдента застосовували для порівняння середніх значень незалежних вибірок та зв'язаних (залежних) вибірок. Значення $p < 0,05$ вважали статистично значущими.

Результати та їх обговорення

Вік обстежених жінок групи І коливався від 25 до 37 років і в середньому склав: у групі І (31,97 \pm 0,34) років, у групі А – (32,20 \pm 0,61) років, у групі Б – (31,38 \pm 0,40) років, у групі К – 32,38 \pm 0,59 років ($p > 0,05$).

Аналіз антропометричних даних показав, що розподіл показників росту, маси, ІМТ не мав статистично значимих розходжень між досліджуваними групами. ІМТ дорівнював (22,23 \pm 0,45) кг/м² у групі І, (22,41 \pm 0,83) кг/м² – у групі А і (22,28 \pm 0,53) кг/м² – у групі Б, (22,27 \pm 0,85) кг/м² – у контролі ($p > 0,05$).

Первинне безпліддя серед жінок з РНІ спостерігалось у групі І у 45 (43,69 %) пацієнток, у тому числі у групі А у 13 (37,14 %) жінок і у групі Б у 36 (52,94 %) осіб, тоді як вторинне – відповідно у 58 (56,31 %), у 22 (62,86 %) і у 36 (52,94 %) випадків ($p > 0,05$). Тривалість безпліддя склала в середньому у групі І (9,52 \pm 0,30) років, у тому числі, у групі А – (9,26 \pm 0,53) років, у групі Б – (9,66 \pm 0,37) років. Переважною когортою серед жінок з РНІ були жінки з тривалістю безпліддя від 6 до 10 років (група А – 21 (60,00 %) і група Б – 42 (61,76 %) особи, $p > 0,05$). Середня кількість попередніх циклів КСЯ у групі І склала (2,01 \pm 0,07) і число переносів ембріонів (5,44 \pm 0,11), у групі А відповідно – (2,03 \pm 0,11) і (5,51 \pm 0,20), у групі Б – (2,00 \pm 0,08) і (5,40 \pm 0,13).

Реакції біологічного окислення супроводжуються утворенням вільних радикалів –

частинок, що мають на зовнішній валентній орбіталі неспарені електрони. Це обумовлює високу хімічну активність цих радикалів. Наприклад, вони вступають у реакцію з ненасиченими жирними кислотами мембран, порушуючи їх структуру. ДК є первинними продуктами перекисного окислення ліпідів. При ВРО арахідонової кислоти відбувається відрив водню в α -положенні по відношенню до подвійного зв'язку, що призводить до переміщення цього подвійного зв'язку з утворенням ДК [21]. ДК відносяться до токсичних метаболітів, які мають пошкоджуючу дію на ліпопротеїди, білки, ферменти і нуклеїнові кислоти. Ліпопероксиди є досить нестійкими і піддаються подальшій окисній дегенерації. При цьому накопичуються вторинні продукти окислення, найбільш важливими з яких є ненасичені альдегіди (МДА). Продуктами взаємодії МДА з аміновмісними сполуками є шиффові основи. Реактанти тіобарбітурової кислоти (ТБК-реактанти) (МДА) – вторинні продукти ПОЛ. Як відомо, МДА утворюється тільки з жирних кислот з трьома і більше подвійними зв'язками. МДА належить важлива роль у синтезі простагландинів, прогестерону та інших стероїдів. Негативна роль МДА полягає в тому, що він зшиває молекули ліпідів і знижує плинність мембрани. Внаслідок цього мембрана стає більш крихкою. Порушуються процеси, пов'язані зі зміною поверхні мембрани: фагоцитоз, піноцитоз, клітинна міграція та ін. За швидкістю окислення МДА можна робити висновки про активацію ВРО. МДА – ендогенний альдегід, який є клініко-лабораторним маркером окислювального стресу і використовується для прогнозу та контролю лікування широкого спектра захворювань. Важкий перебіг захворювань пов'язаний із найбільш високими показниками МДА [21].

За результатами проведеного дослідження встановлено, що при РНІ порівняно з контролем здійснюється накопичення продуктів ВРО, у тому числі, рівень ДК ненасичених жирних кислот у плазмі крові ($(2,02 \pm 0,02)$ Од/мл) у групі І ($(2,74 \pm 0,04)$ Од/мл) був вище у 1,35 раза ($p < 0,01$), у групі А ($(2,44 \pm 0,06)$ Од/мл) – у 1,21 ($p < 0,01$), у групі Б ($(2,89 \pm 0,04)$ Од/мл) – у 1,43 ($p < 0,01$); МДА в еритроцитах крові ($(6,28 \pm 0,12)$ мкмоль/г білка) у групі І ($(9,85 \pm 0,50)$ мкмоль/г білка) – у 1,90 раза ($p < 0,01$), у групі А ($(9,85 \pm 0,50)$ мкмоль/г білка) – у 1,57 ($p < 0,01$), у групі Б – у 2,06 ($p < 0,01$); перекисного гемолізу еритроцитів ($(4,63 \pm 0,16)$ % у групі І ($(5,44 \pm 0,16)$ %) – у 1,34 раза ($p < 0,01$), у групі А ($(5,37 \pm 0,20)$ %) – у 1,16 раза ($p < 0,01$), у групі Б ($(6,62 \pm 0,30)$ %) – у 1,43 раза ($p < 0,01$) (табл. 1).

Таблиця 1

Показники ВРО у жінок з РНІ, М \pm SEM

Група	ДК, у Од/мл	МДА, мкмоль/г білка	Перекисний гемоліз еритроцитів, %
І, n=103	$2,74 \pm 0,04^{\text{к}}$	$11,89 \pm 0,28^{\text{к}}$	$6,20 \pm 0,21^{\text{к}}$
А, n=35	$2,44 \pm 0,06^{\text{к,б}}$	$9,85 \pm 0,50^{\text{к,б}}$	$5,37 \pm 0,20^{\text{к,б}}$
Б, n=68	$2,89 \pm 0,04^{\text{к,а}}$	$12,95 \pm 0,26^{\text{к,а}}$	$6,62 \pm 0,30^{\text{к,а}}$
К, n=32	$2,02 \pm 0,02$	$6,28 \pm 0,12$	$4,63 \pm 0,16$
Примітка. к, а, б – статистично вірогідна різниця відносно показників груп К, А, Б, $p < 0,05$.			

Накопичення МДА перевищувало накопичення ДК у пацієток з РНІ в 1,41 раза ($p < 0,01$). Підвищення рівнів продуктів ВРО, як й очікувалося, було більш вираженим у жінок з невдалою спробою поточного IVF-ET: рівень ДК ненасичених жирних кислот у плазмі крові пацієток групи Б був вище порівняно такого у групі А у 1,19 раза ($p < 0,01$), МДА в еритроцитах крові – у 1,31 раза ($p < 0,01$); перекисного гемолізу еритроцитів – у 1,23 раза ($p < 0,01$) (див. табл. 1).

З фізіологічної точки зору АФК і антиоксиданти беруть активну участь у регуляції безлічі жіночих репродуктивних процесів, таких як циклічні зміни лютеїну та ендометрія, розвиток фолікулів, овуляція, запліднення, ембріональна імплантація, збереження вагітності

та пологи [21]. Функціонування системи генерації АФК й системи АОЗ багато в чому визначає цілісність біомембран усіх клітин організму, і в першу чергу клітин крові. У нормі близько 1 % гемоглобіну у людини за добу окислюється до метгемоглобіну. Супероксиданіон, що утворюється в цій реакції, має досить високу активність, оскільки здатний ініціювати перекисне окиснення поліненасичених жирних кислот еритроцитарної мембрани. Крім ендогенних активних форм кисню, еритроцити зазнають впливу кисневих радикалів, які секретиуються багатьма клітинами організму. Продукція активних форм кисню багаторазово зростає в умовах патології. Наслідком порушення рівноваги між цими системами є збільшення перекисного окислення ліпідів і зниження стабільності мембран еритроцитів. Перекисний гемоліз еритроцитів є чутливим показником, який відображує про- і антиоксидантний баланс організму [22].

Основна роль антиоксидантів у біологічних системах полягає в запобіганні або затримці окислення біологічних молекул. Антиоксиданти пригнічують рівень окислювального стресу, що, у свою чергу, зменшує пошкодження біологічних молекул, викликане окисленням [23]. У живих системах була розроблена складна система АОЗ, що включає як антиоксидантні ферменти, так і неферментативні антиоксиданти з малою молекулярною вагою [24].

Перша (передня) лінія АОЗ від підвищеного окислювального стресу досягається за допомогою ендогенних супероксидних радикальних дисмутаційних ферментів (СОД) і ферментів, які видаляють пероксид водню (Ка, глутатіонпероксидаза). Друга лінія АОЗ включає низькомолекулярні антиоксиданти, такі як вітамін С, вітамін Е, каротиноїди, флавоноїди та інші екзогенні низькомолекулярні антиоксиданти. Третя лінія АОЗ базується на виснаженні окислених молекул. Парадоксально, але синтез деяких ферментів, які беруть участь у видаленні окислених біомолекул, запускається видами окислювачів [24].

При аналізі показників АОЗ у жінок з РНІ встановлено, що у цих пацієнток був знижений рівень активності захисту від окислювального стресу (табл. 2).

Таблиця 2

Показники системи АОЗ у жінок з РНІ, М±SEM

Група	Ка, мкат/л	СОД, Од/мг білка	Ретинол (віт. А), мг/л	Токоферол- α (віт. Е), мг/л	ЗАОА, %
I, n=103	15,70±0,36	0,088±0,003 ^к	0,543±0,007 ^к	12,22±0,15 ^к	43,57±0,49 ^к
A, n=35	16,38±0,53	0,093±0,004 ^к	0,589±0,008 ^б	12,71±0,25 ^б	46,40±0,88 ^{к,б}
B, n=68	15,36±0,47	0,085±0,004 ^к	0,519±0,008 ^{к,а}	11,97±0,19 ^{к,а}	42,12±0,51 ^{к,а}
K, n=32	16,04±0,39	0,113±0,003	0,599±0,012	13,33±0,28	49,84±0,43
Примітка. ^{к, а, б} – статистично вірогідна різниця відносно показників груп К, А, Б, p<0,05.					

Ка, що перетворює пероксид водню, має найвищий оберт серед усіх ферментів і здатна розщеплювати мільйони молекул H₂O₂ за секунду до H₂O та O₂. Субклітинна локалізація Ка включає пероксисоми, цитозоль і мітохондрії. Переважно Ка локалізується в пероксисомах. Пероксисомні Ка чутливо модулюють окислювальний стрес на клітинному рівні. Ка активуються, коли концентрація H₂O₂ перевищує певні межі. Пероксисомальний метаболізм H₂O₂ зазвичай пов'язаний з регуляцією пероксисомних функцій, а також важливий для екстрапероксисомальних окисно-відновних мішеней, таких як Forkhead box O3 (FOXO3), головний регулятор активних форм кисню. Ка експресується у всіх органах людини, а найбільша її активність виявлена в печінці, нирках і еритроцитах. Завдяки системі транспорту кисню еритроцити виробляють велику кількість перекису водню, а Ка відповідає за приблизно половину обміну перекису водню [24, 25]. Хоча, як видно з табл. 2, активність Ка плазми крові відносно показників контролю мала у групах з РНІ нижчі показники, але статистично значимих розходжень не спостерігалось. Її рівень у групі I склав (15,38±0,37) мкат/л проти (16,04±0,39) мкат/л у групі К (p>0,05). У групі А активність каталази плазми крові дорівнювала (16,38±0,53) мкат/л проти (15,36±0,47) мкат/л у групі Б (p>0,05).

СОД, що перетворює супероксидний радикал, є найпотужнішим клітинним антиоксидантом і являє собою першу (фронтую) лінію АОЗ організму від біологічних оксидантів. СОД – це ферменти, що містять перехідні метали, які присутні в усіх організмах, що живуть у присутності кисню. Усі ізоформи СОД підтримують окисно-відновний стан клітинних компартментів у фізіологічних межах, забезпечуючи гомеостаз і виживання клітин [810, 812]. Внутрішньоклітинний антиоксидантний захист включає цитозольний Cu,Zn-SOD (СОД1) і мітохондріальний матрикс Mn-SOD (СОД2), який дисмутає супероксид-радикальний аніон ($O_2^{\cdot -}$) на пероксид водню (H_2O_2 і кисень (O_2)). Видалення $O_2^{\cdot -}$ за допомогою СОД запобігає утворенню набагато більш шкідливого пероксинітриду $ONOO^-$ ($O_2^{\cdot -} + NO^{\cdot} \rightarrow ONOO^-$) і зберігає важливий NO^{\cdot} для різних фізіологічно важливих процесів, включаючи розширення судин. Зовнішня поверхня деяких клітин зв'язується з позаклітинною СОД (ЕК-СОД), яка є потужним агентом видалення супероксидних радикалів, які діють у позаклітинному просторі [810]. У проведеному дослідженні виявлено статистично значиме зменшення активності СОД плазми крові у жінок з РНІ порівняно з контролем ((0,113±0,003) Од/мг білка): у групі І ((0,088±0,003) Од/мг білка) – у 1,29 раза (p<0,01), у групі А ((0,093±0,004) Од/мг білка) – у 1,21 раза (p<0,01), у групі Б ((0,085±0,004) Од/мг білка) – у 1,33 раза (p<0,01). Активність СОД плазми крові між групами А і Б не мала статистично вірогідних розходжень.

Вітамін Е, основний жиророзчинний антиоксидант, присутній у всіх клітинних мембранах, захищає від перекисного окислення ліпідів. Радикал токоферолу також може бути безпосередньо відновлений окисно-відновною парою аскорбінова кислота-глутатіон [26]. Вітамін Е разом описує групу споріднених токофенолів і токоферолів. З них α -токоферол найбільш вивчений через його високу біодоступність. Цей жиророзчинний антиоксидант захищає окислення ліпідної мембрани, реагуючи з ліпідними радикалами, які утворюються в ланцюговій реакції перекисного окислення ліпідів. У результаті видаляються вільні радикали, запобігаючи продовженню реакції перекисного окислення та пошкодженню клітинних мембран. Під час цієї реакції утворюється окислений α -токоферол, який взаємодіє з аскорбатами, які відновлюють окислений α -токоферол і повертають його назад до антиоксидантної форми. Крім того, ретинол може взаємодіяти з токофероксильними радикалами та регенерувати α -токоферол. Вітамін Е має протизапальну дію, яка позитивно модулює імунну систему [24, 27, 28]. Нами зареєстровано статистично значиме зниження концентрації токоферолу- α у осіб групи І ((12,22±0,15) мг/л, p<0,01), групи Б ((11,97±0,19) мг/л, p<0,01) порівняно з контролем ((13,33±0,28) мг/л). Сироваткова концентрація токоферолу- α у групі А ((12,71±0,25) мг/л) не мала вірогідних відмінностей з аналогічним показником у контролі, але вірогідно була більше, ніж у групі Б (p<0,01).

Вітамін А структурно пов'язаний з β -каротином (сполука провітаміну А) і складається з двох підгруп: ретинолу (вітамін А₁) і дегідроретинолу (вітамін А₂). Ці молекули відрізняються своїми антиоксидантними механізмами. Вітамін А, який відноситься до великого сімейства вітамінів, може поєднуватися з пероксильними радикалами, діючи як антиоксидант, що розриває ланцюг, перш ніж пероксильні радикали зможуть взаємодіяти з ліпідами та генерувати гідропероксида, таким чином запобігаючи пошкодженню клітин. Каротиноїди можуть поглинати синглетний кисень і пероксильні радикали, обидва з яких є високоактивними та нестабільними. Крім того, каротиноїди можуть проявляти непряму антиоксидантну активність шляхом підвищення активності СОД і Ка [27, 29, 30].

Сироватковий рівень ретинолу у групі І ((0,543±0,007) мг/л, p<0,01), у групі Б ((0,519±0,008) мг/л, p<0,01) був менший порівняно з таким у контролі ((0,599±0,012) мг/л). Сироваткова концентрація ретинолу у групі А ((0,589±0,008) мг/л) статистично не відрізнялася від аналогічного показника у групі К, але вірогідно була більше, ніж у групі Б (p<0,01).

У результаті виявлених змін системи АОЗ ЗАОА плазми у жінок з РНІ була на нижчому рівні порівняно з контролем ((49,84±0,43) %) у групі І ((43,57±0,49) %) у 1,14 раза (p<0,01), у групі А ((46,40±0,88) %) – у 1,06 раза (p<0,01), у групі Б ((42,12±0,51) %) – у 1,18 раза (p<0,01). ЗАОА плазми у групі А вірогідно перевищувала аналогічний показник у групі Б у 1,10 раза (p<0,01).

Для жінок з невдалими спробами IVF-ET і РНІ характерні більше виражена асоційованість факторів безпліддя з комбінацією як запальних захворювань репродуктивної сфери, так і екстрагенітальними запальними процесами, що при розвитку запалення може бути пов'язано з ендogenous інтоксикацією системного характеру. За результатами отриманих даних у проведеному дослідженні встановлено, що, у жінок з РНІ були підвищені рівні маркерів ендogenous інтоксикації, таких як амінопептиди (МСМ 238 нм), пептиди (МСМ 254 нм), нуклеотиди (МСМ 260 нм) і ароматичні хромофори (МСМ 280 нм) порівняно з контролем (табл. 3).

Таблиця 3

Рівень молекул середньої маси різних фракцій у жінок з РНІ, М±SEM, Од/мл

Група	МСМ 238 нм	МСМ 254 нм	МСМ 260 нм	МСМ 280 нм
I, n=103	0,867±0,014 ^к	0,263±0,005 ^к	0,230±0,004 ^к	0,297±0,005 ^к
A, n=35	0,788±0,023 ^{к,б}	0,243±0,006 ^к	0,219±0,007 ^{к,б}	0,266±0,007 ^{к,б}
B, n=68	0,907±0,015 ^{к,а}	0,273±0,006 ^к	0,235±0,005 ^{к,а}	0,313±0,006 ^{к,а}
K, n=32	0,687±0,005	0,204±0,003	0,200±0,005	0,219±0,004
Примітка. ^{к, а, б} – статистично вірогідна різниця відносно показників груп К, А, Б, p<0,05.				

Вміст МСМ 238 в сироватці крові перевищував відповідний в контролі ((0,687±0,005) Од/мл) у групі I у 1,26 раза ((0,867±0,014) Од/мл, p<0,01), у групі А – у 1,15 ((0,788±0,023) Од/мл, p<0,01), у групі Б – у 1,32 ((0,907±0,015) Од/мл, p<0,01); МСМ 354 – відповідно у 1,29 раза ((0,263±0,005) Од/мл, p<0,01), у 1,19 ((0,243±0,006) Од/мл, p<0,01), у 1,34 ((0,273±0,006) Од/мл, p<0,01) проти ((0,204±0,003) Од/мл) у групі К; МСМ 260 – у 1,15 раза ((0,230±0,004) Од/мл, p<0,01), у 1,09 ((0,219±0,007) Од/мл, p<0,04), у 1,18 ((0,235±0,005) Од/мл, p<0,01) проти ((0,200±0,005) Од/мл) у групі К; ((0,297±0,005) Од/мл, p<0,01), у 1,22 ((0,266±0,007) Од/мл, p<0,01), у 1,43 ((0,313±0,006) Од/мл, p<0,01) проти ((0,219±0,004) Од/мл) у групі К. Вірогідні відмінності між групами А і Б проявлялися збільшеними рівнями у групі Б МСМ 238 у 1,15 раза (p<0,01), МСМ 254 – у 1,12 раза (p<0,01) і МСМ 280 у 1,18 раза (p<0,01).

Висновки

Характерними ознаками підвищення ВРО при РНІ порівняно з контролем є підвищення вмісту ДК ненасичених жирних кислот у плазмі крові у 1,35 раза (p<0,01), МДА в еритроцитах крові – у 1,90 раза (p<0,01), перекисного окислення ліпідів – у 1,34 раза (p<0,01). Зниження системи АОЗ при РНІ проявляється зменшенням активності СОД плазми крові у 1,29 раза (p<0,01), концентрації токоферолу-α ((12,22±0,15) проти (13,33±0,28) мг/л, p<0,01) і ретинолу ((0,543±0,007) проти (0,599±0,012) мг/л, p<0,01), ЗАОА – у 1,14 раза (p<0,01). Дисбаланс між системами ВРО і АОЗ приводить до ендogenous інтоксикації, що проявляється збільшенням рівнів МСМ 238 у 1,26 раза (p<0,01), МСМ 354 – у 1,29 раза (p<0,01), МСМ 260 – у 1,15 раза (p<0,01), МСМ 280 – у 1,36 раза (p<0,01).

Дисбаланс функціонування систем ВРО та АОЗ більш виражений у хворих на РНІ з невдачею у поточному циклі IVF-ET, ніж у тих жінок з РНІ, які завагітніли при останній спробі IVF-ET: реєструється більше накопичення продуктів ВРО (збільшення рівня ДК ненасичених жирних кислот у плазмі крові в 1,35 раза (p<0,01), МДА в еритроцитах крові – в 1,90 раза (p<0,01)), перекисного гемолізу еритроцитів – у 1,23 раза (p<0,01) і більше зниження ЗАОА у 1,10 раза (p<0,01), рівнів неферментних антиоксидантів (токоферолу-α – у 1,06 раза (p<0,01), ретинолу – у 1,13 раза (p<0,01)), що приводить до більш вираженого ендogenous токсикозу (підвищення вмісту МСМ 238 в сироватці крові в 1,15 раза (p<0,01), МСМ 254 – в 1,12 раза (p<0,01), МСМ 280 – в 1,18 раза (p<0,01)).

Отримані результати дослідження дають підстави вважати, що рецидивуючі невдачі імплантації у безплідних жінок у циклах IVF-ET розвиваються на тлі порушення процесів вільнорадикального окислення і функціонування системи антиоксидантного захисту. Потрібна розробка відповідних ад'ювантних лікувально-профілактичних засобів при прекоцепційній підготовці жінок цієї когорти з метою подолання імплантаційної

недостатності.

Література/ References

1. Cariati F. The evolving role of genetic tests in reproductive medicine / Cariati F., D'Argenio V., Tomaiuolo R. // *J. Transl. Med.* – 2019. – Vol. 17(1). – P. 267.
2. 20 years of the European IVF-monitoring Consortium registry: what have we learned? A comparison with registries from two other regions / De Geyter C., Wyns C., Calhaz-Jorge C., et al. // *Hum. Reprod.* – 2020. – Vol. 35(12). – P. 2832-2849.
3. Assisted reproductive technology service availability, efficacy and safety in mainland China: 2016 / Bai F., Wang D.Y., Fan Y.J., et al. // *Hum. Reprod.* – 2020. – Vol. 35(2). – P. 446-452.
4. Bashiri A. Recurrent Implantation Failure-update overview on etiology, diagnosis, treatment and future directions / Bashiri A., Halper K.I., Orvieto R. // *Reprod. Bio. Endocrinol.* – 2018. – Vol. 16 (1). – P. 10.
5. Recurrent implantation failure: definition and management / Coughlan C., Ledger W., Wang Q., et al. // *Reprod. Biomed. Online.* – 2014. – Vol. 28 (1). – P. 14-38.
6. Efficacy of endometrial receptivity testing for recurrent implantation failure in patients with euploid embryo transfers: study protocol for a randomized controlled trial / Lu Y., Mao X., He Y., et al. // *Trials.* – 2024. – Vol. 25(1). – P. 348.
7. 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. – 2023(3):hoad023.
8. Oxidative stress, inflammatory settings, and microRNA regulation in the recurrent implantation failure patients with metabolic syndrome / Sheikhsari G., Soltani-Zangbar M.S., Pourmoghadam Z., et al. // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2019. – Vol. 82(4):e13170.
9. Role of Antioxidant Natural Products in Management of Infertility: A Review of Their Medicinal Potential / Noh S., Go A., Kim D.B., et al. // *Antioxidants (Basel).* – 2020. – Vol. 9 (10). – P. 957.
10. Review on the role of glutathione on oxidative stress and infertility / Adeoye O., Olawumi J., Opeyemi A., Christiania O. // *J.B.R.A. Assist Reprod.* – 2018. – Vol. 22 (1). – P. 61-66.
11. Antioxidants in fertility: impact on male and female reproductive outcomes / Smits R.M., Mackenzie-Proctor R., Fleischer K., Showell M.G. // *Fertil. Steril.* – 2018. – Vol. 110 (4). – P. 578-580.
12. Apoptosis, inflammation, and oxidative stress in infertility: A mini review / Ojo O.A., Nwafor-Ezeh P.I., Rotimi D.E., et al. // *Toxicol. Rep.* – 2023. – Vol.10. – P. 448-462.
13. Гаврилов В. Б. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови / Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. // *Лабораторное дело.* – 1983. – № 3. – С. 33-36 [*Gavrilov VB, Mishkorudnaya MI. Spectrophotometric determination of lipid hydroperoxides in blood plasma. Laboratory work. 1983;3:33-36*]
14. Knight J. A. Specificity of the thiobarbituric acid reaction: its use in studies of lipid peroxidation / Knight J.A., Pieper R.K., McClellan L. // *Clin. Chem.* – 1988. – № 34(12). – P. 2433-8.
15. Горячковский А. М. Клиническая биохимия: Справочное пособие. Одесса: Астропринт, 1998. 608 с. [*Goryachkovsky AM. Clinical biochemistry: Reference manual. Odessa: Astroprint, 1998. 608 p.*]
16. Оценка антиокислительной активности плазмы крови с применением желточных липопротеидов / Клебанов Г.И., Бабенкова И.В., Теселкин Ю.О., и др. // *Лабораторное дело.* – 1988. – № 5. – С. 59-62 [*Klebanov GI, Babenkova IV, Teselkin YuO, Otarov OS, Vladimirov YuA. Evaluation of antioxidant activity of blood plasma using yolk lipoproteins. Laboratory work. 1988;5:59-62*].
17. Макаревич О. П. Активность супероксиддисмутазы в острый период различных заболеваний / Макаревич О. П., Голиков П. П. // *Лабораторное дело.* – 1983. – №

6. – С. 24-27 [Makarevich OP, Golikov PP. Superoxide dismutase activity in the acute period of various diseases. *Laboratory work*. 1983;6:24-2].

18. Метод определения активности каталазы / Корольюк М. А., Иванова Л. И., Майорова И. Г., Токарев В. Е. // *Лабораторное дело*. –1988. – № 1. – С. 16-19 [Korolyuk MA, Ivanova LI, Mayorova IG, Tokarev VE. *Method for determination of catalase activity*. *Laboratory work*. 1988;1:16-19]

19. Ковалевский А. Н., Нифантьев О. Замечания по скрининговому методу определения молекул средней массы / Ковалевский А. Н., Нифантьев О. // *Лабораторное дело*. – 1989. – № 5. – С. 35-39 [Kovalevsky AN, Nifantiev O. *Notes on the screening method for determining average-weight molecules*. *Laboratory work*. 1989;5: 35-39]

20. Подольський Вл. В. Перекисне окислення ліпідів як прояв оксидативного стресу в організмі жінок із змінами репродуктивного здоров'я на тлі соматоформних захворювань із порушенням вегетативного гомеостазу / Подольський Вл.В., Подольський В.В. // *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. – 2017. – № 2. – С. 98-104 [Podolsky VI.V., Podolsky V.V. *Peroxide oxidation is a manifestation of oxidative stress in the body of women due to changes in reproductive health on aphids of somatoform illness due to disruption of vegetative homeostasis*. *Current nutrition in pediatrics, obstetrics and gynecology*. 2017; 2:98-104. doi: 10.11603/24116-4944.2017.2.8095]

21. Das A, Roychoudhury Sh. Reactive Oxygen Species in the Reproductive System: Sources and Physiological Roles. In book: *Oxidative Stress and Toxicity in Reproductive Biology and Medicine*. Edition: 1st. Chapter: 2. Publisher: Springer. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2022 June, p. 9-40.

22. Жадан В. М. Дослідження ступеню перекисного гемолізу еритроцитів при експериментальній емфіземі легень та застосування мексидолу / Жадан ВМ, Коржов ВІ, Осипенко БО. // *Український пульмонологічний журнал*. – 2018. – № 3(Додаток). – С. 49-50 [Zhadan VM, Korzhov VI, Osipenko BO. *Further investigation of the stage of peroxide hemolysis of erythrocytes in experimental emphysema and treatment with Mexidol*. *Ukrainian Pulmonology Journal*. 2018; 3(Addendum):49-5].

23. Gulcin İ. Antioxidants and antioxidant methods: an updated overview / İ. Gulcin // *Arch. Toxicol*. – 2020. – № 94(3). – С. 651-715.

24. Several lines of antioxidant defense against oxidative stress: antioxidant enzymes, nanomaterials with multiple enzyme-mimicking activities, and low-molecular-weight antioxidants / Jomova K., Alomar S.Y., Alwasel S. H., et al. // *Arch. Toxicol*. – 2024. – Vol. 98(5). – P. 1323-1367.

25. Superoxide Dismutase 1 in Health and Disease: How a Frontline Antioxidant Becomes Neurotoxic / Trist B. G., Hilton J. B., Hare D. J., et al. // *Angew Chem. Int. Ed. Engl.* – 2021. – Vol. 60 (17). – P. 9215-9246.

26. A novel and compact review on the role of oxidative stress in female reproduction / Lu J., Wang Z., Cao J., et al. // *Reprod. Biol. Endocrinol*. – 2018. – Vol. 16 (1). – P. 80.

27. Antioxidant and Anti-Tumor Effects of Dietary Vitamins A, C, and E / Didier A. J., Stiene J., Fang L., et al. // *Antioxidants (Basel)*. – 2023. – Vol. 12 (3). – P. 632.

28. Brigelius-Flohé R. Vitamin E research: Past, now and future / R. Brigelius-Flohé. // *Free Radic. Biol. Med*. – 2021. – Vol. 177. – P. 381-390.

29. Pazirandeh S. B. D. Overview of Vitamin A / S. B. D. Pazirandeh. Available online: <https://www.medilib.ir/uptodate/show/2571>

30. Intake of Vitamin E and C in Women of Reproductive Age: Results from the Latin American Study of Nutrition and Health (ELANS) / Busso D., David A., Penailillo R., et al. // *Nutrients*. – 2021. – Vol. 13 (6). – P. 1954.

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 30.07.2024 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 616.37-006:616.33-002.2

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.13889155>

А. О. Авраменко, Г. К. Магденко, С. М. Смоляков, О. В. Дерменжі, Р. М. Короленко

МЕХАНІЗМ ФОРМУВАННЯ РЕАКТИВНОГО ПАНКРЕАТИТУ ПІСЛЯ ЛІКУВАННЯ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ ІНГІБІТОРІВ ПРОТОННОЇ ПОМПИ У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНИМ НЕАТРОФІЧНИМ ГАСТРИТОМ

Міжнародний класичний університет ім. Пилипа Орлика, м. Миколаїв, Україна
Миколаївський обласний центр онкології, 4-а міська лікарня, м. Миколаїв, Україна

Authors' Information

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

Magdenko A.K.. - ID ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-0880-3125>

Summary. Avramenko A. A., Magdenko G. K., Smolyakov S. N., Dermenzhi O. V., Korolenko P. M. **MECHANISM OF FORMATION OF REACTIVE PANCREATITIS AFTER TREATMENT USING PROTON PUMP INHIBITORS IN PATIENTS WITH CHRONIC NEATROPHIC GASTRITIS.** - *International Classical University named after Pylyp Orlik, Nikolaev regional center of oncology, 4th city hospital, Nikolaev. e-mail: aaahelic@gmail.com.* Pancreatitis is one of the most common diseases of the gastrointestinal tract. Its development is associated with various etiological factors: gallstone disease, alcohol, the negative effects of antibiotics, viral infection (including COVID-19). However, pancreatitis can also develop as a result of the action of a negative factor on another organ of the digestive tract - the stomach. Such a factor is pharmacological drugs belonging to the group of proton pump inhibitors (PPIs), which block the synthesis of hydrochloric acid in the parietal cell, which sharply reduces the acidity of gastric juice. **The purpose of the study:** to study the mechanism of formation of reactive pancreatitis after treatment with proton pump inhibitors in patients with chronic non-atrophic gastritis and to provide a pathophysiological explanation for it.

© Авраменко А. О., Магденко Г. К., Смоляков С. М., Дерменжі О. В., Короленко Р. М.

ЗМІСТ	CONTENT
<p align="center">МЕДИЦИНА НЕВІДКЛАДНИХ СТАНІВ</p>	<p align="center">EMERGENCY MEDICINE</p>
<p>Гур'єв С. О., Деркач Р. В. КЛІНІКО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНА СТРУКТУРА ЦИВІЛЬНИХ ПОСТРАЖ- ДАЛИХ З ТРАВМАТИЧНИМИ ПОШКОДЖЕННЯМИ В РЕЗУЛЬТАТІ СУЧАСНИХ БОЙОВИХ ДІЙ5</p>	<p>Guriev S. O., Derkach R. V. CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL STRUCTURE OF CIVILIAN VICTIMS WITH TRAUMATIC INJURIES AS A RESULT OF MODERN COMBAT ACTIONS5</p>
<p align="center">COVID-19</p>	<p align="center">COVID-19</p>
<p>Дінь Тхі Суан Ні, Носенко О. М. СЕКСУАЛЬНЕ ЗДОРОВ'Я ЖІНОК АКТИВНОГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ, ЯКІ ПЕРЕНЕСЛИ ПОМІРНИЙ АБО ТЯЖКИЙ COVID-19, ЩО УСКЛАДНИВСЯ АНОМАЛЬНИМИ МАТКОВИМИ КРОВОТЕЧАМИ..... 12</p>	<p>Din Tkhi Suan Ni, Nosenko O. M. SEXUAL HEALTH OF WOMEN OF ACTIVE REPRODUCTIVE AGE WHO HAVE HAD MODERATE OR SEVERE COVID-19 COMPLICATED BY ABNORMAL UTERINE BLEEDING12</p>
<p>Лісовий В. М., Панасовський М. Л. Семчишин Ю. Р. ВПЛИВ SARS-CoV-2 НА ФЕРТИЛЬНІСТЬ ЧОЛОВІКІВ 21</p>	<p>Lisovyi V., Panasovskyi M. Semchyshyn Y. IMPACT OF SARS-COV-2 ON MEN'S FERTILITY 21</p>
<p align="center">ОРГАНІЗАЦІЯ МЕДИКО- ПРОФІЛАКТИЧНОЇ СЛУЖБИ</p>	<p align="center">ORGANIZATION OF MEDICAL AND PROPHYLACTIC SERVICE</p>
<p>Анчев А. С. ЯКІСТЬ МЕДИЧНИХ ПОСЛУГ - ГЛОБАЛЬНА ВИМОГА31</p>	<p>Anchev A. S. QUALITY OF MEDICAL SERVICES IS A GLOBAL REQUIREMENT.....31</p>
<p align="center">МЕДИЧНІ ТА ЕКОЛОГІЧНІ ПРОБЛЕМИ ПРИМОРСЬКИХ РЕГІОНІВ</p>	<p align="center">MEDICAL AND ECOLOGIC PROBLES OF SEACOAST REGIONS</p>
<p>Золотарьова Н. А., Карпенко Ю. І. ПОНЯТТЯ ГІПЕРМОБІЛЬНОСТІ СУГЛОБІВ ТА ГІПЕРМОБІЛЬНОГО СИНДРОМУ: МЕТОД СПРОЩЕНОЇ ДІАГНОСТИКИ ТА ПОШИРЕНІСТЬ У ПОПУЛЯЦІЇ 39</p>	<p>Zolotareva N. A., Karpenko Yu. I. THE CONCEPT OF JOINT HYPERMOBILITY AND HYPERMOBILITY SYNDROME: A METHOD OF SIMPLIFIED DIAGNOSTIC AND PREVALENCE IN THE POPULATION 39</p>

- Бойко А. І., Щирін О. Л.
**ЕФЕКТИВНІСТЬ БІПОЛЯРНОЇ
 ТРАНСУРЕТРАЛЬНОЇ
 РЕЗЕКЦІЇ/КОАГУЛЯЦІЇ ПРИ
 ЛІКУВАННІ СКВАМОЗНОЇ
 МЕТАПЛАЗІЇ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ
 СЕЧОВОГО МІХУРА46**
- Носенко О. М., Демидчик Р. Я.
**ВИРАЖЕНІСТЬ ОКИСЛЮВАЛЬНОГО
 СТРЕСУ В ЖІНОК З ІМПЛАНТА-
 ЦІЙНОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ53**
- Авраменко А. О., Магденко Г. К.
 Смоляков С. М., Дерменжі О. В.
 Короленко Р. М.
**МЕХАНІЗМ ФОРМУВАННЯ
 РЕАКТИВНОГО ПАНКРЕАТИТУ
 ПІСЛЯ ЛІКУВАННЯ ІЗ ЗАСТОСУВАН-
 НЯМ ІНГІБІТОРІВ ПРОТОННОЇ
 ПОМПИ У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНИМ
 НЕАТРОФІЧНИМ ГАСТРИТОМ.....63**
- Огоренко В. В., Лященко Ю. В.
 Мамчур О. Й.
**ВЗАЄМОВПЛИВ КЛІНІКО-ПСИХО-
 ПАТОЛОГІЧНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ
 ТА ЯКОСТІ ЖИТТЯ У ХВОРИХ З
 ТРИВОЖНО-ДЕПРЕСИВНИМИ
 РОЗЛАДАМИ З ДИСОМНІЄЮ69**
- Железняков О. Ю., Лазуренко В. В.
 Васильєва І. А., Дмитрієва С. А.
 Пелих І. М.
**КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК
 РОЗРОДЖЕННЯ ВАГІТНОЇ З
 ГЕСТАЦІЙНИМ ЦУКРОВИМ
 ДІАБЕТОМ НА ТЛІ ОЖИРІННЯ76**
- Колов Г. Б.
**КЛІНІКО-НОЗОЛОГІЧНА
 ХАРАКТЕРИСТИКА ІНФЕКЦІЙНИХ
 УСКЛАДНЕНЬ У ПАЦІЄНТІВ ПРИ
 ПЕРЕЛОМАХ ВЕРХНЬОЇ КІНЦІВКИ
83**
- Boyko A. I., Shchyrin O. L.
**EFFICIENCY OF BIPOLAR
 TRANSURETHRAL RESECTION/
 COAGULATION IN THE TREATMENT
 OF SQUAMOUS METAPLASIA OF THE
 MUCOUS MEMBRANE OF THE
 URINARY BLADDER46**
- Nosenko O. M., Demidchik R. Ya.
**EXPRESSION OF OXIDATIVE STRESS
 IN WOMEN WITH IMPLANTATION
 FAILURE.....53**
- Avramenko A. A., Magdenko G. K.
 Smolyakov S. N., Dermenzhi O. V.
 Korolenko P. M.
**MECHANISM OF FORMATION OF
 REACTIVE PANCREATITIS AFTER
 TREATMENT USING PROTON PUMP
 INHIBITORS IN PATIENTS WITH
 CHRONIC NEATROPHIC
 GASTRITIS.....63**
- Ogorenko V., Liashchenko Y.
 Mamchur O.
**INTERACTION OF CLINICAL-
 PSYCHOPATHOLOGICAL FEATURES
 AND QUALITY OF LIFE IN PATIENTS
 WITH ANXIETY-DEPRESSIVE
 DISORDERS WITH DYSSOMNIA69**
- Zhelezniakov O., Lazurenko V.
 Vasylyeva I., Dmitrieva S.
 Pelykh I. A
**CLINICAL CASE OF DELIVERY OF A
 PREGNANT WOMAN WITH
 GESTATIONAL DIABETES DUE TO
 OBESITY76**
- Kolov G. B.
**CLINICAL AND NOSOLOGICAL
 CHARACTERISTICS OF INFECTIOUS
 COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH
 UPPER EXTREMITY FRACTURES
83**

НОВІ МЕДИЧНІ ТЕХНОЛОГІЇ

Волобуєв О. Є., Михайличенко Б. В.
**ТРОПОНІН І В ПЕРИКАРДІАЛЬНІЙ
 РІДИНІ ЯК БІОМАРКЕР АСФІК-
 ТИЧНОГО ПРОЦЕСУ ПРИ СМЕРТІ
 ВІД МЕХАНІЧНОЇ АСФІКСІЇ**90

Валькевич Д. В., Бабієнко В. В.
**ГІГІЄНИЧНА ОЦІНКА
 ЕФЕКТИВНОСТІ СОНЯЧНОЇ
 ДЕЗИНФЕКЦІЇ ПИТНОЇ ВОДИ**
95

**ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-
 ТЕОРЕТИЧНІ ПИТАННЯ БІОЛОГІЇ
 ТА МЕДИЦИНИ**

Гоженко А. І., Сірман В. М.
 Тюленева О. А., Роговий Ю. Є.
**ПАТОГІСТОЛОГІЧНА
 ХАРАКТЕРИСТИКА ГОСТРОЇ
 СУЛЕМОВОЇ НЕФРОПАТІЇ У ЩУРІВ
 З ВОДНИМ І СОЛЬОВИМ РЕЖИМОМ
 ПИТТЯ ПІСЛЯ ВВЕДЕННЯ КЛІТИН
 ФЕТАЛЬНОЇ ПЕЧІНКИ**.....101

Тірон. О. І., Вастьянова Л. Р.
 Левіна О. О., Ніц П. М.
**МОРФОЛОГІЧНІ ПОРУШЕННЯ
 ПАРЕНХИМИ ЩИТОПОДІБНОЇ
 ЗАЛОЗИ У СТАДІЇ ГОСТРОЇ
 ОПІКОВОЇ ТОКСЕМІЇ ПРИ ОПІКУ
 ШКІРИ**112

Вастьянов Р. С., Стоянов О. М.
 Добровольський В. В., Плакіда О. Л.
 Талалаєв К. О., Бабієнко В. В.
 Гавриченко Д. Г.
**ЗМІНИ РЕАКЦІЇ ТВАРИН В ТЕСТІ
 ПОРСОЛТА В ДИНАМІЦІ
 ВІДТВОРЕННЯ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЇ
 ТРАВМИ ПРИ МОДУЛЯЦІЇ
 АКТИВНОСТІ МОНОАМІНЕРГІЧНИХ
 НЕЙРОМЕДІАТОРНИХ СИСТЕМ**...121

Чулак Ю. Л., Чулак О. Л.
**КОРЕГУЮЧИЙ ВПЛИВ ОЛІЇ
 АМАРАНТУ НА СТРУКТУРНІ
 ПРОЯВИ ЗАГОСННЯ ОПІКОВОЇ
 ТРАВМИ**129

NEW MEDICAL TECHNOLOGIES

Volobuyev O. Ye., Mykhailychenko B. V.
**TROPONIN I IN PERICARDIAL FLUID
 AS A BIOMARKER FOR ASPHYXIAL
 PROCESS IN DEATH DUE TO
 MECHANICAL ASPHYXIA**90

Valkevich D. V., Babienko V. V.
**HYGIENIC ASSESSMENT OF THE
 EFFICIENCY OF SOLAR
 DISINFECTION OF DRINKING WATER**
95

**EXPERIMENTAL AND TEORETICAL
 ASPECTS OF BIOLOGY AND
 MEDICINE**

Gozhenko A. I., Sirman V. M.
 Tyuleneva O. A., Rogovii Yu. E.
**PATHOHISTOLOGICAL
 CHARACTERISTICS ACUTE SULEMA
 NEPHROPATHY IN RATS WITH A
 WATER AND SALT DRINKING
 REGIME AFTER INJECTION OF
 FETAL LIVER CELLS**.....101

Tiron O. I., Vastyanova L. R.
 Levina O. O., Nits P. M.
**MORPHOLOGICAL DISORDERS OF
 THYROID GLAND PARENCHYMA IN
 THE STAGE OF ACUTE TOXEMIA
 AFTER SKIN BURN**
112

Vastyanov R. S., Stoyanov O. M.
 Dobrovolskyi V. V., Plakida O. L.
 Talalayev K. O., Babienko V. V.
 Gavrychenko D. G.
**ANIMALS' REACTIONS CHANGES IN
 THE PORSOLT TEST IN BRAIN
 TRAUMA DYNAMICS IN CONDITIONS
 OF MONOAMINERGIC
 NEUROMEDIATOR SYSTEMS
 ACTIVITY MODULATION**121

Chulak Y. L., Chulak O. L.
**THE CORRECTING EFFECT OF
 AMARANTU OIL ON THE
 STRUCTURAL MANIFESTATIONS OF
 HEALING BURN INJURIES**.....129

Остапенко І. О., Кірчев В. В.
 Волохова Г. О., Ляшенко С. Л.
 Бабій В. П., Колесниченко О. О.
 Вастьянов М. Р.
**ПОРІВНЯЛЬНА ЕФЕКТИВНІСТЬ
 РОЗДІЛЬНОГО ТА СУМІСНОГО
 ВВЕДЕННЯ ВОРТІОКСЕТИНУ З
 ПРОТИСУДОМНИМИ
 ПРЕПАРАТАМИ ЗА УМОВ КІНДЛІНГ-
 ІНДУКОВАНОЇ МОДЕЛІ
 ХРОНІЧНОГО ЕПІЛЕПТОГЕНЕЗУ**
135

Ostapenko I. O., Kirchev V. V.
 Volokhova G. O., Lyashenko S. L.
 Babiy V. P., Kolesnychenko O. O.
 Vastianov M. R.
**COMPARATIVE EFFICACY OF
 SEPARATE AND COMBINED
 ADMINISTRATION OF
 VORTIOXETINE WITH
 ANTICONVULSIVE DRUGS IN
 CONDITIONS OF KINDLING-INDUCED
 MODEL OF CHRONIC
 EPILEPTOGENESIS**135

ІСТОРІЯ МЕДИЦИНИ

HISTORY OF MEDICINE

Стоянов О. М., Сон А. С.
**У ВИТОКІВ НЕВРОЛОГІЇ У
 СТРУКТУРІ МОРСЬКОЇ МЕДИЦИНИ
 (ДО 100-РІЧЧЯ З ДНЯ НАРОДЖЕННЯ
 ВИДАТНОГО НЕВРОЛОГА ЮРІЯ
 ЛЬВОВИЧА КУРАКО)**
144

Stoyanov O. M., Son A. S.
**AT THE ORIGINS OF NEUROLOGY IN
 THE STRUCTURE OF MARINE
 MEDICINE (TO THE 100TH
 ANNIVERSARY OF THE BIRTH OF
 THE OUTSTANDING NEUROLOGIST
 YURI LVOVICH KURAKO**144

ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ

REVIEWS

Кудін І. Д., Лазуренко В. В.
**ПРОБЛЕМА ІНФЕКЦІЙНИХ
 УРАЖЕНЬ ВАГІТНОЇ ТА ЇХ ВПЛИВ
 НА СТАН ПЛОДА ТА
 НОВОНАРОДЖЕНОГО**
154

Kudin I. D., Lazurenko V. V.
**THE PROBLEM OF INFECTIOUS
 LESIONS IN PREGNANT WOMEN AND
 THEIR EFFECTS ON THE CONDITION
 OF THE FETAL AND THE NEWBORN**
154

Біляков А. М., Ванчуляк О. Я.
**ЗНАЧЕННЯ МОРФО-БІОХІМІЧНИХ
 ЗМІН У ГОЛОВНОМУ МОЗКУ ДЛЯ
 ОБГРУНТУВАННЯ КИСНЕВОГО
 ГОЛОДУВАННЯ ПРИ МЕХАНІЧНІЙ
 АСФІКСІЇ**164

Bilyakov A. M., Vanchuliak O. Ya.
**SIGNIFICANCE OF MORPHO-
 BIOCHEMICAL CHANGES IN THE
 BRAIN FOR SUBSTANTIATION OF
 OXYGEN STARVATION IN
 MECHANICAL ASPHYXIA**.....164

Зуб О. В., Лазуренко В. В.
**КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ
 ОСОБЛИВОСТІ ДОБРОЯКІСНИХ
 ПУХЛИН ЯЄЧНИКІВ У ЖІНОК З
 ОЖИРІННЯМ**.....169

Zub O. V., Lazurenko V. V.
**CLINICAL AND PATHOGENETIC
 FEATURES OF BENIGN OVARIAN
 TUMORS IN OBESOUS WOMEN**
169

Мацегора Н. А., Шпота О. Є.
 Капрош А. В.
**ПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ
 РОЗВИТКУ КЛІНІЧНО ЗНАЧУЩИХ
 СУДИННИХ ТА ПОЛІОРГАННИХ
 ПОШКОДЖЕНЬ У ХВОРИХ НА ХОЗЛ
 У СПОЛУЧЕННІ З АРТЕРІАЛЬНОЮ
 ГІПЕРТЕНЗІЄЮ**
 178

Matsegora N. A., Shpota O. Ye.
 Kaprosh A. V.
**PATHOGENETIC ASPECTS OF THE
 DEVELOPMENT OF CLINICALLY
 SIGNIFICANT VASCULAR AND
 MULTI-ORGAN DAMAGE IN
 PATIENTS WITH COUGH IN
 COMBINATION WITH ARTERIAL
 HYPERTENSION** 178

Гаркавенко К. В., Лазуренко В. В.
**АНОМАЛЬНІ МАТКОВІ КРОВОТЕЧІ
У ЖІНОК ЕКСТРАГЕНІТАЛЬНОЮ
ПАТОЛОГІЄЮ**185

Harkavenko K. V., Lazurenko V. V.
**ABNORMAL UTERINE BLEEDING IN
WOMEN WITH EXTRAGENITAL
PATHOLOGY**185

**МАТЕРІАЛИ ІХ НАЦІОНАЛЬНОГО
КОНГРЕСУ ПАТОФІЗІОЛОГІВ
УКРАЇНИ З МІЖНАРОДНОЮ
УЧАСТЮ «ПАТОЛОГІЧНА
ФІЗІОЛОГІЯ – ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я
УКРАЇНИ»**

**МАТЕРІАЛИ ІХ НАЦІОНАЛЬНОГО
КОНГРЕСУ ПАТОФІЗІОЛОГІВ
УКРАЇНИ З МІЖНАРОДНОЮ
УЧАСТЮ «ПАТОЛОГІЧНА
ФІЗІОЛОГІЯ – ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я
УКРАЇНИ»**

Левицький А. П., Гоженко А. І.
Селіванська І. О., Величко В. В.
Шумивода Ю. А.
**АЛІМЕНТАРНО-ДИСБІОТИЧНІ
АСПЕКТИ РЕАБІЛІТАЦІЇ ХВОРИХ І
ПОРАНЕНИХ**195

Levytsky A. P., Gozhenko A. I.
Selivanska I. O., Velichko V. V.
Shumyvoda Yu. A.
**ALIMENTARY-DYSBIOTIC ASPECTS
OF THE REHABILITATION OF SICK
AND WOUNDED PATIENTS**195

Степанов Г. Ф., Дубна Є. С.
Терещенко Л. О., Бурячківський Е. С.
**ФУНКЦІОНУВАННЯ ЧОВНИКОВИХ
МЕХАНІЗМІВ ТРАНСПОРТУ
ВІДНОВЛЕНИХ ЕКВІВАЛЕНТІВ У
РІЗНИХ ВИДАХ М'ЯЗІВ НАЩАДКІВ
ІНТАКТНИХ ТВАРИН**..... 200

Stepanov H. F., Dubna Ye. S.
Tereshchenko L. O., Buriachkivskiy E. S.
**SHUTTLE MECHANISMS
FUNCTIONING FOR RESTORED
EQUIVALENTS TRANSPORT IN
DIFFERENT TYPES OF MUSCLES OF
INTACT ANIMALS DESCENDANTS**..200

Щепанський С. О., Лушнікова І. В.
Осадченко І. О., Скибо Г. Г.
**ЗМІНИ ПОВЕДІНКОВИХ РЕАКЦІЙ У
ЩУРІВ ПРИ МОДЕЛЮВАННІ
ПОСТТРАВМАТИЧНОГО
СТРЕСОВОГО РОЗЛАДУ ТА ОЦІНКА
СТРУКТУРНИХ ЗМІН У ГІПОКАМПІ**
.....208

Shepanskiy S. O., Lushnikova I. V.
Osadchenko I. O., Skibo G. G.
**CHANGES IN BEHAVIORAL
REACTIONS IN RATS IN MODELING
POST-TRAUMATIC STRESS
DISORDER AND ASSESSMENT OF
STRUCTURAL CHANGES IN THE
HIPPOCAMPUS**208

ІНФОРМАЦІЯ

INFORMATION

.....213

.....213