

Оригінальні дослідження

**АСОЦІАЦІЯ I/D ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА ACE З НАЯВНІСТЮ/ВІДСУТНІСТЮ МАТКОВИХ КРОВОТЕЧ ТА ХАРАКТЕРИСТИКАМИ ЛЕЙОМІОМАТОЗНИХ ВУЗЛІВ У ПАЦІЄНТОК ІЗ КОМОРБІДНИМ ПЕРЕБІГОМ ЛЕЙОМІОМИ МАТКИ ТА ГЕНІТАЛЬНОГО ЕНДОМЕТРІОЗУ**С.О. Вовк-Шульга<sup>1,2</sup>, С.В. Хміль<sup>1</sup>Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського, м. Тернопіль, Україна<sup>2</sup>Рівненська обласна клінічна лікарня імені Ю. Семенюка

**Ключові слова:** лейоміома матки, генітальний ендометріоз, непліддя, допоміжні репродуктивні технології, поліморфізм гена ACE, кровотеча, лейоміоматозні вузли.

Буковинський медичний вісник. 2024. Т. 28, № 1 (109). С. 46-55.

DOI: 10.24061/2413-0737.28.1.109.2024.8

E-mail: sophiavovk95@gmail.com

**Резюме.** Лейоміома матки (ЛМ) – найпоширеніша доброякісна пухлина, котра призводить до зниження працездатності й втрати дітородної функції в жінок фертильного віку.

**Мета дослідження** – дослідити наявність імовірних асоціацій поліморфного варіанта I/D гена ангіотензинперетворювального ензиму (ACE) з наявністю/відсутністю маткових кровотеч та характеристиками лейоміоматозних вузлів у пацієнток з коморбідним перебігом інтрамуральної ЛМ та генітального ендометріозу.

**Матеріал і методи.** Для 33 пацієнток із коморбідним перебігом інтрамуральної ЛМ та генітального ендометріозу та 30 пацієнток з ізольованою інтрамуральною ЛМ (при цьому 5 пацієнток мали в анамнезі цикли контрольованої оваріальної стимуляції за допомогою допоміжних репродуктивних технологій та встановлений діагноз непліддя) застосовано молекулярно-генетичне дослідження поліморфного варіанта I/D гена ACE згідно зі стандартною операційною процедурою, розробленою в міжкафедральній навчально-дослідній лабораторії ТНМУ імені І.Я. Горбачевського МОЗ України.

**Результати дослідження.** У пацієнток з ізольованою інтрамуральною ЛМ маткові кровотечі вірогідно превалюють в осіб з генотипом DD поліморфного варіанта гена ACE відносно осіб з генотипами ID та II ( $\chi^2=7,07$ ;  $p=0,029$ ). При цьому, наявність алеля D у 5,8 разів підвищує ризик розвитку маткової кровотечі. Аналіз домінантної моделі успадкування гена ACE показав, що носії алеля D (генотипу ID+DD) серед пацієнток з ізольованою інтрамуральною ЛМ мають підвищений ризик виникнення маткової кровотечі в 6,3 рази. Аналізуючи взаємозв'язок між максимальним діаметром лейоміоматозного вузла у пацієнток досліджуваних груп та I/D поліморфізмом гена ACE у групі з ізольованою інтрамуральною ЛМ виявлено, що максимальний діаметр вузла в носіїв генотипу DD перевищує відповідний показник у носіїв генотипу II на 28,89 % ( $p<0,001$ ), а максимальний діаметр вузла в носіїв генотипу ID перевищує відповідний показник у носіїв генотипу II на 9,43 % ( $p=0,032$ ). Крім того, у носіїв алеля D максимальний діаметр вузла на 14,29 % вірогідно перевищує відповідний показник у носіїв алеля I. Щодо взаємозв'язку між кількістю лейоміоматозних вузлів у пацієнток досліджуваних груп та I/D поліморфізмом гена ACE встановлено вірогідні відмінності лише у групі з коморбідним перебігом інтрамуральної ЛМ та генітального ендометріозу. При цьому, серед носіїв генотипів II та ID переважають особи із солідарним вузлом, тоді як серед носіїв генотипу DD – особи з множинними вузлами; серед носіїв алеля D розподіл осіб із солідарним вузлом чи множинними вузлами є паритетний, а серед носіїв алеля I – у 72,41 % осіб виявлено солідарний вузол ( $p=0,045$ ). Крім того, наявність алеля D у 3,09 разів підвищує ризик виникнення множинних вузлів.

**Висновки.** Вперше в українській популяції виявлено, що I/D поліморфізм гена ACE (наявність алеля D (генотипу ID+DD)) вірогідно асоціюється з підвищеним ризиком виникнення множинних лейоміоматозних вузлів у пацієнток із коморбідним перебігом інтрамуральної ЛМ та генітального ендометріозу та з підвищеним ризиком виникнення маткової кровотечі і розміром лейоміоматозного вузла в пацієнток з ізольованою інтрамуральною ЛМ. Результати логістичного регресійного аналізу засвідчують, що наявність генотипу DD гена ACE асоціюється з розвитком маткових кровотеч та виникненням множинних лейоміоматозних вузлів у пацієнток з інтрамуральною ЛМ незалежно від наявності коморбідного генітального ендометріозу.

## ASSOCIATION OF I/D POLYMORPHISM OF THE ACE GENE WITH THE PRESENCE/ABSENCE OF UTERINE BLEEDING AND THE CHARACTERISTICS OF LEIOMYOMATOUS NODES IN PATIENTS WITH A COMORBID COURSE OF UTERINE LEIOMYOMA AND GENITAL ENDOMETRIOSIS

Sofia Vovk-Shulha, Stefan Khmil

**Key words:** uterine leiomyoma, genital endometriosis, infertility, assisted reproductive technologies, ACE gene polymorphism, bleeding, leiomyomatous nodes.

*Bukovinian Medical Herald.*  
2024. V. 28, № 1 (109). P. 46-55.

**Resume.** Uterine leiomyoma (UL) is the most common benign tumor, which leads to reduced work capacity and loss of reproductive function in women of childbearing age.

**The aim of the study** – to investigate the presence of probable associations of the polymorphic variant I/D of the angiotensin-converting enzyme (ACE) gene with the presence/absence of uterine bleeding and the characteristics of leiomyomatous nodes in patients with a comorbid course of intramural UL and genital endometriosis.

**Study methods.** The molecular genetic study of the polymorphic variant I/D of the ACE gene was applied to 33 patients with a comorbid course of intramural UL and genital endometriosis and 30 patients with isolated intramural UL (at the same time, 5 patients had a medical history of cycles of controlled ovarian stimulation with the help of assisted reproductive technologies and a diagnosis of infertility) according to the standard operating procedure developed in the interdepartmental educational and research laboratory of the Ternopil State Medical University named after I.Ya. Horbachevskyi of the Ministry of Health of Ukraine.

**Study results.** In patients with isolated intramural UL, uterine bleeding probably prevails in individuals with the DD genotype of the polymorphic variant of the ACE gene relative to individuals with the ID and II genotypes ( $\chi^2=7.07$ ;  $p=0.029$ ). At the same time, the presence of the D allele increases the risk of uterine bleeding by 5.8 times. Analysis of the dominant pattern of inheritance of the ACE gene showed that carriers of the D allele (genotype ID+DD) among patients with isolated intramural UL have a 6.3-fold increased risk of uterine bleeding. Analysis of the relationship between the maximum diameter of the leiomyomatous node in patients of the studied groups and the I/D polymorphism of the ACE gene in the group with isolated intramural UL revealed that the maximum diameter of the node in carriers of the DD genotype exceeds the corresponding indicator in carriers of the II genotype by 28.89% ( $p<0.001$ ), and the maximum node diameter in ID genotype carriers exceeds the corresponding indicator in II genotype carriers by 9.43% ( $p=0.032$ ). In addition, the maximum node diameter is 14.29% greater in carriers of the D allele than the corresponding indicator in carriers of the I allele. As for the relationship between the number of leiomyomatous nodes in the patients of the studied groups and the I/D polymorphism of the ACE gene, probable differences were established only in the group with a comorbid course of intramural UL and genital endometriosis. At the same time, the individuals with a solid node predominate among carriers of the II and ID genotypes, while the individuals with multiple nodes predominate among carriers of the DD genotype; the distribution of persons with a solid node or multiple nodes is even among carriers of the D allele, and a solid node was found in 72.41% of individuals ( $p=0.045$ ) among carriers of the I allele. In addition, the presence of the D allele increases the risk of multiple nodes by 3.09 times.

**Conclusions.** It was found for the first time in the Ukrainian population, that the I/D polymorphism of the ACE gene (the presence of the D allele (genotype ID+DD)) is probably associated with an increased risk of multiple leiomyomatous nodes in patients with a comorbid course of intramural UL and genital endometriosis and with an increased risk of uterine bleeding and the size of the leiomyomatous node in patients with isolated intramural UL. The results of the logistic regression analysis show that the presence of the DD genotype of the ACE gene is associated with the development of uterine bleeding and the occurrence of multiple leiomyomatous nodes in patients with intramural UL, regardless of the presence of comorbid genital endometriosis.

## Оригінальні дослідження

**Вступ.** Лейоміома матки (ЛМ) – найпоширеніша доброякісна пухлина, котра призводить до зниження працездатності й втрати дітородної функції в жінок фертильного віку [1]. Поширеність ЛМ у репродуктивному віці становить від 25 до 70 % і збільшується з кожним роком [2, 3]. З іншого боку, фактичну поширеність даної нозології визначити досить важко, оскільки часто наявність ЛМ не супроводжується клінічними проявами, водночас приблизно у 25–50% жінок із даною патологією виникають маткові кровотечі, що призводять до розвитку анемії; хронічного тазового болю; відчуття тиску, здуття живота та порушення сечовипускання, зумовлені розміром та положенням лейоміоми, що в сукупності знижує якість життя та зумовнює великі витрати системи охорони здоров'я (від 5,9 до 34,4 млрд американських доларів) [4–7]. За даними Mathew R.P. та співавторів, ЛМ становлять приблизно 29% усіх гінекологічних госпіталізацій у жінок віком від 15 до 54 років і є причиною 40–60% усіх гістеректомій, що виконуються щорічно [8].

ЛМ також пов'язана з підвищеним ризиком непліддя та такими ускладненнями вагітності, як мимовільні викидні, неправильне положення і передлежання плода, передлежання плаценти, передчасні пологи, кесарів розтин, післяпологова кровотеча [9, 10]. За даними Nezhat С. та співавторів, пацієнти з коморбідним перебігом ЛМ та ендометріозу, як правило, відчувають сильніший тазовий біль, ніж пацієнти без ендометріозу, з аналогічним впливом на фертильність [11]. Крім того, існує безліч дискусій щодо впливу ЛМ на результати допоміжних репродуктивних технологій. Наявність лейоміоматозних вузлів знижують частоту позитивних результатів екстракорпорального запліднення і підвищують частоту мимовільних викиднів [12].

Провідну роль в етіології ЛМ відіграють гормональні порушення, доведений вплив статевих гормонів – естрогенів, прогестерону та їх рецепторів [12], проте сьогодні низка дослідників вважають, що основна роль у розвитку ЛМ належить генетичним факторам [13–15]. За даними Чубей Г.В., виникнення та ріст лейоміоматозних вузлів може бути пов'язаний із поліморфними варіантами специфічних генів, що є причинами появи та ініціаторами росту лейоміоматозних вузлів [16]. Одним із таких генетичних поліморфізмів є інсерція/делеція [I/D] гена ангіотензинперетворювального ензиму (*ACE*) [17].

**Мета дослідження** – дослідити наявність імовірних асоціацій поліморфного варіанта I/D гена *ACE* з наявністю/відсутністю маткових кровотеч та характеристиками лейоміоматозних вузлів у пацієток із коморбідним перебігом інтрамуральної ЛМ та генітального ендометріозу.

**Матеріал і методи.** Обстежено 63 пацієнтки з інтрамуральною ЛМ, які перебували на стаціонарному лікуванні у Рівненській обласній клінічній лікарні імені Ю. Семенюка Рівненської обласної ради (РОР), зокрема 33 пацієнтки з коморбідним перебігом інтрамуральної ЛМ та генітального ендометріозу та 30

пацієток з ізольованою інтрамуральною ЛМ. При цьому 5 пацієток мали в анамнезі цикли контрольованої оваріальної стимуляції за допомогою допоміжних репродуктивних технологій та встановлений діагноз непліддя. Контрольну групу становили 15 практично здорових жінок, репрезентативних за віком та соціодемографічними характеристиками.

Дослідження виконано відповідно до основних біоетичних норм Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення науково-медичних досліджень із поправками. Усіх учасників дослідження проінформували щодо мети та характеру дослідження, і вони дали добровільну інформовану згоду на участь у ньому.

Застосовували молекулярно-генетичне дослідження поліморфного варіанта I/D гена *ACE* згідно зі стандартною операційною процедурою, розробленою в міжкафедральній навчально-дослідній лабораторії ТНМУ імені І.Я. Горбачевського МОЗ України. Молекулярно-генетичну диференціацію досліджуваного варіанта гена здійснювали методом алей-специфічної полімеразної ланцюгової реакції. Зразки можуть містити 3 варіанти генотипу: інсерція (I), делеція (D), інсерція/делеція (гетерозиготний варіант) (I/D). Генотипи зразків визначали, оцінюючи молекулярну масу рестрикційних/ампліфікованих фрагментів порівняно з молекулярною масою та відповідними позитивними контрольними зразками: генотип II - 479 п.н., генотип ID - 479 та 192 п.н., генотип DD - 192 п.н. Ультразвукове дослідження (УЗД) органів малого таза проводили усім пацієнткам апаратом «Sonoscape E1».

Статистичний аналіз даних здійснено за допомогою програмного забезпечення Microsoft Excel та STSTATISTICA 7.0. Порівняння у трьох групах здійснювали з використанням наступних методик: ANOVA для кількісних показників із нормальним розподілом, критерію Краскела-Уолліса при неправильному розподілі величин та критерію  $\chi^2$  Пірсона – для якісних характеристик. Порівняння у двох групах здійснювали з використанням наступних методик: t-критерію Стьюдента для кількісних показників із нормальним розподілом, критерію Манна-Уїтні для кількісних показників із неправильним розподілом та критерію Фішера – для якісних характеристик. Взаємозв'язок між показниками вивчали за допомогою розрахунку коефіцієнта кореляції Спірмена. Для оцінки ризику розвитку події розраховували значення відношення шансів та його 95 % довірчий інтервал (ДІ).

Для визначення прогностично значущих маркерів виникнення події проводили логістичну регресію з розрахунком  $\beta$  – коефіцієнта логістичної регресії, SE – стандартної похибки; t – показника тесту Вальда; p – коефіцієнта достовірності. За рівень статистичної значущості приймали значення  $p < 0,05$ .

**Результати дослідження та їх обговорення.** Аналізуючи взаємозв'язок між наявністю/відсутністю маткових кровотеч у пацієток досліджуваних груп та

I/D поліморфізмом гена *ACE* вірогідних відмінностей у частоті розподілу як генотипів, так і алелів у групі з коморбідним перебігом інтрамуральної ЛМ та генітального ендометріозу не виявлено (табл. 1). При цьому, у пацієток з ізольованою інтрамуральною ЛМ встановлено, що маткові кровотечі вірогідно превалюють в осіб із генотипом DD (у 100 % осіб наявні маткові кровотечі) відносно осіб із генотипом ID (у 69,23 % осіб наявні маткові кровотечі) та відносно осіб із генотипом II (у 42,86 % осіб наявні маткові кровотечі), ( $\chi^2=7,07$ ;  $p=0,029$ ). Крім того, у пацієток даної групи виявлено вірогідні відмінності щодо наявності/відсутності маткових кровотеч у носіїв алеля I та D, зокрема у 87,88 % носіїв алеля D наявні маткові кровотечі, а в 44,44 % носіїв алеля I маткові кровотечі відсутні ( $p=0,008$ ).

Аналізуючи ВШ та його 95 % ДІ щодо взаємозв'язку між наявністю маткових кровотеч та алельним розподілом гена *ACE* у пацієток досліджуваних груп, вірогідні дані отримано лише в пацієток з ізольованою інтрамуральною ЛМ (табл. 2). Так, наявність алеля D у даній групі дослідження в 5,8

раза підвищує імовірність розвитку маткової кровотечі. Водночас алель I має протективний ефект.

При аналізі домінантної моделі успадкування гена *ACE* у пацієток досліджуваних груп щодо наявності/відсутності маткових кровотеч вірогідні дані отримано лише у групі з ізольованою інтрамуральною ЛМ (табл. 3). Зокрема, носії алеля D даної групи дослідження (генотипу ID+DD) мають підвищений ризик виникнення маткової кровотечі в 6,3 раза (ВШ=6,33; 95 % ДІ 1,00–40,07). Водночас генотип II володіє протективним ефектом щодо виникнення маткової кровотечі.

При аналізі рецесивної моделі успадкування гена *ACE* щодо наявності/відсутності маткових кровотеч у пацієток з ізольованою інтрамуральною ЛМ встановлено вірогідну вищу частоту реєстрації маткових кровотеч за наявності генотипу DD (у 100 % носіїв генотипу DD наявні маткові кровотечі (табл. 4). У пацієток із коморбідним перебігом інтрамуральної ЛМ та генітального ендометріозу вказаних особливостей не виявлено.

Таблиця 1

**Взаємозв'язок між матковими кровотечами та I/D поліморфізмом гена *ACE* у пацієток груп спостереження**

Показник	Відсутні маткові кровотечі		Наявні маткові кровотечі		$\chi^2$ , p	
	n	%	n	%		
Пацієтки з інтрамуральною ЛМ та генітальним ендометріозом (1)						
Генотип	II	2	40,00	3	60,00	$\chi^2=3,71$ ; $p=0,157$
	ID	4	21,05	15	78,95	
	DD	0	0	9	100,00	
Алелі	I	8	27,59	21	72,41	$p=0,111$
	D	4	10,81	33	89,19	
Пацієтки з ізольованою інтрамуральною ЛМ (2)						
Генотип	II	4	57,14	3	42,86	$\chi^2=7,07$ ; $p=0,029^*$
	ID	4	30,77	9	69,23	
	DD	0	0	10	100,00	
Алелі	I	12	44,44	15	55,56	$p=0,008^*$
	D	4	12,12	29	87,88	
Контрольна група (3)						
Генотип	II	8	100,00	0	0	–
	ID	5	100,00	0	0	
	DD	2	100,00	0	0	
Алелі	I	21	100,00	0	0	–
	D	9	100,00	0	0	

Примітка. \* – статистично значущі результати.

Таблиця 2

**Взаємозв'язок між наявністю маткових кровотеч та алелями гена *ACE* у пацієток груп спостереження**

Алель	Пацієтки з інтрамуральною ЛМ та генітальним ендометріозом		Пацієтки з ізольованою інтрамуральною ЛМ	
	ВШ	95 % ДІ	ВШ	95 % ДІ
Алель I	0,32	0,09–1,19	0,17*	0,05–0,63
Алель D	3,14	0,84–11,75	5,80*	1,59–21,11

Примітка. \* – статистично значущі результати.

## Оригінальні дослідження

Таблиця 3

**Взаємозв'язок між матковими кровотечами та поліморфізмом гена ACE у пацієток груп спостереження при аналізі домінантної моделі успадкування**

Генотипи	Відсутні маткові кровотечі	Наявні маткові кровотечі	p <sub>F</sub>	ВШ	95 % ДІ
	n (%)	n (%)			
Пацієнтки з інтрамуральною ЛМ та генітальним ендометріозом					
Генотип II	2 (40,00)	3 (60,00)	0,216	0,25	0,03–1,99
Генотип ID+DD	4 (14,29)	24 (85,71)		4,00	0,50–31,98
Пацієнтки з ізольованою інтрамуральною ЛМ					
Генотип II	4 (57,14)	3 (42,86)	0,060	0,16*	0,03–0,99
Генотип ID+DD	4 (17,39)	19 (82,61)		6,33*	1,00–40,07

Примітка. \* – статистично значущі результати.

Таблиця 4

**Взаємозв'язок між матковими кровотечами та поліморфізмом гена ACE у пацієток груп спостереження при аналізі рецесивної моделі успадкування**

Генотипи	Відсутні маткові кровотечі	Наявні маткові кровотечі	p <sub>F</sub>	ВШ	95 % ДІ
	n (%)	n (%)			
Пацієнтки з інтрамуральною ЛМ та генітальним ендометріозом					
Генотип II+ID	6 (25,00)	18 (75,00)	0,156	0,15	0,01–2,95
Генотип DD	0	9 (100,00)		6,68	0,34–131,56
Пацієнтки з ізольованою інтрамуральною ЛМ					
Генотип II+ID	8 (40,00)	12 (60,00)	0,028*	0,07	0,01–1,36
Генотип DD	0	10 (100,00)		14,28	0,73–277,76

Примітка. \* – статистично значущі результати.

Враховуючи результати логістичного регресійного аналізу, встановлено, що збільшення тривалості захворювання та наявність генотипу DD поліморфного варіанта гена ACE асоціюються з розвитком маткових кровотеч у пацієток з інтрамуральною ЛМ (табл. 5). Інші фактори, введені у регресійну модель, у тому числі й генітальний ендометріоз, не мають статистично достовірного впливу на розвиток маткових кровотеч у пацієток з інтрамуральною ЛМ.

Аналізуючи взаємозв'язок між максимальним діаметром вузла в пацієток досліджуваних груп та I/D поліморфізмом гена ACE, вірогідних відмінностей у частоті розподілу як генотипів, так і алелів у групі з коморбідним перебігом інтрамуральної ЛМ та генітального ендометріозу не виявлено (табл. 6). При цьому, у пацієток з ізольованою інтрамуральною ЛМ встановлено, що найбільший максимальний діаметр вузла був у носіїв генотипу DD, який вірогідно перевищував відповідний показник у носіїв генотипу II на 28,89 % ( $p < 0,001$ ). При цьому, у носіїв генотипу ID максимальний діаметр вузла був вірогідно більший на 9,43 % стосовно відповідного показника в носіїв генотипу II ( $p = 0,032$ ). Крім того, у пацієток даної групи виявлено вірогідні відмінності щодо максимального діаметра вузла в носіїв алеля I та D гена ACE ( $p < 0,001$ ). Так, у носіїв алеля D максимальний діаметр вузла був вірогідно більший стосовно відповідного показника у носіїв алеля I на 14,29 %.

Аналізуючи взаємозв'язок між кількістю вузлів у пацієток досліджуваних груп та I/D поліморфізмом гена ACE, встановлено вірогідні відмінності в частоті розподілу як генотипів, так і алелів лише у групі з коморбідним перебігом інтрамуральної ЛМ та

генітального ендометріозу (табл. 7). При цьому, у пацієток даної групи, носіїв генотипів II та ID, переважали солідарні вузли, тоді як у носіїв генотипу DD – множинні вузли. Крім того, у пацієток із коморбідним перебігом інтрамуральної ЛМ та генітального ендометріозу виявлено вірогідні відмінності щодо кількості вузлів у носіїв алеля I та D гена ACE ( $p = 0,045$ ). Так, серед носіїв алеля D розподіл осіб із солідарним вузлом чи множинними вузлами був практично однаковий, а серед носіїв алеля I – у 72,41 % осіб виявлено солідарний вузол.

Встановлено наявність вірогідної залежності між носійством алеля D та кількістю вузлів (наявність алеля D у 3,09 раза підвищує ризик виникнення множинних вузлів у пацієток із коморбідним перебігом інтрамуральної ЛМ та генітального ендометріозу (табл. 8). Крім того, встановлено протективні властивості алеля I щодо виникнення множинних вузлів (ВШ=0,32; 95 % ДІ (0,011–0,92)) у пацієток даної групи.

При аналізі домінантної моделі успадкування гена ACE у пацієток досліджуваних груп щодо кількості вузлів статистично значимих змін не виявлено (табл. 9). При аналізі рецесивної моделі успадкування гена ACE у пацієток досліджуваних груп щодо кількості вузлів вірогідні дані отримано лише у групі з коморбідним перебігом інтрамуральної ЛМ та генітального ендометріозу (табл. 10). Зокрема, солідарний вузол виявлено у 70,83 % носіїв алеля I (генотипу II+ID), множинні вузли виявлено у 77,78 % носіїв алеля D (генотипу DD). Крім того, встановлено Враховуючи результати логістичного регресійного аналізу, встановлено, що старший вік та наявність

генотипу DD поліморфного варіанта гена ACE фактори, уведені в регресійну модель, не мають асоціюються з виникненням множинних вузлів у статистично достовірного впливу на виникнення пацієнток з інтрамуральною ЛМ (табл. 11). Інші множинних вузлів у пацієнток з інтрамуральною ЛМ.

Таблиця 5

**Результати логістичного регресійного аналізу щодо розвитку маткових кровотеч у пацієнток з інтрамуральною ЛМ**

Фактор	$\beta$	SE	t	p
Константа	11,35	6,65	2,03	0,004*
Ендометріоз	-0,78	1,69	-0,46	0,645
Вік	-0,10	0,14	-0,68	0,502
Надмірна маса тіла / ожиріння	-1,10	1,04	-1,06	0,294
Артеріальна гіпертензія	0,32	1,17	0,27	0,787
Поліморфізм гена ACE	2,96	1,25	2,36	0,022*
Тривалість захворювання	0,78	0,38	2,05	0,046*
Множинні вузли	-3,59	1,99	-1,80	0,078
Гінекологічні захворювання в анамнезі	-0,35	0,55	-0,63	0,525
Попередні гінекологічні операції	-2,49	1,40	-1,78	0,083
Менопауза	-1,88	2,75	-0,68	0,497
Кількість вагітностей	-3,78	2,09	-1,81	0,075
Спадковий анамнез	-3,58	2,59	-1,37	0,174

Примітка 1.  $\beta$  – коефіцієнт логістичної регресії, SE – стандартна похибка; t – показник тесту Вальда; p – коефіцієнт достовірності.  
Примітка 2. \* – статистично значущий результат.

Таблиця 6

**Взаємозв'язок між максимальним діаметром вузла та поліморфізмом гена ACE у пацієнток груп спостереження**

Показник	Максимальний діаметр вузла	p
Пацієнтки з інтрамуральною ЛМ та генітальним ендометріозом		
Генотип	II	4,4 (4,3; 4,5)
	ID	4,1 (3,8; 5,1)
	DD	5,0 (3,6; 5,4)
Алелі	I	4,3 (4,0; 4,9)
	D	4,2 (3,7; 5,1)
Пацієнтки з ізольованою інтрамуральною ЛМ		
Генотип	II	4,5 (3,4; 4,8)
	ID	5,3 (5,1; 5,5)
	DD	5,8 (5,6; 5,9)
Алелі	I	4,9 (4,5; 5,3)
	D	5,6 (5,3; 5,8)

Примітка. \* – статистично значущі результати.

Таблиця 7

**Взаємозв'язок між кількістю вузлів та поліморфізмом гена ACE у пацієнток груп спостереження**

Показник	Солідарний вузол		Множинні вузли		$\chi^2$ , p	
	n	%	n	%		
Пацієнтки з інтрамуральною ЛМ та генітальним ендометріозом (1)						
Генотип	II	4	80,00	1	20,00	$\chi^2=6,55$ ; p=0,038*
	ID	13	68,42	6	31,58	
	DD	2	22,22	7	77,78	
Алелі	I	21	72,41	8	27,59	p=0,045*
	D	17	45,95	20	54,05	
Пацієнтки з ізольованою інтрамуральною ЛМ (2)						
Генотип	II	3	42,86	4	57,14	$\chi^2=4,53$ ; p=0,104
	ID	1	7,69	12	92,31	
	DD	1	10,00	9	90,00	
Алелі	I	7	25,93	20	74,07	p=0,097
	D	3	9,09	30	90,91	

Примітка. \* – статистично значущі результати.

## Оригінальні дослідження

Таблиця 8

**Взаємозв'язок між наявністю множинних вузлів та алелями гена ACE у пацієнток груп спостереження**

Алелі	Пацієнтки з інтрамуральною ЛМ та генітальним ендометріозом		Пацієнтки з ізольованою інтрамуральною ЛМ	
	ВШ	95 % ДІ	ВШ	95 % ДІ
Алель I	0,32*	0,11–0,92	0,29	0,07–1,24
Алель D	3,09*	1,09–8,74	3,50	0,81–15,16

Примітка. \* – статистично значущі результати.

Таблиця 9

**Взаємозв'язок між кількістю вузлів та поліморфізмом гена ACE у пацієнток груп спостереження при аналізі домінантної моделі успадкування**

Генотипи	Солідарний вузол	Множинні вузли	p <sub>F</sub>	ВШ	95 % ДІ
	n (%)	n (%)			
Пацієнтки з інтрамуральною ЛМ та генітальним ендометріозом					
Генотип II	4 (80,00)	1 (20,00)	0,366	0,29	0,03–2,92
Генотип ID+DD	15 (53,57)	13 (46,43)		3,47	0,34–35,06
Пацієнтки з ізольованою інтрамуральною ЛМ					
Генотип II	3 (42,86)	4 (57,14)	0,068	0,13	0,02–1,02
Генотип ID+DD	2 (8,70)	21 (91,30)		7,88	0,98–63,31

Таблиця 10

**Взаємозв'язок між кількістю вузлів та поліморфізмом гена ACE у пацієнток груп спостереження при аналізі рецесивної моделі успадкування**

Генотипи	Солідарний вузол	Множинні вузли	p <sub>F</sub>	ВШ	95 % ДІ
	n (%)	n (%)			
Пацієнтки з інтрамуральною ЛМ та генітальним ендометріозом					
Генотип II+ID	17 (70,83)	7 (29,17)	0,019*	0,12*	0,02–0,71
Генотип DD	2 (22,22)	7 (77,78)		8,50*	1,40–51,48
Пацієнтки з ізольованою інтрамуральною ЛМ					
Генотип II+ID	4 (20,00)	16 (80,00)	0,640	0,44	0,04–4,61
Генотип DD	1 (10,00)	9 (90,00)		2,25	0,22–23,32

Примітка. \* – статистично значущі результати.

Таблиця 11

**Результати логістичного регресійного аналізу щодо виникнення множинних вузлів у пацієнток з інтрамуральною ЛМ**

Фактор	$\beta$	SE	t	p
Константа	-14,85	6,22	-2,39	0,021*
Генітальний ендометріоз	-1,40	1,12	-1,25	0,216
Вік	0,31	0,14	2,24	0,030*
Надмірна маса тіла / ожиріння	-1,16	1,78	-0,96	0,343
Артеріальна гіпертензія	-1,59	1,14	-1,39	0,170
Поліморфізм гена ACE	2,55	0,99	2,56	0,013*
Тривалість захворювання	0,37	0,29	1,30	0,200
Гінекологічні захворювання в анамнезі	-0,22	0,36	-0,61	0,545
Попередні гінекологічні операції	-0,47	0,89	-0,53	0,600
Менопауза	-4,33	2,26	-1,92	0,061
Кількість вагітностей	-0,43	0,58	-0,75	0,459
Спадковий анамнез	-2,16	1,44	-1,50	0,139

Примітка 1.  $\beta$  – коефіцієнт логістичної регресії, SE – стандартна похибка; t – показник тесту Вальда; p – коефіцієнт достовірності.  
Примітка 2. \* – статистично значущий результат.

наявність вірогідної залежності між носійством генотипу DD та кількістю вузлів (наявність генотипу DD у 8,5 раз (ВШ=8,50; 95 % ДІ (1,40–51,48) підвищує ризик виникнення множинних вузлів). Крім того, встановлено протективні властивості алеля I (генотипу II+ID) щодо виникнення множинних вузлів (ВШ=0,12; 95 % ДІ (0,02–0,71)).

Hsieh Y.Y. та співавтори встановили, що генотипи, пов'язані з ACE I (I/I та I/D), асоціювалися зі схильністю до виникнення генітального ендометріозу та ЛМ на Тайвані [18]. Дослідники мали на меті встановити чи можна використовувати поліморфізм гена ACE I/D як предиктор схильності до розвитку генітального ендометріозу та ЛМ. У дослідження

ввійшли 125 жінок із генітальним ендометріозом (1-ша група), 120 жінок із ЛМ (2-га група) та 128 жінок контрольної групи (3-тя група). Пропорції гомозигот АСЕ\*І/гетерозигот/гомозигот D становили: (1-ша група) - 50.4/24/25.6%; (2-га група) - 25/23.33/51.67%; (3-тя група) - 10.2/29.7/60.1%. Пропорції алелів І/D у кожній групі становили: (1-ша група) - 62.4/37.6%; (2-га група) - 36.7/63.3%; (3-тя група) - 25/75%. Дослідники дійшли висновку, що поліморфізм гена АСЕ\*І/D пов'язаний із схильністю як до генітального ендометріозу, так і до ЛМ. При цьому, генотипи та алелі, пов'язані з АСЕ\*І, тісно корелювали з виникненням генітального ендометріозу та помірно корелювали з виникненням ЛМ.

Kowalczyńska L.J. та співавтори проаналізували частоту поліморфізмів гена АСЕ (І/D) та гена рецептора ангіотензину II типу I ( $AT_1R$ ) A1166C у жінок з ендометріозом та визначила кореляції між досліджуваними генотипами і тяжкістю захворювання [19]. У дослідженні взяли участь 241 жінка з ендометріозом та 127 жінок контрольної групи. Дослідники не виявили достовірних відмінностей між основною та контрольною групами, а також між ступенями тяжкості захворювання по поліморфізмах І/D АСЕ та A1166C  $AT_1R$ .

На противагу цьому Goma S.H. та співавтори продемонстрували наявність вірогідної асоціації поліморфізму A1166C в гені  $AT_1R$  у осіб із ЛМ [20]. Дослідження проведено на 124 єгипетських жінках, розподілених на 70 пацієток із діагнозом ЛМ та 54 контрольних жінок. У пацієток із ЛМ спостерігалася більш висока частота генотипу СС відносно контрольної групи (8,6% проти 0%), вища частота генотипу АС відносно контрольної групи (35,7% проти 25,9%) та нижча частота генотипу АА відносно контрольної групи (55,7% проти 74,1%). Водночас дослідники не виявили зв'язку поліморфізму І/D гена АСЕ з лейоміомою матки. Подібним чином, Gultekin G.I. та співавтори не встановили зв'язку між частотою алельного розподілу поліморфізму І/D гена АСЕ та ЛМ серед жінок Туреччини ( $\chi^2=0,623$ ;  $p=0,430$  для І алеля,  $\chi^2=0,995$ ;  $p=0,339$  для D алеля) [21]. Крім того,

дослідники не встановили статистично значимих асоціацій між поліморфізмом І/D гена АСЕ та кількістю лейоміоматозних вузлів та їх розміром ( $\chi^2=1,760$ ;  $p=0,415$  для розміру лейоміоматозних вузлів,  $\chi^2=0,342$ ;  $p=0,843$  для кількості лейоміоматозних вузлів). Є дані, що DD генотип і D алель І/D-поліморфізму гена АСЕ трапляються частіше в пацієток з ендометріозом, які мають виражений больовий синдром [22]. У дослідженні взяли участь 121 жінка з ендометріозом та 122 жінки контрольної групи. У пацієток з ендометріозом виявлено наступний розподіл генотипів І/D-поліморфізму гена АСЕ: II – 25,62%, ID – 47,93%, DD – 26,45%, тоді як у контрольній групі: II – 35,25%, ID – 41,80%, DD – 22,95%. Порівняння частоти досліджуваних генотипів та алелів між групою дослідження та контролем не виявило статистично значущих відмінностей ( $p>0,05$ ). Крім того, не було виявлено вірогідної асоціації між поліморфним варіантом І/D гена АСЕ та стадією захворювання і кількістю ендометріозних вогнищ. Водночас дослідники встановили, що частота генотипу II була 17,07%, ID – 46,34% та DD – 36,59% у жінок з ендометріозом зі скаргами на біль. У групі жінок із ендометріозом, які не скаржилися на біль, частота досліджуваних генотипів (II, ID, DD) становила відповідно 26,53 %, 59,18 % та 14,29 %.

**Висновки.** Вперше в українській популяції виявлено, що І/D поліморфізм гена АСЕ (наявність алеля D (генотипу ID+DD)) вірогідно асоціюється з підвищеним ризиком виникнення множинних лейоміоматозних вузлів у пацієток із коморбідним перебігом інтрамуральної ЛМ та генітального ендометріозу та з підвищеним ризиком виникнення маткових кровотеч і розміром лейоміоматозного вузла в пацієток з ізольованою інтрамуральною ЛМ. Результати логістичного регресійного аналізу засвідчують, що наявність генотипу DD гена АСЕ асоціюється з розвитком маткових кровотеч та виникненням множинних лейоміоматозних вузлів у пацієток з інтрамуральною ЛМ незалежно від наявності коморбідного генітального ендометріозу.

#### Список літератури

1. Бойчук О.Г. Лейоміома матки – етіологія, патогенез. Лікування в репродуктивному періоді життя жінки (огляд літератури). Art of Medicine. 2020;2:126-30.
2. Pavone D, Clemenza S, Sorbi F, Fambrini M, Petraglia F. Epidemiology and Risk Factors of Uterine Fibroids. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2018;46:3-11.
3. Yang Q, Ciebiera M, Bariani MV, Ali M, Elkafas H, Boyer TG, et al. Comprehensive Review of Uterine Fibroids: Developmental Origin, Pathogenesis, and Treatment. Endocr Rev. 2022;43(4):678-719.
4. Neumann B, Singh B, Brennan J, Blanck J, Segars J. The impact of Fibroid Treatments on Quality of Life and Mental Health: A Systematic Review. Fertil Steril. 2024;121(3):400-25.
5. Keizer AL, Semmler A, Kok HS, van Kesteren PJM, Huirne JAF, Hehenkamp WJK. Modifiable prognostic factors in uterine fibroid development: a systematic review of literature. J Obstet Gynaecol. 2024;44(1):2288225.
6. Katon JG, Plowden TC, Marsh EE. Racial disparities in uterine fibroids and endometriosis: a systematic review and application of social, structural, and political context. Fertil Steril. 2023;119(3):355-63.
7. Iizuka T, Yin P, Zuberi A, Kujawa S, Coon JS 5th, Björvang RD, et al. Mono-(2-ethyl-5-hydroxyhexyl) phthalate promotes uterine leiomyoma cell survival through tryptophan-kynurenine-AHR pathway activation. Proc Natl Acad Sci U S A. 2022;119(47):e2208886119.
8. Mathew RP, Francis S, Jayaram V, Anvarsadath S. Uterine leiomyomas revisited with review of literature. Abdom Radiol (NY). 2021;46(10):4908-26.
9. Coutinho LM, Assis WA, Spagnuolo-Suozza A, Reis FM. Uterine Fibroids and pregnancy: how do they affect each other? Reprod



## Оригінальні дослідження

Sci. 2022;29(8):2145-51.

10. Шевчук ОВ, Дубчак АС, Корнацька АГ. Вплив лейоміоми матки на ускладнення першого триместру вагітності. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2022;2:32-7.

11. Nezhat C, Li A, Abed S, Balassiano E, Soliemannjad R, Nezhat A, et al. Strong association between endometriosis and symptomatic leiomyomas. JSLs. 2016;20(3):e2016.00053.

12. Хміль СВ, Корда ІВ, Дроздовська МС, Хміль МС, Чудійович НЯ. Лейоміома матки і безпліддя (огляд літератури). Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. 2017;4:97-103.

13. Qu Y, Chen L, Guo S, Liu Y, Wu H. Genetic liability to multiple factors and uterine leiomyoma risk: a Mendelian randomization study. Front Endocrinol (Lausanne). 2023;14:1133260.

14. Khan NH, McNally R, Kim JJ, Wei JJ. Racial Disparity in Uterine Leiomyoma: New Insights of Genetic and Environmental Burden in Myometrial Cells. Molecular Human Reproduction. 2024;30(3):gaae004.

15. Tai AS, Lin RT, Lin YC, Wang CH, Lin SH, Imoto S. Genome-wide causal mediation analysis identifies genetic loci associated with uterine fibroids mediated by age at menarche. Hum Reprod. 2022;37(9):2197-212.

16. Чубей ГВ. Актуальні питання етіології та патогенезу лейоміоми матки у жінок репродуктивного віку. Здоров'я жінки. 2015;10:10-15.

17. Kirschen GW, Yanek L, Borahay M. Relationship Among Surgical Fibroid Removal, Blood Pressure, and Biomarkers of Renin-Angiotensin-Aldosterone System Activation. Reprod Sci. 2023;30(9):2736-42.

18. Hsieh YY, Lee CC, Chang CC, Wang YK, Yeh LS, Lin CS. Angiotensin I-converting enzyme insertion-related genotypes and allele are associated with higher susceptibility of endometriosis and leiomyoma. Mol Reprod Dev. 2007;74(7):808-14.

19. Kowalczyńska LJ, Ferenc T, Wojciechowski M, Mordalska A, Pogoda K, Malinowski A. Endometriosis and RAS system gene polymorphisms: the association of ACE A2350G polymorphism with endometriosis in Polish individuals. DNA Cell Biol. 2014;33(5):328-35.

20. Gomaa SH, Zaki AM, El-Attar EA, Mokhtar MM, Swelem MS. Polymorphisms of Renin Angiotensin system genes in uterine leiomyomas among Egyptian females. J Clin Gynecol Obstet. 2015;4(1):170-6.

21. Gultekin GI, Yilmaz SG, Kahraman OT, Atasoy H, Dalan AB, Attar R, et al. Lack of influence of the ACE1 gene I/D polymorphism on the formation and growth of benign uterine leiomyoma in Turkish patients. Asian Pac J Cancer Prev. 2015;16(3):1123-7.

22. Kowalczyńska LJ, Ferenc T, Wojciechowski M, Mordalska A, Pogoda K, Malinowski A. ACE I/D polymorphism in Polish patients with endometriosis. Ginekol Pol. 2011;82(2):102-7.

## Reference

1. Boichuk OH. Leiomioma matky – etiologia, patogeneza. Likuvannya v reproduktyvnomu periodi zhytti zhinky (ohliad literatury) [Leiomyoma of the uterus - etiology, pathogenesis. Treatment in the reproductive period of a woman's life (literature review)]. Art of Medicine. 2020;2:126-30. (in Ukrainian).

2. Pavone D, Clemenza S, Sorbi F, Fambrini M, Petraglia F. Epidemiology and Risk Factors of Uterine Fibroids. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2018;46:3-11. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2017.09.004.

3. Yang Q, Ciebiera M, Bariani MV, Ali M, Elkafas H, Boyer TG, et al. Comprehensive Review of Uterine Fibroids: Developmental Origin, Pathogenesis, and Treatment. Endocr Rev. 2022;43(4):678-719. DOI: 10.1210/endo/bnab039.

4. Neumann B, Singh B, Brennan J, Blanck J, Segars J. The impact of Fibroid Treatments on Quality of Life and Mental Health: A Systematic Review. Fertil Steril. 2024;121(3):400-25. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2024.01.021.

5. Keizer AL, Semmler A, Kok HS, van Kesteren PJM, Huirne JAF, Hehenkamp WJK. Modifiable prognostic factors in uterine fibroid development: a systematic review of literature. Journal Obstetrics and Gynaecology. 2024;44(1):2288225. DOI: 10.1080/01443615.2023.2288225.

6. Katon JG, Plowden TC, Marsh EE. Racial disparities in uterine fibroids and endometriosis: a systematic review and application of social, structural, and political context. Fertil Steril. 2023;119(3):355-63. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2023.01.022.

7. Iizuka T, Yin P, Zuberi A, Kujawa S, Coon JS 5th, Björvang RD, et al. Mono-(2-ethyl-5-hydroxyhexyl) phthalate promotes uterine leiomyoma cell survival through tryptophan-kynurenine-AHR pathway activation. Proc Natl Acad Sci U S A. 2022;119(47):e2208886119. DOI: 10.1073/pnas.2208886119.

8. Mathew RP, Francis S, Jayaram V, Anvarsadath S. Uterine leiomyomas revisited with review of literature. Abdom Radiol (NY). 2021;46(10):4908-26. DOI: 10.1007/s00261-021-03126-4.

9. Coutinho LM, Assis WA, Spagnuolo-Suoza A, Reis FM. Uterine Fibroids and pregnancy: how do they affect each other? Reprod Sci. 2022;29(8):2145-51. DOI: 10.1007/s43032-021-00656-6.

10. Shevchuk OV, Dubchak AE, Kornats'ka AH. Vplyv leiomiomy matky na uskladnennia pershoho trymestru vahitnosti [The influence of uterine leiomyoma on complications of the first trimester of pregnancy]. Aktual'ni pytannia pediatrii, akusherstva ta hinekolohii. 2022;2:32-7. (in Ukrainian).

11. Nezhat C, Li A, Abed S, Balassiano E, Soliemannjad R, Nezhat A, et al. Strong association between endometriosis and symptomatic leiomyomas. JSLs. 2016;20:e2016.

12. Khmil' SV, Korda IV, Drozdovs'ka MS, Khmil' MS, Chudiiiovych NIa. Leiomioma matky i bezpliddia (ohliad literatury) [Uterine leiomyoma and infertility (literature review)]. Visnyk sotsial'noi hihieny ta orhanizatsii okhorony zdorov'ia Ukrainy. 2017;4:97-103. (in Ukrainian).

13. Qu Y, Chen L, Guo S, Liu Y, Wu H. Genetic liability to multiple factors and uterine leiomyoma risk: a Mendelian randomization study. Front Endocrinol (Lausanne). 2023;14:1133260. DOI: 10.3389/fendo.2023.1133260.

14. Khan NH, McNally R, Kim JJ, Wei JJ. Racial Disparity in Uterine Leiomyoma: New Insights of Genetic and Environmental Burden in Myometrial Cells. Molecular Human Reproduction. 2024;30(3):gaae004.

15. Tai AS, Lin RT, Lin YC, Wang CH, Lin SH, Imoto S. Genome-wide causal mediation analysis identifies genetic loci associated with uterine fibroids mediated by age at menarche. Hum Reprod. 2022;37(9):2197-212. DOI: 10.1093/humrep/deac136.

16. Chubei HV. Aktual'ni pytannia etiologii ta patogenezu leiomiomy matky u zhinkov reproduktyvnoho viku [Current issues of

etiology and pathogenesis of uterine leiomyoma in women of reproductive age]. *Zdorov'ia zhinky*. 2015;10:10-5. (in Ukrainian).

17. Kirschen GW, Yanek L, Borahay M. Relationship Among Surgical Fibroid Removal, Blood Pressure, and Biomarkers of Renin-Angiotensin-Aldosterone System Activation. *Reprod Sci*. 2023;30(9):2736-42. DOI: 10.1007/s43032-023-01215-x.

18. Hsieh YY, Lee CC, Chang CC, Wang YK, Yeh LS, Lin CS. Angiotensin I-converting enzyme insertion-related genotypes and allele are associated with higher susceptibility of endometriosis and leiomyoma. *Mol Reprod Dev*. 2007;74(7):808-14. DOI: 10.1002/mrd.20474.

19. Kowalczyńska LJ, Ferenc T, Wojciechowski M, Mordalska A, Pogoda K, Malinowski A. Endometriosis and RAS system gene polymorphisms: the association of ACE A2350G polymorphism with endometriosis in Polish individuals. *DNA Cell Biol*. 2014;33(5):328-35. DOI: 10.1089/dna.2013.2255.

20. Gomaa SH, Zaki AM, El-Attar EA, Mokhtar MM, Swelem MS. Polymorphisms of Renin Angiotensin system genes in uterine leiomyomas among Egyptian females. *J Clin Gynecol Obstet*. 2015;4(1):170-6.

21. Gultekin GI, Yilmaz SG, Kahraman OT, Atasoy H, Dalan AB, Attar R, et al. Lack of influence of the ACE1 gene I/D polymorphism on the formation and growth of benign uterine leiomyoma in Turkish patients. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16(3):1123-7. DOI: 10.7314/apjcp.2015.16.3.1123.

22. Kowalczyńska LJ, Ferenc T, Wojciechowski M, Mordalska A, Pogoda K, Malinowski A. ACE I/D polymorphism in Polish patients with endometriosis. *Ginekol Pol*. 2011;82(2):102-7.

### **Відомості про авторів**

**Вовк-Шульга Софія Олегівна** – лікар акушер-гінеколог, аспірант Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського, кафедра акушерства і гінекології 1, Рівненська обласна лікарня ім. Ю. Семенюка РОР.

**Хміль Стефан Володимирович** – д-р мед. наук, професор, проф. кафедри акушерства і гінекології 1 Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського, заслужений діяч науки і техніки України.

### **Information about the authors**

**Sofiya Shulha-Vovk** – obstetrician-gynecologist, postgraduate student of the Department of Obstetrics and Gynecology №1, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Rivne Regional Clinical Hospital named after Yu. Semeniuk.

**Stefan Khmil** – PhD, MD, Professor, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology №1, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Honored Worker of Science and Technology of Ukraine. +380679653832

*Надійшла до редакції 11.01.24*  
*Рецензент – проф. Каліновська І.В.*  
*© С.О. Вовк-Шульга, С.В. Хміль, 2024*