

ВИЗНАЧЕННЯ ЕКСПРЕСІЇ ГЕНА мРНК ІЛ-1 β ТА ЕКСПРЕСІЇ ГЕНА мРНК НМGB-1 У ЖІНОК ІЗ ГЕНІТАЛЬНИМ ЕНДОМЕТРІОЗОМ, АСОЦІЙОВАНИМ ІЗ БЕЗПЛІДДЯМ НА ЕТАПІ ПІДГОТОВКИ ДО ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ

О.В. Бакун

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Ключові слова: ендометріоз, пробіотики, допоміжні репродуктивні технології, безпліддя, ІЛ-1 β , НМGB-1.

Буковинський медичний вісник. 2024. Т. 28, № 1 (109). С. 41-45.

DOI: 10.24061/2413-0737.28.1.109.2024.7

E-mail:
bakun.oksana@bsmu.edu.ua

Резюме. Незважаючи на численну кількість досліджень виявлення та пошуку неінвазивних ранніх маркерів діагностики генітального ендометріозу, на сьогодні ця проблема залишається актуальною. Важливо запровадити ранню діагностику генітального ендометріозу з метою вчасної профілактики та лікування.

Мета дослідження - вивчити рівні експресії генів мРНК ІЛ-1 β та НМGB-1 у жінок із генітальним ендометріозом, асоційованим із безпліддям, та оцінити вплив запропонованої нами підготовки до допоміжних репродуктивних технологій за рівнем експресії генів мРНК ІЛ-1 β та НМGB-1.

Матеріал і методи. Для аналізу експресії генів ІЛ-1 β та НМGB-1 і визначення відносної нормалізованої експресії мРНК ІЛ-1 β та НМGB-1 використовували метод полімеразної ланцюгової реакції зі зворотною транскрипцією в режимі реального часу (ЗТ-ПЛР). Об'єктом для молекулярно-генетичних досліджень методом ЗТ-ПЛР була фракція мононуклеарних клітин, виділених з цільної крові хворих на ендометріоз. У цьому дослідженні ми провели ретроспективний аналіз медичних карток 30 жінок із безпліддям, які проходили програму допоміжних репродуктивних технологій. Основну групу склали 20 жінок із діагнозом зовнішньої генітальний ендометріоз, які проходили допоміжні репродуктивні технології. Жінки основної групи, окрім стандартної підготовки до допоміжних репродуктивних технологій, отримували пробіотик із вмістом лактобактерій 10^{10} виробництва Unis Biotech Ltd, Індія. Вони приймали по одній таблетці двічі на день протягом одного місяця як частину загального лікування перед проходженням допоміжних репродуктивних технологій. Ми визначали рівень експресії ІЛ-1 β та НМGB-1 до та після цього етапу підготовки. Контрольна група складалася з 10 жінок, у яких було безпліддя трубного генезу внаслідок попереднього запального захворювання, але за результатами комплексного клінічного та лабораторного обстеження вони порівняні до здорових жінок. Ці жінки віком від (21 до 42) років із середнім віком (29,75) років не проходили запропонованої нами підготовки до ДРТ із включенням пробіотика. Це дослідження проведено в Буковинському державному медичному університеті та клініці "Yuzko medical center".

Результати. В основній групі рівень експресії генів мРНК ІЛ-1 β до підготовки становив $(26,7877 \pm 0,01)$, що був помітно вищим, ніж рівень після підготовки $(0,1610 \pm 0,01^*)$. Отже, використання пробіотика призвело до різкого зниження підвищених рівнів мезотеліну, що підкреслює його ефективність і потенційне застосування в програмах підготовки до допоміжних репродуктивних технологій. Також можна відзначити високий рівень експресії генів мРНК НМGB-1 у цільній крові жінок основної групи до підготовки до допоміжних репродуктивних технологій, який становив $(11,9198 \pm 0,01)$, (табл. 2). Після запропонованої нами підготовки до допоміжних репродуктивних технологій із включенням пробіотика рівень експресії генів мРНК НМGB-1 у цільній крові жінок основної групи становив $(0,2821 \pm 0,01^*)$. Отже, запропонована нами підготовка до допоміжних репродуктивних технологій із включенням пробіотика є досить ефективною, оскільки рівні експресії генів мРНК ІЛ-1 β та НМGB-1 різко зменшились.

Висновки. Надзвичайно підвищена експресія генів мРНК ІЛ-1 β та НМGB-1 свідчить про тісний зв'язок між патогенезом ендометріозу та запаленням. Включення пробіотиків до комплексної схеми підготовки до допоміжних репродуктивних технологій призводить до помітного покращення самопочуття пацієнта та значного зниження експресії генів мРНК ІЛ-1 β та

HMGB-1. Отже, ми рекомендуємо запропоновану нами підготовку до допоміжних репродуктивних технологій з включенням пробіотика.

DETERMINATION OF IL-1 β mRNA GENE EXPRESSION AND HMGB-1 mRNA GENE EXPRESSION IN WOMEN WITH GENITAL ENDOMETRIOSIS ASSOCIATED WITH INFERTILITY AT THE STAGE OF PREPARATION FOR ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES

O.V. Bakun

Key words: endometriosis, probiotics, assisted reproductive technologies, infertility, IL-1 β , HMGB-1.

Bukovinian Medical Herald.
2024. V. 28, № 1 (109). P. 41-45.

Resume. Despite the large number of studies on the identification and search for noninvasive early diagnostic markers of genital endometriosis, this problem remains relevant today. It is important to introduce early diagnosis of genital endometriosis for the purpose of timely prevention and treatment.

Objective: to study the expression levels of IL-1 β and HMGB-1 mRNA genes in women with genital endometriosis associated with infertility, and to evaluate the effect of our proposed preparation for assisted reproductive technologies on the level of IL-1 β and HMGB-1 mRNA gene expression.

Material and methods. To analyze gene expression IL-1 β and HMGB-1 and determine relative normalized mRNA expression IL-1 β and HMGB-1, the polymerase chain reaction method was used with real-time reverse transcription (RT-PCR). The object of molecular genetic studies using the RT-PCR method was the fraction of mononuclear cells isolated from the whole blood of patients with endometriosis. In this study, we performed a retrospective analysis of the medical records of 30 women with infertility undergoing an assisted reproductive technology program. The main group consisted of 20 women diagnosed with external genital endometriosis who underwent assisted reproductive technologies. Women in the main group, in addition to standard training for assisted reproductive technologies, received a probiotic containing *Lactobacilli 1010* manufactured by *Unic Biotech Ltd, India*. They took one pill twice a day for one month as part of a general treatment before undergoing assisted reproductive technologies. We determined the expression level of IL-1 β and HMGB-1 before and after this preparation stage. The control group consisted of 10 women who had tubal infertility due to a previous inflammatory disease, but according to the results of a comprehensive clinical and laboratory examination, they were compared to healthy women. These women, aged 21 to 42 years, with a mean age of 29,75 years, did not receive our proposed preparation with the inclusion of a probiotic. This study was conducted at the *Bukovyna State Medical University and the clinic "Yuzko medical center"*.

Results. In the main group, the IL-1 β mRNA gene expression level before training was (26,7877 \pm 0,01), which was significantly higher than the level after training (0,1610 \pm 0,01*). Consequently, the use of the probiotic led to a dramatic reduction in elevated mesothelin levels, underscoring its efficacy and potential application in assisted reproductive technology training programs. Also, a high level of expression of mRNA genes can be noted HMGB-1 in whole blood of women of the main group before preparation for assisted reproductive technologies (table 2). Expression level of mRNA genes HMGB-1 in whole blood of women of the main group before preparation for assisted reproductive technologies was (11,9198 \pm 0,01). After our proposed preparation for assisted reproductive technologies with the inclusion of a probiotic, the mRNA gene expression level HMGB-1 in the whole blood of women of the main group was (0,2821 \pm 0,01*). Therefore, our proposed preparation for assisted reproductive technologies with the inclusion of a probiotic is quite effective, since the expression levels of IL-1 β mRNA genes and HMGB-1 sharply decreased.

Conclusions. Extremely high expression of mRNA genes IL-1 β and HMGB-1 indicates a close connection between the pathogenesis of endometriosis and inflammation. The inclusion of probiotics in the complex scheme of preparation for assisted reproductive technologies leads to a noticeable improvement in the well-being of the patient and a significant decrease in the expression of IL-1 β and HMGB-1 mRNA genes. Therefore, we recommend our proposed preparation for assisted reproductive technologies with the inclusion of a probiotic.

Вступ. Ендометріоз – це хронічний запальний стан, що характеризується розростанням тканини, схожої на слизову оболонку матки, поза маткою, зазвичай у таких ділянках, як очеревина, яєчники та шийка матки. Клінічні симптоми часто включають прогресуючу дисменорею, хронічний тазовий біль, глибоку диспареунію та безпліддя, що суттєво впливає на якість життя пацієнта [1]. Вважається, що приблизно 10% жінок репродуктивного віку страждають на ендометріоз [2].

Хоча точна причина та розвиток ендометріозу залишаються нев'яясненими, теорія ретроградної менструації, запропонована Сампсоном у 1921 році, широко визнана. Інші гіпотези, такі як ціломічна метастаза та судинні/лімфатичні метастази також були запропоновані, але не можуть повністю пояснити всі форми стану [3]. Крім того, вважається, що такі фактори, як імунна система, гормони, генетика та навколишнє середовище, відіграють важливу роль у патогенезі ендометріозу [4].

Враховуючи участь природних клітин-кілерів (NK) при ендометріозі через понижену токсичність, одним із потенційних підходів до лікування є активація цих клітин. На тваринних моделях внутрішньоочеревинні ін'єкції *Lactobacillus gasserii* OLL2809, пробіотика, який стимулює вироблення ІЛ-12, призвели до активації NK-клітин і зменшення ектопічних ендометріодних уражень. Рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження також показало, що цей пробіотик може полегшити біль, пов'язаний з ендометріозом 5. Адгезія фрагментів ендометрія до інших тканин розглядається як збудження місцевої запальної реакції, яка з часом переростає в хронічне запалення 6. Запальна реакція в порожнині малого таза значною мірою включає активацію макрофагів, які виробляють ряд речовин, що регулюють ріст. Є вказівки на те, що деякі з факторів запалення також стимулюють ріст ектопічних клітин ендометрія на ранніх стадіях ендометріозу. Ці сполуки також можуть впливати на фертильність, а також на ноцирецептори, таким чином спричиняючи безпліддя та біль. Цитокіни – це регуляторні пептиди або глікопротеїни, які можуть вироблятися практично кожним типом клітин із ядром в організмі та мають плейотропну регуляторну дію на багато типів клітин. На відміну від гормонів, цитокіни зазвичай діють як паракринні та/або аутокринні сигнали, лише іноді потрапляючи в кровообіг, де вони можуть діяти як ендокринні медіатори [7]. Макрофаги є одними з основних продуцентів цитокінів, особливо інтерлейкінів-1 і -6 (ІЛ-1, ІЛ-6) і фактора некрозу пухлин- α (TNF- α); це, ймовірно, не так за звичайних умов, а після стимуляції різними речовинами [8]. Інтерлейкіни розглядаються як модулятори клітинної проліферації та як індуктори інших цитокінів, як каскад при гострому запаленні [9].

Цитокіни, що виробляються в матковому середовищі, беруть участь у регуляції росту ендометрія шляхом стероїдно-клітинної та міжклітинної взаємодії [10]. Цитокіни також можуть

сприяти патофізіології ендометріозу щонайменше двома способами, а саме шляхом посилення встановлення та проліферації ектопічних ендометріальних імплантатів та шляхом впливу на секрецію цитокінів макрофагами, що може призвести до несприятливих змін. Цитокіни ІЛ-1 β , ІЛ-6 і TNF- α представляють великий інтерес, оскільки вони частково гормонально регулюються і відіграють важливу роль як медіатори запалення. ІЛ-1 бере участь у регуляції імунної відповіді та запалення. Існують дві різні форми ІЛ-1, α і β , з подібною біологічною активністю [11].

ІЛ-1 α наявний в ендометрії як в епітеліальних, так і в стромальних клітинах, принаймні в пізній секреторній фазі. ІЛ-1 β має такий самий розподіл, зазвичай з'являється в менших кількостях. мРНК ІЛ-1 β експресується в ендометрії в пізній секреторній фазі та відповідає рівню ІЛ-1 β у сироватці крові, який змінюється протягом циклу з максимальними значеннями під час секреторної фази.

HMGB-1 є негістоновим ДНК-зв'язуючим білком, який декретується багатьма типами імунних клітин, включаючи моноцити, макрофаги та дендритні клітини [12]. HMGB-1 є необхідним і достатнім медіатором запалення та опосередковує запальну відповідь шляхом взаємодії з toll-подібними рецепторами (TLR)-2 і 4. HMGB-1 бере участь у ряді захворювань, включаючи сепсис, ішемічно-реперфузійне пошкодження, неврологічні стани, серцево-судинні захворювання, аутоімунні захворювання, ендометріоз і рак [9,10]. Нещодавно опубліковані дані щодо HMGB-1 та ендометріозу через важливу регуляторну роль запалення при ендометріозі [8]. У 2016 році Во та його колеги вперше продемонстрували, що інгібування HMGB-1 пригнічує проліферацію людських ендометріальних стромальних клітин, що взяття до уваги HMGB-1 може бути стратегією терапії ендометріозу [13]. Однак досі невідомо, як інгібування HMGB-1 може спричинити сприятливий вплив на ендометріоз.

Мета дослідження – вивчити рівні експресії генів мРНК ІЛ-1 β та HMGB-1 у жінок із генітальним ендометріозом, асоційованим із безпліддям, та оцінити вплив запропонованої нами підготовки до допоміжних репродуктивних технологій за рівнем експресії генів мРНК ІЛ-1 β та HMGB-1.

Матеріал і методи Для аналізу експресії генів ІЛ-1 β та HMGB-1 і визначення відносної нормалізованої експресії мРНК ІЛ-1 β та HMGB-1 використовували метод полімеразної ланцюгової реакції зі зворотною транскрипцією в режимі реального часу (ЗТ-ПЛР). Об'єктом для молекулярно-генетичних досліджень методом ЗТ-ПЛР була фракція мононуклеарних клітин, виділених із цільної крові хворих на ендометріоз. У цьому дослідженні ми провели ретроспективний аналіз медичних карток 30 жінок із безпліддям, які проходили програму допоміжних репродуктивних технологій. Основну групу склали 20 жінок з діагнозом зовнішній генітальний ендометріоз, які проходили допоміжні репродуктивні технології.

Оригінальні дослідження

Жінки основної групи, окрім стандартної підготовки до допоміжних репродуктивних технологій, отримували пробіотик із вмістом лактобактерій 10^{10} виробництва Unic Biotech Ltd, Індія. Вони приймали по одній таблетці двічі на день протягом одного місяця як частину загального лікування перед проходженням допоміжних репродуктивних технологій. Ми визначали рівень експресії IL-1 β та HMGB-1 до та після цього етапу підготовки. Контрольна група складалася з 10 жінок, у яких було безпліддя трубного генезу внаслідок попереднього запального захворювання, але за результатами комплексного клінічного та лабораторного обстеження вони порівнянні до здорових жінок. Ці жінки віком від (21 до 42) років із середнім віком (29,75) років не проходили запропонованої нами підготовки до ДРТ із

включенням пробіотика. Це дослідження проведено в Буковинському державному медичному університеті та клініці “Yuzko medical center”.

Результати дослідження та їх обговорення. Середній вік жінок контрольної групи, які не приймали пробіотика – (28,78 \pm 5,090) років, та основної групи, які приймали пробіотик – (29,54 \pm 2,04), ($p > 0,05$).

Жінок основної та контрольної групи обстежено та визначено рівні експресії генів мРНК IL-1 β та HMGB-1. Рівень експресії генів мРНК IL-1 β у цільній крові в жінок до підготовки до допоміжних репродуктивних технологій наведено в таблиці 1.

Рівень експресії генів мРНК HMGB-1 у цільній крові в жінок до та після підготовки до допоміжних репродуктивних технологій наведено в таблиці 2.

Таблиця 1

Рівень експресії генів мРНК IL-1 β у цільній крові у жінок до та після підготовки до допоміжних репродуктивних технологій (M \pm m)

Група	Рівні експресії генів мРНК IL-1 β у цільній крові		P
	До підготовки (лікування)	Після підготовки (лікування)	
Основна	26,7877 \pm 0,01	0,1610 \pm 0,01*	<0,001

Таблиця 2

Рівень експресії генів мРНК HMGB-1 у цільній крові у жінок до та після підготовки до допоміжних репродуктивних технологій (M \pm m)

Група	Рівні експресії генів мРНК HMGB-1 у цільній крові		P
	До підготовки (лікування)	Після підготовки (лікування)	
Основна	11,9198 \pm 0,01	0,2821 \pm 0,01*	<0,001

Вивчаючи дані, наведені в таблиці 1 та таблиці 2, ми можемо виділити дві чіткі підгрупи: основну групу, що складається з жінок з ендометріозом, які отримували запропоновану нами підготовку до допоміжних репродуктивних технологій, включаючи пробіотики, відповідно до та після підготовки. В основній групі рівень експресії генів мРНК IL-1 β до підготовки становив (26,7877 \pm 0,01), що був помітно вищим, ніж рівень після підготовки (0,1610 \pm 0,01*). Отже, використання пробіотика призвело до різкого зниження підвищених рівнів мезотеліну, що підкреслює його ефективність і потенційне застосування в програмах підготовки до допоміжних репродуктивних технологій. Також можна відзначити високий рівень експресії генів мРНК HMGB-1 у цільній крові жінок основної групи до підготовки до допоміжних репродуктивних технологій (табл. 2). Рівень експресії генів мРНК HMGB-1 у цільній крові жінок основної групи до підготовки до допоміжних репродуктивних технологій становив (11,9198 \pm 0,01). Після запропонованої нами підготовки до допоміжних репродуктивних технологій із включенням пробіотика рівень експресії генів мРНК HMGB-1 у цільній крові жінок основної групи становив (0,2821 \pm 0,01*). Отже, запропонована нами підготовка до допоміжних репродуктивних технологій із включенням пробіотика

є досить ефективною, оскільки рівні експресії генів мРНК IL-1 β та HMGB-1 різко зменшились.

У цьому дослідженні нашою основною метою було вивчити рівні експресії генів мРНК IL-1 β та HMGB-1 у цільній крові в пацієнтів з ендометріозом, асоційованим із безпліддям, та оцінити вплив запропонованої нами підготовки до допоміжних репродуктивних технологій за рівнем експресії генів мРНК IL-1 β та HMGB-1.

Ендометріоз – це поширене доброякісне гінекологічне захворювання, що характеризується наявністю ектопічного ендометрія, що викликає дисменорею, хронічний тазовий біль та безпліддя, а також пов'язані із запаленням та імунними порушеннями, зміни вироблення стероїдних гормонів яєчників. Ріст і підтримка ендометрія та ендометріюїдної тканини регулюється кількома цитокінами та факторами росту, такими як інтерлейкін (IL) 6, 8, фактор некрозу пухлин (TNF) α та судинний ендотеліальний фактор росту (VEGF). Ретроградна менструація в черевну порожнину через фаллопієві труби відіграє важливу роль у патогенезі ендометріозу. Менструальна рідина складається з клітин крові, тканини ендометрія та відходів, які є джерелами клітин ендометрія. Однак профіль біоактивних молекул у менструальній крові неясний.

High-mobility group box (HMGB)1 є значним негістоновим компонентом хроматину, який експресується майже у всіх ядерних клітинах ссавців. HMGB1 в основному наявний в ядрі і регулює транскрипцію ДНК, відновлення, реплікацію та ремоделювання. Однак він також є пізнім медіатором запалення; у запальних реакціях, таких як травма, інфекція. HMGB-1 пасивно вивільняється з некротичних клітин або декретується активованими клітинами вродженої імунної відповіді в позаклітинне середовище. Сам по собі HMGB-1 має незначну

прозапальну активність, але утворює комплекси з прозапальними факторами, такими як ІЛ-1 β або ліпополісахаридами (LPS) і тим самим потенціює їх біологічну активність. Таким чином, комплекси HMGB-1 стимулюють синтез прозапальних цитокінів та активують вроджений імунітет та запалення.

Наші результати показують, що рівні експресії генів мРНК ІЛ-1 β та HMGB-1 можуть служити неінвазивними маркерами у жінок з ендометріозом, асоційованим із безпліддям.

References

1. Zhu X, Jin L, Zou S, Shen Q, Jiang W, Lin W, et al. Immunohistochemical expression of RAGE and its ligand (S100A9) in cervical lesions. *Cell Biochem Biophys*. 2013;66(3):843-50. DOI: 10.1007/s12013-013-9515-x.
2. Thivierge M, Stankova J, Rola-Pleszczynski M. Cysteinyl-leukotriene receptor type 1 expression and function is down-regulated during monocyte-derived dendritic cell maturation with zymosan: involvement of IL-10 and prostaglandins. *J Immunol*. 2009;183(10):6778-87. DOI: 10.4049/jimmunol.0901800.
3. Chung HW, Lee SG, Kim H, Hong DJ, Chung JB, Stroncek D, et al. Serum high mobility group box-1 (HMGB1) is closely associated with the clinical and pathologic features of gastric cancer. *J Transl Med*. 2009;7:38. DOI: 10.1186/1479-5876-7-38.
4. Lee H, Song M, Shin N, Shin CH, Min BS, Kim HS, et al. Diagnostic significance of serum HMGB1 in colorectal carcinomas. *PLoS One*. 2012;7(4):e34318. DOI: 10.1371/journal.pone.0034318.
5. Sheng X, Du X, Zhang X, Li D, Lu C, Li Q, et al. Clinical value of serum HMGB1 levels in early detection of recurrent squamous cell carcinoma of uterine cervix: comparison with serum SCCA, CYFRA21-1, and CEA levels. *Croat Med J*. 2009;50(5):455-64. DOI: 10.3325/cmj.2009.50.455.
6. Hamada T, Torikai M, Kuwazuru A, Tanaka M, Horai N, Fukuda T, et al. Extracellular high mobility group box chromosomal protein 1 is a coupling factor for hypoxia and inflammation in arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;58(9):2675-85. DOI: 10.1002/art.23729.
7. Yun BH, Chon SJ, Choi YS, Cho S, Lee BS, Seo SK. Pathophysiology of endometriosis: role of high mobility group box-1 and toll-like receptor 4 developing inflammation in endometrium. *PLoS One*. 2016;11(2):e0148165.
8. Ramasamy R, Yan SF, Schmidt AM. RAGE: therapeutic target and biomarker of the inflammatory response - the evidence mounts. *J Leukoc Biol*. 2009;86(3):505-12. DOI: 10.1189/jlb.0409230.
9. Kang R, Tang D, Schapiro NE, Loux T, Livesey KM, Billiar TR, et al. The HMGB1/RAGE inflammatory pathway promotes pancreatic tumor growth by regulating mitochondrial bioenergetics. *Oncogene*. 2014;33(5):567-77. DOI: 10.1038/ncr.2012.631.
10. Sun W, Jiao Y, Cui B, Gao X, Xia Y, Zhao Y. Immune complexes activate human endothelium involving the cell-signaling HMGB1-RAGE axis in the pathogenesis of lupus vasculitis. *Lab Invest*. 2013;93(6):626-38. DOI: 10.1038/labinvest.2013.61.
11. Mita S, Shimizu Y, Notsu T, Imada K, Kyo S. Dienogest inhibits toll-like receptor 4 expression induced by co-stimulation of lipopolysaccharide and high-mobility group box 1 in endometrial epithelial cells. *Fertil Steril*. 2011;96(6): 1485-89. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2011.09.040.
12. Qin Y, Chen Y, Wang W, Wang Z, Tang G, Zhang P, et al. HMGB1-LPS complex promotes transformation of osteoarthritis synovial fibroblasts to a rheumatoid arthritis synovial fibroblast-like phenotype. *Cell Death Dis*. 2014;5(2):e1077. DOI: 10.1038/cddis.2014.48.
13. Yun BH, Chon SJ, Choi YS, Cho S, Lee BS, Seo SK. Pathophysiology of endometriosis: role of high mobility group box-1 and toll-like receptor 4 developing inflammation in endometrium. *PLoS One*. 2016;11(2):e0148165. DOI: 10.1371/journal.pone.0148165.

Відомості про авторів

Бакун О.В. – канд. мед. наук, доцент кафедри акушерства та гінекології Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна. ORCID ID: 0000-0002-4742-2265

Information about the author

Bakun O.V. - PhD, MD, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine. ORCID ID: 0000-0002-4742-2265

*Надійшла до редакції 10.01.24
Рецензент – проф. Бербець А.М.
© О.В. Бакун, 2024*